



UNIwersYTET MEDYCZNY

IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Katedra i Klinika Angiologii, Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii

Kierownik: prof. dr hab. med. Rajmund Adamiec

OCENA

Osiągnięcia naukowego oraz istotnej aktywności naukowej dr nauk biologicznych Tomasza Przygodzkiego

I. Dane osobowe i przebieg pracy zawodowej

Dr n. biologicznych Tomasz Przygodzki jest absolwentem Wydziału Biologii i Nauk o Ziemi Uniwersytetu Łódzkiego z 2001 roku; ukończył kierunek biologia ze specjalnością w zakresie biofizyki. Złożył egzamin magisterski na podstawie pracy pt.: „Wpływ dendrymerów Majoral generacji 3,4 i 5 na wybrane parametry błony komórkowej i morfologię erytrocytów człowieka”. Opiekunem merytorycznym była prof. dr hab. Maria Bryszewska.

W latach 2001 – 2005 odbył studia doktoranckie w Katedrze Biofizyki Ogólnej Uniwersytetu Łódzkiego i na podstawie rozprawy pt.: „Związek między wewnątrzkomórkowym stężeniem jonów wapnia a produkcją reaktywnych form tlenu i azotu w kardiomiocytach szczura” otrzymał stopień doktora nauk biologicznych w zakresie biofizyki. Odbył 2-letni staż (2005-2007) w Katedrze Biochemii Medycznej i Biofizyki w Szwecji, a od roku 2007 do chwili obecnej jest pracownikiem naukowo-technicznym w Zakładzie Zaburzeń Krzepnięcia Krwi Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

II. Sumaryczna aktywność naukowa

Na dorobek naukowy dr n. biologicznych Tomasza Przygodzkiego w opaciu o analizę bibliometryczną składa się:

1. 21 oryginalnych, pełnotekstowych prac naukowych, w tym 20 opublikowanych w czasopiśmie z IF i jedna praca w periodyku bez IF
2. jedna praca pogładowa bez IF
3. jeden rozdział w podręczniku o zasięgu międzynarodowym
4. dwa patenty

Ponadto jest autorem lub współautorem 24 doniesień zjazdowych krajowych i międzynarodowych.

Łączne dane bibliometryczne dorobku:

- Impakt Factor – 48.354
- Pynktacja MNIŚW – 499.0
- Liczba cytowań wg bazy *Web of Science* – 167
wg bazy *Scopus* – 182
- Index Hirscha – 7

III. Ocena osiągnięcia naukowego „Zmiany w funkcjonowaniu płytek krwi oraz śródbłonna naczyniowego w zwierzęcych modelach cukrzycy – od badań *in vitro* i *ex vivo* do badań przyżyciowych”.

Dr n. biol. Tomasz Przygodzki przedłożył cykl 6 prac oryginalnych o łącznym współczynniku wpływu IF = 14.291 / MNIŚW = 157 pktów.

We wszystkich publikacjach jest pierwszym autorem i swój udział w powstaniu trzech prac Autor ocenia na 70-80 % a w kolejnych na 40-60 %.

Cukrzyca jako klasyczna choroba metaboliczna predysponuje do wczesnego i dynamicznego rozwoju procesu miażdżycowego. Zmiany naczyniowe wykazują charakter zapalno-wytwórczy i przebiegają z istotnym zaangażowaniem układu krzepnięcia oraz indukcją prozapalnego fenotypu śródbłonna naczyniowego.

W złożonym procesie zaburzonej regulacji wazomotoryki w cukrzycy, wiodącą rolę spełniają mechanizmy zależne od tlenu azotu (NO) oraz prostacykliny.

W pierwszej pracy z dołączonego cyklu:

1. T. Przygodzki, P. Kazmierczak, J. Sikora, C. Watala: *1-methylnicotinamide effects on the selected markers of endothelial function, inflammation and haemostasis in diabetic rats. Eur. J. Pharmacol, 640 (2010) 157-162 (publikacja oryginalna). IF = 2.737, MNIŚW = 27, cytowania wg Web of Science (core collection) = 7.*

Kandydat zwraca uwagę na wzrost stężenia osoczowej pochodnej prostacykliny (6-keto-PGF 1C) u zwierząt z cukrzycą indukowaną streptozotocyną (STZ) po podaniu 1-metylonikotynamidu (MNA).

Niezależnie od drogi podania nikotynamidu (dożylnie lub doustnie) ten efekt był krótkotrwały i występował jedynie w początkowej fazie choroby. Wykazywał charakter przejściowy i nie był obecny w późniejszym okresie cukrzycy.

Dane na systemową stymulację syntezy prostacykliny pod wpływem nikotynamidu skłoniły Habilitanta do podjęcia badań na izolowanych łożyskach naczyniowych. MNA podany do tętnicy krezkowej, aorty a także tętnicy udowej szczura nie wywierał efektu wazodilatacji, stąd podjęto badania *in vitro* na komórkach śródbłonna żyły pępowinowej w modelu zwiększonej ekspresji COX-2 (stymulacja przy użyciu 12-mirystynianu 13-octanu forbolu-PMA).

Powyższe zagadnienie stanowiło przedmiot kolejnej publikacji:

2. T. Przygodzki, B. Grobelski, P. Kazmierczak, C. Watala: *N-Methyl-2-pyridone-5-carboxamide is 1-methylnicotinamide metabolite of low cyclooxygenase-dependent vasodilating activity. J. Physiol. Biochem., 68 (2012) 329-334 (publikacja oryginalna). IF = 1.654, MNiSW = 20, cytowania wg Web of Science (core collection) = 2.*

Jednocześnie wraz z MNA zastosowano N-metylo-2-pyridono-5-karboksamid (2-PYR) będący metabolitem nikotynamidu.

W tym układzie eksperymentalnym żaden z wymienionych związków nie zwiększał wydzielania PGI₂. Dane sugerują zróżnicowaną aktywność MNA zależną od łożyska naczyniowego, bowiem wcześniejsze badania (m. inn. Ruddock MW. i wsp.: *Radiother. Oncol.*, 2005, 56: 253) z użyciem komórek śródbłonna mikrokrazenia skóry wykazywały efekt wzrostu syntezy PGI₂ pod wpływem MNA. Habilitant podjął zatem próbę oceny aktywności tych związków w teście funkcjonalnym z użyciem metody perfuzji wstecznej naczyń wieńcowych izolowanego serca szczura (układ Langendorffa). Wykazał wzrost objętościowej prędkości przepływu płynu perfuzyjnego (efekt wazodilacyjny) przy łącznym zastosowaniu MNA i 2-PYR. Z kolei indometacyna – będąca inhibitorem COX hamowała ten proces. Eksperyment przemawia za pewnym udziałem metabolitu/ów MNA w jego systemowej aktywności.

Doniesienia wskazujące na przeciwmiażdżycowe działanie 1-metylonikotynamidu (MNA) stały się przesłanką do podjęcia badań nad rolą COX-2

śródbłonna naczyniowego w eksperymentalnym modelu cukrzycy. Ekspresja enzymu jest indukowana stanem zapalnym.

Temu zagadnieniu są poświęcone dwie prace:

3. T. Przygodzki, M. Talar, C. Watala: *COX-2-derived prostaglandins do not contribute to coronary flow regulation in diabetic rats: distinct secretion patterns of PGI₂ and PGE₂*. *Eur. J. Pharmacol*, 700 (2013) 86-92 (publikacja oryginalna). IF = 2684, MNiSW = 30, cytowania wg Web of Science (core Collection) = 4.
4. T. Przygodzki, M. Talar, P. Przygodzka, C. Watala: *Inhibition of cyclooxygenase-2 causes a decrease in coronary flow in diabetic mice. The possible role PGE₂ and dysfunctional vasodilation mediated by proctacyclin receptor*. *J. Physiol. Biochem.*, 71 (2015) 351-358 (publikacja oryginalna). IF = 2.054, MNiSW = 20, cytowania wg Web of Science (core collection) = 5.

Habilitant potwierdził fakt upośledzonej wazodilatacji wieńcowej w odpowiedzi na bradykininę i tlenek azotu u szczurów z chemicznie indukowaną cukrzycą (STZ), przy zachowanym uwalnianiu PGI₂ z łożyska naczyń wieńcowych. Ponadto wykazał, że blokada COX-2 przez swoisty inhibitor (NS-398) wprawdzie istotnie zmniejsza wydzielanie PGI₂ w stanach zdrowia i choroby, jednak bez konsekwencji zmiany przepływu wieńcowego w cukrzycy. Doświadczenie przeprowadzono również w modelu myszy homozygotycznych – ab/db. Uzyskano porównywalny trend zmian wcześniej obserwowanych u szczurów. Dodatkowo aktywacja receptora PGI₂ wybiórczym agonistą wykazała istotne ograniczenie procesu wazodilatacji u myszy z cukrzycą, co wskazuje na zaburzenie w przekazywaniu sygnału przez receptor PGI₂ w łożysku wieńcowym.

Kandydat stawia odważny wniosek, twierdząc że pula PGI₂ syntetyzowana przy udziale COX-2 nie bierze udziału w regulacji napięcia ściany naczyniowej.

W dalszych publikacjach, Kandydat koncentruje się na procesie oddziaływania płytek krwi ze ścianą naczyniową w cukrzycy.

5. T. Przygodzki, M. Talar, H. Kassassir, L. Mateuszuk, J. Musiał, C. Watala: *Enhanced adhesion of blood platelets to intact endothelium of mesenteric vascular bed in mice with streptozotocin-induced diabetes is mediated by an up-regulated endothelial surface deposition of VWF – in vivo study*.

Platelets, 29 (2018) 476-485 (publikacja oryginalna). IF= 2.356, MNiSW = 25, cytowania wg *Web of Science (core collection)* = 1.

Przy użyciu oryginalnej metody fluorescencyjnej mikroskopii, przyżyciowo oceniano adhezję płytek w łożysku naczyniowym krezki myszy. Płytki znakowano przeciwciałem anti-GPIIb skoniugowanym ze znacznikiem fluorescencyjnym.

Wykazano:

- zwiększone oddziaływanie płytek krwi ze śródbłonkiem naczyniowym myszy z cukrzycą STZ
- wyższy poziom ekspresji aktywnej formy receptora GPIIb/IIIa na powierzchni płytek myszy chorych w stosunku do grupy kontrolnej
- wzrost ekspresji ligandu dla kompleksu glikoproteinowego – vWF w ścianie naczyń u myszy z cukrzycą
- zwiększona gęstość vWF na powierzchni płytek myszy STZ, głównie we frakcji stanowiącej agregaty płytkowe.

Ostatnia praca z przedłożonego cyklu:

6. T. Przygodzki, M. Talar, A. Blazejczyk, V. Kalchenko, C. Watala:
Quantification of the Blood Platelet Reactivity in the ADP-Induced Model of Non-Lethal Pulmonary Thromboembolism in Mice with the Use of Laser Doppler Flowmetry. PLoS One, 11 (2016) e 0146346 (publikacja oryginalna)
IF = 2,806, MNiSW = 35, cytowania wg *Web of Science (core collection)* = 1

przedstawia modyfikację przyżyciowej metody oceny reaktywności płytek krwi z pominięciem radioizotopów, a wykorzystaniem laserowej przepływometrii dopplerowskiej.

PODSUMOWANIE

Cykl prac zgłoszonych do uzyskania stopnia doktora habilitowanego nauk biologicznych dotyczy istotnych zagadnień związanych z procesem destrukcji ściany naczyniowej w cukrzycy.

Kandydat koncentruje się na dwóch ogniwach tego zjawiska: zaburzonej wazodilatacji oraz adhezji płytek krwi do śródbłonka naczyniowego.

Za osiągnięcie należy uznać:

- Wykazanie jedynie przejściowego wzrostu stężenia osoczowej prostacykliny po podaniu 1-metylonikotynamidu (MNA) w zwierzęcym modelu cukrzycy. Łączne zastosowanie nikotynamidu i jego metabolitu (2-PYR) zwiększa wazodilatację zależną od COX w łożysku naczyniowym.
- Ustalenie, że hamowanie syntezy PGI₂ zależnej od COX-2 zmniejsza objętość przepływu wieńcowego w cukrzycy, co nie jest wynikiem zwiększonego udziału tego enzymu w syntezie PGI₂, lecz zmniejszonej zdolności naczyń do reagowania rozkurczem na prostacyklinę – niewydolność receptora PGI₂ w łożysku naczyniowym.
- Udokumentowanie faktu, że dysfunkcja śródbłonna naczyniowego w zwierzęcym modelu cukrzycy zwiększa oddziaływanie płytek krwi ze ścianą naczyniową, a kluczową rolę w tym procesie spełnia układ glikoproteina płytkowa – czynnik von Willebranda.

Wszystkie eksperymenty zostały precyzyjnie zaplanowane i przeprowadzone.

IV. Ocena pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych

Dr n. biol. Tomasz Przygodzki uczestniczył w wielu kierunkach badań, które dotyczyły następujących zagadnień:

- Roli zjawiska „przeładowania” jonami wapnia kardiomiocytów w intensyfikacji syntezy reaktywnych form tlenu i azotu;
- Identyfikacji białka oddziałującego z wewnątrzkomórkową pulą inhibitora aktywatora plazminogenu typu 2 (PAI-2);
- Wyselekcjonowania roślinnego preparatu polifenolowego o właściwościach przeciwplatek i kardioprotekcyjnych;
- Zastosowania związków z grupy polimerów polikationowych jako nośników leków;
- Kontynuacja badań w zakresie oddziaływania elementów morfotycznych krwi ze śródbłonkiem naczyniowym w modelach zwierzęcych.

Wyniki tych badań w większości zostały opublikowane w renomowanej literaturze fachowej o zasięgu międzynarodowym.

Ponadto Habilitant jest współautorem dwóch patentów:

krajowy

Tomasz Przygodzki, Cezary Watała, Magdalena Łabieniec-Watała, Maria Koziółkiewicz, Anna Podśędek, Dorota Sosnowska, Małgorzata Redzyna, 2017; *Zastosowanie odłuszczonego ekstraktu z wychmielin do leczenia lub profikaktyki cukrzycy oraz środek farmaceutyczny do takiego zastosowania (PL226895), Polska, Urząd Patentowy Rzeczypospolitej Polskiej.*

międzynarodowy

Marcin Różalski, Jacek Golański, Cezary Watała, Magdalena Łabieniec-Watała, Maria Koziółkiewicz, Anna Podśędek, Dorota Sosnowska, Małgorzata Redzyna, Tomasz Przygodzki, Bogusława Luzak, Magdalena Boncler, 2015; *Polyphenolic formulation, its preparation and use (PCT/PL2012/000063), Unia Europejska, Europejski Urząd Patentowy.*

Swoją aktywność naukową realizował w ramach 7 projektów badawczych.

Był kierownikiem trzech grantów:

1. „Czy N-metylonikotynamid (MNA) zwiększa przeżywalność szczurów z cukrzycą streptozotocynową i ogranicza dysfunkcję śródbłonka naczyniowego? – rola wybranych mechanizmów molekularnych w ograniczeniu rozwoju kardiomiopatii cukrzycowej pod wpływem MNA”
PBZ/MNiSW/07/2016/23; 2017-2010.
Źródło finansowania: Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego.
2. „Udział aktywności cyklooksygenaz w regulacji wazomotoryki naczyń wieńcowych w modelu przewlekłej cukrzycy u szczura”
502-64-021; 2011-2013.
Źródło finansowania: UMED
3. „Przygotowanie preparatów polifenolowych pochodzenia roślinnego o właściwościach przeciwpłytkowych i kardioprotekcyjnych”
Nr POIG.01.03.01-10-129/08-00; 2009-2013.
Źródło finansowania: Fundusze Strukturalne UE

W kolejnych czterech projektach był współwykonawcą badań.

1. „Śródbłonek naczyniowy w chorobach cywilizacyjnych: od badań poznawczych do oferty innowacyjnego leku o działaniu śródbłonkowym”
Nr POIG 01.01.02-00-069/09-00; 2010-2015.
Źródło finansowania: Fundusze Strukturalne UE
2. „Farmakoterapia śródbłonka naczyniowego i aktywacji płytek krwi zależna od prostacykliny, tlenku azotu i tlenku węgla – nowa strategia w zapobieganiu przerzutowości nowotworowej”
STRATEGMED2/233226/11/NCBR/2015; 20115.
Źródło finansowania: Fundusze Strukturalne UE
3. „Czy potransplantacyjne nieenzymatyczne modyfikacje białek płytkowych wpływają na adhezję płytek do śródbłonka w warunkach znaczącej hiperglikemii? Cukrzyca jako podłoże miażdżycy wynikającej z glikacji i glikooksydacji białek” 2012/06/A/NZ5/00069; 2013-2018.
Źródło finansowania: Narodowe Centrum Nauki
4. „Strategia dwutorowej, zależnej od purynoreceptorów, modulacji aktywacji i reaktywności płytek krwi do ograniczania ryzyka zatorowości naczyń krwionośnych, zależnego od płytek krwi i śródbłonka naczyniowego – badania z wykorzystaniem modeli komórkowych i zwierzęcych”.
TEAM/2016-1/8; 2016.
Źródło finansowania: Fundacja na rzecz Nauki Polskiej.

Kandydat odbył staże zagraniczne w:

1. Depart. of Cell and Animal Biology Uniwersytetu Hebrajskiego w Jerozolimie;
2. Weizmann Institute of Science w Rehovot – Izrael, oraz
3. Medical Chemistry Depart., Uniwersytet w Umea – Szwecja.

Za działalność naukową został wyróżniony nagrodami JM Rektora Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

V. Ocena działalności dydaktycznej i organizacyjnej

Aktywność dr n. biol. Tomasza Przygodzkiego w tym obszarze obejmuje:

- udział w konferencjach edukacyjnych i popularyzatorskich
- opiekę naukową i funkcję promotora pomocniczego w jednym doktoracie
- recenzowanie projektu międzynarodowego oraz licznych publikacji w czasopismach krajowych i zagranicznych (6 czasopism / 7 recenzji)
- szkolenie w zakresie planowania i realizacji doświadczeń na zwierzętach.

Wniosek końcowy

Dr n. biol. Tomasz Przygodzki jest w pełni wykształconym i kompetentnym pracownikiem naukowym. Posiada ogromne doświadczenie w prowadzeniu badań doświadczalnych na zwierzętach.

Cykl publikacyjny składający się na osiągnięcie naukowe stanowi przemyślaną i logiczną całość. Poza wartością poznawczą dostarcza danych wzbogacających, a w przyszłości uzupełniających medycynę kliniczną, zwłaszcza w obszarze prewencji powikłań naczyniowych cukrzycy. Pozostały dorobek naukowy jest również znaczący.

Kandydat aktywnie uczestniczy w nauczaniu podyplomowym, a także w sposób znaczący jest zaangażowany w działalność organizacyjną.

Zatem wniosek dr n. biol. Tomasza Przygodzkiego spełnia kryteria określone Ustawą oraz rozporządzeniem Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dn. 01 września 2011 roku. W oparciu o powyższe wnoszę do Rady Wydziału Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie dr n. biol. Tomasza Przygodzkiego do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych, dyscyplinie biologia medyczna.

Prof. dr hab. med. Rajmund Adamiec

Wrocław, dn. 01.08.2019 r.

PROF. DR HAB. MED.
RAJMUND ADAMIEC
SPECJALISTA CHOROBY WĘWNETRZNYCH
ANGIOLOGII-PATOMORFOLOGII-NEFROLOGII
HIPERTENSIJOLOGII-DIABETOLOGII
WROCLAW, UL. O. DRACHONOWSKIEJ 3
6045271 TFI 36-44-279
Adamiec