



Ocena

**osiągnięć naukowych, dydaktycznych i organizacyjnych
dr Agnieszki Błachnio-Zabielskiej, adiunkta Zakładu Fizjologii
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku,
w związku z postępowaniem habilitacyjnym**

1. Dane biograficzne

Dr Agnieszka Błachnio-Zabielska jest absolwentką Wydziału Biologiczno-Chemicznego Uniwersytetu w Białymstoku. Tytuł magistra biologii uzyskała w 2002 roku. W tym samym roku podjęła pracę w Zakładzie Fizjologii Akademii Medycznej w Białymstoku na stanowisku asystenta.

W 2007 roku na podstawie rozprawy pt.: **„Regulacja aktywności enzymów metabolizmu ceramidu: sfingomielinazy, palmitylotransferazy serynowej i ceramidazy w mięśniach szkieletowych szczura *in vivo*”** uzyskała, na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Białymstoku, stopień doktora nauk medycznych w zakresie biologii medycznej.

W latach 2008-2010 odbyła 2,5 roczny staż naukowy w Mayo Clinic, Rochester, USA.

Od 2011 roku jest zatrudniona na etacie adiunkta w Zakładzie Fizjologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, na którym pracuje do chwili obecnej.

2. Ocena dorobku naukowego

Habilitantka rozpoczęła i przez kilka lat kontynuowała działalność naukową pod kierunkiem prof. dr hab. Jana Górskiego. Jej pierwsze, i aktualne do chwili obecnej, zainteresowania naukowe związane są z tematyką badawczą Zakładu Fizjologii, Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Dotyczą badań nad metabolizmem lipidów, głównie w mięśniach szkieletowych i w tkance tłuszczowej.

Dorobek naukowy dr Agnieszki Błachnio-Zabielskiej aktualnie obejmuje **43** pozycje, spośród których **23** to oryginalne prace naukowe, opublikowane

w czasopiśmie z listy filadelfijskiej. **2** prace pogładowe zostały opublikowane w języku polskim, jeszcze przed uzyskaniem stopnia doktora. **18** komunikatów zjazdowych, prezentowanych na zjazdach zagranicznych i krajowych uzupełnia Jej dorobek naukowy.

Współczynnik oddziaływania - *Impact Factor* publikacji Habilitantki wynosi powyżej **72,5**, zaś sumaryczna wartość punktów MNiSW - **599**.

Jak podaje Habilitantka Jej prace cytowane są w **143** publikacjach, a index Hirscha wynosi **7**. Według bazy *Scopus* (na koniec 2012 roku) Jej publikacje cytowane są już **184** razy, *h* index wynosi **8**.

Szczegółowe zainteresowania naukowe Habilitantki dotyczą:

- Udziału biologicznie aktywnych lipidów w rozwoju insulinooporności mięśni szkieletowych i tkanki tłuszczowej
- Badań nad regulacją metabolizmu lipidów w mięśniach szkieletowych
- Oceny sfingolipidowych cząsteczek sygnałowych w mięśniu sercowym i w wątrobie
- Opracowania nowych metod oznaczania zawartości biologicznie aktywnych lipidów z wykorzystaniem modyfikacji izotopowych i spektrometru masowego.

Publikacje Habilitantki, które nie są objęte postępowaniem habilitacyjnym, zostały zamieszczone w renomowanych, specjalistycznych czasopiśmie, takich jak: ***Prostaglandins and Other Lipid Mediators*** (6x), ***PPAR Research, Lipids, Hormone and Metabolic Research, Journal of Lipid Research, Journal of Cellular Biochemistry, Archives of Biochemistry and Biophysics, Diabetologia, Acta Physiologica*** oraz w ***Journal of Physiology and Pharmacology*** (2x). Ich łączny *IF* wynosi prawie **50**.

Publikacje te wnoszą istotne informacje do wiedzy nad rolą biologicznie aktywnych lipidów w mięśniach szkieletowych, mięśniu sercowym czy wątrobie. Dotyczą również niezmiernie ważnych, złożonych mechanizmów w indukcji insulinooporności. Niektóre z Jej badań mają znaczenie aplikacyjne.

Wartość naukowa prac dr Agnieszki Błachnio-Zabielskiej została już potwierdzona przez międzynarodowe grono ekspertów, przy przyjęciach publikacji do druku.

Wyrazem znaczącej aktywności naukowej dr Agnieszki Błachnio-Zabielskiej jest Jej udział w realizacji kilku projektów badawczych, finansowanych przez MNiSW, takich jak: „*Lipotoksyczność w mięśniu sercowym pacjentów z otyłością i cukrzycą typu 2*”, „*Wpływ aktywacji receptorów LXR na metabolizm lipidów i glukozy w mięśniach szkieletowych szczura*”, „*Regulacja aktywności enzymów metabolizmu ceramidu: sfingomielinazy, ceramidazy i palmitylo-transferazy serynowej w mięśniach szkieletowych szczura in vivo*”, „*Jądrowe czynniki transkrypcyjne - receptory PPAR i receptory estrogenowe w raku endometrium*”.

Habilitantka brała także udział w realizacji projektu EXGENESIS, wykonywanego w ramach VI Programu Ramowego Badań i Rozwoju Technicznego Unii Europejskiej - „*Health benefits of exercise: identification of genes and signaling pathways involved in effects of exercise on insulin resistance, obesity and the metabolic syndrome*”.

W 2007 roku uczestniczyła w tygodniowym szkoleniu w Dani, związanym tematycznie z jej zainteresowaniami naukowymi: sygnalizacją komórkową, otyłością, insulinoopornością czy zespołem metabolicznym.

Swoje zainteresowania i doświadczenia naukowe pogłębiała podczas 2,5 letniego pobytu w Mayo Clinic, USA, efektem którego jest znaczący dorobek publikacyjny. W tym czasie odbyła też szereg specjalistycznych szkoleń z zakresu chromatografii cieczowej, gazowej, spektrometrii mas i ultra-wysokosprawnej chromatografii cieczowej, co czyni ją wysokiej klasy specjalistą w tym zakresie.

W roku 2011 Fundacja na Rzecz Nauki Polskiej powierzyła Jej kierownictwo nad realizację projektu w ramach programu HOMING PLUS/2010-2/1 „*On the role of intramuscular lipid intermediates in (fat induced) insulin resistance. A stable isotope [U-13C] palmitate study*”. Projekt ten Dr Agnieszka Błachnio-Zabielska realizuje we współpracy z naukowcami z Aarhus, Dania.

Dr Agnieszka Błachnio-Zabielska aktualnie uczestniczy także w realizacji międzynarodowego projektu „*Keto-metabolites to maintain protein and muscle mass during acute and chronic illness in humans – leucine, hydroxy-methylbutyrate and 3-hydroxybutyrate as anabolic nutrients*” duńskiej agencji d/s nauki, technologii i innowacji, współwykonawcami którego są profesorowie z Aarhus University, Mayo Clinic, Rochester, USA oraz Harvard Medical School, Boston, USA.

Wyrazem uznania merytorycznych kompetencji i wiedzy dr Agnieszki Błachnio-Zabielskiej było powierzenie Jej recenzowania artykułów w renomowanych i prestiżowych czasopismach naukowych, takich jak ***Diabetes, Obesity, Journal of Cellular Physiology, Lipids, Journal of Cellular Biochemistry, International Journal of Molecular Sciences***.

Jej aktywność naukowa została doceniona w 2009 roku nagrodą Ministra Zdrowia, za cykl publikacji dotyczących roli lipidowych cząsteczek sygnałowych, w rozwoju insulinooporności mięśni. Ponadto wielokrotnie była nagradzana, przez JM Rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, nagrodami naukowymi I stopnia.

Jest także laureatką stypendium naukowego dla młodych doktorów w ramach projektu „Wyższa jakość kształcenia kluczem do rozwoju Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku”, finansowanego ze środków Europejskich.

Oceniając sylwetkę naukową Habilitantki, stwierdzam, że Jej dorobek naukowy jest oryginalny i wartościowy, a niektóre z Jej badań mają charakter aplikacyjny. Na podkreślenie zasługuje jej aktywność w realizacji projektów międzynarodowych.

3. Ocena osiągnięć naukowych stanowiących podstawę postępowania habilitacyjnego

Na cykl prac wyodrębnionych przez Habilitantkę, stanowiących osiągnięcie naukowe, uprawiające do postępowania habilitacyjnego składa się 6 publikacji. Zostały one zamieszczone w renomowanych, specjalistycznych czasopismach o zasięgu międzynarodowym, takich jak: ***Rapid Communications in Mass Spectrometry (2x), Journal of Cellular Physiology (2x), Journal of Lipid Research, Obesity***. Ich współczynnik oddziaływania *Impact Factor* wynosi ponad **23**, a punktacja MNiSW – **187**.

W pracach tych, wykonanych w zespołach krajowych i międzynarodowych, dr Agnieszka Błachnio-Zabielska jest pięciokrotnie pierwszym, raz - drugim autorem, co świadczy o dominującej roli Habilitantki w opracowaniach koncepcyjnych, wykonywanych doświadczeniach, opracowaniach wyników i ostatecznej redakcji publikacji. Powyższe spostrzeżenie potwierdzają stosowne oświadczenia pozostałych współautorów.

Przedmiotem wymienionych prac była ocena biologicznie aktywnych lipidów w indukowaniu insulinooporności mięśni szkieletowych i tkanki tłuszczowej oraz co, zasługuje na szczególną uwagę, opracowanie nowych metod, pozwalających „wartościować i podglądać” udział lipidów w tym procesie. Należy podkreślić, że insulinooporność jest ważnym, aktualnym problemem współczesnej medycyny.

W publikacji „*Effect of high fat diet enriched with unsaturated and diet rich in saturated fatty acids on sphingolipid metabolism in rat skeletal muscle (J Cell Physiol)*” Habilitantka wykazała, że diety bogatotłuszczowe, wykazujące odmienne zawartości nasyconych i nienasyconych kwasów tłuszczowych, w różny sposób wpływają na metabolizm sfingolipidów w mięśniach szkieletowych szczura. Badania zawartości ceramidu, sfingozyny, sfinganiny i sfingozyno-1-fosforanu, jak również ocena aktywności enzymów uczestniczących w syntezie i degradacji ceramidu wykazały, że tylko dieta bogata w nasycone kwasy tłuszczowe skutkuje wzrostem zawartości ceramidu w mięśniach „bardziej” insulinowrażliwych, zbudowanych z włókiem wykazujących metabolizm tlenowy. Zmian takich Autorka nie zaobserwowała w białych częściach mięśnia brzuchatego łydki, bogatego we włókna wykazujące metabolizm beztlenowy. Habilitantka zakłada, że wzrost zawartości ceramidu w mięśniu płaszczowatym i czerwonej części mięśnia brzuchatego łydki jest efektem wzrostu wychwytu kwasów tłuszczowych i jednoczesnego zmniejszenia ich utleniania. Stan taki stwarza sprzyjające warunki do syntezy ceramidu *de novo*. W podsumowaniu Habilitantka wykazała, że dieta bogata w nasycone kwasy tłuszczowe sprzyja insulinooporności mięśniowej, a metabolizm ceramidu w mięśniach zależy od składu diety, ale również od typu włókien mięśniowych.

W kolejnej pracy „*Ceramide metabolism is affected by obesity and diabetes in human adipose tissue*” (*J Cell Physiol*) Habilitantka opisała metabolizm ceramidu w ludzkiej podskórnej tkance tłuszczowej osób szczupłych,

otyłych oraz osób otyłych z cukrzycą typu drugiego. Oceniała zawartość sfingolipidów, ekspresję mRNA i aktywność enzymów metabolizujących ceramid, oceniała również wskaźnik insulinowrażliwości oraz zawartość adiponektyny i TNF- α . Habilitantka przedstawiła szereg interesujących eksperymentów, które wykazały, że otyłość oraz cukrzyca towarzysząca otyłości nasila metabolizm ceramidu w podskórnej tkance tłuszczowej, a jego zawartość ujemnie koreluje z indeksem insulinowrażliwości. Na podkreślenie zasługuje fakt, iż powyższa publikacja jest jedną z pierwszych, które opisują zawartość sfingolipidów, ekspresję i aktywność enzymów metabolizujących sfingolipidy w ludzkiej podskórnej tkance tłuszczowej osób - insulinowrażliwych oraz otyłych z cukrzycą typu II.

W kolejnej publikacji „*Sphingolipid content of human adipose tissue: relationship to adiponectin and insulin resistance*” (*Obesity*) Habilitantka wykazała, że zawartość ceramidu (w przeliczeniu na komórkę) w adipocytach otyłych kobiet i mężczyzn była większa niż w adipocytach osób szczupłych. Jej badania przy użyciu spektrometru masowego, wykazały, że w adipocytach osób otyłych wzrasta zawartość ceramidów, zawierających nasycone kwasy tłuszczowe: C14, C16 oraz C24. Autorka wykazała, że wzrost zawartości ceramidu obserwowany u otyłych kobiet i mężczyzn jest wynikiem wzrostu aktywności niektórych enzymów syntetyzujących ceramid. Powyższe spostrzeżenie oraz zaobserwowany wzrost zawartości sfinganiny, potwierdza fakt, że w otyłości przyspieszeniu ulega synteza ceramidu *de novo*. Wyjaśnia to mechanizm wzrostu zawartości ceramidów w osoczu osób otyłych. Autorka wykazała ujemną korelację pomiędzy zawartością ceramidu w adipocytach kobiet, a stężeniem adiponektyny oraz dodatnią pomiędzy zawartością ceramidu w adipocytach a wartością indeksu insulinooporności. U mężczyzn natomiast zaobserwowała korelację pomiędzy zawartością ceramidu w adipocytach a stężeniem IL-6. Różnorodność zaobserwowanych zmian i korelacji sugeruje, że akumulacja ceramidu w adipocytach otyłych, zaburza funkcji komórki w odmienny sposób u kobiet i mężczyzn.

Praca “Rapid measurement of plasma free fatty acid concentration and isotopic enrichment using LC/MS” (*J Lipid Res*) prezentuje nową, precyzyjną i jednocześnie szybką metodę oznaczenia stężenia i izotopowego wzbogacenia kwasów tłuszczowych, przy użyciu spektrometru masowego, połączonego z chromatografem cieczowym. Jest to publikacja metodologiczna, przedstawiająca możliwości pomiarów biologicznie aktywnych lipidów, które prawdopodobnie odpowiadają za indukcję insulinooporności. Zastosowanie stabilnych izotopów do znakowania kluczowych lipidów oraz wykorzystaniu spektrometru masowego powoduje, że opracowywana metoda jest bardziej czuła, precyzyjna, wydatnie ogranicza ewentualne niekorzystne skutki pracy z materiałem izotopowym.

Kolejna publikacja “Measuring long-chain acyl-coenzyme A concentrations and enrichment using liquid chromatography/tandem mass spectrometry with selected reaction monitoring” (*Rapid Commun Mass Spectrom*) przedstawia nową

metodę oznaczania zawartości i wzbogacenia izotopowego długołańcuchowych estrów koenzymu A. Opracowana przez Habilitantkę metoda do minimum ogranicza zastosowanie znacznika izotopowego, umożliwia identyfikację i ocenę zawartości kwasów tłuszczowych wchodzących w skład acylo-CoA. Ponadto przedstawia sposób bardziej wydajnej ekstrakcji cząsteczek acylo-CoA.

W ostatniej publikacji „A liquid chromatography/tandem mass spectrometry method for measuring the *in vivo* incorporation of plasma free fatty acids into intramyocellular ceramides in humans” (Rapid Commun Mass Spectrom) Habilitantka prezentuje metodę, która pozwala na jednoczesne pomiary zawartości i wzbogacenia izotopowego ceramidu. Jest to metoda, która umożliwia ocenę incorporacji kwasów tłuszczowych do ceramidu *in vivo*. Dzięki tej metodzie można jednocześnie badać zawartość sfingozyny, sfinganiny, sfingozyno-1-fosforanu, sfinganino-1-fosforan, różnych kwasów tłuszczowych i oceniać udział tych cząsteczek w produkcji ceramidu *de novo*.

Podsumowując omówiony powyżej cykl badań, składających się na osiągnięcie naukowe dr Agnieszki Błachnio-Zabielskiej, upoważniające do prowadzenia postępowania habilitacyjnego, stwierdzam, że wyniki tych badań stanowią oryginalny i znaczący wkład do współczesnej wiedzy na temat molekularnych mechanizmów insulinooporności. Oprócz wartości poznawczych, odkrycia Autorki mają także i aspekt aplikacyjny. Opracowane przez nią metody pozwalają na wyjaśnienie roli i udziału kwasów tłuszczowych w akumulacji wewnątrzmięśniowych lipidów i ich wpływu na indukowanie insulinooporności. Metoda wzbogacenia izotopowego kwasów tłuszczowych umożliwia badania tych związków w patogenezie chorób metabolicznych.

Wyniki omawianego cyklu badań były wcześniej opublikowane, a zatem i recenzowane przez międzynarodowe zespoły eksperckie, co moim zdaniem znacząco podnosi ich ocenę merytoryczną.

O wysokiej ocenie wiedzy i kompetencji dr Agnieszki Błachnio-Zabielskiej świadczy fakt zaproszenia Jej do wygłoszenia, przed międzynarodowym forum, specjalistycznego wykładu „A New LC/MS/MS Method for Measuring Sphingolipid Concentrations and Ceramide Enrichment” na Metabolomics Workshop, w Mayo Clinic, USA w 2010 roku.

4. Ocena działalności dydaktyczno - organizacyjnej

Działalność dydaktyczna dr Agnieszki Błachnio-Zabielskiej związana jest z nauczaniem fizjologii na II roku Wydziału Lekarskiego, które prowadzi od początku podjęcia pracy. Prowadzi również zajęcia z fizjologii narządu żucia dla studentów II roku na kierunku lekarsko-dentystycznym oraz zajęcia z fizjologii wysiłku fizycznego dla studentów II roku fizjoterapii. Jest promotorem dwóch prac magisterskich. Jej dwie prace pogładowe mają duże walory edukacyjne.

Jest członkiem Polskiego Towarzystwa Fizjologicznego. Na podkreślenie zasługuje Jej aktywność w międzynarodowej współpracy z ośrodkami naukowymi w USA, Danii i Hiszpanii.

6. Wniosek końcowy

Po zapoznaniu się z dorobkiem naukowym, dydaktycznym i organizacyjnym stwierdzam:

dr **Agnieszka Błachnio-Zabielska** jest doświadczonym nauczycielem akademickim, posiada wartościowy dorobek naukowy, opublikowany w literaturze o zasięgu międzynarodowym. Jej publikacje cytowane są w światowej literaturze. Jest uznanym specjalistą w dziedzinie badań nad metabolizmem lipidów. Niektóre Jej odkrycia wyjaśniają zawiłe mechanizmy molekularne insulinooporności. Opracowane przez Nią nowe metody oznaczania biologicznie aktywnych lipidów oraz wzbogacania izotopowego kwasów tłuszczowych mają znaczenie aplikacyjne. Mogą być wykorzystane w wyjaśnianiu, na poziomie molekularnym, patogenezы niektórych chorób metabolicznych.

Jej działalność naukowa jest godnym naśladowania przykładem współpracy z innymi zespołami badawczymi.

Reasumując stwierdzam, iż dr Agnieszka Błachnio-Zabielska jest powszechnie szanowanym nauczycielem akademickim, spełnia wszystkie zwyczajowe i ustawowe wymogi stawiane kandydatom do stopnia naukowego doktora habilitowanego.

Z pełnym przekonaniem przedkładam Panu Dziekanowi i Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, wniosek o uruchomienie kolejnego etapu postępowania w sprawie nadania dr Agnieszce Błachnio-Zabielskiej stopnia doktora habilitowanego.



Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Sobolewski

Białystok 3. 01. 2013