

Prof. dr hab. n.med. Hanna Bachórzewska-Gajewska  
Kierownik Zakładu Medycyny Klinicznej WNoZ  
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku  
z-ca kierownika Kliniki Kardiologii Inwazyjnej  
USK w Białymstoku

### **Recenzja**

**dorobku naukowo-badawczego, osiągnięć w zakresie działalności dydaktyczno-organizacyjnej dr n. med. Michała Ząbczyka w postępowaniu habilitacyjnym w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.**

Recenzja sporządzona została w związku z decyzją Rady Dyscypliny Nauki medyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego w dniu 20.12.2021 roku o powołaniu komisji habilitacyjnej w celu przeprowadzenia postępowania habilitacyjnego **dr Michała Ząbczyka** w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

#### **I. POSIADANE DYPLOMY I STOPNIE NAUKOWE**

Dr n. med. Michał Ząbczyk w 2009 roku, po ukończeniu jednolitych studiów magisterskich na Wydziale Farmaceutycznym z Oddziałem Analityki Medycznej Uniwersytetu Jagiellońskiego – Collegium Medicum w Krakowie, uzyskał tytuł magistra analityki medycznej z wynikiem bardzo dobrym.

W 2016 roku uzyskał stopień doktora nauk medycznych w dyscyplinie biologia medyczna nadany z wyróżnieniem przez Radę Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego – Collegium Medicum w Krakowie; tytuł rozprawy doktorskiej: *Kompleksowa ocena czynności i struktury skrzepu fibrynowego u pacjentów z migotaniem przedsionków leczonych antagonistami witaminy K*. Promotorem rozprawy była prof. dr hab. med. Anetta Undas, wybitny naukowiec, znawca układu krzepnięcia.

## **II. PRZEBIEG PRACY ZAWODOWEJ -DOTYCHCZASOWE ZATRUDNIENIU W JEDNOSTKACH NAUKOWYCH.**

Od 2019 roku do chwili obecnej dr Michał Ząbczyk pracuje na stanowisku adiunkta (stanowisko naukowe) w Zakładzie Kardiochirurgii, Anestezjologii i Kardiologii Doświadczalnej Instytutu Kardiologii Uniwersytetu Jagiellońskiego – Collegium Medicum w Krakowie oraz, jako młodszy asystent diagnostyki laboratoryjnej, w Krakowskim Centrum Badań i Technologii Medycznych Krakowskiego Szpitala Specjalistycznego im. Jana Pawła II

W latach 2016 – 2019 zatrudniony był na stanowisku adiunkta (stanowisko typu post-doc) w projekcie NCN nr 2015/B/NZ5/02215 pt.: „*Właściwości skrzepu fibrynowego w ostrej zatorowości płucnej*” w ramach konkursu OPUS10 pod kierownictwem prof. dr hab. med. Anetty Undas.

Weześniej (2011 – 2016) zatrudniony był na etacie młodszego asystenta diagnostyki laboratoryjnej w Pracowni Konserwacji Tkanek Krakowskiego Szpitala Specjalistycznego im. Jana Pawła II.

W 2010 roku rozpoczął pracę jako uczestnik studiów doktoranckich na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Jagiellońskiego – Collegium Medicum. Praca doktorska realizowana była w Zakładzie Kardiochirurgii, Anestezjologii i Kardiologii Doświadczalnej Instytutu Kardiologii Uniwersytetu Jagiellońskiego – Collegium Medicum w Krakowie.

### **Staże naukowe:**

- 03.03.2014 - 30.05.2014: badacz wizytujący w Leeds Institute of Genetics, Health and Therapeutics (LIGHT), University of Leeds, Leeds, Wielka Brytania (lider grupy: dr Ramzi Ajjan, MD, PhD), wyjazd w ramach stypendium naukowego uzyskanego w ramach konkursu KNOW
- 11.05.2013 - 25.05.2013: badacz wizytujący w Coagulation Research and Dept. of Clinical Sciences, Danderyd Hospital, Karolinska Institutet, Sztokholm, Szwecja (lider grupy: prof. Håkan Wallen, MD, PhD)
- 05.08.2012 - 24.08.2012: badacz wizytujący w Coagulation Research and Dept. of Clinical Sciences, Danderyd Hospital, Karolinska Institutet, Sztokholm, Szwecja (lider grupy: prof. Håkan Wallen, MD, PhD)
- 02.02.2012 - 16.02.2012: badacz wizytujący w Coagulation Research and Dept. of Clinical Sciences, Danderyd Hospital, Karolinska Institutet, Sztokholm, Szwecja (lider grupy: prof. Håkan Wallen, MD, PhD)

- 03.12.2011 - 17.12.2011: badacz wizytujący w Dept. of Molecular Medicine and Surgery, Karolinska Institutet, Sztokholm, Szwecja (lider grupy: prof. Margareta Blombäck, MD, PhD)
- 01.08.2011 - 26.08.2011: badacz wizytujący w Dept. of Molecular Medicine and Surgery, Karolinska Institutet, Sztokholm, Szwecja (lider grupy: prof. Margareta Blombäck, MD, PhD)

Odbyte staże naukowe są dowodem na duże doświadczenie jakie zdobył już na początku swojej kariery naukowej, jeszcze wówczas mgr Michał Ząbczyk.

### III. OCENA OSIĄGNIĘĆ NAUKOWO-BADAWCZYCH

Oceny osiągnięcia naukowego przedstawionego jako cyklu powiązanych tematycznie opublikowanych prac naukowych dokonano zgodnie z art. 219 ust. 1 pkt. 2b ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. **Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2020 r. poz. 85 z późn. zm.)**. **Jako osiągnięcie naukowe Habilitant przedstawił 4 oryginalne publikacje w czasopismach należących do kwartyła- Q1 (wg JCR) o łącznej wartości Impact Factor ISI 21.487 i 425 punktów MNiSW. We wszystkich publikacjach jest pierwszym autorem (w jednej pracy równoważny z Joanną Natorską).**

Tytuł osiągnięcia naukowego:

**Czynniki determinujące właściwości sieci fibrynowej u pacjentów z zatorowością płucną: związek z rokowaniem, lokalizacją zatoru i leczeniem.**

Cykl publikacji oryginalnych wchodzących w skład osiągnięcia naukowego:

1. **Ząbczyk Michał**, Plens Krzysztof, Wojtowicz Wioletta, Undas Anetta. Prothrombotic Fibrin Clot Phenotype Is Associated With Recurrent Pulmonary Embolism After Discontinuation of Anticoagulant Therapy. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2017;37:365-373. *Impact Factor* ISI: 6,086, kwartył: Q1, punktacja MNiSW: 45,000
2. **Ząbczyk Michał**, Natorska Joanna, Janion-Sadowska Agnieszka, Metzger-Gumiela Agnieszka, Polak Mateusz, Plens Krzysztof, Janion Marianna, Skonieczny Grzegorz, Mizia-Stec Katarzyna, Undas Anetta. Prothrombotic fibrin clot properties associated with NETs formation characterize acute pulmonary embolism patients with higher mortality risk. *Scientific Reports* 2020;10:11433. *Impact Factor* ISI: 4,379, kwartył: Q1, punktacja MNiSW: 140,000

3. **Ząbczyk Michał**, Natorska Joanna, Janion-Sadowska Agnieszka, Metzger-Gumiela Agnieszka, Polak Mateusz, Plens Krzysztof, Janion Marianna, Skonieczny Grzegorz, Mizia-Stec Katarzyna, Undas Anetta.

Loose Fibrin Clot Structure and Increased Susceptibility to Lysis Characterize Patients with Central Acute Pulmonary Embolism: The Impact of Isolated Embolism. *Thrombosis and Haemostasis* 2021;121:529-537. *Impact Factor* ISI: 5,249, kwartyl: Q1, punktacja MNiSW: 140,000

4. **Ząbczyk Michał\***, Natorska Joanna\*, Malinowski Krzysztof P., Undas Anetta.

Effect of enoxaparin on plasma fibrin clot properties and fibrin structure in patients with acute pulmonary embolism. *Vascular Pharmacology* 2020;133-134:106783.

\*Michał Ząbczyk, Joanna Natorska – równy wkład autorów. *Impact Factor* ISI: 5,773, kwartyl: Q1, punktacja MNiSW: 100,000

Prace przedstawione jako osiągnięcie naukowe są wieloautorskie i po dokładnym przeanalizowaniu wkładu pracy habilitanta w poszczególne publikacje uważam, że był on znaczący. Polegał na wyborze odpowiedniej metodologii, wykonaniu specjalistycznych oznaczeń laboratoryjnych, stworzeniu bazy do analiz, interpretacji wyników, jak też częściowym przeprowadzeniu analizy statystycznej. Habilitant nadzorował również zbieranie danych oraz przygotowywał manuskrypt do publikacji dokonując przeglądu literatury, sporządzając ryciny i tabele. Do zadań dr Michała Ząbkowskiego należało również prowadzenie dyskursu z recenzentami oraz przygotowanie finalnej wersji artykułu. Podkreślić należy, że wszystkich publikacjach jest pierwszym autorem. Pozycja prof. Anetty Undas jako senior author gwarantuje wysoką jakość publikacji.

Habilitant w dość obszernym wprowadzeniu w autoreferacie, interesująco i przejrzysto opisuje tematykę swoich zainteresowań badawczych, którą jest ocena właściwości skrzepu fibrynowego wytworzonego z osocza krwi odzwierciedlającego sprawność układu krzepnięcia w jej ostatnim etapie (konwersja fibrynogenu do fibryny). Opierając się o piśmiennictwo uważa, że właściwości strukturalne i czynnościowe trójwymiarowej sieci fibryny determinowane przez szereg czynników genetycznych i środowiskowych, cechują się dużą zmiennością międzyosobniczą. W związku z tym, możliwe jest wskazanie potencjalnych biomarkerów mogących służyć do oceny ryzyka wystąpienia żylnych i tętniczych epizodów zakrzepowo-zatorowych, oceny progresji chorób związanych z nadmierną aktywacją układu krzepnięcia czy oceny efektywności stosowanych terapii, zwłaszcza przeciwzakrzepowych.

Dalej, wprowadzając w kolejne zagadnienie, opisuje zidentyfikowane czynniki determinujące istotne właściwości skrzepu oraz najczęściej stosowaną metodę (*in vitro*) do oceny właściwości osoczonego skrzepu fibrynowego oraz metodę oceny lizy skrzepu. Na rycinie pokazuje różnice między prawidłowym fenotypem skrzepu a prozakrzepowym fenotypem skrzepu, który ze względu na swoje właściwości wiąże się z zaburzoną (zmniejszoną) fibrynolizą. Wcześniej prowadzone badania (pod kierownictwem prof. Anetty Undas) wykazały, że niekorzystnie zmodyfikowane właściwości skrzepu fibrynowego charakteryzują pacjentów po przebytej żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ). Zatorowość płucna (ZP) izolowana lub jako następstwo zakrzepicy żył głębokich (ZŻG), pozostaje istotnym i trudnym problemem zdrowotnym, nadal obciążonym dużym ryzykiem zgonu.

Przedstawione informacje uzasadniają jednoznacznie celowość prowadzonych przez habilitanta badań, których wyniki opublikował w wielu pracach, z których 4 wybrał jako osiągnięcie naukowe w przewodzie habilitacyjnym.

**Celem naukowym** prac wchodzących w skład osiągnięcia była ocena zdolności predykcyjnej prozakrzepowego fenotypu skrzepu fibrynowego w kontekście występowania nawrotów ZP, jak również ocena właściwości sieci fibrynowej oraz czynników determinujących te cechy u pacjentów z ostrą ZP.

W pierwszej pracy (Zabczyk i wsp. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017;37:365-73) Habilitant, w grupie 156 pacjentów po przebytej niesprowokowanej ZP w badaniach odległych (mediana okresu follow up 50 miesięcy) u 23 pacjentów (15%), stwierdził nawrót ZP, w tym u 17 (74%) po pierwszym incydencie niesprowokowanej ZP. Przeprowadzone badania, szczegółowo omówione w przedstawionej publikacji, pozwoliły autorom na przedstawienie interesujących implikacji klinicznych.

Badanie to po raz pierwszy udowodniło, że niekorzystne właściwości sieci fibryny, poza znanymi czynnikami ryzyka, jak niesprowokowana ŻChZZ, są związane z podwyższonym ryzykiem wystąpienia nawrotów ZP i mogą identyfikować pacjentów narażonych na takie ryzyko po zaprzestaniu leczenia w obserwacji odległej. Wyniki tego prospektywnego badania pozwoliły również wyciągnąć wniosek, że prozakrzepowy fenotyp skrzepu fibrynowego może być względnie stałą cechą u pewnej grupy pacjentów po przebytych epizodach ZP i niezależnie od przeprowadzonego leczenia i prawidłowej profilaktyki przeciwkrzepliwej w kolejnych miesiącach, jest on niekorzystnym czynnikiem rokowniczym dla wystąpienia nawrotów.

Praca jest nowatorska, wnosi ważne dane kliniczne związane z jeszcze innym spojrzeniem na pacjenta z przebytą ZP. Poczynione obserwacje zainspirowały autorów do

podjęcia oceny fenotypu sieci fibrynowej u pacjentów z ostrą ZP, gdyż wg habilitanta, nie było dotąd wiadomo czy i w jaki sposób fenotyp skrzepu fibrynowego wpływa na przebieg ostrej ZP.

Szukając odpowiedzi na przedstawiony problem Habilitant przeprowadził badania, których wyniki przedstawił w drugiej pracy wchodzącej w cykl prac osiągnięcia naukowego (Ząbczyk i wsp. *Sci Rep.* 2020;10:11433). W pracy, w której analizie poddano 126 pacjentów z ostrą ZP (z badania wykluczono ZP wysokiego ryzyka ze względu na leczenie trombolityczne), ustalił na podstawie wyników badań, że pacjentów normotensyjnych z ostrą ZP wyższego ryzyka zgonu (wg wytycznych ESC) charakteryzuje prozakrzepowy fenotyp skrzepu fibrynowego, którego parametry mają wysoką wartość diagnostyczną w kontekście oceny rokowania. W ostrej ZP istotny jest także wpływ zwiększonej NETozy na hipofibrylizę, co może mieć znaczenie przy podejmowanej terapii. Przedstawione w pracy asocjacje pomiędzy zarejestrowanymi zgonami a podwyższonym wyjściowo ETP i stężeniem citH3 w połączeniu z hipofibrylizą świadczą, iż cechy te wyróżniają pacjentów, którzy powinni być poddawani dokładniejszej obserwacji i być może wydłużonej wtórnej profilaktyce przeciwzakrzepowej po przebyciu ZP.

Praca ta cechuje się wysoką wartością zarówno poznawczą jak i kliniczną. Zastosowanie proponowanych parametrów służyć może do oceny rokowania jak i zmiany podejścia do leczenia ZP, szczególnie czasu trwania tego leczenia.

Naturalną kolejną rzeczą, jak podają autorzy, było zaprojektowanie pracy będącej swoistym *continuum* poprzedniej. Habilitant wraz z zespołem dokonał analizy fenotypu skrzepu fibrynowego u pacjentów z ostrą ZP w kontekście lokalizacji zmian w płucach i współistnienia ZŻG. Dane przedstawiono w trzeciej publikacji cyklu (Ząbczyk i wsp. *Thromb Haemost.* 2021;121:529-37). ZP o lokalizacji centralnej zdiagnozowano u 76 pacjentów (60,3%) z badanej kohorty, opisaną szczegółowo w poprzedniej pracy.

Badanie to pozwoliło, po raz pierwszy u pacjentów z ostrą ZP, wykazać wpływ lokalizacji materiału zatorowego na właściwości sieci fibryny. Obserwacje te dowodzą, że u pacjentów z ZP cechy luźniejszej struktury sieci fibryny podatnej na fibrylizę mogą sprzyjać fragmentacji i odrywaniu się dużych fragmentów skrzeplin, które predysponują do centralnej ZP. Ponadto, powyższe badania wykazały, że właściwości sieci fibryny mierzone *in vitro* mogą w istotny sposób korelować z wielkością skrzeplin powstających w tętnicach płucnych w przebiegu ostrej ZP. W powyższych obserwacjach zbita struktura skrzepu fibrynowego wywierała prawdopodobnie najsilniejszy wpływ na stopień upośledzenia lizy skrzepu.

Dodatkowo zaobserwowano istotny wpływ stosowania statyny na poprawę struktury skrzepu fibrynowego w ostrej fazie ZP.

W ostatniej pracy przedstawionego cyklu (Ząbczyk i wsp. *Vascul Pharmacol.* 2020;133-134:106783) podjęto próbę określenia wpływu wstępnego leczenia pacjentów z ostrą ZP za pomocą heparyny drobnocząsteczkowej (*low-molecular-weight heparin*; LMWH, enoksaparyny) na potencjał do generowania trombiny oraz fenotyp skrzepu fibrynowego. Badanie to po raz pierwszy pokazało, że LMWH w sposób liniowy poprawia właściwości skrzepu fibrynowego u pacjentów z ostrą ZP. Dodatkowo, aktywność antytrombiny została scharakteryzowana jako nowy czynnik determinujący Ks u pacjentów leczonych LMWH, pomimo aktywności tego białka w granicach wartości referencyjnych u wszystkich badanych. Wyniki wykonanych badań wskazują, że aktywność FVIII i antytrombiny mogą odgrywać istotną rolę w modulowaniu kluczowych parametrów skrzepu fibrynowego, co może mieć implikacje kliniczne, szczególnie przy doborze terapii spersonalizowanych. Ponadto, dla zapewnienia korzystnego działania LMWH w kontekście poprawy czynności i struktury skrzepu fibrynowego istotne jest utrzymanie aktywności anty-FXa  $>0.6$  IU/ml. Poprawa właściwości skrzepu podczas leczenia LMWH dotyczy głównie luźniejszej struktury skrzepu, która wywołuje efekt profibrynolityczny poprzez zapewnienie lepszej dostępności białek układu fibrynolitycznego, bez bezpośredniego wpływu na ich poziom czy aktywność.

Praca, poza istotnymi wartościami poznawczymi, wnosi też istotne informacje kliniczne, ważne dla terapii pacjenta. Pokazuje złożoność procesów krzepnięcia u pacjentów z ZP leczonych LMWH.

### **Podsumowanie najważniejszych oryginalnych obserwacji poczynionych w artykułach stanowiących osiągnięcie naukowe Habilitanta:**

1. niekorzystnie zmodyfikowany fenotyp skrzepu fibrynowego, jako stała cecha występująca u pewnej grupy pacjentów po pierwszym epizodzie ZP, jest istotnym predyktorem nawrotu choroby w obserwacji odległej, po zaprzestaniu leczenia;
2. w ostrej ZP prozakrzepowy fenotyp skrzepu fibrynowego jest związany z wyższym ryzykiem zgonu i nasileniem procesu NETozy, co może mieć znaczenie prognostyczne;
3. fenotyp skrzepu fibrynowego w ostrej ZP jest zróżnicowany w zależności od kalibru naczynia, którego drożność jest upośledzona oraz dysfunkcji prawej komory;
4. aktywność VIII czynnika krzepnięcia i antytrombiny ma wpływ na strukturę fibryny u pacjentów z ostrą ZP leczonych LMWH.

Podsumowanie: Habilitant przedstawił jako osiągnięcie naukowe cykl 4 wartościowych, w części nowatorskich, powiązanych tematycznie ze sobą publikacji, wzbogacających wiedzę z zakresu zaburzeń krzepnięcia u pacjentów z zatorowością płucną, z istotnymi implikacjami klinicznymi, które mogą być wykorzystane do poprawy rokowania w tej grupie chorych.

#### **IV. OCENA DOROBKU NAUKOWEGO**

Oceny dokonano na podstawie analizy bibliometrycznej z dnia 4 sierpnia 2021 roku, przygotowanej wg wytycznych Rady Dyscypliny Nauki medyczne UJ.

Dr Michał Ząbkowski jest autorem lub współautorem wielu wartościowych prac publikowanych w czasopismach o wysokim *impact factor*. Dorobek obejmuje 61 publikacji, w tym 57 oryginalnych prac.

W 21 pracach jest pierwszym autorem. **Łączna punktacja: IF 224,954, MNiSW 4649.**

Po nadaniu stopnia doktora (21.01.2016) habilitant opublikował:

- 41 oryginalnych, pełnotekstowych prac (IF 162.202), w 12 jest pierwszym autorem,
- jeden opis przypadku (IF 2.142),
- 2 prace poglądowe (IF 8.467) w obu jest pierwszym autorem.

Podkreślić należy bardzo duży i równie wartościowy dorobek przed uzyskaniem stopnia doktora. Obejmuje on 16 prac oryginalnych (IF 50.095), w 7 jest pierwszym autorem, jeden opis przypadku (IF 2.039).

O wartości przedstawionych publikacji świadczy wysoki Index Hirsha, który wynosi **15**. Uzupełnieniem osiągnięć naukowych habilitanta jest czynny udział w wielu konferencjach zagranicznych (Paryż, Berlin, Marsylia, Brighton) i polskich.

Dorobek habilitanta, ze względu na tematy będące w kręgu jego zainteresowania można podzielić na kilka części:

##### ***Ocena właściwości sieci fibryny u pacjentów leczonych przeciwkrzepliwe***

Jednym z głównych nurtów prowadzonych przez habilitanta badań jest ocena czynności i struktury skrzepu fibrynowego u pacjentów z podwyższonym ryzykiem zakrzepowozatorowym (po zawale serca, zakrzepicy żył głębokich, zatorowości płucnej czy u pacjentów onkologicznych; Zabczyk M, Undas A. *Pol Arch Intern Med.* 2017;127:873-81) leczonych przeciwkrzepliwie, m. in. antagonistami witaminy K (VKAs) czy nowymi doustnymi lekami przeciwkrzepliwymi niebędącymi VKAs (NOACs), przed rozpoczęciem terapii, w trakcie leczenia oraz w obserwacji odległej. W cyklu prac stanowiących podstawę rozprawy



doktorskiej opisał mechanizm modulowania sieci fibryny przez VKAs u pacjentów z migotaniem przedsionków rozpoczynających leczenie przeciwkrzepliwe (Zabczyk M. i wsp. *Thromb Haemost.* 2015;113:851-61, Zabczyk M i wsp. *Thromb Res.* 2015;136:832-8.). Wraz z zespołem opisał wpływ leków przeciwkrzepliwych na parametry tromboelastograficzne skrzepu z krwi pełnej oraz właściwości lepkosprężyste skrzepu i ich asocjacje z fenotypem skrzepu fibrynowego u pacjentów z ŻChZZ (Kopytek M, Zabczyk M, i wsp. *J Physiol Pharmacol.* 2020;71:47-53, Kopytek M, Zabczyk M, i wsp. *J Physiol Pharmacol.* 2019;70:79-85). Jest to cykl prac wnoszących wiele ważnych informacji o właściwościach skrzepu fibrynowego w grupach pacjentów z podwyższonym ryzykiem zakrzepowo-zatorowym leczonych różnymi grupami leków przeciwkrzepliwych.

### ***Ocena fenotypu skrzepu fibrynowego i związanych z nim biomarkerów u pacjentów z ŻChZZ***

Kontynuując prace nad ZP habilitant opisał wpływ XIII czynnika krzepnięcia na fenotyp skrzepu fibrynowego w ostrej fazie choroby oraz po 3 miesiącach stosowania leczenia przeciwkrzepliwego (Zabczyk M i wsp. *J Physiol Pharmacol* 2020;71:519-524, Zabczyk M i wsp. (*Int J Mol Sci.* 2021;22:1607). Przedstawił także związek kwasicy mleczanowej z hipofibrynolizą w ostrej ZP (Zabczyk M i wsp. *J Clin Med.* 2020;9:953). W kolejnej pracy przedstawił potencjalne biomarkery zespołu po ZP, które podwyższone wiązały się z około czterokrotnie zwiększonym ryzykiem wystąpienia zespołu po ZP (Zabczyk M i wsp. *Eur J Clin Invest.* 2021:e13660. doi: 10.1111/eci.13660, praca w druku). Ponadto, u pacjentów z niewydolnością żylną opisał zaburzoną funkcję erytrocytów, która była związana z hipofibrynolizą i zwiększonym potencjałem generacji trombiny (Zabczyk M i wsp. *J Thromb Thrombolysis.* 2018;46:31-8). Wraz ze współpracownikami opisał także zależność pomiędzy zwiększoną sztywnością skrzepu fibrynowego ocenioną za pomocą metod reologicznych a występowaniem nawrotów ŻChZZ (Baker SR, Zabczyk M, i wsp. *J Thromb Haemost.* 2019;17:618-26).

Kolejnym interesującym a zarazem ważnym tematem szeregu opublikowanych prac była:

### ***Ocena fenotypu sieci fibryny oraz innych biomarkerów u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca***

Habilitant wykazał obecność krążącego aktywnego TF i aktywnego czynnika XI u około 40% pacjentów z niewydolnością serca i udokumentowaną chorobą niedokrwienną serca (Zabczyk i wsp. *Pol Arch Med Wewn.* 2010;120:334-40), która związana była z nasiloną

generacją trombiny oraz zaburzonymi parametrami echokardiograficznymi. Cechy nasilonej aktywacji krzepnięcia i upośledzonej fibrynolizy opisano u pacjentów z obecną w przeszłości skrzepliną w lewym przedsionku, u których zbity sieć fibryny była niezależnym predyktorem nawrotów choroby w obserwacji odległej (Ząbczyk M i wsp. *Am J Cardiol.* 2019;123:1358-63). U pacjentów z ostrym zawałem serca habilitant zaobserwował podwyższone stężenia N-homocysteinylowanej lizyny, której powstawanie korelowało ze wzrastającymi stężeniami inhibitora syntazy tlenu azotu – asymetrycznej dimetyloargininy (Ząbczyk M i wsp. *Clin Chem Lab Med.* 2011;49:729-35). Wraz z zespołem wykazał również, że fibryna jest dominującym białkiem skrzeplin z tętnic wieńcowych pobranych drogą tromboaspiracji od pacjentów z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST, a jej zawartość koreluje ze stężeniem markerów aktywacji płytek krwi, neutrofilii i śródbłonna naczyniowego (Sadowski M, Ząbczyk M, Undas A. *Atherosclerosis.* 2014;237:555-61). Ponadto, u pacjentów z zawałem z uniesieniem odcinka ST, po raz pierwszy zidentyfikował w obrębie skrzeplin wewnątrzwieńcowych polihedralne formy erytrocytów (polihedrocyty) (Ząbczyk i wsp. *Int J Cardiol.* 2015;179:186-7), jak również opisał obecność biofilmu fibrynowego na powierzchni skrzeplin (Ząbczyk i wsp. *Cardiovasc Res.* 2019;115:1026-8).

Bardzo interesujący, wnoszący wartości poznawcze, rozbudowany cykl prac dotyczący zaburzeń w układzie krzepnięcia w chorobach układu krążenia.

### ***Analiza proteomu skrzepu fibrynowego***

W ostatnich latach, wraz z interdyscyplinarnym zespołem, dr M. Ząbczyk badał skład białkowy skrzepów fibrynowych wykazując, że podlega on dynamicznym zmianom w różnych stanach chorobowych, koreluje z właściwościami fibryny i może być wyznacznikiem tendencji prozakrzepowych (Stachowicz A, Ząbczyk M i wsp. *Sci Rep.* 2018;8:17301, Ząbczyk M i wsp. *J Proteomics.* 2019;208:103487). Uzyskane przez badaczy dane pozwoliły również na udokumentowanie istotnej roli, jaką odgrywa tworzenie neutrofilowych sieci zewnątrzkomórkowych, tzw. NETs w modyfikowaniu właściwości skrzepów fibrynowych u pacjentów z zatorowością płucną (*J Proteomics.* 2020;229:103946).

### ***Wpływ odwracania działania NOACs na parametry krzepnięcia***

Wraz z zespołem, Habilitant badał wpływ preparatów stosowanych *in vitro* w celu neutralizacji wpływu NOAC na parametry układu krzepnięcia. Wyniki badań opublikowano: Ząbczyk M i wsp. *Clin Chem Lab Med.* 2019;57:1374-81, Ząbczyk M i wsp. *Clin Chem Lab*

*Med.* 2019;57:1374-81, Zabczyk M. i wsp. *Arch Pathol Lab Med.* 2021;145:99-104. Uzyskane dane są pomocne w opracowywaniu aktualnych międzynarodowych algorytmów diagnostycznych do oznaczania antykoagulantu toczeniowego i innych oznaczeń koagulologicznych.

### ***Kierunki dalszych badań nakreślone przez habilitanta***

Dr Michał Zabczyk ma już szeroko zakrojone plany dotyczące jego działalności naukowej. Będzie kontynuował rozpoczęte i zaplanowane projekty, które wynikają z wcześniejszych doświadczeń i obserwacji i dotyczących wpływu procesu NETozy na fenotyp skrzepu fibrynowego u pacjentów z migotaniem przedsionków leczonych za pomocą NOACs (Zabczyk M. Właściwości sieci fibrynowej u pacjentów z migotaniem przedsionków: wpływ NETozy i oksydacji, subwencja na utrzymanie i rozwój potencjału badawczego (UJ CM, nr N41/DBS/000516) i potencjalnym modulowaniu formowania NETs w odpowiedzi na te leki skojarzone z inhibitorami NETozy w modelach *in vitro*).

Drugim aspektem bieżących prac jest ocena fenotypu skrzepu fibrynowego i mechanizmów modyfikujących właściwości sieci fibryny u pacjentów z trombofilią, taką jak zespół antyfosfolipidowy (Zabczyk M i wsp. *J Thromb Haemost.* 2019;17:1746-55) czy niedobór antytrombiny (Zabczyk M. Aktywność antytrombiny jako modulator właściwości sieci fibryny u pacjentów z niedoborami antytrombiny: wpływ glikacji i oksydacji, grant NCN SONATA-14 nr 2018/31/D/NZ5/01299). Ze względu na coraz silniejsze przesłanki epidemiologiczne oraz dane wynikające z badań *in vitro*, świadczące o tym, że niekorzystnie zmodyfikowane właściwości skrzepu fibrynowego mogą być związane z podwyższonym ryzykiem wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych i zgonu, habilitant prowadzi równocześnie prace nad poszukiwaniem nowych metod do oceny układu krzepnięcia, w szczególności z wykorzystaniem modelu skrzepu fibrynowego.

## **V. DZIAŁALNOŚĆ DYDAKTYCZNA I ORGANIZACYJNA**

### **Działalność dydaktyczna**

Habilitant zatrudniony był i jest na stanowiskach badawczych. W latach 2016-2020 prowadził seminaria z zakresu diagnostyki laboratoryjnej (*Laboratory diagnostics*) w Szkole Medycznej dla Obcokrajowców UJ CM. Począwszy od roku 2015 aktywnie uczestniczył w organizacji i prowadzeniu Małopolskiej Nocy Naukowców oraz zajęć edukacyjnych w

Krakowskim Szpitalu Specjalistycznym im. Jana Pawła II, promujących naukę i w szczególności wiedzę z zakresu nowoczesnych technik i narzędzi do oceny układu krzepnięcia.

### **Dodatkowa aktywność związana z implementacją metod diagnostycznych**

Po ukończeniu szkolenia z zakresu oceny endogennego potencjału do generacji trombiny (2012, *Maastricht School on Thrombin Generation*, Maastricht, Holandia) oraz praktyce z zakresu oceny generacji trombiny podczas staży naukowych, habilitant implementował metodę oznaczania Kalibrowanego Automatycznego Trombogramu (*Calibrated Automated Thrombogram*, CAT) w macierzystej jednostce i jako konsultant naukowy w tym zakresie prowadził szkolenia dla jednostek uniwersyteckich, które wdrażały metodę CAT 23. W ramach działalności prowadzonej w Krakowskim Centrum Badań i Technologii Medycznych Krakowskiego Szpitala Specjalistycznego im. Jana Pawła II opracował szereg metod naukowych do oceny czynności i struktury skrzepów osoczowych, skrzepów z krwi pełnej oraz skrzeplin pozyskanych drogą tromboaspiracji. Wszystkie opisane techniki są dostępne dla badaczy zewnętrznych i stanowią uzupełnienie wielu projektów badawczych na pograniczu medycyny klinicznej i badań podstawowych. Dr Ząbczyk brał czynny udział w międzynarodowej standaryzacji metod do oceny układu krzepnięcia. W roku 2012 uczestniczył w standaryzacji zaproponowanej przez Komitet Standaryzacyjny Międzynarodowego Towarzystwa ds. Badań nad Zakrzepicą i Hemostazą metody do pomiaru przepuszczalności skrzepu (*J Thromb Haemost.* 2012;10:2179-81). W roku 2018 uczestniczył aktywnie w standaryzacji metod do oceny czasu krzepnięcia i lizy skrzepu (*J Thromb Haemost.* 2018;16:1007-12), którą zaimplementował do codziennej praktyki badawczej. W roku 2018, w ramach działań komitetów standaryzacyjnych ISTH, brał czynny udział w kalibracji 2 międzynarodowego standardu *Ancrod* (15/106) i odczynników referencyjnych dla reptylazy (*Batroxobin*; 15/140), niezbędnych dla zapewnienia możliwości oznaczania odpowiednich czasów krzepnięcia w laboratoriach na całym świecie (*J Thromb Haemost.* 2018;16:1003-6). W roku 2020 uczestniczył w trzeciej międzynarodowej ocenie standardów trombiny prowadzonej z ramienia Światowej Organizacji Zdrowia w związku z wyczerpywaniem się zapasów międzynarodowego standardu trombiny (*International Standard*, IS; 01/580) i koniecznością zapewnienia kolejnych wzorców tego białka (*J Thromb Haemost.* 2021;19:852-8).

## **Aktywność naukowa realizowana we współpracy z uczelniami zagranicznymi**

Od 2011 roku Habilitant współpracuje z zespołem kierowanym przez Prof. Margaretę Blombäck, a następnie przez Prof. Håkana Walléna z Instytutu Karolinska w Sztokholmie. Efektem wieloletniej współpracy i przebytych w jej ramach staży naukowych jest seria oryginalnych artykułów w tym pracy stanowiącej część rozprawy doktorskiej (*Br J Haematol.* 2013;160:806-16, *Thromb Haemost.* 2014;111:417-28, *Thromb Haemost.* 2015;113:851-61, *Thromb Haemost.* 2014;111:656-61).

Od 2014 roku współpracuje również z zespołem kierowanym przez Prof. Roberta Ariënsa oraz dr Ramzi Ajjana z Leeds Institute of Genetics, Health and Therapeutics przy Uniwersytecie w Leeds. Efektem współpracy były wspólne publikacje i doniesienia konferencyjne (*J Thromb Haemost.* 2019;17:618-26, *J Thromb Haemost.* 2015;13:OR398).

Wieloletnia współpraca, która nadal trwa, jest istotna w rozwoju Habilitanta. Powstają prace publikowane w czasopismach o zasięgu międzynarodowym. Tak długotrwałe współprace, pokazują też ważną cechę dr M.Ząbczyka- umiejętność pracy zespołowej.

## **Udział w projektach badawczych**

Dr Michał Ząbczyk był/jest kierownikiem trzech projektów:

1. SONATA-14 pt.: *Aktywność antytrombiny jako modulator właściwości sieci fibryny u pacjentów z niedoborami antytrombiny: wpływ glikacji i oksydacji* (nr 2018/31/D/NZ5/01299). Data rozpoczęcia: 2019-07-17, projekt NCN w trakcie realizacji
2. PRELUDIUM-1 pt.: *Kompleksowa ocena czynności i struktury skrzepu fibrynowego u pacjentów leczonych doustnymi antykoagulantami* (nr 2011/01/N/NZ4/01708). Data rozpoczęcia: 2011-12-16 Data zakończenia: 2014-07-15 Projekt NCN - rozliczony
3. Projekt realizowany ze środków finansowych pochodzących z subwencji na utrzymanie i rozwój potencjału badawczego UJ CM pt.: *Właściwości sieci fibrynowej u pacjentów z migotaniem przedsionków: wpływ NETozy i oksydacji* (nr N41/DBS/000516). Data rozpoczęcia: 2020-09-04, projekt w trakcie realizacji.

oraz wykonawcą jednego projektu:

1. NCN OPUS-10 pt.: *„Właściwości skrzepu fibrynowego w ostrej zatorowości płucnej”* (nr 2015/19/B/NZ5/02215, beneficjent: prof. dr hab. med. Anetta Undas). Stanowisko:

post-doc, data rozpoczęcia współpracy: 2017-01-04, data zakończenia współpracy:  
2021-07-13

### **Otrzymane stypendia**

1. 2020 - 2023: stypendium Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego dla wybitnych młodych naukowców
2. 2015: stypendium konferencyjne *Eurothrombosis* (Como, Włochy) Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego jako wyróżnienie za zgłoszone prace
3. 2014: stypendium wyjazdowe na staż naukowy w Leeds w ramach konkursu realizowanego przez Krajowy Naukowy Ośrodek Wiodący
4. 2012 - 2015: stypendium w ramach projektu „Doctus – Małopolski fundusz stypendialny dla doktorantów”

### **Otrzymane nagrody i wyróżnienia**

1. 6.04.2021: nagroda Dyrekcji Krakowskiego Szpitala Specjalistycznego za najlepszą oryginalną pracę naukową opublikowaną w roku 2020 (II stopnia)
2. 26.09.2019: nagroda za najlepszą pracę z zakresu badań klinicznych wygłoszoną podczas kongresu Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego w roku 2019,
3. 6.07.2019: wyróżnienie „TOP POSTER WINNER” za doniesienie plakatowe, kongres ISTH, Melbourne, Australia

### **Uzyskane patenty**

Dr Michał Ząbczyk jest współautorem patentu międzynarodowego o numerze EP20130198206, US-9435725-B2 obejmującego urządzenie i metodę do automatycznego oznaczania przepuszczalności skrzepu fibrynowego (Piłat Adam, Undas Anetta, Ząbczyk Michał. A device, a system and a method for measuring permeability, in particular permeability of a fibrin clot).

### **Członkostwo w towarzystwach naukowych**

1. członek Komisji Programowej Szkoły Doktorskiej Nauk Medycznych i Nauk o Zdrowiu UJ w kadencji 2019-2023 oraz Komisji ds. Współpracy z Zagranicą w ramach Instytutu Kardiologii UJ CM w kadencji 2021-2024
2. członek Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (PTK)
3. członek Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC)

4. członek Międzynarodowego Towarzystwa Badań nad Fibrynogenem (*International Fibrinogen Research Society, IFRS*)
5. członek Krajowej Izby Diagnostów Laboratoryjnych (KIDL)

### **Recenzent w czasopismach naukowych**

Habilitant jest recenzentem w wielu międzynarodowych czasopismach naukowych indeksowanych w bazach *Scopus* i *Web of Science*, takich jak: *Journal of the American College of Cardiology*, *International Journal of Cardiology*, *Thrombosis Research*, *Thrombosis & Haemostasis*, *Endocrine Connections*, *Frontiers*, *Scientific Reports*, *International Journal of Laboratory Hematology*, *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*, *Thrombosis Journal*, *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, *Current Medicinal Chemistry*.

## **VI. WNIOSEK KOŃCOWY**

Dorobek naukowy Dr Michała Ząbczyka oceniam bardzo wysoko. Prace przedstawione jako osiągnięcie naukowe są spójne tematycznie, dotyczą właściwości sieci fibrynowej w grupie pacjentów z zatorowością płucną. Uzyskane wyniki opublikowane w czasopismach o wysokim IF wnoszą nowe dane mogące wpłynąć na poprawę rokowania chorych z ZP.

Dr Michał Ząbczyk jest, z racji skończonych studiów, wybitnym specjalistą laboratoryjnym, pracującym w oparciu o materiał kliniczny. Na szczególną uwagę zasługuje jego zaangażowanie i niekwestionowany wkład zarówno w wypracowanie nowych, jak też w modyfikację i standaryzację metod dotyczących oznaczania wybranych parametrów krzepnięcia. Skupia się na wielu aspektach diagnostycznych, rokowniczych i leczniczych związanych z właściwościami fibryny. Wiele badań dotyczy zatorowości płucnej jako jednostki o złym rokowaniu, jak też innych jednostkach związanych z układem krążenia i lekami przeciwkrzepliwymi. Habilitant odbył szereg staży zagranicznych, od wielu lat współpracuje z ośrodkami w Szwecji, które przynoszą wysoko punktowane publikacje. Jest też kierownikiem trzech projektów, w tym dwóch finansowanych przez NCN. Jest recenzentem w wielu zagranicznych cenionych czasopismach. Ma szerokie plany naukowe na przyszłość, część z nich jest w trakcie realizacji. Na podkreślenie zasługuje nie tylko jego duży i wartościowy dorobek publikacyjny po doktoracie, ale również wyjątkowa aktywność przed uzyskaniem stopnia doktora.

Nieco skromniejszy dorobek dydaktyczny i organizacyjny wynika z zatrudnienia habilitanta na stanowisku badacza. Niemniej jednak, przekazuje on swoją wiedzę w różnych

formach szkoleń i wdrażania metod, nad którymi pracuje. Promuje naukę organizując i uczestnicząc w różnego typu zajęciach edukacyjnych. Jest w obecnej kadencji członkiem Komisji Programowej Szkoły Doktorskiej Nauk Medycznych i Nauk o Zdrowiu UJ oraz Komisji ds. Współpracy z Zagranicą w ramach Instytutu Kardiologii UJ CM.

Ocena dorobku naukowego, działalności dydaktycznej, jak i organizacyjnej pozwala na stwierdzenie, że dr Michał Ząbczyk spełnia wszystkie ustawowe kryteria określone w art. 219 ust. 1. pkt 2 i 3 ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2021 r. poz. 478)., stawiane kandydatom do stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Przedstawiam wniosek do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie o dalsze procedowanie w sprawie nadania dr n. med. Michałowi Ząbczykowi stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Prof. dr hab. Hanna Bachórzewska-Gajewska