



## Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

### Samodzielna Pracownia Biofarmacji

ul. Mickiewicza 2C  
15-222 Białystok

tel. 085 748 56 07

e-mail: [chabewa@poczta.onet.pl](mailto:chabewa@poczta.onet.pl)

Kierownik: *prof. dr hab. n. farm. Ewa Chabielska*

#### OCENA

całokształtu dorobku naukowego, monotematycznego cyklu prac stanowiącego podstawę habilitacji pt.: „*Profile aktywacji i reaktywność płytek krwi oraz ich wrażliwość na działanie związków o aktywności przeciwplatek w wybranych układach modelowych i stanach klinicznych*” oraz działalności dydaktyczno-organizacyjnej dr n. med. Marcina Różalskiego, adiunkta w Zakładzie Zaburzeń Krzepnięcia Krwi Katedry Nauk Biomedycznych Wydziału Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

W związku z powołaniem przez Centralną Komisję do Spraw Stopni i Tytułów, na podstawie art. 18 ust. 5 ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2003r., nr 65, poz. 595, Dz. U. z 2005r., nr 164, poz. 1365, Dz. U. z 2001r., nr 84, poz. 455) oraz pismem Dziekana Wydziału Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Łodzi przedstawiam ocenę całokształtu dorobku naukowego oraz cyklu prac stanowiących podstawę habilitacji, jak również osiągnięć dydaktyczno-organizacyjnych dr n. med. Marcina Różalskiego ubiegającego się o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych w dyscyplinie biologia medyczna.

#### I. Dane osobowe oraz rozwój naukowy i zawodowy

Dr n. med. Marcin Różalski jest absolwentem kierunku biologia (specjalność biologia molekularna) na Wydziale Biologii i Nauk o Ziemi Uniwersytetu Łódzkiego. Studia ukończył w 1995 roku i w tym samym roku rozpoczął pracę jako młodszy asystent w Pracowni Biologii Molekularnej w Państwowym Szpitalu Klinicznym w Łodzi. Od 1996 roku przez dwa kolejne lata pracował na stanowisku starszego referenta inżynierijno-technicznego w Pracowni Biologii Molekularnej II Kliniki Chorób Dzieci Instytutu Pediatrii Akademii Medycznej w Łodzi (obecnie Uniwersytet Medyczny). Od 2002 roku rozpoczął pracę w Samodzielnej Pracowni Zaburzeń Krzepnięcia Krwi (obecnie Zakładzie Zaburzeń Krzepnięcia Krwi Katedry Nauk Biomedycznych) Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Od roku 2004 do chwili obecnej jest zatrudniony na stanowisku adiunkta. Stopień naukowy doktora nauk medycznych w zakresie biologii medycznej uzyskał w 2001 roku na podstawie rozprawy doktorskiej pt. „*Znaczenie polimorfizmu PIA1/A2 glikoproteiny GPIIb w odpowiedzi płytek na działanie czynników aktywujących oraz antagonistów receptora dla fibrynogenu oraz w kształtowaniu reaktywności płytek w wybranych stanach klinicznych*” wykonanej pod kierunkiem prof. dr hab. Cezarego Watały.

Przebieg pracy zawodowej Habilitanta wskazuje, że mamy do czynienia z osobą o bardzo sprecyzowanych zainteresowaniach naukowych, co dla kandydata do samodzielnej pracy naukowej w dziedzinie nauk medycznych stanowi dobrą rekomendację.

#### II. Ocena dorobku naukowego

Zgodnie z analizą bibliometryczną wykonaną przez Bibliotekę Uniwersytetu Medycznego w Łodzi całkowity dorobek naukowy dr n. med. Marcina Różalskiego obejmuje 39 prac w tym 26 opublikowanych w czasopiśmie z *Impact Factor*. Dr n. med. Marcin Różalski jest również współautorem rozdziału w książce pt. *Obesity and related comorbidities*. Habilitant jest

autorem/współautorem 73 komunikatów zjazdowych, w tym 41 na zjazdach międzynarodowych i 32 na zjazdach krajowych. Łączna punktacja prac, w których Habilitant opublikował wyniki swoich badań, wynosi 506 wg MNiSW, a IF 58,431. Punktacja prac wchodzących w skład przedstawionego do oceny osiągnięcia naukowego wynosi 124 punkty MNiSW, a IF 14,027. Łączna liczba cytowań prac wg ISI *Web of Science Score Collection* wynosi 511 i 503 cytowań wg bazy *Scopus*, zaś *Indeks Hirscha* wg obu baz wynosi 11. Stwierdzam, że sumaryczny dorobek naukowy jest wysoki i wskazuje na systematyczny i dynamiczny rozwój naukowy Habilitanta. Pod względem formalnym Pan dr n. med. Marcin Różalski spełnia wymagania obowiązującej w tym względzie ustawy o tytułach i stopniach naukowych

## **Ila. Ocena dorobku naukowego przed habilitacją**

Dr n.med. Marcin Różalski w swoim autoreferacie przedstawia opis dorobku naukowego bardzo zdawkowo (niepełne dwie strony maszynopisu). Choć właściwa ustawa i najnowsze rozporządzenie do niej z dnia 30.10.2015 nie określają ściśle formy opisu dorobku naukowego, jest przyjętą tradycją akademicką, przedstawianie rezultatów wieloletnich badań w formie, co najmniej, kilkustronicowego opisu. Umożliwia to Recenzentowi ocenę umiejętności syntetycznej analizy i interpretacji osiągnięć naukowych i planów badawczych Kandydata.

Przechodząc do analizy osiągnięć dr n med. Marcina Różalskiego można wskazać kilka głównych kierunków badań. Pierwszy dotyczył genetycznych uwarunkowań chorób autoimmunizacyjnych. W populacji dzieci badano polimorfizm genu CTLA-4, jednego z kilkunastu genów, których produkty ekspresji mogą odpowiadać za podatność organizmu na rozwój między innymi cukrzycy insulinozależnej czy celiakii. Otrzymane wyniki mają istotne znaczenie referencyjne w badaniach związku tego genu z etiopatogenezą chorób o podłożu immunologicznym. W dalszych badaniach nie wykluczono jednoznacznie udziału genu CTLA-4 w etiopatogenezie cukrzycy typu 1 w populacji polskiej.

W kolejnych badaniach, obejmujących dzieci chore oraz ich rodziny, potwierdzono udział polimorfizmu DQB1<sup>57</sup> w etiopatogenezie cukrzycy typu 1. Wiadomym jest, że region HLA oraz region genu insuliny są miejscami w genomie ludzkim najsilniej związanymi z cukrzycą typu 1, ze szczególnym wskazaniem na związek dwóch wysoce polimorficznych genów regionu HLA DQ (DQA1 i DQB1). Stwierdzono też, że wyniki analizy kodonów (DQA1<sup>52</sup> i DQB1<sup>57</sup>) uzyskane dla populacji polskiej są zbieżne z wynikami dla innych populacji kaukaskich. Kontynuując charakterystykę tej grupy pacjentów stwierdzono, że zmieniona funkcja i odpowiedź płytek w cukrzycy insulinozależnej może być związana z czynnikami genetycznymi, innymi jednak niż HLA DQA1<sup>52</sup> i HLA DQB1<sup>57</sup>.

Kolejne zagadnienie badawcze dotyczyło badań nad polimorfizmami genetycznymi i mutacjami genów kodujących białka biorące udział w procesie hemostazy, a które mogą być przyczyną podwyższonej gotowości prozakrzepowej. Habilitant wykazał między innymi, że nasilona generacja trombiny obserwowana w cukrzycy typu 2 nie ma związku z polimorfizm <sup>20210</sup>G/A regionu 3' nie ulegającego translacji w genie protrombiny u tych pacjentów.

W ramach realizacji grantu promotorskiego dr n. med. Marcin Różalski analizował zależności między polimorfizmem PIA1/A2 glikoproteiny GPIIIa a reaktywnością płytek krwi i ich odpowiedzią na działanie antagonistów receptora fibrynogenowego GPIIb/IIIa. Wykazał, że należący do różnych grup antagoniści GPIIb/IIIa skuteczniej hamują agregację płytek w grupie homozygot PIA1/A2 w porównaniu do grupy nosicieli allelu PIA2. Wykazał również, że nosiciele allelu PIA2 prezentują podwyższoną reaktywność płytek w okresie okołozabiegowym u pacjentów poddanych zabiegowi wszczepienia pomostów aortalno-wieńcowych oraz że polimorfizm PIA1/A2 nie jest czynnikiem ryzyka zawału w grupie pacjentów z chorobą niedokrwienną serca.

Po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych Pan Marcin Różalski kontynuował badania nad potencjalnymi genetycznymi uwarunkowaniami zaburzeń funkcjonowania układu hemostazy, które istotnie rozszerzyły rozpoczęte w ramach grantu doktorskiego prace badawcze. Ich wyniki wskazują, iż zmienność stopnia hamowania agregacji płytek przez różnych antagonistów kompleksu GPIIb/IIIa w populacji generalnej mogłaby wynikać z występowania różnych wariantów układu PIA1/A2. Może to stwarzać określone implikacje w dawkowaniu antagonistów receptora dla fibrynogenu.

W tych badaniach wykazano również, że nasilenie miażdżycy nie było związane z występowaniem polimorfizmu PIA1/A2. Kontynuując badania pacjentów po zabiegu wszczepienia pomostów aortalno-wieńcowych (CABG) zauważono, że występowanie polimorfizmu GPIa<sup>807</sup>C/T i GPIIIaPIA1/A2, wyrażone zwiększoną aktywnością płytek, może być u nich ważnym predykatorem powikłań naczyniowych.

Kolejne kierunki badań dr n. med. Marcina Różalskiego dotyczyły molekularnych i terapeutycznych aspektów wybranych antagonistów receptorów płytkowych, funkcji biologicznych płytek krwi, zmian odpowiedzi płytek w wybranych stanach klinicznych oraz specjalistycznych metod badania czynności płytek. Wymiernymi efektami tych badań było między innymi wykazanie przez Habilitanta, iż GR144053F, nowy niepeptydowy antagonist receptoru fibrynogenowego, hamuje zarówno wiązanie fibrynogenu z receptorem jak i proces degranulacji ludzkich płytek oraz osłabia działanie antagonisty czynnika von Willebranda. Stwierdził również przeciwbakteryjne, synergistyczne z wybranymi antybiotykami, działanie płytek i ich lizatów w kierunku *S. aureus*. Duże znaczenie kliniczne mają badania, w których uczestniczył Habilitant, a w których wykazano, zwiększoną aktywację i reaktywności płytek krwi u dzieci z siniczą wrodzoną wadą serca. Z punktu widzenia prawidłowej diagnostyki funkcji płytek krwi interesujące jest wykazanie, że podstawowymi determinantami czasu okluzji mierzonego w aparacie PFA-100 są aktywacja receptora GPIIb/IIIa i zależna od czynnika vWF aktywacja GPIb i /lub GPIIb/IIIa.

Kolejne badania, w których aktywnie uczestniczył Habilitant wiązały się z molekularnymi mechanizmami zróżnicowanej oporności oraz wrażliwości płytek krwi na kwas acetylosalicylowy (ASA) oraz poszukiwaniem wiarygodnego testu do monitorowania działania tego leku. Cykl badań przeprowadzono w populacji pacjentów z cukrzycą 2 typu i zdrowych ochotników oraz modelu zwierzęcym. Uzyskane wyniki dowodzą, że zmniejszona na działanie ASA odpowiedź płytek występuje częściej u pacjentów z cukrzycą typu 2, co ma między innymi związek ze słabą kontrolą glikemii i glikacją białek płytkowych. Zauważony w badaniu związek między wysokim stężeniem hemoglobiny glikowanej, niższym stężeniem frakcji HDL i wyższym cholesterolem całkowitego, sugeruje konieczność modyfikacji wyżej wymienionych czynników, w celu przywrócenia oczekiwanej odpowiedzi płytek krwi na działanie ASA i/lub zmiany dawkowania leku u pacjentów tej grupy. Badano też znaczenie procesu zapalnego w odpowiedzi płytek stwierdzając, iż białko C nasila wpływ ASA na płytki krwi. Dowiedziono przydatności systemu PFA-100 w klasyfikacji leczonych ASA pacjentów, jako „*poor and good responders*”.

Habilitant brał także udział w badaniach oceniających przeciwplateletowe właściwości związków pochodzenia naturalnego w tym ekstraktu z szyszek chmielu (*Humulus lupulus L*), ekstraktu łupiny orzecha włoskiego (*Juglans regia*) i kwiatów arniki (*Arnica montana*) oraz fitoestrogenu ferutyniny. Badania te mogą przyczynić się do szerszego wykorzystywania polifenoli i innych związków roślinnych w modulowaniu funkcji płytek krwi w stanach ich zwiększonej aktywacji.

Podsumowując, dorobek naukowy dr n. med. Marcina Różalskiego stanowi istotną wartość w obszarze nauk medycznych. Należy również podkreślić kliniczne możliwości wykorzystania uzyskanych wyników w kontekście diagnostycznym, prognostycznym i terapeutycznym w odniesieniu do chorób układu sercowo-naczyniowego i chorób metabolicznych.

#### **IIb. Ocena dorobku naukowego stanowiącego szczególne osiągnięcie naukowe**

Szczególne osiągnięcie naukowe pt. „*Profile aktywacji i reaktywność płytek krwi oraz ich wrażliwość na działanie związków o aktywności przeciwplateletowej w wybranych układach modelowych i stanach klinicznych*” tworzy cykl związanych tematycznie 7 prac opublikowanych w latach 2005-2014 i opatrzonych komentarzem. Są to: 4 prace oryginalne, 2 przeglądowe oraz rozdział w książce pt. *Obesity and related comorbidities* wydanej przez Polskie Towarzystwo Chorób Metabolicznych zatytułowany „*Antiplatelet therapy in diabetes and obesity*”. Wszystkie prace zostały opublikowane w prestiżowych, anglojęzycznych czasopismach listy filadelfijskiej (*Pharmacol Rep, Acta Biochim Pol, Thromb Haemost, Platelets, Blood Coagul Fibrynolysis, Thromb Res*).

Punktacja wg list MNiSW oraz współczynnik IF prac umieszczonych w szczególnym osiągnięciu naukowym wynoszą 124 punkty MNiSW a IF 14,027 (wg Biblioteki Uniwersytetu Medycznego w Łodzi). W 4 pracach Habilitant jest pierwszym autorem, w 3 pracach drugim. Współautorzy publikacji składających się na dorobek objęty postępowaniem habilitacyjnym oszacowali udział Habilitanta na 40-80% w stosownych oświadczeniach.

Prace przedstawione przez dr n. med. Marcina Różalskiego, jako szczególne osiągnięcie naukowe są wynikiem naturalnej kontynuacji zainteresowań naukowych Kandydata i wskazują, że droga naukowa Habilitanta jest nierozzerwalnie związana z Zakładem Zaburzeń Krzepnięcia Krwi Katedry Nauk Biomedycznych Wydziału Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, kierowanym przez Pana Prof. Cezarego Watałę.

W komentarzu do prac Habilitant wskazuje kilka powodów, które skłoniły Go do realizacji badań. Nadmierna reaktywność płytek prowadzi do fenotypu prozakrzepowego manifestującego się zakrzepicą naczyń, leżącej u podłoża takich chorób cywilizacyjnych jak choroby układu sercowo-naczyniowego, w tym udaru niedokrwienego mózgu. W literaturze naukowej opisywano nadreaktywność płytek w stanach niedokrwienych mózgu. Wiadomym jest także, że mikrocząstki pochodzenia płytkowego (PMPs) *in vivo* tworzą się w warunkach wysokich sił ścinających i mogą odgrywać istotną rolę w procesie trombogenezy, jednakże związek pomiędzy hiperreaktywnością płytek i PMPs a miażdżycą nie był szerzej badany, a dotychczasowe wyniki nie są jednoznaczne. Dalej stwierdza, że mimo znacznego postępu w zrozumieniu molekularnych podstaw zróżnicowanej oporności oraz wrażliwości płytek krwi na ASA, ważnym zagadnieniem, nie do końca jednoznacznie określonym, jest wprowadzenie właściwego testu do wykrywania osłabionej wrażliwości/oporności na ASA. Ponadto, istnieje szereg badań, które wykazały, że resztkowa reaktywność płytek (*residual platelet reactivity* - RPR), mierzona za pomocą testów funkcji płytek, jest skorelowana ze zwiększoną częstością niekorzystnych epizodów klinicznych. Istnieje zatem potrzeba opracowania prostego testu laboratoryjnego charakteryzującego się wysoką czułością i swoistością, umożliwiającego wykrycie pacjentów z RPR oraz monitorowanie leczenia przeciwplatekowego ASA a w konsekwencji ocenę klinicznej skuteczności terapii przeciwplatekowej. Następnie Habilitant pisze, iż cukrzyca towarzyszy podwyższone ryzyko incydentów zakrzepowych, mogących prowadzić do stanów klinicznych zagrażających życiu, takich jak zawał mięśnia sercowego czy udar mózgu. Ta zwiększona gotowość zakrzepowa jest między innymi spowodowana wysoką reaktywnością płytek krwi, nasileniem trombopoezy oraz uwalnianiem nowej puli większych płytek o wysokiej reaktywności. Mimo szerokiego wykorzystywania w badaniach podstawowych zwierzęcych modeli doświadczalnej cukrzycy, wiedza o funkcji płytek w tych modelach jest bardzo uboga. Pojawia się więc konieczność pełnego scharakteryzowania reaktywności i aktywacji płytek w wybranych i często stosowanych modelach eksperymentalnych naśladujących patologię ludzkie.

Badania eksperymentalne, które wykonał Habilitant, miały charakter wielotorowy. Główne cele badawcze obejmowały poznanie roli płytek i PMPs w patogenezie niedokrwienego udaru mózgu, ocenę związku pomiędzy parametrami aktywacji płytek a stopniem rozwoju miażdżycy, opracowanie testu laboratoryjnego umożliwiającego ocenę klinicznej skuteczności terapii przeciwplatekowej i ocenę reaktywności i aktywacji płytek w wybranych modelach patologii u zwierząt laboratoryjnych.

Choć niekonwencjonalne wydaje się być włączenie 3 pozycji przeglądowych do cyklu prac wchodzących w skład dorobku habilitacyjnego, to jednak mogą być one dobrym wprowadzeniem do tematu części eksperymentalnej dorobku habilitacyjnego. Dynamicznie rozwijająca się wiedza o fizjologii i patologii płytek krwi w różnych stanach chorobowych, nowoczesnych możliwościach ich farmakologicznej modyfikacji i trudnościach terapii przeciwplatekowej związanej ze zmiennością genetyczną, wymaga regularnego usystematyzowania. W dwóch pracach Habilitant omawia, w oparciu o światowe piśmiennictwo, zagadnienia dotyczące zmienności osobniczej w odpowiedzi płytek na działanie czynników aktywujących oraz wrażliwości na działanie inhibitorów. Autor koncentruje się szczególnie na związku polimorfizmu PIA1/A2 GPIIb i wrażliwości i/lub oporności płytek na działanie ASA. Ponadto, opisuje potencjalne znaczenie polimorfizmu <sup>807</sup>C/T(GPIa), różnych wariantów polimorficznych GPIb oraz polimorfizmów w obrębie genów płytkowych receptorów dla ADP

(P2Y1 i P2Y12) w aspekcie kształtowania wrażliwości płytek na inhibitory. Szeroko opisuje także poszczególne klasy płytkowych receptorów purynergicznym i możliwości ich farmakologicznej modulacji. Z kolei rozdział książki poświęcony jest zmianom funkcji płytek krwi w cukrzycy typu 2 i otyłości, ze szczególnym uwzględnieniem specyfiki terapii przeciwplatekowej w tych grupach chorych. Opracowania te mają duże poznawcze znaczenie zarówno z punktu widzenia nauk podstawowych oraz wiedzy klinicznej i potwierdzają duży zasób wiedzy Habilitanta dotyczący Jego wieloletnich zainteresowań badawczych.

Do dokonań naukowych dr n. med. Marcina Różalskiego przedstawionych w pracach eksperymentalnych i stanowiących wkład w rozwój nauki zaliczam:

1. Wykazanie profilu aktywacji płytek, charakteryzującego się nasilonym tworzeniem PMPs, przy jednocześnie słabiej zaznaczonym udziale degranulacji i agregacji płytek w grupie rekonwalescentów po udarze niedokrwiennym mózgu. Metodą cytometrii przepływowej badano ekspresję selektyny P, ekspresję aktywnej formy receptora GPIIb/IIIa, frakcję PMPs oraz frakcję agregatów płytkowych w płytkach spoczynkowych, a także w płytkach aktywowanych *in vitro* (ADP, TRAP, trombina). Badani przyjmowali ASA w dawce 150 mg/dobę. Stwierdzono, że ekspresja selektyny P w płytkach niestymulowanych była znacząco niższa u pacjentów po przebyłym udarze. U pacjentów tych zaobserwowano także wyższy odsetek PMPs i obniżony odsetek agregatów w porównaniu z grupą kontrolną. Po stymulacji płytek ADP i trombiną *in vitro* u pacjentów z udarem, wykazano mniejszy przyrost ekspresji selektyny P i aktywnej formy GPIIb-IIIa, podczas gdy odsetek PMPs pozostawał podwyższony. Wyniki tych badań zwracają uwagę na niekorzystny klinicznie profil zmian funkcji płytek u wspomnianych pacjentów, który jest związany z prokoagulacyjnymi i proaterogennymi cechami PMPs w związku z ich i mniejszą wrażliwością na leki przeciwplatekowe. Wyniki tej pracy potwierdzają jednocześnie bardzo dużą heterogenność parametrów aktywacji i reaktywności płytek w grupie pacjentów po udarze mózgu.

2. Wykazanie zależności pomiędzy zwiększonym powstawaniem PMPs i stopniem rozwoju miażdżycy tętnic szyjnych pacjentów w fazie rekonwalescencji po udarze mózgu. Metodą cytometrii przepływowej oznaczano ekspresję powierzchniowych markerów aktywacji płytek (selektyna P, aktywna forma GPIIb/IIIa) i odsetek PMPs przed i po aktywacji płytek agonistami (TRAP, ADP) u pacjentów po przebyłym udarze mózgu oraz w grupie kontrolnej. Wykorzystując metodę ultrasonografii Dopplerowskiej kodowanej kolorem mierzono średnią grubość ściany naczynia (CCA<sub>ś</sub>, IMT), maksymalną wartość IMT (CCA<sub>max</sub>, IMT) i maksymalne rozgałęzienie IMT (B1F<sub>max</sub>, IMT). U pacjentów z udarem, parametry grubości ściany naczynia były podwyższone, podobnie jak odsetek PMPs przed i po stymulacji płytek agonistami *ex vivo*. Metodą regresji wykazano dodatnią korelację pomiędzy odsetkiem PMPs a CCA<sub>ś</sub>, IMT oraz wystąpieniem udaru, podczas gdy wiązanie PAC-1 do płytek aktywowanych ADP było skorelowane ujemnie z CCA<sub>ś</sub>, IMT i obecnością blaszki miażdżycowej. Te wyniki poszerzają wiedzę o profilu zmian reaktywności płytek krwi i istotnym znaczeniu PMPs w procesie rozwoju miażdżycy wskazując na konieczność poszukiwania nowych strategii terapeutycznych.

3. Opis testu biochemicznego pozwalającego na ocenę efektywności działania przeciwplatekowego ASA przez pomiar generacji tromboksanu A2 (TXA2) w surowicy. Badania prowadzono w grupie zdrowych ochotników, którzy przyjmowali ASA w dawce 150 mg/dobę przez 10 dni, a następnie dawkę 75 mg/dobę przez kolejne 10 dni a następnie mierzono powstawanie TXA2 w różnych układach: statyczną bądź dynamiczną generację TXA2, z antykoagulantem lub bez oraz w różnych temperaturach. Mierzono także agregację płytek we krwi pełnej, (kwas arachidonowy, kolagen i ADP). Wykazano, że w przypadku stosowania wszystkich badanych protokołów, przyjmowanie ASA prowadzi do obniżonej generacji tromboksanu, jednak tylko w przypadku procedury generacji TXA2 w surowicy zaobserwowano zależność pomiędzy podawanymi dawkami ASA. Co więcej, najsilniejsze korelacje stwierdzono pomiędzy generacją TXA2 w surowicy i parametrami agregacji indukowanej kwasem arachidonowym. Ta nowa strategia diagnostyki bazująca na markerach metabolizmu prostanoidów we krwi wraz z oceną funkcjonalną płytek (test agregacji) może pozwolić na pełne monitorowanie płytek krwi, udoskonalając ocenę klinicznej skuteczności terapii przeciwplatekowej ASA i jednocześnie zwiększając jej bezpieczeństwo.

4. Szeroką charakterystykę profilu aktywacji i reaktywności płytek w modelach eksperymentalnych (mysi model cukrzycy db/db oraz model nadciśnienia indukowanego chronicznym hamowaniem syntezy tlenu azotu). W modelu db/db stwierdzono podwyższoną aktywację płytek we krwi krążącej w porównaniu z heterozygotami db/+ - podwyższona ekspresja CD62P i CD40L oraz spadek ekspresji CO42b. Ekspresja COX-1 była podwyższona, fosforylacja białka VASP natomiast znacząco obniżona w płytkach zwierząt o genotypie db/db. Zaobserwowano również nadreaktywność płytek u myszy db/db *in vitro* po stymulacji kolagenem (wyższa ekspresja CD62P i CD40L; obniżona ekspresja CD42b), ADP (niższy poziom CD42b) i trombiną (podwyższone: CD62P, JON/A, wiązanie vWF i fibrynogenu). Stwierdzono, że stężenie sCD40L ale nie sCD62P było podwyższone w modelu db/db; podobne wyniki uzyskano dla TXB2 (wyższe stężenie w grupie db/db w porównaniu do heterozygot db/+). U myszy otrzymujących L-NAME nie wykazano różnic w ekspresji powierzchniowych markerów aktywacji płytek pomiędzy grupą chorą i kontrolą. Podobnie, stężenie TXB2 nie różniło się pomiędzy grupami, natomiast myszy otrzymujące L-NAME miały znacząco wyższe stężenia sCD62P i sCD40L w osoczu niż zwierzęta z grupy kontrolnej. Wyniki tych badań istotnie pogłębiają wiedzę dotyczącą zmian hemostazy w powszechnie używanych w badaniach podstawowych modelach zwierzęcych. Istotne różnice dotyczące patologii płytek krwi w obu modelach potwierdzają z jednej strony konieczność rozważnej ekstrapolacji wyników badań eksperymentalnych do sytuacji klinicznej, z drugiej zaś wskazują na istotność wyboru właściwego modelu eksperymentalnego.

Po zapoznaniu się z publikacjami wchodzącymi w skład ocenianego osiągnięcia naukowego oraz po przeczytaniu opracowanego przez Habilitanta komentarza stwierdzam, iż wyniki przedstawionych badań mają istotne znaczenie dla rozwoju nauk medycznych. Badania te poszerzają wiedzę na temat mechanizmów aktywacji płytek krwi w niedokrwinnym udarze mózgu, miażdżycy oraz cukrzycy, zarówno w odniesieniu do badań klinicznych jak i podstawowych. Na podkreślenie zasługuje ich perspektywiczna przydatność w aspekcie poszukiwania nowych strategii farmakoterapii stanów klinicznych przebiegających ze zmienioną funkcją płytek krwi, włączając w to także terapię personalizowaną oraz możliwości skutecznego monitorowania leczenia przeciwplatekowego ASA.

Całość materiału „Postępowania awansowego” przedstawionego do oceny dowodzi, że prace naukowe dr n. med. Marcina Różalskiego należą do tej grupy eksperymentów biomedycznych, które wpisują się bardzo dobrze w światowe trendy przełożenia odkryć dokonanych w ramach badań podstawowych na poziom kliniczny. Badania dr n. med. Marcina Różalskiego nabierają szczególnego znaczenia w dobie szeroko rozpowszechnionych chorób układu sercowo-naczyniowego i chorób metabolicznych będących przyczyną wysokiej śmiertelności i inwalidztwa w społeczeństwach wysoko rozwiniętych.

Aktywność naukowa dr n. med. Marcina Różalskiego została nagrodzona poprzez przyznanie Mu szeregu nagród, w tym Nagrody Indywidualnej Prezesa Rady Ministrów za wyróżnioną pracę doktorską (2002), 2 Nagród Zespołowych Ministra Zdrowia za cykl publikacji (2003, 2006) oraz 2 Nagród Zespołowych I stopnia Rektora Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (2010, 2012) i Nagrody Zespołowej III stopnia Rektora Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (2014). Habilitant jest także autorem 2 zgłoszeń patentowych, w tym międzynarodowego.

Nie znajduję w autoreferacie informacji o odbytych przez Habilitanta stażach w krajowych lub zagranicznych ośrodkach naukowych lub akademickich. Natomiast specjalnego podkreślenia wymaga aktywny udział dr n. med. Marcina Różalskiego w licznych polskich i międzynarodowych projektach naukowych. Występował w charakterze kierownika w 2 projektach własnych MNiSW, jako główny wykonawca projektu promotorskiego KBN, zastępca kierownika w projekcie finansowanym w ramach 1.3.1 POIG oraz kierownik zadania badawczego w tym projekcie. Oprócz tego Habilitant był wykonawcą 2 grantów NATO, był lub nadal jest wykonawcą 5 projektów KBN/MNiSW, projektu 1.1.2. POIG oraz projektu STRATEGMED i kierownikiem 2 prac własnych UM w Łodzi. Wieloletnia współpraca dr n. med. Marcina Różalskiego z innymi ośrodkami naukowymi dowodzi, że posiada On cenne umiejętności, ważkie w działalności współczesnego naukowca tj. organizowanie i prowadzenie twórczej pracy w zespole oraz pozyskiwanie grantów badawczych.

### **III. Ocena działalności dydaktyczno-organizacyjnej**

Dr n. med. Marcin Różalski posiada kilkunastoletnie doświadczenie w pracy dydaktycznej. Prowadził zajęcia z zakresu hemostazy dla studentów anglojęzycznych Wydziału Lekarskiego. Nadal prowadzi zajęcia ze studentami kilku kierunków w macierzystej uczelni oraz słuchaczy studiów doktoranckich. Był pomysłodawcą i uczestniczył w przygotowaniu programu nauczania dwóch nowych przedmiotów: „Metodologia badań naukowych i ochrona własności intelektualnej” i „Zasady prowadzenia badań naukowych i przygotowywania publikacji naukowych”. Aktywnością Habilitanta łączącą naukę z pracą dydaktyczną jest propagowanie wiedzy o zasadach prowadzenia badań naukowych i metodologii w naukach biomedycznych. Jest współredaktorem podręcznika z zakresu metodologii badań naukowych oraz autorem i współautorem 7 rozdziałów tej książki. Działalność dr n. med. Marcina Różalskiego nie ogranicza się tylko do pracy twórczej i dydaktycznej. Habilitant był wieloletnim członkiem komitetu organizacyjnego krajowych warsztatów naukowych INTER-HEMOSTAZA, a od 2013 roku pełni funkcję członka Uczelnianej Komisji ds. Ochrony Własności Intelektualnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

### **IV. Podsumowanie i wniosek końcowy**

Dr n. med. Marcin Różalski posiada dorobek naukowy o znacznej wartości merytorycznej oraz umiejętność planowania i prowadzenia prac badawczych. Przedstawił rozprawę habilitacyjną, która wnosi istotne wartości do wiedzy o fizjologii, patologii i farmakoterapii zaburzeń funkcji płytek krwi i znajduje odniesienie do praktyki klinicznej. Umiejętność w pozyskiwaniu grantów naukowych i niezbędna w pracy współczesnego naukowca zdolność współpracy dowodzi, że dr n. med. Marcin Różalski posiada wystarczające kwalifikacje do prowadzenia samodzielnej pracy naukowo-badawczej i kierowania zespołem.

Po zapoznaniu się z przedstawionym przez Habilitanta całokształtem dorobku naukowego, dorobkiem naukowym stanowiącym szczególne osiągnięcie naukowe oraz działalnością dydaktyczną i organizacyjną uważam, że dr n. med. Marcin Różalski spełnia kryteria wynikające z Rozporządzenia Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 1 września 2011 roku w sprawie kryteriów oceny osiągnięć osoby ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego (Dz.U.Nr 65, poz.595 z późniejszymi zmianami). W związku z powyższym przedstawiam Dziekanowi Wydziału Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Łodzi oraz Wysokiej Komisji powołanej przez Centralną Komisję ds. Stopni i Tytułów wniosek o dopuszczenie dr n. med. Marcina Różalskiego do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

Prof. dr hab. n. farm. Ewa Chabielska



Białystok 8 grudnia 2015