

Prof. dr hab. med. Krystyna Nazar
Wojskowy Instytut Medycyny Lotniczej
ul. Krasińskiego 54
01-755 Warszawa
knazar@wiml.waw.pl

O c e n a

dorobku naukowego dr n. med. Agnieszki Błachnio-Zabielskiej w związku z wnioskiem o nadanie jej stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych

1. Przebieg pracy zawodowej. Dr Agnieszka Błachnio-Zabielska ukończyła studia i uzyskała tytuł magistra biologii na Wydziale Biologiczno-Chemicznym Uniwersytetu w Białymstoku w 2007 roku. Po ukończeniu studiów podjęła pracę w Zakładzie Fizjologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Po doktoracie, w latach 2008-2010 przebywała na stypendium naukowym w Mayo Clinic w Rochester MN, USA a w 2011 roku podjęła ponownie pracę w Zakładzie Fizjologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Rada Naukowa Wydz. Lekarskiego nadała Pani Agnieszce Błachnio-Zabielskiej stopień naukowy doktora nauk medycznych w 2007 roku na podstawie rozprawy „Regulacja aktywności enzymów metabolizmu ceramidu: sfingomielinazy, palmitylotransferazy serynowej i ceramidazy w mięśniach szkieletowych szczura *in vivo*” (promotor Prof. Dr hab. Jan Górski).

Dr Agnieszka Błachnio-Zabielska była kierownikiem projektu badawczego współfinansowanego z funduszy europejskich w ramach Fundacji na Rzecz Nauki Polskiej HOMING PLUS oraz wykonawcą jednego międzynarodowego projektu w ramach VI Programu Ramowego Badań i Rozwoju Technicznego Unii Europejskiej a także wykonawcą międzynarodowego projektu Danish Agency for Science Technology and Innovation 4 projektów finansowanych przez MNiSW. Była też kierownikiem projektów statutowych finansowanych przez Uniwersytet Medyczny w Białymstoku.

Dr Agnieszka Błachnio-Zabielska doskonalila swój warsztat biorąc udział w 4 kursach w latach 2007-2010.

Od początku swojej pracy zawodowej Dr Agnieszka Błachnio-Zabielska brała udział w nauczaniu akademickim, prowadząc ćwiczenia i wykłady z fizjologii dla studentów Wydz.

Lekarskiego i Stomatologii oraz wydziału Fizjoterapii. Była promotorem 2 prac magisterskich.

Dr Agnieszka Błachnio-Zabielska prowadzi nieprzerwaną współpracę naukową z Oddziałem Endokrynologii w Mayo Clinic, Rochester, USA, Centrum Badań Biomedycznych Chorób Wątroby i Przewodu Pokarmowego w Barcelonie i z Wydziałem Medycyny Wewnętrznej i Endokrynologii w Kopenhadze. Uczestniczy też aktywnie w działalności naukowej Polskiego Towarzystwa Fizjologicznego.

Wyrazem uznania działalności naukowej Habilitantki było aż sześciokrotne przyznanie jej nagrody JM Rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, nagrody Ministra Zdrowia oraz stypendium dla młodych pracowników nauki finansowanego ze Środków Europejskiego Funduszu Społecznego i budżetu państwa, w ramach Programu Operacyjnego Kapitał Ludzki i stypendium Fundacji na rzecz Nauki Polskiej (Homing Plus).

2. Dorobek naukowy. Dorobek naukowy Dr Agnieszki Błachnio-Zabielskiej obejmuje 23 prace oryginalne opublikowane w pełnym brzmieniu, w renomowanych czasopismach naukowych, znanych z wysokich wymagań recenzyjnych. Łączny wskaźnik IF tych czasopism wynosi 72,546 punktów a wg rankingu MNiSW - 599 punktów. Posiada ona także w swoim dorobku 2 prace przeglądowe oraz 18 komunikatów przedstawionych na zjazdach i konferencjach krajowych i zagranicznych. Wszystkie prace oryginalne i 10 komunikatów zjazdowych pochodzą z okresu po uzyskaniu przez Habilitantkę stopnia naukowego doktora.

Głównym kierunkiem badań Dr Agnieszki Błachnio-Zabielskiej są zagadnienia związane z metabolizmem lipidów w warunkach fizjologicznych i patologicznych. Zainteresowania jej skupiają się szczególnie na metabolizmie sfingolipidów i ceramidu. W kręgu tych zagadnień pozostaje jej praca doktorska oraz wszystkie publikacje oryginalne. Poza opisaną niżej grupą sześciu prac wybranych jako odpowiednik pracy habilitacyjnej Dr Agnieszka Błachnio-Zabielska brała udział w innych interesujących badaniach. Szczególnie chciałabym tu wyróżnić cykl prac dotyczących metabolizmu sfingolipidów i zawartości ceramidu w mięśniu sercowym (obejmujący badania na zwierzętach i u ludzi) oraz cykl badań na szczurach poświęcony metabolizmowi hepatocytów podczas regeneracji wątroby po częściowej hepatektomii.

Wśród prac oryginalnych Habilitantka wyodrębniła jako odpowiednik pracy habilitacyjnej 6 publikacji o łącznym IF– 23,31, wykonanych w latach 2010-2012, Jej osobisty udział w realizacji tych prac wynosił: 80%-3 prace, 70%-2 prace i 45%-1 praca .

Wyodrębnione prace tworzą one cykl poświęcony udziałowi aktywnych biologicznie lipidów, w indukowaniu oporności tkanek na insulinę w otyłości i przy stosowaniu diety bogatotłuszczowej (3 publikacje) oraz opracowaniu nowych metod oznaczania stężenia i metabolizmu lipidów (3 publikacje). Tematyka ta dotyczy zagadnień nader ważnych i aktualnych, w związku z rosnącą w wielu krajach liczbą osób z otyłością i cukrzycą typu II.

Badania dotyczące wpływu diety na metabolizm sfingolipidów w mięśniach szkieletowych przeprowadzono na szczurach (poz. 3 wykazu publikacji tworzących pracę habilitacyjną). Zwierzęta karmione były przez 5 tygodni dietą wzbogaconą w nasycone lub nienasycone kwasy tłuszczowe. W porównaniu ze szczurami karmionymi paszą standardową u zwierząt karmionych dietą wzbogaconą w nasycone kwasy tłuszczowe stwierdzono podwyższone stężenie wolnych kwasów tłuszczowych (FFA) w osoczu, zwiększenie zawartości ceramidu w mięśniach zbudowanych z komórek o przewadze metabolizmu tlenowego. Wykazano także w tych mięśniach wzrost aktywności palmitylotransferazy serynowej, która jest kluczowym enzymem syntezy ceramidu *de novo* i z jednoczesnym obniżeniem aktywności ceramidazy rozkładającej ceramidę. U zwierząt karmionych dietą wzbogaconą w nienasycone kwasy tłuszczowe zawartość ceramidu w mięśniach nie była zwiększona, przy jednoczesnym obniżeniu aktywności sfingomielinazy i wzroście aktywności ceramidazy. Badania wykazały więc że dieta wysoko tłuszczowa wzbogacona w nasycone kwasy tłuszczowe może przyczyniać się do rozwoju insulinooporności poprzez zwiększenie zawartości ceramidu w mięśniach. Zaobserwowano też, że efekt ten zależy od typu włókien mięśniowych – występuje on tylko we włóknach o wysokim potencjale tlenowym.

Dwie prace poświęcono metabolizmowi ceramidu w tkance tłuszczowej u osób z otyłością (poz. 2 i 6 wykazu publikacji tworzących pracę habilitacyjną). Warto zwrócić uwagę na to, że metabolizm sfingolipidów w podskórnej tkance tłuszczowej u osób z otyłością bez cukrzycy i z cukrzycą opisano w tych badaniach po raz pierwszy. Porównanie osób szczupłych i otyłych wykazało, że u otyłych zawartość ceramidu w tkance tłuszczowej w przeliczeniu na zawartość białka jest niższa niż u osób szczupłych (poz.2). Co więcej, stwierdzono ujemną korelację między zawartością ceramidu a wskaźnikiem insulinooporności (HOMA) obliczonym na podstawie stężenia insuliny i glukozy we krwi. Analiza enzymów w tkance tłuszczowej sugerowała

zwiększenie tempa metabolizmu ceramidu w otyłości. Na uwagę zasługuje to, że w tkance tłuszczowej osób z otyłością niskiej zawartości ceramidu, który stymuluje apoptozę towarzyszyła podwyższona zawartość sfingozyno-1-fosforanu - związku stymulującego proliferację komórek. Tak więc Autorzy wysunęli interesujące przypuszczenie, że w otyłości dochodzi do zaburzenia proporcji czynników pro-apoptotycznych do pro-proliferacyjnych sprzyjające hiperplazji tkanki tłuszczowej. W późniejszej jednak pracy (poz. 6), w której również porównywano zawartość ceramidów w tkance tłuszczowej u osób szczupłych i otyłych zastosowano przeliczenie zawartości tych związków na liczbę komórek w próbce i stwierdzono większą zawartość ceramidów u osób otyłych niż u szczupłych. Zdaniem Autorów ten sposób przeliczenia lepiej odzwierciedla stan metaboliczny adipocytów.. Oprócz zwiększonej zawartości ceramidów w adipocytach osób otyłych stwierdzono też zwiększoną zawartość sfingozyny, sfinganiny i sfingozyno-1-fosforanu. W omawianych badaniach wzięły udział osoby obu płci i po raz pierwszy wykazano różnice w składzie ceramidów w tkance tłuszczowej mężczyzn i kobiet .Tylko u kobiet stwierdzono też negatywną korelację między zawartością ceramidów w adipocytach a stężeniem adiponektyny w osoczu i dodatnią korelację pomiędzy zawartością ceramidów a wskaźnikiem HOMA. U mężczyzn zawartość ceramidów zawierających nasycone kwasy tłuszczowe korelowała dodatnio ze stężeniem interleukiny 6 w osoczu. Obydwie omawiane tu prace stanowią ważny krok w kierunku poznania mechanizmów dysfunkcji adipocytów w otyłości i związku między zawartością sfingolipidów tkance tłuszczowej z rozwojem insulinooporności.

Pozostałe 3 prace (poz. 1, 4 i 5 wykazu publikacji tworzących pracę habilitacyjną) dotyczą nowych metod oznaczania stężenia wolnych kwasów tłuszczowych osocza i dynamiki ich metabolizmu (poz.4) oraz inkorporacji wolnych kwasów tłuszczowych do długołańcuchowych estrów acyloCoA (poz.1) oraz do ceramidu (poz.5) w komórkach mięśniowych u człowieka *in vivo*. Najważniejszymi elementami tych metod jest zastosowanie kwasów tłuszczowych znakowanych za pomocą stabilnych izotopów (^{13}C) i oznaczenie wzbogacenia izotopowego kwasów tłuszczowych przy użyciu spektrometru masowego połączonego z chromatografem cieczowym. Opisane metody nie wymagają czasochłonnej derywatywacji oznaczanych związków, umożliwiają szybkie oznaczanie zawartości i wzbogacenia izotopowego kwasów tłuszczowych, nie ustępujące precyzją dotychczas jedynej metodzie stosowanej do określania wzbogacenia izotopowego z użyciem spektrometru masowego połączonego z chromatografem gazowym. Dodatkową innowacją prezentowanych metod było udoskonalenie metody ekstrakcji estrów acyloCoA. Badania z

zastosowaniem omawianych metod przeprowadzono u ludzi, którym wstrzykiwano znakowane kwasy tłuszczowe i oznaczano ich stężenie w próbkach krwi i mięśni.

Jako fizjolog, nie posiadam kompetencji do szczegółowej oceny opisanych metod. Wierzę, że dokonali tego już recenzenci powołani przez redakcje renomowanych czasopism, w których metody te opublikowano. Mogę jednak stwierdzić, że nie budzi wątpliwości duże znaczenie opisanych, nowych rozwiązań metodycznych w dalszych badaniach roli kwasów tłuszczowych w patogenezie otyłości i insulinooporności.

Podsumowując analizę prac wchodzących w skład pracy habilitacyjnej Dr Agnieszki Błachnio-Zabielskiej stwierdzam, że są one jej oryginalnym osiągnięciem o dużej wartości poznawczej i wyraźnych implikacjach praktycznych. Zgodnie ze standardami czasopism w których zamieszczone zostały prace wchodzące w skład pracy habilitacyjnej, każda z nich poprzedzona jest zwięzłym wstępem ujmującym dotychczasowy stan wiedzy na temat którego dotyczy i jasno sformułowany cel badań. Opis metodyki i wyników jest klarowny a dyskusje wyników kompetentne, wskazujące na bardzo dobrą znajomość piśmiennictwa i umiejętność krytycznej analizy uzyskanych wyników. Prace te dowodzą umiejętności wyboru istotnych problemów badawczych, bardzo dobrego opanowania przez Habilitantkę złożonego warsztatu badawczego oraz głębokiej wiedzy w zakresie fizjologii i biochemii.

3. Wniosek końcowy. Na podstawie analizy przebiegu pracy zawodowej, dorobku naukowego, że Dr Agnieszka Błachnio-Zabielska jest doskonale przygotowanym do samodzielnej pracy naukowej badaczem, o dużej wiedzy i umiejętności posługiwania się szerokim zakresem metod biochemicznych. Dysponuje ona doświadczeniem dydaktycznym, które nabyła prowadząc zajęcia ze studentami. Ma również na swoim koncie osiągnięcia organizacyjne jako kierownik projektów badawczych. Dr Agnieszka Błachnio-Zabielska posiada wyróżniający się dorobek naukowy w postaci prac opublikowanych w renomowanych czasopismach naukowych oraz licznych komunikatów prezentowanych na konferencjach krajowych i międzynarodowych. Dotychczasowy dorobek Dr Agnieszki Błachnio-Zabielskiej i ma niekwestionowaną wartość poznawczą i bezpośredni związek z istotnymi, aktualnymi problemami medycyny klinicznej. Spełnia on w pełni wymagania stawiane kandydatom ubiegającym się o nadania stopnia naukowego doktora habilitowanego. nauk medycznych w zakresie biologii medycznej.

Z pełnym przekonaniem stwierdzam, że dorobek naukowy, osiągnięcia dydaktyczne i organizacyjne Dr Agnieszki Błachnio-Zabielskiej stanowią podstawę postępowania związanego z nadaniem jej stopnia doktora habilitowanego i zwracam się więc do Pani Dziekan i Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o uruchomienie kolejnego etapu postępowania.



prof. Krystyna Nazar