

Warszawa 6.03.2022.

Prof.dr hab.med. Piotr Ciostek

I Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Naczyniowej

Wydział Lekarski

Warszawski Uniwersytet Medyczny

ul. Kondratowicza 8, 03-242 Warszawa

Ocena osiągnięć naukowych dr n. med. Michała Ząbczyka w postępowaniu w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego.

Pan Michał Ząbczyk zgłosił do oceny w przewodzie habilitacyjnym swoje główne osiągnięcie pod wspólnym tytułem „Czynniki determinujące właściwości sieci fibrynowej u pacjentów z zatorowością płucną: związek z rokowaniem, lokalizacją zatoru i leczeniem”. Ponadto przedstawił pełną listę publikacji i dokumenty odzwierciedlające całościowo jego działalność naukową, organizacyjną, dydaktyczną i współpracę z zagranicą.

Michał Ząbczyk ukończył studia na Wydziale Farmaceutycznym z Oddziałem Analityki Medycznej Uniwersytetu Jagiellońskiego – Collegium Medicum w Krakowie uzyskując w 2009 roku - tytuł magistra analityki medycznej. Jest doktorem nauk medycznych w dyscyplinie biologia medyczna, który to stopień nadała mu w 2016 roku Rada Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego – Collegium Medicum w Krakowie po obronie rozprawy doktorskiej pod tytułem: „Kompleksowa ocena czynności i struktury skrzepu fibrynowego u pacjentów z migotaniem przedsionków leczonych antagonistami witaminy K.” Promotorem pracy doktorskiej była prof. dr hab. med. Anetta Undas. Pani profesor zapraszając kandydata do współpracy m.in. w projekcie NCN pt.: „Właściwości skrzepu fibrynowego w ostrej zatorowości płucnej” ukierunkowała zainteresowania naukowe kandydata. Zgłoszony cykl publikacji głównego osiągnięcia naukowego jest kontynuacją i rozwinięciem badań naukowych podjętych przy realizacji pracy doktorskiej. Obecnie habilitant pracuje naukowo zajmując stanowisko adiunkta w Zakładzie Kardiochirurgii, Anestezjologii i Kardiologii Doświadczalnej Instytutu Kardiologii Uniwersytetu Jagiellońskiego – Collegium Medicum w Krakowie.

Tematem wybranego przez kandydata do przewodu habilitacyjnego osiągnięcia naukowego, jak już wspomniano, jest analiza czynników determinujących właściwości sieci fibrynowej u pacjentów z zatorowością płucną i ich związek z rokowaniem, lokalizacją zatoru i leczeniem.

Do każdego z wymienionych aspektów osiągnięcia naukowego odnoszą się kolejno zgłoszone do oceny publikacje. W skład cyklu wchodzi cztery prace oryginalne opublikowane w wysoko punktowanych czasopismach naukowych zaliczanych do kwartyła Q1(wg JCR

Journal Citation Reports), w których habilitant jest pierwszym autorem. Łączna wartość wskaźnika Impact Factor z 2021 r. dla wymienionego cyklu prac wynosi 21,487.

Są to:

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, kwartył: 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, kwartył: Q1, punktacja MNiSW: 100,000

Ocena głównego osiągnięcia naukowego

Ocena właściwości skrzepu fibrynowego wytworzonego z osocza krwi stanowi jeden z wiodących tematów badań naukowych ośrodka kierowanego przez Panią prof. Anettę Undas, plasując ośrodek w czołówce placówek naukowych publikujących na ten temat.

Model skrzepu fibrynowego odzwierciedla sprawność układu krzepnięcia, stąd w przedłożonych pracach przyjęto założenie, że właściwości strukturalne i czynnościowe sieci fibrynowej, mogą stanowić potencjalne biomarkery do oceny ryzyka wystąpienia epizodów zakrzepowo-zatorowych, decydować o przebiegu klinicznym i nasileniu skutków ich wystąpienia, jak i oceny efektywności stosowanych terapii przeciwzakrzepowych.

Habilitant realizując cele postawione w cyklu prezentowanych prac głównego osiągnięcia wykorzystał bardzo dobrze dobraną i dopracowaną w ośrodku metodykę badań opartą o nowoczesne metody biochemiczne i mikroskopię elektronową.

Porowatość skrzepu badano oceniając zdolność do przesączania cieczy pod wpływem ciśnienia hydrostatycznego według prawa Darcy'ego i określano współczynnik filtracji (Ks). Kolejnym badanym parametrem był czas lizy skrzepu (clot lysis time; CLT), lub pomiar stężenia produktów degradacji fibryny – D-dimerów w przesączu skrzepu przepłukiwanego buforem zawierającym tPA charakteryzujące aktywność procesu fibrynolizy. W celu zobrazowania i oceny nanostruktury sieci fibryny (gęstości sieci fibrynowej, średnicy włókien, częstości ich rozgałęziania) odpowiednio przygotowany skrzep, po utrwaleniu, odwodnieniu i napyleniu warstwą złota poddawano analizie przy użyciu skaningowego mikroskopu elektronowego (scanning electron microscopy, SEM).

Analizując wyniki badacz wyselekcjonował właściwości typowe dla tzw. prozakrzepowego fenotypu skrzepu fibrynowego, cechującego się względną odpornością na enzymatyczną degradację (fibrynolizę), którego stwierdzenie, w świetle dotychczasowych badań i wyników prac własnych badacza, wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych.

W pierwszej pracy prezentowanego cyklu (Zabczyk i wsp. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017;37:365-73) habilitant wskazał na wysoką czułość (70-80%) i dodatnią wartość predykcyjną (na poziomie 90%) testu oznaczenia D-dimerów, maksymalnego stężenia generowanej trombiny oraz współczynnika Ks w kontekście ryzyka nawrotów zatorowości płucnej (ZP). Badanie to po raz pierwszy udowodniło, że niekorzystne właściwości sieci fibryny, poza znanymi czynnikami ryzyka, są związane z podwyższonym ryzykiem wystąpienia nawrotów ZP i mogą identyfikować pacjentów narażonych na takie ryzyko po zaprzestaniu leczenia. Wyciągnął wniosek, że prozakrzepowy fenotyp skrzepu fibrynowego jest względnie stałą cechą pewnej grupy pacjentów po przebytych epizodach ZP i niezależnie od przeprowadzonego leczenia i prawidłowej profilaktyki przeciwkrzepliwej w kolejnych miesiącach jest on niekorzystnym czynnikiem rokowniczym wystąpienia nawrotów.

W drugiej pracy przedstawionego cyklu (Zabczyk i wsp. *Sci Rep.* 2020;10:11433) potwierdził formowanie się zewnątrzkomórkowych sieci neutrofilowych (neutrophil extracellular traps, NETs) podczas incydentów zakrzepowo-zatorowych. Poziom markerów NETs, jakim są cytrulinowane histony H3 (citrullinated histones H3, citH3) był w przeprowadzonym przez niego badaniu blisko 4-krotnie wyższy u pacjentów z ostrą ZP w stosunku do kontroli ($p < 0,0001$). Poza tym analiza skrzepów za pomocą SEM wykazała formowanie cienkich włókien sieci fibryny skorelowane z obniżonymi wartościami Ks i co bardzo istotne ze wzrostem ryzyka zgonu w ZP. Badaniem dowiódł, że pacjentów z ostrą ZP o podwyższonym

ryzyku zgonu ocenianym na podstawie najnowszych wytycznych European Society of Cardiology (ESC) charakteryzuje prozakrzepowy fenotyp skrzepu fibrynowego, którego parametry mają wysoką wartość diagnostyczną w kontekście krótkoterminowej oceny rokowania. Wykazał, że w ostrej ZP istotny jest także wpływ zwiększonej NETozy na hipofibrylizę. Obserwacja ta sugeruje rozważenie wdrożenia u tych chorych leczenia fibrynolitycznego, a w przyszłości ewentualne zastosowanie badanych obecnie selektywnych inhibitorów procesu NETozy.

W trzeciej publikacji cyklu (Ząbczyk i wsp. *Thromb Haemost.* 2021;121:529-37) dokonał analizy fenotypu skrzepu fibrynowego u pacjentów z ostrą ZP w kontekście lokalizacji zmian w płucach i współistnienia zakrzepicy żył głębokich (ZŻG). Analiza morfologii skrzepów za pomocą SEM wykazała o 14,3% większą średnicę włókien fibryny oraz o 19,8% większą powierzchnię porów pomiędzy włóknami u pacjentów z ZP centralną w porównaniu do obwodowej. Średnica włókien fibryny korelowała z Ks. Dodatkowym istotnym spostrzeżeniem u pacjentów z izolowaną ZP leczonych statyną była o blisko 40% wyższa wartość Ks w porównaniu do tych, którzy nie przyjmowali statyny ($p < 0,001$), co wskazuje na luźniejszą strukturę sieci fibrynowej i podatność na lizę u tych chorych. Autor wykazał związek właściwości sieci fibryny z lokalizacją materiału zatorowego. Pacjentów z centralną ZP charakteryzowała tendencja do formowania stosunkowo luźnych struktur fibryny złożonych z grubszych włókien, relatywnie podatnych na fibrylizę w stosunku do obwodowej ZP.

W ostatniej pracy przedstawionej cyklu (Ząbczyk i wsp. *Vascul Pharmacol.* 2020;133-134:106783) habilitant ze wsp. podjęli próbę określenia wpływu leczenia pacjentów z ostrą ZP za pomocą heparyny drobnocząsteczkowej (low-molecular-weight heparin; LMWH, enoksaparyny) na potencjał do generowania trombiny oraz fenotyp skrzepu fibrynowego. Stwierdzono istotną statystycznie poprawę Ks i CLT (odpowiednio +37,7% i -14,1%) Wzrastająca aktywność anty-Xa heparyny w osoczu w sposób istotny wpływała na strukturę skrzepu fibrynowego ocenioną za pomocą SEM. Stosowanie LMWH w sposób liniowy poprawiało właściwości skrzepu fibrynowego u pacjentów z ostrą ZP poprzez rozluźnienie struktury skrzepu, co z kolei wywoływało efekt profibrynolityczny.

Habilitant podsumowując cykl prac stanowiących jego osiągnięcie naukowe sformułował następujące wnioski:

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.

Zgadzam się z powyższymi wnioskami i spostrzeżeniami wyływającymi z przedstawionych prac, z małym zastrzeżeniem dotyczącym sformułowania wniosku trzeciego, albowiem uważam, że od struktury skrzepliny zależy jak może przebiegać proces jej defragmentacji i zatorowania obwodowego (ZP centralna-obwodowa), a nie odwrotnie, jak to zapisano we wniosku.

Tematyka jest ciekawa, jakość publikacji na wysokim poziomie, a wyływające z cyklu prac wnioski o dużym znaczeniu poznawczym i praktycznym. Wprowadzenie do codziennej praktyki oznaczania biomarkerów definiujących fenotyp skrzepu zapewne ułatwiłoby podejmowanie decyzji terapeutycznych dotyczących sposobu leczenia (statyna, inhibitory procesu NETozy), a przede wszystkim konieczności wdrożenia i czasu trwania przewlekłego leczenia przeciwkrzepliwego.

Cykl przedstawionych prac oceniam wysoko.

Aktywność naukowa w więcej niż jednej uczelni.

Na podkreślenie zasługuje aktywna współpraca kandydata z zagranicznymi instytucjami naukowymi, z Uniwersytetem w Leeds w Wielkiej Brytanii i Instytutem Karolinska w Sztokholmie w Szwecji, które kilkakrotnie odwiedzał jako badacz wizytujący zdobywając wiedzę i doświadczenie. Kilkuletnia praca w międzynarodowych zespołach uwieczniona wspólnymi publikacjami zapewne pomogła kandydatowi w doskonaleniu warsztatu badawczego i prowadzeniu badań w Polsce przyczyniając się do realizacji pracy doktorskiej i dalszych publikacji, w tym cyklu prac stanowiącym główne osiągnięcie habilitanta.

Liczba publikacji.

Analiza bibliometryczna poza osiągnięciem naukowym (stan na dzień 04.08.2021 r. wg. Web of Science Core Collection i Journal Citation Reports).

Liczba publikacji: 61 (44 opublikowane po uzyskaniu tytułu doktora),

w tym 57 oryginalnych prac pełnotekstowych opublikowanych w czasopismach z wykazów MNiSW, w 21 pracach figuruje jako autor wiodący.

Sumaryczny wskaźnik Impact Factor ISI (zgodnie z rokiem opublikowania pracy): 224,945

Liczba cytowań bez autocytacji: 518

h-index: 15

Konferencje naukowe

Prezentował swoje prace na 9 kongresach naukowych w Polsce i za granicą. Pięć z tych prezentacji otrzymało nagrodę w kategorii najlepszej prezentacji lub wyróżnienie z rąk organizatorów.

Udział w projektach badawczych

Kandydat był/jest kierownikiem dwóch projektów realizowanych w ramach konkursu Narodowego Centrum Nauki, jednego zakończonego w 2014 roku i jednego w trakcie realizacji. Poza tym kieruje projektem realizowanym ze środków finansowych pochodzących z subwencji na utrzymanie i rozwój potencjału badawczego UJ CM. Był też wykonawcą projektu realizowanego w ramach konkursu Narodowego Centrum Nauki zakończonego w 2021 roku.

Działalność dydaktyczna

Będąc zatrudnionym na stanowiskach badawczych nie prowadził działalności dydaktycznej w ramach pensum. W latach 2016-2020 prowadził seminaria z zakresu diagnostyki laboratoryjnej w Szkole Medycznej dla Obcokrajowców UJ CM. Od roku 2015 uczestniczył w organizacji i prowadzeniu Małopolskiej Nocy Naukowców oraz zajęć edukacyjnych w Krakowskim Szpitalu Specjalistycznym im. Jana Pawła II. Jest członkiem Komisji Programowej Szkoły Doktorskiej Nauk Medycznych i Nauk o Zdrowiu UJ oraz Komisji ds. Współpracy z Zagranicą w ramach Instytutu Kardiologii UJ CM.

Działalność organizacyjna.

Bierze udział w pracach Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (PTK), Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) oraz Międzynarodowego Towarzystwa Badań nad Fibrinogenem (International Fibrinogen Research Society, IFRS). Jest aktywnym członkiem Krajowej Izby Diagnostów Laboratoryjnych (KIDL) promującym stosowanie nowoczesnych metod diagnostycznych. Współpracował z Komitetem Standaryzacyjnym Międzynarodowego Towarzystwa ds. Badań nad Zakrzepicą i Hemostazą (International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH). W roku 2020 uczestniczył w trzeciej międzynarodowej ocenie standardów trombinu prowadzonej z ramienia Światowej Organizacji Zdrowia (World Health Organization, WHO). Jest recenzentem w liczących się międzynarodowych czasopismach naukowych indeksowanych w bazach Scopus i Web of Science.

Uzyskane patenty

Jest współautorem patentu międzynarodowego obejmującego urządzenie i metodę do automatycznego oznaczania przepuszczalności skrzepu fibrynowego.

Opis głównych obszarów badań naukowych (poza głównym osiągnięciem)

Prowadzi badania z zakresu patofizjologii zaburzeń układu krzepnięcia oraz biomarkerów związanych z ryzykiem wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych bazujące na modelach eksperymentalnych prowadzonych ex vivo i in vitro na poziomie molekularnym, strukturalnym i czynnościowym. Optymalizacja metod służących do oceny czynności i struktury osocznego skrzepu fibrynowego. Wdrażanie zwalidowanych, zautomatyzowanych i przyjaznych dla użytkownika metod do oceny właściwości skrzepu fibrynowego oraz przeprowadzenie prospektywnych badań obserwacyjnych nad parametrami osocznego skrzepu, które mogą odegrać rolę w medycynie.

Konkluzja.

Podsumowując, przedstawione do oceny przez dr Michała Ząbczyka główne osiągnięcie naukowe, dorobek naukowy poza głównym osiągnięciem naukowym, aktywność naukowa realizowana we współpracy z zagranicą i osiągnięcia w rozwijaniu i promowaniu reprezentowanej dziedziny koagulologii w pełni spełniają wymogi stawiane kandydatom do uzyskania stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu.

Ocena pozytywna

Prof.dr hab.n.med. Piotr Ciostek