



RPW/9843/2023  
Data: 2023-11-03  
UMB

## **Recenzja**

całości kształtu dorobku naukowego, działalności dydaktyczno-organizacyjnej  
oraz osiągnięcia naukowego pt.

„Reaktywne produkty stanu zapalnego – kwas chlorowy (I) i nadtlenoazotyn – jako  
modulatory hemostazy. Badania nad mechanizmem oddziaływania i kontrolą efektu”

dr n. med. Tomasza Misztala

w związku z postępowaniem w sprawie przyznania stopnia naukowego  
doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu  
w dyscyplinie nauki farmaceutyczne

### **1. Dane biograficzne i działalność zawodowa kandydata.**

Dr n. med. Tomasz Misztal uzyskał w 2009 roku tytuł magistra biologii w specjalizacji biochemia na kierunku biologia na podstawie obronionej pracy magisterskiej pt. „Identyfikacja proteaz uczestniczących w odpowiedzi *Abortiporus biennis* i *Trametes versicolor* na stres oksydacyjny metodą natywnej elektroforezy żelowej” w Zakładzie Biochemii Uniwersytetu Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie.

Stopień doktora nauk medycznych w dyscyplinie biologia medyczna uzyskał w 2014 r. decyzją Rady Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku na podstawie przedłożonej rozprawy doktorskiej pt.: „Wpływ reaktywnych form azotu na proces retrakcji skrzepu i fibrynolizę”.

Od początku swojej pracy zawodowej Habilitant związał się z Zakładem Chemii Fizycznej Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, początkowo jako asystent naukowo-dydaktyczny, a od 2016 roku jako adiunkt badawczo-dydaktyczny, realizując konsekwentnie podjęte wyzwania naukowe. Z oceny przebiegu pracy zawodowej jasno wynika, że dr n. med. Tomasz Misztal stale podnosił swoje kwalifikacje, zdobywając kolejne etapy rozwoju naukowego i zawodowego. Od początku kariery zawodowej, zainteresowania naukowe dr Misztala dotyczyły głównie wpływu niskocząsteczkowych, wysoce reaktywnych produktów stanu

zapalnego takich jak reaktywne formy tlenu, azotu czy chloru na hemostazę, co w naturalny sposób stało się podstawą do realizacji cyklu publikacji, będących obecnie ocenianym osiągnięciem naukowym.

## **2. Ocena osiągnięć naukowych**

### **A. Ocena osiągnięcia naukowego pt. „Reaktywne produkty stanu zapalnego – kwas chlorowy (I) i nadtlenoazotyn – jako modulatory hemostazy. Badania nad mechanizmem oddziaływania i kontrolą efektu”.**

Osiągnięcie naukowe tworzy cykl 4 powiązanych tematycznie publikacji:

1. Misztal Tomasz, Rusak Tomasz, Tomasiak Marian. Clinically relevant HOCl concentrations reduce clot retraction rate via the inhibition of energy production in platelet mitochondria. *Free Radical Research*. 2014; 48(12): 1443-1453.

Impact Factor: 2,976 ; MEiN: 25 (\*70); cytowania wg Web of Science: 8

2. Misztal Tomasz, Rusak Tomasz, Brańska-Januszewska Justyna, Ostrowska Halina, Tomasiak Marian. Peroxynitrite may affect fibrinolysis via the reduction of platelet-related fibrinolysis resistance and alteration of clot structure. *Free Radical Biology and Medicine*. 2015; 89; 533-547.

Impact Factor: 5,784; MEiN: 40 (\*140); cytowania wg Web of Science: 13

3. Misztal Tomasz, Gołaszewska Agata, Tomasiak-Łozowska Maria Magdalena, Iwanicka Marta, Marcińczyk Natalia, Leszczyńska Agnieszka, Chabielska Ewa, Rusak Tomasz. The myeloperoxidase product, hypochlorous acid, reduces thrombus formation under flow and attenuates clot retraction and fibrinolysis in human blood. *Free Radical Biology and Medicine*. 2019; 141; 426-437.

Impact Factor: 6,170; MEiN: 140; cytowania wg Web of Science: 13

4. Misztal Tomasz, Gołaszewska Agata, Marcińczyk Natalia, Tomasiak-Łozowska Maria, Szymanowska Małgorzata, Chabielska Ewa, Rusak Tomasz. Natural polyphenols may normalize hypochlorous acid-evoked hemostatic abnormalities in human blood. *Antioxidants*. 2022; 11(4) 13 pp; Article ID 779.

Impact Factor: 7,675; MEiN: 100; cytowania wg Web of Science: 0

Łączna wartość bibliometryczna cyklu wymienionych powyżej publikacji wynosi: Impact Factor: 22,605; MEiN: 305.

We wszystkich publikacjach Habilitant jest pierwszym autorem. W dokumentacji znajdują się oświadczenia współautorów publikacji potwierdzające wiodącą rolę dr n. med. Tomasza Misztala w indywidualnym przygotowaniu koncepcji badań i opracowaniu manuskryptów. Podkreślenia wymaga również, bogaty warsztat badawczy zastosowany w przeprowadzeniu badań, z uwzględnieniem szeregu metod stosowanych w ocenie odpowiedzi płytek krwi oraz poszczególnych aspektów hemostazy. Na uwagę zasługuje fakt, że w większości publikacji wkład Habilitanta polegał na zaplanowaniu koncepcji doświadczeń, zaprojektowaniu układu pracy, a następnie osobistym udziale w przeprowadzeniu doświadczeń m.in. syntezie nadtlenoazotynu; przeprowadzeniu pomiarów kinetyki retrakcji skrzepu, kinetyki formowania skrzepów fibrynowych i fibrynowo-płytkowych; przeprowadzeniu oceny metabolizmu energetycznego płytek krwi, produkcji mleczanu, przeprowadzeniu oceny adhezji płytek krwi do kolagenu, pomiarów sygnału wapniowego i stopnia polimeryzacji aktyny w aktywowanych płytkach krwi, ocenie integralności błony plazmatycznej płytek, ocenie architektury skrzepów fibrynowych i fibrynowo-płytkowych przy użyciu mikroskopu konfokalnego; ocenie aktywności czynnika XIII krzepnięcia i plazminy w obecności stresora. Ponadto, Kandydat brał udział w analizie statystycznej i interpretacji wyników, przeglądzie literatury, przygotowaniu tekstu oraz rycin manuskryptu, a następnie jego korekcie na kolejnych etapach. Można więc bezsprzecznie uznać rolę Kandydata w cyklu publikacji za wiodącą.

Celem podjętych w cyklu publikacji badań było przetestowanie hipotezy zakładającej, że silnie reaktywne związki powstające podczas stanu zapalnego, w relatywnie wysokich stężeniach, mogą oddziaływać na składniki krwi zaburzając hemostazę. Hipoteza ta opierała się na wcześniej uzyskanych przez Habilitanta wynikach, stanowiących część Jego rozprawy doktorskiej oraz opublikowanych prac oryginalnych.

Przeprowadzone badania z powyższego cyklu pozwalają na sformułowanie poniższych wniosków :

1. Odkrycie komórkowego mechanizmu hamowania retrakcji skrzepu przez HOCl, opierającego się na hamowaniu metabolizmu energetycznego płytek krwi.
2. Ustalenie, że za zmienioną architekturę skrzepu i spowolnioną fibrynolizę w obecności HOCl odpowiada jego działanie na fibrynogen.
3. Uzyskanie wiedzy o zróżnicowanej wrażliwości poszczególnych odpowiedzi płytek i aspektów hemostazy na działanie klinicznie istotnych stężeń HOCl i ONOO<sup>-</sup>.

4. Wskazanie, że  $\text{ONOO}^-$  hamuje „zależną od płytek krwi oporność na fibrynolizę” – promując tym samym fibrynolizę – wraz ze wskazaniem komórkowego mechanizmu tego oddziaływania.
5. Ustalenie, że  $\text{ONOO}^-$  i  $\text{HOCl}$  mogą wykazywać działanie synergistyczne względem jednych aspektów hemostazy (wspólne hamowanie retrakcji skrzepu) podczas gdy inne, tj. architektura skrzepu i fibrynoliza mogą być modulowane przez omawiane reaktywne związki w sposób przeciwstawny.
6. Obserwacja, że wybrane polifenole roślinne, mogą chronić przed szkodliwym wpływem  $\text{HOCl}$  na hemostazę.

W mojej opinii jako klinicysty, wielką wartością uzyskanych wyników mogą być istotne poniższe implikacje praktyczne:

1. Zidentyfikowanie podstaw oddziaływania  $\text{HOCl}$  i  $\text{ONOO}^-$  na hemostazę przybliży perspektywę opracowania skutecznych strategii farmakologicznych hamujących niekorzystny wpływ podwyższonych stężeń tych produktów na parametry stanu zapalnego.
2. Podkreślenie roli zahamowanej retrakcji skrzepu oraz zmienionej struktury skrzepu i fibrynolizy jako czynników ryzyka zakrzepowo-zatorowego mogących nasilać się w stanach zapalnych.
3. Wskazanie potencjalnie diagnostycznej wartości pomiaru kinetyki retrakcji skrzepu, jako prostej, czulej i taniej metody, pozwalającej na ocenę zmienionej reaktywności płytek krwi w stanie zapalnym, których celem jest ocena ryzyka wystąpienia tromboembolizmu.
4. Podjęcie badań nad normalizacją zaburzeń hemostazy przez wybrane polifenole z udziałem pacjentów z astmą i innymi chorobami o podłożu zapalnym, a związanymi ze zwiększonym ryzykiem występowania epizodów zakrzepowo-zatorowych.

Podsumowując, przedstawiony cykl publikacji stanowi spójny, precyzyjnie zaplanowany i przygotowany model badania. Uzyskane wyniki wnoszą bardzo istotny wkład naukowy w tematykę możliwości zastosowania w praktyce klinicznej. Osiągnięcie to w mojej opinii stanowi indywidualny wkład dr n. med. Tomasza Misztala, ubiegającego się o nadanie stopnia doktora habilitowanego w rozwój badań w zakresie nauk medycznych i farmaceutycznych, a szczególnie cenne jest w tematyce roli reaktywnych związków w hemostazie. Uzyskane wyniki poszerzają wiedzę o zależnościach pomiędzy stanem zapalnym, a hemostazą oraz wskazują na możliwość wystąpienia w stanach zapalnych zagrożeń związanych z nieefektywną retrakcją i osłabioną fibrynolizą, takich jak zwiększone ryzyko zakrzepowo-zatorowe. Uzyskane wyniki badań mogą mieć ogromne znaczenie i potencjalne wykorzystanie w praktyce klinicznej oraz mogą zasugerować nowe strategie terapeutyczne.

## **B. Ocena istotnej aktywności naukowej**

Na uznanie zasługuje dotychczasowy dorobek naukowy Habilitanta obejmujący znaczące publikacje naukowe oraz udział w wielu wartościowych projektach naukowych.

Badania prowadzone w ramach pracy doktorskiej dotyczyły wpływu nadtlenoazotynu (ONOO<sup>-</sup>) na retrakcję skrzepu i fibrylizę oraz poszukiwanie mechanizmu takich oddziaływań. W dwóch opublikowanych w tym temacie pracach, Kandydat wykazał, że klinicznie istotne stężenia ONOO<sup>-</sup>, pojawiające się we krwi w ostrych i chronicznych stanach zapalnych, mogą prowadzić do zaburzeń mitochondrialnej produkcji energii w płytkach krwi, co przekłada się na nieefektywną pracę ich aparatu kurczliwego i zahamowaną retrakcję skrzepu. Powyższe wyniki stały się inspiracją i podstawą do kolejnych projektów, przeprowadzonych w osiągnięciu przedstawionym do oceny. Na podkreślenie wymaga fakt, że przed uzyskaniem stopnia doktora dr Tomasz Misztal pełnił rolę kierownika 4 projektów oraz rolę wykonawcy 5 projektów finansowanych przez Uniwersytet Medyczny w Białymstoku.

Po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych Kandydat kontynuował badania nad wpływem reaktywnych produktów stanu zapalnego na hemostazę. Wynikiem tych działań jest cykl prac stanowiących osiągnięcie naukowe przedstawione niniejszym do oceny oraz publikacje, w których opisano zahamowanie retrakcji skrzepu i fibrylizy we krwi pobranej od pacjentów chorych na astmę, stanowiących przykład choroby z przewlekłym stanem zapalnym. Dodatkowe zainteresowania naukowe Habilitanta obejmowały m.in. badanie roli akwaporyn w odpowiedziach płytek krwi, poszukiwanie czynników regulujących aktywność prokoagulacyjną płytek krwi, poszukiwanie mechanizmu modulowania hemostazy przez naturalne substancje pochodzenia roślinnego i grzybowego, czy też badanie roli metabolitów tryptofanu w rozwoju ryzyka zakrzepowo-zatorowego. Po uzyskaniu stopnia doktora dr Tomasz Misztal pełnił ponadto rolę kierownika 7 projektów oraz rolę wykonawcy 23 projektów finansowanych przez Uniwersytet Medyczny w Białymstoku oraz rolę kierownika 1 projektu i wykonawcy w 1 projekcie finansowanym ze źródeł zewnętrznych. Świadczy to dużej dojrzałości naukowej Habilitanta.

Podsumowując, podjęta przez Kandydata tematyka badań stanowi bardzo istotny wkład w dotychczas niepoznany obszar nauk.

Całkowity dorobek naukowy mierzony wskaźnikiem Impact Factor uwzględniając prace stanowiące podstawę osiągnięcia naukowego Kandydata wynosi: 88,401. Całkowita punktacja MNiSW/MEiN z roku publikacji: 1520. Liczba cytowań według Web of Science 257; bez autocytowań 197. Indeks h według Web of Science 11.

### 3. Działalność dydaktyczno-organizacyjna

Kandydat posiada doświadczenie dydaktyczne prowadząc zajęcia m.in. z przedmiotu biofizyka, chemia fizyczna dla studentów farmacji, kosmetologii, analityki medycznej. Ponadto, Habilitant pełnił również opiekę nad młodą kadrami, będąc promotorem pomocniczym rozprawy doktorskiej oraz będąc promotorem prac magisterskich realizowanych na Wydziale Farmaceutycznym z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

Dr n. med. Tomasz Misztal był zaangażowany w szereg inicjatyw Uczelni, gdzie mógł się wykazać umiejętnościami organizacyjnymi. Został członkiem Wydziałowego Zespołu do Spraw Zapewnienia i Doskonalenia Jakości Kształcenia na kierunku Farmacja Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku oraz opiekunem I roku kierunku analityka medyczna.

Habilitant bierze udział w licznych konferencjach naukowych, popularyzuje naukę, pełni rolę recenzenta w czasopismach naukowych. Za działalność naukową i dydaktyczną został uhonorowany wielokrotnie nagrodami.

Powyższa działalność dydaktyczno-organizacyjna Habilitanta jest znacząca i zasługuje na najwyższą ocenę.

### 4. Podsumowanie

Po dokładnym zapoznaniu się z dotychczasowym dorobkiem naukowym Kandydata, szczególnie uwzględniając cykl czterech publikacji stanowiących podstawę do wnioskowania o nadanie stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych oraz osiągnięciami naukowymi i organizacyjno-dydaktycznymi stwierdzam, że dr n. med. Tomasz Misztal spełnia kryteria ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego zgodnie z art. 219 ust 1 pkt.2 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2021 r. poz. 478 z póź. zm.). Wnioskuje do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie dr n. med. Tomasza Misztala do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego w postępowaniu do nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne.