

Ocena dorobku naukowego i rozprawy habilitacyjnej dr n. med. Piotra Zabielskiego, adiunkta w Zakładzie Fizjologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

I. Życiorys naukowy.

Dr n. med. Piotr Zabielski ukończył Wydział Biologiczno-Chemiczny Uniwersytetu w Białymstoku w 2000 roku otrzymując tytuł magistra biologii. W tym roku podjął pracę w Zakładzie Fizjologii Uniwersytetu Medycznego na stanowisku asystenta, a od 2008 r. do chwili obecnej na stanowisku adiunkta.

W 2005 roku Habilitant uzyskał tytuł doktora nauk medycznych na Wydziale Lekarskim z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim, na podstawie rozprawy „Rola sfingomielinowego szlaku transmisji sygnałów w regenerującej wątrobie szczura”. Opiekunem naukowym i promotorem rozprawy był Prof. dr. hab. Jan Górski.

W życiorysie naukowym Habilitanta ważną pozycję stanowią projekty badawcze. W grantach MNiSW był głównym wykonawcą w jednym projekcie i wykonawcą w dwóch innych. Otrzymał także grant z Fundacji Nauki Polskiej (główny wykonawca), był wykonawcą grantu w VI Europejskim Programie Ramowym otrzymał także grant doktorski z Komitetu Badań Naukowych.

O aktywności naukowej dr P. Zabielskiego świadczą również liczne nagrody:

- W 2011 r. nagroda dla Młodych Naukowców na 8 Międzynarodowym Sympozjum: „Amino Acid/ Protein Metabolism” we Włoszech,
- Nagrodą Naukowa II stopnia Rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku za osiągnięcia naukowe w 2013 r.
- Trzykrotnie Zespołowe Nagrody Naukowe I stopnia Rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku za osiągnięcia naukowe w roku akademickim 2011/2012, 2010/2011 oraz 2007/2008.
- W 2009 r. Nagroda Ministra Zdrowia za cykl 5 publikacji dotyczących regulacji metabolizmu mediatorów lipidowych zaangażowanych w rozwój insulinooporności mięśni.

W zakresie działalności dydaktycznej Pan dr Piotr Zabielski prowadzi ćwiczenia z przedmiotu Fizjologia, i Fizjologia Wysiłku Fizycznego na kierunkach swojej macierzystej uczelni. Na uwagę zasługuje prowadzenie wykładów i ćwiczeń z Fizjologii dla anglojęzycznych studentów kierunku lekarskiego. Do dorobku dydaktycznego kandydata zaliczyć także należy opiekę nad jedną pracą magisterską i promotorstwo pomocnicze doktoratu.

Habilitant przebywał na szkoleniach w prestiżowym ośrodku naukowym za granicą w Mayo Clinic's Center (2011 r.) oraz był uczestnikiem EXGENESIS summer school, w Kopenhadze (2007 r.). Staż po doktorski odbył w latach 2008 -2010 w Division of Endocrinology, Diabetes, Metabolism and Nutrition, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA.

Międzynarodowym uznaniem dla pozycji Habilitanta jest powierzanie mu recenzji manuskryptów prac przez poważne międzynarodowe pisma naukowe o wysokim współczynniku oddziaływania (Diabetes – IF=8,474, Journal of Cellular Biochemistry - IF=3,368, Journal of Hepatology, IF = 10,401, Journal of Clinical Lipidology – IF=3,587), oraz recenzowania międzynarodowego projektu naukowego.

II. Ocena dorobku naukowego.

Na dorobek naukowy Habilitanta składa się 36 prac z czego 32 zostało opublikowanych w wiodących czasopismach naukowych o zasięgu międzynarodowych o łącznym współczynniku oddziaływania IF =114,764 według listy Journal Citation Reports. Liczba cytowań publikacji według bazy Web of Science wynosi 348 (bez autocytowań 317). Index Hirsha dla publikacji wg bazy Web of Science, IH = 12. Całkowity IF publikacji z wyłączeniem pięciu prac będących podstawą rozprawy habilitacyjnej wynosi 86,585.

Ponadto Habilitant brał aktywny udział w międzynarodowych i krajowych konferencjach naukowych wygłaszając 5 referatów i 11 komunikatów. Pozostałe doniesienia zjazdowe których był współautorem obejmują 30 pozycji.

Poza badaniami bezpośrednio związanymi z pracą habilitacyjną dorobek naukowy Habilitanta koncentrował się wokół zagadnień związanych z przemianami lipidów o znaczeniu biologicznych (zwłaszcza sfingolipidów), w różnych tkankach organizmu zarówno w normie jak i stanach patofizjologicznych. W pracach tych wyróżnić można kilka wiodących zagadnień:

1. Regulacja przemian lipidów w mięśniach szkieletowych oraz udział aktywnych biologicznie lipidów: sfingolipidów, diacylogliceroli i długołańcuchowych estrów CoA w oporności insulinowej mięśni i tkanki tłuszczowej.

2. Regulacja metabolizmu sfingolipidowej transakcji sygnałów w mięśniu sercowym oraz rola ceramidu i sfingozyno-1-fosforanu w chorobach serca.

Podjęcie tych zagadnień jest ważne ze względu na opis podstawowych mechanizmów prowadzących do zmniejszenia wrażliwości na insulinę, zwłaszcza w tkankach decydujących o ogólnoustrojowych tego konsekwencjach. Z tego bogatego nurtu tematycznego wynika szereg niezwykle istotnych informacji dotyczących podstawowych mechanizmów łączących przemiany ceramidów z otyłością i ryzykiem rozwoju cukrzycy typu II, a także roli diet bogato tłuszczowych czy czasu trwania wysiłku fizycznego.

3. Regulacji przemian lipidowych w wątrobie. Do osiągnięć Habilitanta należy stwierdzenie, że procesy regeneracji wynikającej ze wzmożenia proliferacji hepatocytów i hamowania apoptozy związane są ze wzrostem poziomu sfingozyno-1-fosforanu (S1P) i obniżenia poziomu ceramidu.

4. Opracowanie nowoczesnych metod oznaczania zawartości i wzbogacenia izotopowego aktywnych metabolicznie lipidów z wykorzystaniem spektrometrii mas. Prace zgrupowane w tym nurcie tematycznym w szczególny sposób świadczą o wyjątkowej dojrzałości Habilitanta jako badacza. Obecnie, kiedy na warsztaty naukowe składają się wyrafinowane techniki zdarza się niezwykle rzadko aby badacz decydował się na opracowywanie nowych metod. Każdy taki przypadek należy zatem traktować jako milowy krok w zbliżaniu się do prawdy naukowej. Opracowane przez Habilitanta metody mają olbrzymie znaczenie w śledzeniu losów kwasu tłuszczowego po wejściu do komórki co w ostatecznej konsekwencji przekłada się na bliższe poznanie udziału kwasów tłuszczowych w akumulacji lipidów wewnątrzmięśniowych i zrozumienie ich wpływu na rozwój stanów patologicznych.

Pojedyncze prace dotyczyły metabolizmu sfingolipidów w nowotworach endometrialnych i właściwości enzymatycznych białek termostabilnych.

Wszystkie przedstawione prace charakteryzują się nowatorstwem tematycznym, nowoczesnym warsztatem i zostały opublikowane w bardzo dobrych czasopismach o światowym zasięgu. Podkreślić należy konsekwencję i spójność tematyczną dorobku dr Piotra Zabielskiego, która doprowadziła go do sformułowania tematu pracy habilitacyjnej.

III. Ocena osiągnięcia naukowego określonego w art.16 ust.2 Ustawy z 14 marca 2003 r., o stopniach naukowych i tytule naukowym, Dz.U. z 2003 r., nr 65, poz. 595, Dz.U. z 2005 r., nr. 164, poz. 1365, Dz.U. z 2011 r., nr.84, poz. 455).

Podstawą oceny osiągnięcia naukowego jest cykl pięciu prac współautorskich, spójnych tematycznie, o łącznym współczynniku oddziaływania IF= 28,179. Zostały one omówione w osobnej części autoreferatu Habilitanta, i opatrzone wspólnym tytułem:

„Wpływ podaży kwasów tłuszczowych na metabolizm sfingolipidów mięśni szkieletowych i wątroby. Nowatorskie metody proteomiczne w badaniach *in vivo*”

Celem pracy było określenie wpływu czynników modulujących podaż kwasów tłuszczowych na metabolizm sfingolipidów w mięśniach i wątrobie i opracowanie nowoczesnych metod proteomicznych umożliwiających śledzenie wpływu podaży kwasów tłuszczowych na wielkoskalową ekspresję białek związanych z metabolizmem mitochondrialnym.

Do oryginalnych osiągnięć opisanych w pracy należy zaliczyć:

1. Zastosowanie po raz pierwszy rozpuszczalnych podskórnych implantów insulinowych umożliwiło obserwację wpływu tempa lipolizy obwodowej na osoczowy poziom kwasów tłuszczowych i przemiany sfingolipidów w mięśniach. Po raz pierwszy dokonano także równoczesnej analizy składu sfingolipidów w mitochondriach i sarkoplazmie.
2. Otrzymane przez Habilitanta wyniki pozwalają na postawienie niezmiernie interesującej tezy dotyczącej pogłębiającej się insulinooporności i rozwoju chorób neurodegeneracyjnych i układu krążenia u chorych z cukrzycą typu I na skutek braku ustabilizowania metabolizmu sfingolipidów.
3. Badając wpływ zwiększonej dostępności kwasów tłuszczowych poprzez zastosowanie diety bogatotłuszczowej z suplementacją kwasami z grupy omega-3 na metabolizm sfingolipidów i funkcje mitochondriów w mięśniach myszy C57BL/6 wykazano, że:
 - a) dieta bogatotłuszczowa prowadzi do zwiększenia zawartości tłuszczu w organizmie oraz zwiększa insulinooporność. Zmianom tym towarzyszyła akumulacja ceramidów i substratów w ich syntezie.
 - b) Z drugiej strony zastosowanie suplementacji kwasami omega 3 prowadziła do hamowania akumulacji sfingolipidów, zwiększenia ekspresji genów insulinowego szlaku transdukcji sygnałów, w konsekwencji wyższej insulinooporności pomimo wzrostu zawartości tkanki tłuszczowej.
4. Opisanie zmian dostępności kwasów tłuszczowych przez dietę bogatotłuszczową lub stymulację β -oksydacji przez syntetyczny ligand receptorów PPAR α (bezafibrat) wpływa na sfingomielinowy szlak transdukcji sygnałów w proliferujących hepatocytach szczura oraz korzystny mechanizm wpływu kwasów tłuszczowych na proces proliferacji.
5. Opisanie wpływu restrykcji kalorycznej na funkcje mitochondriów komórek mięśniowych z zastosowaniem oryginalnych i nowatorskich metod proteomicznych. Po raz pierwszy w

piśmiennictwie światowym wykorzystano całkowicie wyznakowane L-[¹³C₆]liziną tkanki myszy SILAC, stanowiące precyzyjny standard odniesienia (ISTD) w ilościowym oznaczaniu ekspresji białek. Takie podejście umożliwiło z niespotykaną dotąd precyzją dokonanie jednoczesnej oceny poziomu ekspresji dziesiątków białek mitochondrialnych i powiązanie wyników funkcjonalnych badań mitochondriów z wielkoskalową ekspresją białek w mięśniach szkieletowych. Zastosowanie takich finezyjnych metod doprowadziło do wniosku, że podczas restrykcji kalorycznej wykorzystanie kwasów tłuszczowych jako głównego substratu energetycznego uruchomiony zostaje mechanizm oszczędzający dostępne kwasy tłuszczowe w celu biosyntezy związków lipidowych.

6) Analiza proteomiczna umożliwiła stwierdzenie obniżenia poziomu oksydacyjnego u zwierząt poddanych restrykcji kalorycznej co wiązało się z usprawnieniem funkcji mitochondriów, nie zaś z nasilenia biogenezy mitochondrialnej i zwiększonego tempa ekspresji białek mitochondrialnych.

7) Dokonanie weryfikacji nowo opracowanej techniki wykorzystującej wysokosprawną chromatografię cieczową z tandemowym spektrometrem masowym typu potrójny kwadrupol z chromatografią gazową ze spektrometrem masowym stosunku izotopów (GC/C/IRMS), chromatografii gazowej z spektrometrem typu pojedynczy kwadrupol (GC/MS), chromatografii gazowej z spektrometrem typu podwójny kwadrupol (GC/MS/MS). Nowa metoda charakteryzowała się najwyższą precyzją w obrębie próbki (intra-assay, wewnętrzna) jak i pomiędzy próbkami (inter-assay, zewnętrzna) oraz w najwyższym stopniu korelowała z wynikami oznaczeń GC/C/IRMS, który traktowany jest jako złoty standard w badaniach wzbogacenia izotopowego.

IV. Podsumowanie

Rzadko się zdarza aby na poziomie pracy habilitacyjnej recenzent miał przyjemność oceny tak wyśmienitego i ponadprzeciętnego dorobku naukowego. Przedstawione prace charakteryzują się najwyższym poziomem. Imponuje bogactwo i nowoczesność stosowanych technik badawczych. Wszystko to sprawia, że dr Piotr Zabielski jest chlubnym kontynuatorem białostockiej szkoły fizjologii prof. Jana Górskiego. Nie ma najmniejszej wątpliwości, że prace Habilitanta w istotny sposób wzbogacają wiedzę dotyczącą sfingolipidów o nowe aspekty o znaczeniu zarówno dla rozumienia podstawowych mechanizmów fizjologicznych ale również rozwoju patologii związanych zwłaszcza z insulinoopornością.

Na uzasadnienie pozytywnej opinii składa się:

1. Oryginalny, bogaty, jednorodny i wartościowy dorobek naukowy.

2. Znacząca wartość poznawcza oryginalnego osiągnięcia naukowego o istotnym znaczeniu zarówno w naukach podstawowych jak i stosowanych.

V. Wniosek końcowy

Po dokładnym zapoznaniu się z całokształtem oryginalnego i wartościowego dorobku naukowego Pana dr Piotra Zabielskiego i osiągnięciem naukowym przedkładam Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku wniosek o dopuszczenie dr Piotra Zabielskiego do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego. Stwierdzam, że Habilitant spełnia warunki stanowiące o osiągnięciu naukowym (w myśl art.16 ust.2 Ustawy z 14 marca 2003r., o stopniach naukowych i tytule naukowym, Dz.U. z 2003r., nr 65, poz.595, Dz.U. z 2005r., nr. 164, poz. 1365, Dz.U. z 2011 r., nr.84, poz. 455). Równocześnie wnioskuję o wyróżnienie rozprawy i nowatorskiego dorobku naukowego ze względu na wykazanie nowych nieznanych dotąd aspektów „metabolizmu sfingolipidów oraz opracowanie nowatorskich metod proteomicznych w badaniach *in vivo*.

Warszawa, dnia 30 maja, 2015 roku

KIEROWNIK ZAKŁADU

prof. dr hab. n. med. Andrzej Ziemia