



O C E N A

pracy doktorskiej Pana mgr inż. Hassana Kassassir, zatytułowanej: „*Badanie wpływu wybranych modulatorów aktywacji i reaktywności płytek krwi w mysich modelach laboratoryjnych różnych stanów fizjologicznych i patofizjologicznych u człowieka*”

Przedstawiona mi do recenzji praca wykonana została w Zakładzie Zaburzeń Krzepnięcia Krwi, Katedry Nauk Biomedycznych, Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, pod kierunkiem Pana prof. dr hab. Cezarego Watały. Praca obejmuje 46 stron maszynopisu, włączając w to streszczenie, bibliografię, 55 pozycji piśmiennictwa, a także listę własnego dorobku naukowego, ponadto 133 strony kopii 7 prac oryginalnych i jednej pracy przeglądowej, a także 20 stron oświadczeń 18 współautorów powyższych publikacji zawierających deklarowany udział w przygotowaniu publikacji.

Płytki krwi są jednym z istotnych składników krwi uczestniczących w procesie hemostazy. W pewnym uproszczeniu można powiedzieć, że w warunkach prawidłowej reaktywności płytek krwi zapewniony jest przepływ krwi przez naczynia krwionośne, co oznacza zarówno utrzymanie krwi w stanie płynnym, jak i zapewnienie szczelności ścian naczyniowych. Niestety, bardzo często różnym chorobom towarzyszą niekorzystne zmiany w reaktywności płytek krwi prowadząc przy ich nadreaktywności do zagrożenia procesami zakrzepowozatorowymi, lub w sytuacji przeciwnej, przy niewystarczającej reaktywności skutkując skazą krwotoczną. Jako klasyczne przykłady chorób, którym towarzyszy wzmożona reaktywność płytek krwi wymienia się cukrzycę czy migrenę, a jako wynik trwającej nadreaktywności płytkowej uważa się rozwój miażdżycy naczyniowej. Z drugiej strony, niewydolności nerek towarzyszy zwykle skaza krwotoczna powodowana negatywnym wpływem toksyn mocznicowych na reaktywność płytkową. Paradoksem jest, że w schyłkowej niewydolności nerek pojawia się jednak tendencja do zakrzepicy żył głębokich powodowanej obecnością mikrocząstek pochodzenia płytkowego produkowanych przez apoptyczne płytki krwi. W zdecydowanej większości wiedza nasza w tym zakresie pochodzi z eksperymentów przeprowadzonych w warunkach *in vitro* i *ex vivo*, ponieważ eksperymenty *in vivo* z udziałem człowieka są niezwykle rzadkie. Można jednak eksperymenty w warunkach *in vivo* prowadzić z zastosowaniem modeli zwierzęcych mając jednak na uwadze ograniczenie z transferem uzyskanych wyników na organizm ludzki. Tym niemniej modele zwierzęce umożliwiają weryfikację skomplikowanych hipotez badawczych, niemożliwych do zweryfikowania w

warunkach *in vitro* i *ex vivo*, choćby badania interakcji płytek krwi ze śródbłonkiem naczyń. Oceniana praca doktorska dotyczy właśnie badań prowadzonych z wykorzystaniem modeli zwierzęcych i dostarcza szeregu bardzo istotnych klinicznie obserwacji.

Muszę przyznać, że całokształt dorobku publikacyjnego i aktywności badawczej Doktoranta jest ponadprzeciętny. W skład tego dorobku, oprócz prac wskazanych jako podstawa doktoratu, wchodzi 11 opublikowanych prac oryginalnych, w których Doktorant jest współautorem, a także 13 doniesień na konferencyjnych międzynarodowych i 21 doniesień na konferencjach krajowych. Ponadto Doktorant jest kierownikiem dwóch projektów (Etiuda i Preludium) finansowanych przez NCN.

Mam nieco ułatwione zadanie oceny przedstawionej rozprawy doktorskiej ze względu na fakt, że oryginalne osiągnięcia badawcze zostały już wcześniej ocenione i zaakceptowane przez niezależnych ekspertów wykonujących recenzje dla renomowanych czasopism naukowych, w których wyniki zostały opublikowane. Po zapoznaniu się z tymi publikacjami stwierdzam, że nie mogę postawić im żadnego poważniejszego zarzutu. Podjęcie konkretnych badań jest dobrze uzasadnione, metody badawcze dobrane adekwatnie do stawianych zadań, a uzyskane wyniki zostały poprawnie zaprezentowane i przedyskutowane z wyciągnięciem uzasadnionych wniosków.

Niestety, nie mogę zaoferować tak samo wysokiej oceny w stosunku do przedstawionego mi polskojęzycznego opracowania stanowiącego właściwą rozprawę doktorską. Rozpoczuję od tytułu rozprawy, który jest bardzo długi i zawiły i nie koresponduje wystarczająco z treścią rozprawy. Doktorant przywołuje w tytule mysie modele laboratoryjne, podczas gdy jedna z prac dotyczy badań na szczurach (praca oznaczona numerem 6), druga wcale nie dotyczy modelu zwierzęcego, a wykorzystuje jako materiał badawczy owczą syntazę prostaglandyny H (PGHS-1) (praca oznaczona numerem 5). Z kolei praca przeglądowa (oznaczona numerem 4) dotyczy zarówno modeli mysich, jak i szczurzych. Wstęp zaczyna się od kontrowersyjnego stwierdzenia: „Płytki krwi to bezjądrzaste komórki (choć wciąż panuje błędna opinia, według której płytek krwi nie powinno się nazywać komórkami lub elementami komórkowymi krwi)...” Ciekaw jestem pełnego rozwinięcia i uzasadnienia tego stwierdzenia. Na stronie 4 zawarte jest kolejne intrygujące stwierdzenie: „Zatem wszelkie zmiany prowadzące do zaburzenia funkcji płytek krwi przyczyniają się do zwiększenia ryzyka zaburzonego przepływu krwi i wystąpienia zakrzepicy naczyń krwionośnych.” Obawiam się, że Doktorant nie docenia klinicznej manifestacji obniżonej reaktywności płytek krwi w postaci skazy krwotocznej, stanowiącej również poważne zagrożenie dla zdrowia i życia osoby, którą z różnych powodów dotknął ten problem. Wydaje się, że przedstawiony w tym miejscu obraz jest zbyt uproszczony.

W świetle powyższego zaprezentowany na stronie 6 cel pracy: „Celem rozprawy doktorskiej było wypracowanie protokołu badania różnych aspektów funkcjonowania mysich płytek krwi

oraz określenie roli czynników modulujących aktywację płytek krwi w mysich modelach laboratoryjnych odzwierciedlających stany fizjologiczne i patofizjologiczne u człowieka” nie koreluje z trzema pracami (jak wyżej) stanowiącymi podstawę rozprawy doktorskiej. Co więcej, tak sformułowany cel pracy w połączeniu z przedstawionymi wynikami badań wskazuje, że Doktorant jako czynniki modulujące uważa tylko te czynniki, które powodują nadreaktywność płytek krwi w warunkach *in vivo*, a jest to moim zdaniem uproszczenie problemu. Czynnikiem modulującym aktywację płytek krwi z całą pewnością są toksyny mocznicowe, a także niski hematokryt. Biorąc to wszystko pod uwagę uważam, że zarówno tytuł pracy, jak i cel pracy powinny wyraźnie odnosić się do jednostek chorobowych badanych w zaprezentowanych modelach zwierzęcych, czyli w cukrzycy.

Kolejna moja uwaga dotyczy powiązania tak przedstawionego celu pracy z pracami stanowiącymi, w zamierzeniu autora, podstawę rozprawy. Otóż tak postawiony cel zrealizowany został przy pomocy jednej pracy oryginalnej (praca numer 8, z niewiadomych względów praca ta figuruje w Bibliografii dwukrotnie na pozycjach 11 i 53) i jednej pracy przeglądowej (praca numer 4) i praca doktorska mogłaby być ograniczona do tych dwóch publikacji z korzyścią dla czytelności i interpretacji wyników. Pozostałe prace właściwie zredukowane zostały do przykładów zastosowania opracowanych metod modelowych.

Przy próbie wykorzystania tak licznych prac do celów rozprawy doktorskiej wkrada się chaos, nad którym doktorant nie panuje. W oświadczeniu Pana Profesora Watały znajduję zgodę na wykorzystanie do celów doktoratu 9 publikacji, natomiast Doktorant wykorzystuje tylko 8 pozycji rezygnując z pozycji o numerze 3 w oświadczeniu. Oczywiście jest to lepsza sytuacja, niż gdyby było odwrotnie i Doktorant powoływałby się na 9 pozycji przy uzyskanej zgodzie na wykorzystanie ośmiu pozycji. Tym niemniej sytuacja taka jest dla mnie niezrozumiała. Zdziwienie moje budzi też standardowa formuła określająca współdziałanie współautorów w przygotowaniu prac: *„Mój wkład w niniejszą pracę polegał na współdziałaniu: w zaplanowaniu badań eksperymentalnych, opracowaniu wyników, wykonaniu analizy statystycznej danych, opracowaniu wybranych wykresów i tabel, napisaniu części pracy, krytycznej ocenie powstałego maszynopisu, zredagowaniu pracy.”* Formułę taką, oprócz promotora, przedstawia 13 współautorów cytowanych prac. Obawiam się, że przy tak dalekim zaangażowaniu współautorów zabrakło miejsca na aktywność Doktoranta. Można zadać pytanie jakie czynności przypadły w udziale Doktorantowi? Na szczęście niektórzy współautorzy zadeklarowali skromniejszy swój udział. W sumie przedstawione w tej formie oświadczenia nie pozwalają na ocenę wkładu intelektualnego Doktoranta.

Ciekaw jestem też w jakich warunkach doszło do zniekształcenia danych bibliograficznych jednej z prac (dotyczy pracy nr 3). W oryginale imię i nazwisko pierwszego autora brzmią: Bogusława Luzak, natomiast we wszystkich dokumentach, oświadczeniach i Bibliografii pojawia się zamiast oczekiwanego „Luzak B” budząca zdziwienie forma „Bogusława L”, przy czym pozostali współautorzy cytowani są prawidłowo z nazwiska i pierwszej litery imienia. Nie zauważyła tego nawet sama Pani Bogusława Luzak w swoim oświadczeniu.

Pozwolę sobie także zwrócić uwagę Doktoranta, że to nie stężenie określonej substancji

wywołuje obserwowany skutek, a substancja użyta w określonym stężeniu jest odpowiedzialna za wywołanie tego skutku. Mówienie o wpływie stężenia a nie substancji w określonym stężeniu jest niestety powszechnie stosowanym żargonem laboratoryjnym.

Muszę przyznać, że po lekturze załączonych prac będących podstawą rozprawy doktorskiej przystąpiłem do lektury polskojęzycznego opracowania z wypracowanym poglądem, że napotkam równie dobrze przygotowany manuskrypt potwierdzający posiadanie przez Doktoranta ogólnej wiedzy teoretycznej w obszarze dotyczącym fizjologii i patofizjologii płytek krwi oraz potwierdzający umiejętność samodzielnego rozwiązania problemu naukowego. Po zapoznaniu się z manuskrytem uważam, że Doktorant dowiódł posiadania wystarczającego zasobu wiedzy niezbędnego do uprawiania badań nad płytkami krwi. Jednak przedstawiane oświadczenia współautorów nie pozwalają mi na bezwarunkowe stwierdzenie umiejętności samodzielnego rozwiązania problemu naukowego. Zakładam jednak, że pozostałe osiągnięcia, a w szczególności pozyskanie i kierowanie dwoma projektami badawczymi finansowanymi przez NCN, są wystarczające dla stwierdzenia samodzielności badawczej Doktoranta.

Pomimo przedstawionych powyżej uwag krytycznych stwierdzam, że praca jest wartościowa i wnosi istotne wartości poznawcze, oraz dokumentuje dobre przygotowanie warsztatowe Doktoranta do owocnej pracy badawczej. Oceniana praca spełnia wymagania stawiane w Ustawie o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki z dnia 14 marca 2003 roku, z późniejszymi zmianami zamieszczonymi w Ustawie z dnia 21 kwietnia 2017 roku.

Przedkładam Wysokiej Radzie Wydziału Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o dopuszczenie Pana mgr inż. Hassana Kassassir do dalszych etapów przewodu doktorskiego i nadanie stopnia doktora nauk medycznych w zakresie biologii medycznej.

Dobra Nowiny, 9 października 2017 roku

Bogdan Walikow