

*Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku AM*

*50-367 Wrocław, wybrzeże L. Pasteura 4*

*tel.: (71) 784 25 76; fax.: (71) 327 09 63*

---

Wrocław, 18.12.2015

**Ocena rozprawy habilitacyjnej i dorobku naukowego  
dr n. med. Marcina Różalskiego**

Dr n. med. w zakresie biologii medycznej Marcin Różalski jest absolwentem Wydziału Biologii i Nauk o Ziemi w Łodzi. Tytuł jego pracy magisterskiej brzmi: „Ekspresja białka *p65* w aktywnie proliferujących komórkach nabłonkowych (promotor: prof. dr hab. Zofia Kiliańska)

Stopień doktora nauk medycznych w zakresie biologii medycznej uzyskał na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Łodzi (2001 r) na podstawie rozprawy realizowanej w ramach grantu promotorskiego. Tytuł pracy doktorskiej: „Znaczenie polimorfizmu *PIA1/A2* glikoproteiny *GP1IIa* w odpowiedzi płytek krwi na działanie czynników aktywujących oraz antagonistów receptora dla fibrynogenu w kształtowaniu reaktywności płytek w wybranych stanach klinicznych” (promotor: prof. dr hab. Cezary Watała).

Był zatrudniony początkowo w Pracowni Biologii Molekularnej (1995-1998), a następnie w pracowniach zaburzeń hemostazy, początkowo na etacie w Państwowym Szpitalu Klinicznym nr 1 w Łodzi a od 1998 r w Pracowni Zaburzeń Krzepnięcia Krwi Katedry Diagnostyki Laboratoryjnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (od 2004 r na etacie adiunkta).

## OCENA DOROBKU NAUKOWEGO

Dorobek naukowy dr n. med. Marcina Różalskiego został oceniony przez Bibliotekę Uniwersytetu Medycznego w Łodzi ma współczynnik wpływu (IF) 58,431, w tym 12,828 za prace oryginalne w których jest on pierwszym autorem a w punktacji MNiSW uzyskał (bez prac w suplementach) – 506 punktów, w tym 123 przypada na prace oryginalne w których kandydat jest pierwszym autorem.

Łączna liczba cytowań wynosi 511 i indeks Hirscha 11 (ISI Web of Science Core Collection) oraz 503 cytowania, indeks Hirscha 11 (baza Scopus).

Punktacja 7 prac stanowiących cykl habilitacyjny łącznie wynosi: IF=14,027, i MNiSW=124 punkty. Punktacja pozostałych prac wynosi odpowiednio: prace oryginalne – IF=44,404, MNiSW=377 punktów, praca kazuistyczna – MNiSW=4, prace przeglądowe – MNiSW=8 punktów.

Dr n. med. Marcin Różalski swe badania realizował w ramach wielu projektów KBN, MNiSW (kierownik 2 projektów), NCN, NATO oraz prac własnych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (w 2 jako kierownik). Aktualnie kandydat uczestniczy w realizacji trzech projektów badawczych.

W dorobku naukowym autora wyróżniam dwie grupy prac. Pierwszą stanowią prace doświadczalne oceniające wnikliwie różne aspekty aktywacji płytek krwi i ich czynności w modelu zwierzęcym i u człowieka. Do grupy drugiej należą publikacje dotyczące złożonych uwarunkowań hemostazy płytek krwi w różnych stanach chorobowych, m. in: w chorobie wieńcowej, udarze niedokrwiennym mózgu, cukrzycy, celiakii. Za szczególnie interesujące w tej grupie prac uważam wyniki badań nad etiopatogenezą zaburzeń hemostazy w cukrzycy typu 1, w tym nad udziałem czynników genetycznych w jej etiopatogenezie (polimorfizmy *genu* *CATLA-4* cukrzycy typu 1, HLA DQA<sup>52</sup> i DQB<sup>57</sup>, badanie relacji polimorfizmu regionu 3'-UTR genu dla protrombiny a stężeniem fragmentu F<sub>1+2</sub> protrombiny w osoczu) oraz uwarunkowania wrażliwości płytek krwi na kwas acetylosalicylowy (ASA) i oporności nań u chorych na cukrzycę.

Na rozprawę habilitacyjną dr n. med. Marcina Różalskiego składa się cykl 7 prac w języku angielskim opublikowanych w latach 2005-2014, w tym 4 prace oryginalne, 2 prace przeglądowe i 1 rozdział w podręczniku (Watała C, Rozalski M: Antiplaquet

therapy in diabetes and obesity. Chapter 11 w: Obesity and related comorbidities 2010).

Za najbardziej wartościowe osiągnięcie przedstawionego cyklu habilitacyjnego uważam prace metodyczne nr 6 i 7. W pierwszej z nich wnikliwie porównano 5 metod oceny generacji tromboksanu A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>), tj. badania stosowanego do monitorowania leczenia kwasem acetylosalicylowego (ASA). Wykonano: bazowe oznaczenie TXA<sub>2</sub> w osoczu (protokół nr 1), statyczne oznaczenie generacji TXA<sub>2</sub> w krwi pełnej (inkubowanej w temperaturze pokojowej – protokół nr 2 lub w temperaturze 37 st. C – protokół nr 3), dynamiczne badanie generacji TXA<sub>2</sub> krwi pełnej pobranej na antykoagulant (protokół nr 4) oraz w krwi pełnej bez dodatku antykoagulantu (w surowicy – protokół nr 5). Wykazano, że podanie ASA obniżało generację TXA<sub>2</sub> mierzoną za pomocą wszystkich 5 metod. Jednak tylko badanie TXA<sub>2</sub> w surowicy wg protokołu nr 5 umożliwiło na ocenę porównawczą różnych dawek ASA i wykazanie istotnej korelacji między generacją TXA<sub>2</sub> a parametrami agregacji płytek krwi indukowanej kwasem arachidonowym.

Wyniki pracy nr 7 wskazują, że ocena profilu aktywacji i reaktywności płytek krwi w cukrzycy w modelu zwierzęcym wymaga zastosowania do monitorowania zmian wielu metod badania czynności płytek krwi (badanie aktywacji, reaktywności i stężenia rozpuszczalnych markerów aktywacji płytek krwi w osoczu), bowiem tylko takie podejście badawcze umożliwia zminimalizowanie liczby artefaktów. Wnioski te wysnuto z porównania tych parametrów u myszy db/db (mysi model cukrzycy) i u myszy którym podawano L-NAME (model przewlekłego hamowania syntezy NO).

Prace 3 i 4 są zorientowane klinicznie i charakteryzują płytki krwi u chorych zdrowiejących po przebyciu pierwszego niedokrwienego udaru mózgu.

Z pracy nr 3 wynika ważna obserwacja, że u tych chorych utrzymuje się przewlekła aktywacja płytek krwi i w tych warunkach bardziej celowa jest ocena generacji płytkowych mikrocząstek niż degranulacji (ekspresja selektyny P, ekspresja aktywnej postaci receptora GPIIb/IIIa) i agregatów płytkowych z płytek spoczynkowych i w warunkach *in vitro* z płytek krwi indukowanych za pomocą ADP, TRAP i trombiny. Możliwe, że w praktyce klinicznej to wzmożona generacja mikrocząstek płytkowych znacząco ogranicza wrażliwość na leki przeciwplatekcyjne.

W pracy nr 4 u chorych po przebytych udarach mózgu wykazano związek między powstawaniem mikrocząstek płytkowych i średnią grubością ściany naczynia (IMT), co może mieć wpływ na rozwój miażdżycy w tętnicy szyjnej. Nadto zaobserwowano występowanie zależności między zmniejszeniem ekspresji aktywnego GPIIb/IIIa w płytkach krwi pobudzanych przy pomocy ADP a grubością ściany tętnicy szyjnej, bez związku z przebytych udarem mózgu.

Ciekawe prace przeglądowe nr 1 i nr 2 świadczą o szerokiej wiedzy habilitanta na temat płytek krwi i ich roli w hemostazie w warunkach zdrowia i chorób.

W pracy nr 1 szczegółowo i krytycznie przedstawiona została rola indywidualnych genetycznych uwarunkowań reaktywności płytek krwi i wiążącej się z tym odpowiedzi na działanie czynników pobudzających i hamujących.

W pracy 2 wnikliwie omówiono biologię i farmakologię różnych receptorów purynergicznym na płytkach krwi, zwłaszcza receptorów dla ADP, w tym P2Y<sub>12</sub>. Bowiem ten ostatni receptor zwiększa sygnał aktywacyjny, promuje reakcję uwalniania i odgrywa istotną rolę w dopełnieniu zależnej od ADP aktywacji GPIIb/IIIa i GPIa/IIb oraz dalszej stabilizacji agregacji płytek krwi. Te ważne role receptora P2Y<sub>12</sub> sprawiają, że jego blokada przez potencjalne nowe leki przeciwplatekcyjne może być skuteczna.

W pracy nr 5, czyli w rozdziale książki przedstawione zostały cele i skuteczność leczenia przeciwplatekowego w cukrzycy. Autor ma duże doświadczenie w tym zakresie, bowiem w badaniach tych zagadnień uczestniczył od lat a ich wyniki przedstawione zostały w 12 pracach oryginalnych powstałych z jego udziałem.

#### OCENA DZIAŁALNOŚCI DYDAKTYCZNEJ I ORGANIZACYJNEJ

W ramach kształcenia przeddyplomowego dr n. med. M. Różalski prowadzi zajęcia dydaktyczne z zakresu hemostazy i jej zaburzeń (2002-), także dla studentów anglojęzycznych (2008-2009).

Realizując ważne cele kształcenia przeddyplomowego i podyplomowego wraz z prof. Cezarym Watałą opracował program nauczania dwu potrzebnych

przedmiotów: „Metodologia badań naukowych i ochrona własności intelektualnej” oraz „Zasady prowadzenia badań naukowych i przygotowania publikacji naukowych”. Kandydat obok prof. C. Watały był współredaktorem podręcznika „Badania i publikacje naukowe w naukach biomedycznych” (2011) i autorem 7 jego rozdziałów.

Dr n. med. M. Różalski jest doceniany przez środowisko naukowe macierzystej uczelni: jest członkiem Uczelnianej Komisji ds. Ochrony Własności Intelektualnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (od 2013 r).

Kandydat przyczynił się do upowszechnienia wiedzy z zakresu koagulologii działając w Komitecie organizacyjnym krajowych warsztatów naukowych „INTER-HEMOSTAZA”, które odbywały się corocznie w latach 1998-2004.

Ważne osiągnięcie kandydata stanowią 2 zgłoszenia patentowe (1 międzynarodowe i 1 krajowe).

Dr n. med. M. Różalski za swą pracę naukową kandydat uzyskał nagrody: Premiera za wyróżniającą się pracę doktorską (2002), dwukrotnie Ministra Zdrowia (za cykle prac dotyczących molekularnych aspektów reaktywności płytek krwi – 2003 r i działania leków przeciwplatek – 2008 r) oraz trzykrotnie Rektora Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (dwukrotnie I stopnia: 2010, 2012 i raz III stopnia : 2014).

Podsumowując, pozytywnie oceniam wyniki pracy badawczej dr n. med. Marcina Różalskiego przedstawione w cyklu prac stanowiących rozprawę habilitacyjną, dorobek naukowy i pracę dydaktyczno-organizacyjną dlatego też przedkładam Radzie Naukowej Wydziału Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Łodzi mój wniosek o nadanie mu stopnia doktora habilitowanego.

Kandydat spełnia wymagania określone w art. 26 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz.595 z późniejszymi zmianami).

Recenzent

Prof. zw. dr hab. n. med. Maria Podolak-Dawidziak

*Maria Podolak-Dawidziak*