

Kraków 07 lipca 2015



UNIwersYTET
JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM
MEDICUM

Wydział Lekarski

Katedra i Klinika

Chorób Metabolicznych

Recenzja członka komisji habilitacyjnej
dotycząca osiągnięcia naukowego i aktywności naukowej
doktora nauk medycznych Piotra Zabielskiego
adiunkta w Zakładzie Fizjologii
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Dane osobowe i przebieg pracy zawodowej

Dr nauk medycznych Piotr Zabielski jest absolwentem Wydziału Biologiczno-Chemicznego Uniwersytetu w Białymstoku. Tytuł magistra otrzymał w roku 2000. W tym samym roku rozpoczął pracę w Zakładzie Fizjologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku na stanowisku asystenta. Stopień doktora nauk medycznych uzyskał w roku 2005 na Wydziale Lekarskim z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim UM w Białymstoku; tytuł pracy doktorskiej brzmiał „Rola sfingomielinowego szlaku sygnałów w regenerującej wątrobie szczura”. W roku 2008 otrzymał awans na stanowisko adiunkta. W latach 2008 – 2010 przebywał na długoterminowym stażu naukowym w USA w wybitnej placówce naukowej Mayo Clinic; w trakcie tego pobytu prowadził prace badawcze w tamtejszej Katedrze Endokrynologii, Cukrzycy, Metabolizmu i Żywienia. Po powrocie do kraju podjął ponownie zatrudnienie w Zakładzie Fizjologii UM w Białymstoku.

PL 31-501 Kraków

ul. Kopernika 15

tel. +48 12 424 83 31

+48 12 424 83 01

+48 12 424 83 00

fax +48 12 421 97 86

metabol@cm-uj.krakow.pl

metabol.cm-uj.krakow.pl

Ocena osiągnięcia naukowego pod tytułem „Wpływ podaży kwasów tłuszczowych na metabolizm sfingolipidów mięśni szkieletowych i wątroby. Nowatorskie metody proteomiczne w badaniach *in vivo*“

Osiągnięcie naukowe przedstawione przez dr med. Piotra Zabielskiego jako podstawa do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego jest jednotematycznym cyklem pięciu publikacji oryginalnych; w trzech z nich kandydat jest pierwszym autorem a procentowy udział wkładu pracy szacuje w nich na 70-80%. Cykl ten jest uzupełniony jednym artykułem oryginalnym, w którym kandydat występuje jako drugi autor (40% wkładu pracy) oraz jedną publikacją, gdzie jest ostatnim (choć nie korespondującym) autorem (40% wkładu pracy). Wszystkie wspomniane publikacje związane są z eksperymentalnymi laboratoryjnymi badaniami naukowymi prowadzonymi w warunkach *in vivo*, głównie w modelach zwierzęcych. Łączny IF prac oryginalnych opublikowanych w ramach cyklu w języku angielskim wynosi ponad 28 punktów. Wszystkie przedstawione artykuły oryginalne ukazały się w ostatnich kilku latach (najstarszy w roku 2010), tj. po otrzymaniu przez habilitanta stopnia doktora. Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi w dokumentacji znajdują się oświadczenia pozostałych współautorów odnośnie ich udziału w powstawaniu prac.

Na całym świecie publikuje się co roku setki artykułów dotyczących roli lipidów jako cząsteczek sygnałnych i regulatorowych w biologii komórki. Na eksperymenty te, choć formalnie lokalizujące się w obszarze badań podstawowych, należy patrzeć także z perspektywy zjawisk klinicznych mających miejsce we współczesnej medycynie. Dotyczy to na przykład cukrzycy typu 2, jednostki chorobowej dotykającej około 400 milionów pacjentów na całym świecie, w tym około 3 mln w Polsce. U podłoża cukrzycy typu 2 leżą dwa filary patofizjologiczne – defekt wydzielania insuliny oraz insulinooporność. W przebiegu historii naturalnej choroby, obejmującej przejście od prawidłowego metabolizmu

glukozy poprzez stan przedcukrzycowy do cukrzycy typu 2 tkanki organizmu ludzkiego poddawane są ekspozycji na działanie różnego rodzaju lipidów. Wśród różnego rodzaju lipidów na szczególną uwagę zasługują ceramidy oraz inne bardziej złożone sfingolipidy, które wydają się odgrywać rolę w rozwoju oporności na insulinę oraz zaburzeń metabolizmu glukozy. W warunkach nadmiernej dostępności nasyconych kwasów tłuszczowych, ceramidy akumulują się w tkankach wrażliwych na insulinę, zarówno jako konsekwencja ich syntezy *de novo* jak i uwalniania ze złożonych sfingolipidów. Badania w modelach zwierzęcych i u ludzi wykazały związek między poziomem krążącego i obecnego w tkankach ceramidu a opornością na insulinę. Szereg danych wskazuje, że na poziomie komórkowym ceramidy upośledzają funkcjonowanie kaskady szlaku insulinowego i procesy metabolizmu glukozy i lipidów. Opisane badania eksperymentalne mogą mieć znaczenie kliniczne poprzez ułatwienie tworzenia leków zmniejszających tkankową zawartość ceramidów i innych sfingolipidów i poprawiających metabolizm glukozy. W ten kontekst wysiłków badawczych dotyczących mechanizmów tkankowej oporności na insulinę związanych z podażą i komórkowym metabolizmem lipidów wpisuje się osiągnięcie naukowe oraz znacząca część dorobku badawczego dr med. Piotra Zabielskiego.

Wszystkie prace oryginalne wskazane jako osiągnięcie naukowe habilitanta mają charakter laboratoryjny, eksperymentalny. Pierwsza z prac oryginalnych wchodzących w skład cyklu pt. „*Impact of insulin deprivation and treatment on sphingolipid distribution in different muscle subcellular compartments of streptozotocin-diabetic C57Bl/6 mice*” została opublikowana w piśmie *American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism*. Kandydat wraz ze współautorami badał w modelu zwierzęcym cukrzycy typu 1 wpływ krążących kwasów tłuszczowych na zawartość sfingolipidów w mięśniach u badanych myszy. Eksperymenty przeprowadzono w warunkach różnej dostępności insuliny podawanej zwierzętom eksperymentalnym. Przeprowadzone badania i analizy wykazały związek między

tworzonym modelem cukrzycowym, krążącymi kwasami tłuszczowymi oraz ceramidami w sarkoplazmie, choć nie w mitochondriach. Podawana egzogenna insulina nie odwracała całkowicie indukowanych zmian. Autorzy konkludowali, że obserwowane w modelu eksperymentalnym wyniki mogą mieć znaczenie w patogenezie oporności na insulinę w cukrzycy typu 1 u ludzi. Druga praca oryginalna umieszczona w cyklu nosi tytuł „*Comparison of different mass spectrometry techniques in the measurement of L-[ring-13C6]phenylalanine incorporation into mixed muscle proteins*” ukazała się w *Journal of Mass Spectrometry*. Publikacja ta miała charakter metodologiczny, w której porównywano dostępne obecnie metody oznaczania tempa syntezy białek w oparciu o znakowane izotopowo aminokwasy z nowo opracowaną techniką wykorzystującą wysokosprawną chromatografię cieczową z tandemowym spektrometrem masowym. Przeprowadzone eksperymenty pokazały, że nowa technika może potencjalnie stanowić efektywne narzędzie w badaniach nad wpływem podaży kwasów tłuszczowych na metabolizm komórkowy. Trzecia praca eksperymentalna wykazana przez dr Zabielskiego nosi tytuł „*Activation of PPAR α by bezafibrate negatively affects de novo synthesis of sphingolipids in regenerating rat liver*”. Ukazała się ona drukiem w piśmie *Prostaglandins & Other Lipid Mediators* w roku 2010. Publikacja ta miała na celu badanie wpływu wysokotłuszczowej diety lub też aktywacji PPAR α przez bezafibrat na aktywność i ekspresję białka palmitylotransferazy serynowej w modelu zwierzęcym szczura po częściowej hepatektomii. Przeprowadzone eksperymenty wykazały, że częściowa hepatektomia stymuluje syntezę sfingolipidów *de novo*. Aktywacja PPAR α przez bezafibrat negatywnie wpływała na ten proces, prawdopodobnie przez zmniejszenie dostępności krążących kwasów tłuszczowych. Kolejna praca w cyklu zatytułowana jest „*Influence of fish oil on skeletal muscle mitochondrial energetics and lipid metabolites during high-fat diet*”, (*Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2013). Eksperymenty przeprowadzone w ramach tych badań przez dr Zabielskiego obejmowały zastosowanie

kwasów omega 3 wielonienasyconych (n-3 PUFAs) w modelu mysim. O kwasach tych wiadomo, że poprawiają wrażliwość na insulinę oraz homeostazę glukozy w modelach zwierzęcych oporności na insulinę. Mechanizm tych właściwości jest ciągle badany, szczególnie w kontekście roli mitochondriów. Wykonane przez dr Zabielskiego i kolegów eksperymenty potwierdziły wstępną hipotezę, że n-3 PUFAs poprawiają tolerancję glukozy przez zapobieganie akumulacji aktywnych biologicznie lipidów na szlaku działania insuliny. Pokazano także, że mitochondria nie odgrywają w opisywanych zjawiskach znaczącej roli. Ostatnia praca oryginalna pt. „*Chronic caloric restriction preserves mitochondrial function in senescence without increasing mitochondrial biogenesis*” w piśmie *Cell Metabolism* w roku 2012. Artykuł ten dotyczy dość dobrze znanego zjawiska wpływu restrykcji kalorycznych na spowolnienie procesów starzenia oraz wydłużenie życia u różnych organizmów. W omawianej pracy pokazano w modelu mysim, że restrykcje kaloryczne zapobiegają związanemu z wiekiem procesowi utraty funkcji przez mitochondria (izolowane i obecne w włóknach mięśniowych). W badaniach zastosowano szereg nowoczesnych metod badawczych – na przykład profilowanie ekspresji całego genomu. Uzyskane wyniki wykazały, że restrykcje kaloryczne zachowują funkcję mitochondriów przez ochronę integralności i struktur komórkowych, a nie przez mitochondrialną biogenezę.

Przedstawione osiągnięcie naukowe w całości oceniam wysoko. Ma ono znamiona oryginalności, cechuje się dużym potencjałem zastosowania, także klinicznego, w przyszłości. Wyniki omawianych publikacji mogą w przyszłości wpłynąć na badania rozwojowe na lekami dla pacjentów z cukrzycą typu 2. Ranga czasopism, w których zostały opublikowane, wymagające procesy recenzji, przez które te teksty przeszły przed wydrukowaniem, stanowią dodatkowy dowód ich znaczenia naukowego. Nie mam podstaw do istotnej krytyki naukowej opublikowanych tekstów.

Ocena aktywności naukowej dr Piotra Zabielskiego

Ocena aktywności naukowej kandydata dotyczy głównie publikacji analizowanych po wyłączeniu (zgodnie z obowiązującymi przepisami) prac wchodzących w skład ocenianego wyżej osiągnięcia naukowego. Dr Piotr Zabielski opublikował 31 prac oryginalnych o sumarycznym IF ponad 86, w 4 z nich jest pierwszym, a w kolejnych 4 drugim autorem. Dorobek habilitanta uzupełnia 11 wygłoszonych komunikatów zjazdowych w Polsce i zagranicą oraz około 30 innych doniesień zjazdowych. Prace kandydata były cytowane ponad 300 razy. Wskaźnik Hirscha wynosi 12.

Aktywność naukowa dr Zabielskiego ogniskowała się do tej pory wokół zagadnień związanych z fizjologią i patofizjologią aktywnych biologicznie lipidów. Badania te prowadzone były głównie w modelach zwierzęcych oraz u ludzi i obejmowały różne narządy i układy, przede wszystkim mięsień sercowy, wątrobę, tkankę tłuszczową, mięśnie szkieletowe. Większość prac, podobnie jak omówione powyżej osiągnięcie naukowe, dotyczy metabolizmu sfingolipidów. Dorobek naukowy kandydata można podzielić na kilka obszarów badawczych. Po pierwsze, obejmują one regulację metabolizmu lipidów w mięśniach szkieletowych oraz udział aktywnych biologicznie lipidów i długołańcuchowych estrów CoA w rozwoju insulinooporności mięśni i tkanki tłuszczowej. Wśród kilkunastu prac mieszczących się w tej kategorii większość ukazała się w bardzo dobrych pismach naukowych – np. *Diabetologii* (2007), *Lipids* (2011), *Journal of Cellular Physiology* (2010). Trzeba jednak odnotować, że w żadnej z prac kandydat nie jest pierwszym autorem. Drugi obszar badawczy wskazywany przez kandydata to regulacja metabolizmu sfingolipidowych przekaźników informacji w mięśniu sercowym oraz rola ceramidu w patofizjologii chorób serca. Dr Zabielski wskazał 9 tekstów oryginalnych mieszczących się w tym zakresie, wszystkie ogłoszone w dobrych, międzynarodowych periodykach naukowych. Także w tym zestawie artykułów dr Zabielski nie jest w żadnym pierwszym autorem. Kolejne szczegółowe

pole badań naukowych kandydata to regulacja metabolizmu lipidów w wątrobie. Wśród 5 pozycji oryginalnych w tym zakresie dr Zabielski jest pierwszym autorem w 3 (w tym 1 będącym elementem składowym osiągnięcia naukowego).

Dr Piotr Zabielski wskazał 6 grantów badawczych, w których brał udział, większość to projekty krajowe, 1 to grant europejski. Kandydat w żadnym z nich nie był kierownikiem. Habilitant recenzuje dla szeregu pism naukowych, także dla tych o zasięgu międzynarodowym.

Za swą działalność naukową kandydat był kilka razy wyróżniany nagrodami krajowymi, w tym fundowanymi przez Ministra Zdrowia oraz Rektora UM w Białymstoku. Na szczególną uwagę zasługuje międzynarodowa nagroda dla Młodego Badacza przyznana przed 4 laty w Genewie na sympozjum, które poświęcone było badaniom nad aminokwasami i białkami w zdrowiu i chorobie.

Ocena działalności dydaktycznej i organizacyjnej

Kandydat od początku zatrudnienia w Zakładzie Fizjologii prowadzi zajęcia z przedmiotu fizjologia dla studentów kierunku lekarskiego, lekarsko-dentystycznego, pielęgniarstwa, fizjoterapii i zdrowia publicznego. Począwszy od roku 2005 dr Zabielski prowadzi ćwiczenia z przedmiotu fizjologia narządu żucia dla studentów kierunku lekarsko-dentystycznego. Jest zaangażowany w zajęcia dla studentów angielskojęzycznych. Prowadził jako opiekun jedną pracę magisterską na Wydziale Nauk o Zdrowiu. Pełni rolę promotora pomocniczego w jednym przewodzie doktorskim na Wydziale Lekarskim UM w Białymstoku.

Jest członkiem komisji rewizyjnej Polskiego Towarzystwa Fizjologicznego, oddziału w Białymstoku.

Podsumowanie i wnioski

W podsumowaniu stwierdzam, że przedstawione mi do oceny osiągnięcia naukowe oraz aktywność naukowa dr med. Piotra Zabielskiego spełniają ustawowe wymogi stawiane

kandydatom do stopnia doktora habilitacyjnego. Osiągnięcie naukowe ma znaczący wkład w obecny stan wiedzy w zakresie obszaru, którego dotyczy (tj. fizjologii i patofizjologii aktywnych biologicznie lipidów), nosi ono także bardzo wyraźne znamiona oryginalności. Aktywność naukową kandydata można określić jako znaczącą. W świetle przedstawionych mi dokumentów stwierdzam, że doktor medycyny Piotr Zabielski jest dojrzałym, samodzielnym naukowcem. Dlatego też działając jako recenzent komisji habilitacyjnej zwracam się do Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o nadanie wyżej wymienionemu stopnia doktora habilitowanego.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Maciej T. Małecki'. The signature is fluid and cursive, with a prominent initial 'M'.

Prof. dr hab. med. Maciej T. Małecki

Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych

Collegium Medicum UJ