

Prof. dr hab. Małgorzata Szlachowska  
Klinika Endokrynologii, Diabetologii  
i Chorób Wewnętrznych  
Akademii Medycznej w Białymstoku  
15-276 Białystok  
ul. M.C. Skłodowskiej 24A

Białystok, 29.05.2018r.

**Sz. P.**  
**Prof. dr hab. Lech Pomorski**  
**Dziekan**  
**Wydziału Nauk Biomedycznych**  
**i Kształcenia Podyplomowego**  
**Uniwersytetu Medycznego w Łodzi**  
**90-752 Łódź**  
**ul. Żeligowskiego 7/9**

**OCENA**  
**DOROBKU NAUKOWO-BADAWCZEGO I DYDAKTYCZNO-**  
**WYCHOWAWCZEGO**  
**DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH JACKA KASZNICKIEGO**  
**NA STOPIEŃ NAUKOWY DOKTORA HABILITOWANEGO**

**I. Dane osobowe**

Doktor n. med. Jacek Kasznicki studia na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Łodzi ukończył w 1988 roku z wyróżnieniem. Pracę w Zakładzie Farmakologii Klinicznej AM w Łodzi rozpoczął w 1988 r. początkowo jako asystent, a następnie starszy asystent i adiunkt. Od 2005r.do 2014r. jako adiunkt pełnił funkcję zastępcy Kierownika Kliniki Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Farmakologii Klinicznej w Łodzi, WSS im. M. Curie-Skłodowskiej w Zgierzu, a następnie w latach 2014- 2016 - zastępcy Kierownika Kliniki Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Farmakologii Klinicznej w Łodzi, Centralnego Szpitala Klinicznego UMED w Łodzi. Od 2016 r. do chwili obecnej pełni funkcję p.o. Kierownika tej Kliniki. W 1993r. obronił pracę doktorską pt. „Ocena czynności serca u chorych na nowotwory układu chłonnego i krwiotwórczego we wczesnym okresie polichemioterapii”. Promotorem pracy był prof. dr. hab. Józef Drzewowski. Dr n. med. Jacek Kasznicki posiada specjalizację I i II stopnia z zakresu chorób wewnętrznych (1991 i 1996r.), II stopnia z farmakologii klinicznej (1999r.) oraz diabetologii (2007r.). Wszystkie egzaminy II stopnia zdał z wyróżnieniem.

Ważną rolę w kształtowaniu sylwetki naukowej i zawodowej Habilitanta odegrały zagraniczne i krajowe konferencje i warsztaty naukowe, między innymi półroczny staż naukowy w 1995 r. w Unite de Phase Une CHU Lyon, we Francji, dwukrotny udział w kursach dotyczących zasad racjonalnej farmakoterapii w Holandii i Belgii, kursy dotyczące zasad gospodarki lekiem w szpitalu we Francji i Belgii, wielokrotny udział w kursach organizowanych przez MZiOS i organizacje UE dotyczące zasad prowadzenia badań klinicznych w krajach UE, dwukrotny udział w kursach organizowanych przez EASD we Wrocławiu. Habilitant wielokrotnie brał czynny udział w Zjazdach Naukowych organizowanych przez PTD, EASD czy ADA.

Za osiągnięcia naukowe dr Jacek Kasznicki trzykrotnie wyróżniany zespołowymi nagrodami I i III stopnia Rektora UM w Łodzi, a raz nagrodą indywidualną II stopnia.

## **II Ocena dorobku naukowego**

Dorobek naukowy dr n. med. Jacka Kasznickiego jest wartościowy i ukierunkowany tematycznie. Liczy on 24 prace oryginalne, 3 opisy przypadków, 11 publikacji poglądowych. Sumaryczny wskaźnik oddziaływania **IF wynosi 42,75**, o łącznej punktacji **MNiSW – 426 i IC – 1355,5 punktów**. Na uwagę zasługuje, że Kandydat w większości prac jest pierwszym lub drugim autorem. Dr n. med. Jacek Kasznicki jest pierwszym autorem 8 prac poglądowych oraz 3 prac kazuistycznych. Jest również autorem lub współautorem 11 rozdziałów w książkach.

Dorobek naukowy po wyłączeniu prac stanowiących podstawę rozprawy habilitacyjnej wynosi: wszystkie prace IF – 30,542 i MNiSW – 323 punkty, prace oryginalne – IF – 27,519 i MNiSW – 254 punkty. Według ISI Web of Science Core Collection index Hirscha wynosi 9 (270 cytowań), natomiast według źródła Scopus – 11 (łącznie 388 cytowań).

Uzupełnieniem dorobku naukowego Kandydata jest 28 doniesień zjazdowych prezentowanych na kongresach krajowych i zagranicznych. Zdecydowana większość zarówno prac oryginalnych jak również poglądowych poświęcona jest zagadnieniom patogenezy cukrzycy typu 2 oraz przewlekłych powikłań, ze szczególnym uwzględnieniem stresu oksydacyjnego i pilimorfizmów wybranych genów. Natomiast fakt, że w tak znacznej ilości prac dr n. med. Jacek Kasznicki jest pierwszym lub drugim autorem, wskazuje na istotną Jego rolę w zespołach badawczych, a tym samym oznacza, że był On głównym pomysłodawcą hipotez badawczych i wykonawcą prowadzonych badań.

Dr n. med. Jacek Kasznicki jako podstawę rozprawy habilitacyjnej wybrał 7 publikacji i nadał pracy tytuł: „Znaczenie oksydacyjnych uszkodzeń DNA, efektywności ich naprawy i polimorfizmów wybranych genów w patogenezie cukrzycy typu 2 i jej przewlekłych powikłań, ze szczególnym uwzględnieniem dystalnej, symetrycznej polineuropatii”. Sumaryczny IF i punkty MNiSW wynoszą: 11,587 i 77 punktów, odpowiednio.

Jak pisze we wstępie dr n. med. Jacek Kasznicki, do chwili obecnej nie jest do końca poznana patogeneza cukrzycy typu 2, jak i przyczyny rozwoju jej powikłań. Hiperglikemia stymuluje produkcję reaktywnych form tlenu (ROS), co powoduje utlenianie i modyfikację białek komórkowych, kwasów nukleinowych i lipidów. Uszkodzenie struktur komórkowych i utrata ich funkcji prowadzi do martwicy komórki i aktywacji genów odpowiedzialnych za uszkodzenie neuronów. W cukrzycy zmniejszona jest jednocześnie aktywność mechanizmów antyoksydacyjnych. Oksydacyjne zmiany DNA typowe dla cukrzycy są usuwane głównie na drodze wycinania pojedynczych zasad (base excision repair – BER). Pojawily się hipotezy, że nadmierne wytwarzanie ROS może prowadzić do upośledzenia procesów naprawy DNA związanych z BER. Genetyczne polimorfizmy w genach naprawy DNA mogą również wpływać na funkcję kodowanych białek i zmieniać zdolność naprawy DNA. Zmiana funkcji kodowanych białek może niekorzystnie wpływać na zdolność naprawy DNA i zwiększać ryzyko rozwoju powikłań cukrzycy typu 2.

Jedno z przewlekłych powikłań cukrzycy to dystalna symetryczna polineuropatia (DSPN), występująca u 10% pacjentów w chwili rozpoznania cukrzycy i u około połowy pacjentów z długotrwałą cukrzycą. Do jej rozwoju prawdopodobnie prowadzi hiperglikemia i związane z nią uszkodzenie tkanek. Obecność DSPN zwiększa ryzyko wystąpienia zespołu stopy cukrzycowej. Jest to bardzo ważny problem w praktycznej diabetologii, gdyż ze względu na niewyjaśnioną etiologię, trudne jest leczenie DSPN.

Dlatego na podkreślenie zasługuje fakt, że dr n. med. Jacek Kasznicki podjął się bardzo trudnego, ale również bardzo ważnego zadania, jaką była ocena statusu oksydacyjnego, stopnia nasilenia oksydacyjnych uszkodzeń DNA, efektywności naprawy DNA i polimorfizmów wybranych genów w patogenezie cukrzycy typu 2 i jej przewlekłych powikłań, ze szczególnym uwzględnieniem dystalnej, symetrycznej polineuropatii. Jako podstawę rozprawy habilitacyjnej przedstawił siedem prac: sześć prac oryginalnych i jedną poglądową. W pracach oryginalnych badania prowadzone były na dużych populacjach pacjentów, liczących nawet 358 czy 401 osób. Kandydat przedstawił sześć szczegółowych celów badań, odpowiadających poszczególnym pracom. Wydzielenie siedmiu prac z całego

dorobku naukowego, jako publikacji stanowiących pracę habilitacyjną jest uzasadnione, gdyż każda z nich dotyczy bardzo ważnego zagadnienia w diabetologii. Są to prace spójne, tworzące ciekawą całość zarówno pod względem merytorycznym i praktycznym.

Z przedstawionego cyklu prac po raz pierwszy wynika, że w patogenezie DSPN istotne znaczenie mają zaburzenia statusu antyoksydacyjnego. Dr n. med. Jacek Kasznicki wykazał, że poziomy podstawowych endogennych i oksydacyjnych uszkodzeń DNA są wyższe u chorych na cukrzycę typu 2 w porównaniu do osób zdrowych. DNA pochodzące od chorych z cukrzycą typu 2 ze współistniejącą DSPN, wykazuje większą wrażliwość na czynniki uszkadzające DNA i mniejszą skuteczność naprawy niż u osób bez cukrzycy. U chorych na cukrzycę typu 2 zwiększony poziom stresu oksydacyjnego może wynikać nie tylko z nadprodukcji reaktywnych form tlenu, ale również z upośledzonej efektywności mechanizmów naprawczych i zmniejszona aktywność enzymów antyoksydacyjnych SOD, CAT, GPX. Większość badań to badania nowatorskie, czasami pierwszy raz wykonywane w polskiej populacji, jak na przykład wykazujące, że cukrzyca typu 2 towarzyszy nie tylko podwyższony poziom oksydacyjnych uszkodzeń DNA, ale także zwiększona podatność na czynniki uszkadzające DNA i zmniejszona skuteczność naprawy DNA. Wyniki z wielu prac mają bardzo duże znaczenie praktyczne, między innymi:

1. wykazanie, że ocena uszkodzeń i naprawy DNA może być potencjalnym markerem ryzyka rozwoju powikłań u chorych na cukrzycę (*Mutation Research - Eundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis. 2004; 554 (1-2): 297-304*);
2. prawdopodobne wykluczenie związku polimorfizmów Arg399Gln genu *XRCC1* i Ser-326Cys genu *hOGG1* - podstawowych genów związanych z BER jako przyczynę zmniejszonej skuteczności naprawy DNA u chorych na cukrzycę typu 2 (*Pol Arch Med Wewn. 2009; 119(3): 122-128*);
3. dostarczenie po raz pierwszy bezpośrednich dowodów wskazujących, że ryzyko rozwoju dystalnej symetrycznej polineuropatii może być związane ze stresem oksydacyjnym. Wskazuje to na możliwość zastosowania środków przeciwutleniających w terapii w celu zapobiegania i leczenia dystalnej symetrycznej polineuropatii (*Mol Biol Rep. 2012; 39(9): 8669-8678*);
4. zaburzenia w systemie obrony anty oksydacyjnej mogą odgrywać istotną rolę w rozwoju i progresji DSPN, co ponownie potwierdza możliwość zastosowania terapii antyoksydantami (*Adv Med Sci 2016; 61(1): 123- 129*).

W jednej z prac Habilitant wykazał brak istotnych różnic w rozkładzie genotypów i częstości alleli polimorfizmu Trp64Arg u pacjentów z nadwagą, w porównaniu z osobami zdrowymi, bez nadwagi oraz w dystrybucji polimorfizmu Trp64Arg pomiędzy pacjentami z cukrzycą typu 2 i

osobami z nadwagą bez cukrzycy (*Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 2005; 113(10), 593-597*).

Inne kierunki badań naukowych dotyczyły badań nad wpływem leków przeciwcukrzycowych na apoptozę komórek prawidłowych i nowotworowych. To pięć prac opublikowanych w latach 2008-2016. Dr n. med. Jacek Kasznicki wykazał, że gliklazyd nie wpływa na przebieg NER i NHEJ w prawidłowych, ludzkich limfocytach, ale może stymulować procesy naprawy DNA w komórkach nowotworowych (*J Physiol Pharmacol. 2010; 61(3): 347-353*) oraz chroni zarówno prawidłowe, jak nowotworowe komórki przed apoptozą indukowaną H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, najprawdopodobniej przez hamowanie produkcji wolnych rodników (ROS) i zmniejszenie stresu oksydacyjnego (*Mol Biol Rep. 2012; 39(5): 5253-67*). Wyniki pracy opublikowanej w 2015 r. sugerują, że metformina stosowana łącznie z pochodnymi antracyklin, nie tylko nie upośledza ich działania, ale dodatkowo wydaje się być kandydatem do terapii skojarzonej opornego na leczenie raka wątroby (*Toxicol in vitro. 2015; 29(5): 1116-1123*), a także zwiększa skuteczność przeciwnowotworową EpoA w linii komórkowej HepG2 (*Asian Pac J Cancer Prev. 2016; 17(3): 993-1001*).

Osiem prac to publikacje wykraczające poza obszar głównych tematów badawczych. Między innymi jest tam publikacja porównująca odpowiedź płytek krwi na 30-dniową terapię kwasem acetylosalicylowym (ASA) w dawkach 75 mg/dobę lub 150 mg/dobę u pacjentów z CAD. Kandydat wykazał, że zwiększenie dawki ASA do 150 mg/dobę znosi odporność trombocytów na jego działanie (*Cardiovasc Drugs Ther. 2013; 27(6): 549-558*). Inna praca sugeruje, że brak jest zależności pomiędzy wariantami polimorficznymi genów XRCC1-Arg399Gln (rs25487) i ERCC4-Arg415Gln (rs1800067) a występowaniem raka krtani, zależnego od palenia tytoniu i/lub picia alkoholu. Nie stwierdzono również takich zależności pomiędzy badanymi polimorfizmami, a stopniem zaawansowania raka krtani w chwili rozpoznania i wiekiem chorych (*Exp Oncol. 2011; 33(1): 55-56*).

Prace stanowiące rozprawę habilitacyjną dotyczy oceny statusu oksydacyjnego oraz znaczenia polimorfizmów genów SOD, GPX, CAT, OGG1, XRCC1, MUTYH, ADPRT, APE1 oraz genu receptora  $\beta$ 3-adrenergicznego w patogenezie cukrzycy typu 2 i jej przewlekłych powikłań, ze szczególnym uwzględnieniem dystalnej, symetrycznej polineuropatii (DSPN). Wyniki przedstawionych badań wnoszą istotny wkład w poznanie patogenezy cukrzycy typu 2, a w szczególności DSPN. Oceniana rozprawa stanowi studium wzajemnych zależności pomiędzy endogennymi i oksydacyjnymi uszkodzeniami DNA, a wrażliwością na czynniki uszkadzające DNA u chorych na cukrzycę typu 2, szczególnie ze współistniejącą DSPN, a osobami zdrowymi.

Rozprawa habilitacyjna dr n. med. Jacka Kasznickiego jest przykładem ciągłości zainteresowań Habilitanta i koncentracji tematycznej w obszarze bardzo trudnych, kosztownych, ale niezbędnych obecnie badań genetycznych. Na podkreślenie zastosowana nowoczesna metodologia i jej doskonała znajomość przez Habilitanta.

### **III. Ocena działalności dydaktyczno – wychowawczej i organizatorskiej.**

Dr n. med. Jacek Kasznicki przez cały czas pracy zawodowej w AM / UMED w Łodzi prowadzi zajęcia dydaktyczne (ćwiczenia praktyczne, wykłady, seminaria z zakresu chorób wewnętrznych oraz farmakologii klinicznej) ze studentami IV, V i VI roku UM w Łodzi.

Od wielu lat koordynuje pracę lekarzy odbywających staże podyplomowe (w chwili obecnej jest koordynatorem pracy 10 lekarzy odbywających staż podyplomowy) i specjalizacyjne z zakresu chorób wewnętrznych i diabetologii (w chwili obecnej jest kierownikiem specjalizacji 3 lekarzy) w Klinice Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Farmakologii Klinicznej CSK UMED w Łodzi.

Był kierownikiem zakończonych zdaniem egzaminem specjalizacji z chorób wewnętrznych (4 lekarzy) i diabetologii (6 lekarzy). Był również opiekunem jednej pracy magisterskiej (Wydział Pielęgniarstwa UMED w Łodzi) i czterech prac licencjackich na Wydziale Nauk Biomedycznych i Kształcenia Podyplomowego UMED w Łodzi. Od ponad 10 lat jest wykładowcą na podyplomowych kursach specjalizacyjnych dla farmaceutów - farmacja apteczna.

Za pracę dydaktyczną został nagrodzony Nagrodą indywidualną I stopnia Rektora AM w Łodzi za osiągnięcia dydaktyczne. W lutym 2017 za pracę dydaktyczną otrzymał „Wyróżnienie dla najlepszego nauczyciela akademickiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w latach 2015/2016 - na podstawie wyników ankiet systemu ewaluacyjnego wypełnianych przez studentów UMED.

W 28 września 2006 roku został odznaczony przez Prezydenta RP Brązowym Krzyżem Zasługi.

Jest członkiem Towarzystwa Internistów Polskich, Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, Wiceprezesem Polskiego Towarzystwa Chorób Metabolicznych oraz Prezesem Towarzystwa Terapii Monitorowanej.

### **IV. Podsumowanie**

W podsumowaniu należy podkreślić, że dorobek naukowy dr n. med. Jacka Kasznickiego całkowicie spełnia wymogi stawiane przy ubieganiu się o stopień naukowy doktora habilitowanego. Jest znaczący w ocenie bibliometrycznej, a także konsekwentnie rozwijany i wzbogacany. Wydzielenie siedmiu prac z całego dorobku naukowego, stanowiącego IF –11,587 jest uzasadnione, a zawarta w pracach myśl badawcza jest oryginalna i nowatorska, a ich wartość merytoryczną potwierdza zamieszczenie w

czasopismach znajdujących się na Liście Filadelfijskiej. Rozprawę habilitacyjną Kandydata oceniam bardzo wysoko.

Dorobek naukowy i praca habilitacyjna Kandydata wnosi istotne wartości poznawcze i stanowi oryginalny wkład w postęp wiedzy diabetologicznej i farmakologii klinicznej. Świadczy o tym, że dr n. med. Jacek Kasznicki jest nie tylko doświadczonym klinicystą, ale również dojrzałym badaczem. Umiejętnie łączy pracę zawodową z pracą naukowo-badawczą i dydaktyczną.

Jest zaangażowanym dydaktykiem, o czym świadczy trzynaście rozdziałów Jego autorstwa w podręcznikach i skryptach. Jest też bardzo dobrym, doświadczonym klinicystą i ukształtowanym, odpowiedzialnym pracownikiem nauki, który samodzielnie może kierować zespołem badawczym.

Dlatego też uważam, że rozwój zawodowy, całokształt dorobku naukowego oraz walory rozprawy habilitacyjnej doktora medycyny Jacka Kasznickiego w pełni uzasadniają nadanie Kandydatowi stopnia naukowego doktora habilitowanego.

Z wyrazami szacunku i poważania

ZASTĘPCA KIEROWNIKA  
Kliniki Endokrynologii, Diabetologii  
i Chorób Wewnętrznych  
*M. Szelachowska*  
prof. dr hab. med. Małgorzata Szelachowska