

Białystok, 17 lutego 2023 r.

Komisja Habilitacyjna  
powołana do przeprowadzenia postępowania  
w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego  
nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne  
dr n. med. Agnieszce Mikłosz  
z Zakładu Fizjologii  
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Senat  
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

**Uzasadnienie uchwały w sprawie nadania  
dr n. med. Agnieszce Mikłosz  
stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych i nauk o zdrowiu  
w dyscyplinie nauki medyczne**

Komisja w składzie:

- przewodniczący komisji: prof. dr hab. Jędrzej Antosiewicz
- sekretarz komisji: prof. dr hab. Włodzimierz Łuczyński
- recenzenci:
  - prof. dr hab. Paweł Jagodziński
  - prof. dr hab. Agata Ptak-Belowska
  - dr hab. Ewa Sadowska-Krępa
  - dr hab. Karolina Szewczyk-Golec
- członek komisji: prof. dr hab. Barbara Mroczko

zapoznała się z nadesłanymi recenzjami oceniającymi dorobek naukowy, dydaktyczny i organizacyjny dr n. med. Agnieszki Mikłosz. Oceny wszystkich Recenzentów wskazują na

dużą wartość przedstawionego dorobku naukowego oraz potwierdzają umiejętność samodzielnego planowania i prowadzenia badań naukowych Kandydatki. Pozytywnie opiniują oni kandydaturę dr n. med. Agnieszki Mikłosz do nadania stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu.

Komisja ustaliła co następuje:

### **Dane biograficzne i informacje ogólne o Habilitantce**

Dr n. med. Agnieszka Mikłosz w 2009 roku ukończyła z wynikiem bardzo dobrym studia na Wydziale Biologiczno-Chemicznym Uniwersytetu w Białymstoku uzyskując dyplom magistra biologii. Stopień naukowy doktora nauk medycznych w dyscyplinie biologia medyczna uzyskała w 2015 roku na podstawie wyróżnionej rozprawy doktorskiej zatytułowanej „Rola ceramidów w rozwoju insulinooporności indukowanej kwasem palmitynowym w komórkach mięśni szkieletowych”. W 2010 roku Habilitantka została zatrudniona w Zakładzie Fizjologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, początkowo na stanowisku starszego technika, następnie od 2012 do 2017 roku na stanowisku asystenta, a od 2017 r. do chwili obecnej na stanowisku adiunkta badawczo-dydaktycznego.

Dr n. med. Agnieszka Mikłosz od początku działalności naukowej w Zakładzie Fizjologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku zaangażowana jest w badania nad patomechanizmem molekularnym zaburzeń gospodarki węglowodanowo-lipidowej powiązanej z tkanką tłuszczową, mięśniami szkieletowymi oraz mięśniem sercowym. Badania prowadzone przez Habilitantkę skupiają się wokół najczęstszych chorób cywilizacyjnych takich jak otyłość, insulinooporność, miażdżyca naczyń krwionośnych czy cukrzyca typu 2.

### **Działalność dydaktyczna, organizacyjna oraz aktywność popularyzująca naukę**

Dr n. med. Agnieszka Mikłosz w ramach działalności dydaktycznej kształci studentów w zakresie przedmiotu „Fizjologia Człowieka” (ćwiczenia) na kierunku lekarskim oraz stomatologii Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim oraz na kierunkach Wydziału Nauk o Zdrowiu tj. pielęgniarstwie, ratownictwie medycznym, fizjoterapii, dietetyce I stopnia. Ponadto działalność dydaktyczna Habilitantki od 2016 roku obejmuje również prowadzenie ćwiczeń oraz wykładów z przedmiotu „Human Physiology” dla studentów anglojęzycznych Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim. Z kolei w ramach

przedmiotu „Fizjologia Żywienia Człowieka” dr n. med. Agnieszka Mikłosz prowadzi wykłady i ćwiczenia na kierunku Dietetyka II stopnia Wydziału Nauk o Zdrowiu. Habilitantka pełniła również funkcję promotora pomocniczego w pracy doktorskiej mgr Elżbiety Supruniuk pt. „Wpływ farmakologicznej stymulacji koaktywatora PGC-1 $\alpha$  na metabolizm lipidów w komórkach mięśni szkieletowych”. Rozprawa doktorska została obroniona z wyróżnieniem w 2019 roku.

Dr n. med. Agnieszka Mikłosz jest członkiem zwyczajnym Polskiego Towarzystwa Lipidologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Fizjologicznego. W 2017 roku brała czynny udział w organizacji XXVII Kongresu Polskiego Towarzystwa Fizjologicznego. Ponadto Habilitantka jest członkiem Topical Advisory Panel Member międzynarodowego czasopisma Cells oraz członkiem Topical Advisory Panel Member czasopisma International Journal of Molecular Sciences. Prof. dr hab. Agata Ptak-Belowska i prof. dr hab. Paweł Jagodziński podkreślają, że Habilitantka jest współzałożycielem pracowni hodowli komórkowej w Zakładzie Fizjologii UMB.

Habilitantka jest również bardzo zaangażowana w popularyzację nauki, między innymi poprzez promocję działalności naukowej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Dodatkowo dr n. med. Agnieszka Mikłosz była członkiem jury podczas 16th Białystok International Medical Congress for Young Scientists.

Podsumowując, Recenzenci stwierdzili, iż dr n. med. Agnieszka Mikłosz jest doświadczonym dydaktykiem oraz wykazuje dużą aktywność w działalności organizacyjnej na rzecz Uczelni, w której jest zatrudniona. Habilitantka jest również bardzo zaangażowana w popularyzację nauki, w tym w promocję Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

### **Działalność naukowa**

Zgodnie z analizą bibliometryczną, dorobek naukowy dr n. med. Agnieszki Mikłosz obejmuje 33 artykuły opublikowane w czasopismach o zasięgu międzynarodowym, w tym: 27 prac oryginalnych (IF = 113.063; MEiN = 2030) oraz 6 prac przeglądowych (IF = 18.567; MEiN = 294). Łączny współczynnik oddziaływania Impact Factor (wg Journal Citation Reports) opublikowanych artykułów wynosi 131.630. Zaś punktacja MEiN, zgodna z obowiązującym w danym roku wykazem ministerialnym czasopism, wynosi 2324 (3600 zgodnie z wykazem ministerialnym czasopism obowiązującym od roku 2021). Listę naukowych dokonań dr n. med. Agnieszki Mikłosz uzupełnia 25 komunikatów zjazdowych, w tym 11 międzynarodowych oraz 14 krajowych doniesień zjazdowych. Sporządzona na dzień

17.05.2022 r. liczba cytowań opublikowanych prac wg Web of Science wynosi 357 (287 bez autocytowań) i wynikający z tego Index Hirscha (H-index) równy 11 (H-index = 12 wg bazy Scopus). Dr hab. Ewa Sadowska-Krępa zauważa, że liczba autocytowań stanowi zaledwie 19,6% całkowitej liczby cytowań. Jednocześnie Recenzenci podkreślają wysoką wartość Indexu Hirscha Habilitantki.

Dr n. med. Agnieszka Mikłosz była kierownikiem dwóch projektów naukowych finansowanych przez Narodowe Centrum Nauki: „Rola białka AS160 w rozwoju insulinooporności ze szczególnym uwzględnieniem jego udziału w regulacji dokomórkowego transportu kwasów tłuszczowych w mięśniach szkieletowych” (PRELUDIUM 4, nr 2012/07/N/NZ3/01615, okres realizacji: 29.07.2013 do 28.03.2016) oraz „Ocena roli białek AS160/TBC1D4 i TBC1D1 w regulacji całkowitej, błonowej oraz mitochondrialnej ekspresji białkowych transporterów kwasów tłuszczowych w adipocytach podskórnej i trzewnej tkanki tłuszczowej otyłych pacjentów leczonych bariatrycznie” (SONATA 12, nr 2016/23/D/NZ3/01660, okres realizacji: 12.07.2017 do 11.07.2020). Habilitantka była również wykonawcą projektu finansowanego przez MEiN "Rola bioaktywnych lipidów wewnątrzkomórkowych w indukcji insulinooporności mięśni szkieletowych i wątroby" (nr N N401 292739, okres realizacji: 2010-2013). Ponadto dr n. med. Agnieszka Mikłosz uczestniczyła w pracach zespołów badawczych realizujących 62 projekty statutowe finansowane ze środków subwencji Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, w tym w przypadku 10 projektów była ich kierownikiem.

Za swoją aktywność naukową Habilitantka została nagrodzona szeregiem wyróżnień i nagród. Jest laureatką prestiżowego stypendium naukowego „START2018” przyznanego przez Fundację na Rzecz Nauki Polskiej, a także stypendium naukowego pt. „Studiuje, badam, komercjalizuję - program wsparcia doktorantów UMB” realizowanego w ramach Programu Operacyjnego Kapitał Ludzki 2007-2013, współfinansowanego ze środków Europejskiego Funduszu Społecznego. W 2019 roku została nominowana do Polskiej Nagrody Inteligentnego Rozwoju pod patronatem Prezes Urzędu Patentowego RP, dr Alicji Adamczak w kategorii: Naukowiec przyszłości. Ponadto Habilitantka jest wielokrotną laureatką indywidualnych nagród naukowych JM Rektora UMB za osiągnięcia naukowe.

Recenzenci podkreślili oryginalność, spójność oraz wysoką wartość naukową prowadzonej przez Habilitantkę działalności badawczej. Dodatkowo zaznaczają, że dr n. med. Agnieszka Mikłosz nawiązała współpracę naukową z prestiżowymi zagranicznymi ośrodkami badawczymi jak również krajowymi ośrodkami naukowymi. Prof. dr hab. Paweł Jagodziński przedstawia Habilitantkę jako dojrzałego, uznanego w świecie pracownika naukowego. Dr hab.

Ewa Sadowska-Krępa stwierdza, że publikacje naukowe dr n. med. Agnieszki Mikłosz powstały w wyniku właściwie zaplanowanych badań, a ich wyniki opublikowane zostały w renomowanych czasopismach naukowych. Z kolei prof. dr hab. Agata Ptak-Belowska oraz dr hab. Karolina Szewczyk-Golec zaznaczają, że Habilitantka w swoich badaniach wykorzystuje szeroki wachlarz modeli badawczych oraz różnorodnych technik laboratoryjnych, co doprowadziło do uzyskania nowatorskich wyników opublikowanych w czasopismach o wysokim współczynniku oddziaływania Impact Factor. Jednocześnie wszyscy Recenzenci podkreślają, że Habilitantka wykazała się także istotnymi umiejętnościami w zakresie pozyskiwania środków finansowych ze źródeł zewnętrznych na zaplanowane badania.

**Ocena szczególnego osiągnięcia naukowego stanowiącego w rozumieniu art. 219, ust. 1 pkt. 2 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce podstawę do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego**

Na szczególne osiągnięcie naukowe dr n. med. Agnieszki Mikłosz składa się cykl pięciu powiązanych tematycznie publikacji pt. „Fenotyp komórkowy oraz regulacja dokomórkowego napływu kwasów tłuszczowych w miocytach i adipocytach zróżnicowanych z ludzkich komórek mezenchymalnych (ADMSCs)”. Łączna punktacja prac uwzględnionych w cyklu wynosi: IF = 31.44, MEiN2021 = 720 pkt. Wszystkie prace stanowiące osiągnięcie naukowe zostały przypisane do dziedziny nauk medycznych i nauk o zdrowiu i zostały opublikowane po uzyskaniu przez Habilitantkę stopnia doktora nauk medycznych. W każdej z tych prac Habilitantka jest pierwszym autorem, a jej udział jest wiodący i obejmuje między innymi opracowanie koncepcji badań, wykonanie badań laboratoryjnych, analizę i interpretację uzyskanych wyników, czy przygotowanie i opublikowanie manuskryptów. Kluczowa rola Habilitantki została również potwierdzona pisemnie w oświadczeniach wszystkich współautorów.

Głównym celem badań wskazanych w cyklu prac stanowiących podstawę osiągnięcia naukowego było zbadanie fenotypu komórkowego, profilu lipidowego oraz mechanizmu regulującego dokomórkowy napływ kwasów tłuszczowych w miocytach oraz adipocytach zróżnicowanych z ludzkich komórek mezenchymalnych (ADMSCs) z różnym statusem metabolicznym. Cykl prac składających się na osiągnięcie naukowe dr n. med. Agnieszki Mikłosz rozpoczyna praca pt. “The effects of AS160 modulation on fatty acid transporters expression and lipid profile in L6 myotubes”, w której Habilitantka wykorzystując model

miotub szczyrzych oceniła wpływ wyciszenia genu AS160/TBC1D4 na ekspresję białek transportujących kwasy tłuszczowe, a ponadto na ilość i skład wybranych frakcji lipidowych. Na podstawie uzyskanych wyników Habilitantka zaobserwowała wzrost ekspresji transporterów CD36/SR-B2 oraz FABPpm przy barku zmian w FATP1 i FATP4, a także obniżenie zawartości TAG przy wzroście ilości DAG. Druga praca z osiągnięcia naukowego zatytułowana „Challenging of AS160/TBC1D4 alters intracellular lipid milieu in L6 myotubes incubated with palmitate” jest kontynuacją badań opublikowanych w pierwszej publikacji cyklu. Habilitantka potwierdziła w niej rolę białka AS160/TBC1D4 jako negatywnego regulatora napływu długołańcuchowych kwasów tłuszczowych w insulinoopornych komórkach mięśni szkieletowych. Z opisanych badań wynika, że kontrola ekspresji/aktywności białka AS160/TBC1D4 jest istotna dla regulacji metabolizmu lipidowego komórki. W kolejnej pracy pt. “Does TBC1D4 (AS160) or TBC1D1 deficiency affect the expression of fatty acid handling proteins in the adipocytes differentiated from human adipose-derived mesenchymal stem cells (ADMSCs) obtained from subcutaneous and visceral fat depots?” Habilitantka skierowała swoją uwagę na rolę białka AS160/TBC1D4 oraz jego analogu TBC1D1 w regulowaniu napływu kwasów tłuszczowych w adipocytach zróżnicowanych z ludzkich komórek macierzystych wyizolowanych z różnych depozytów tkanki tłuszczowej. Dr hab. Karolina Szewczyk-Golec podkreśliła, że izolacja komórek macierzystych ADMSCs była przeprowadzona przy zastosowaniu autorskiego protokołu opracowanego przez dr n. med. Agnieszkę Mikłosz. Habilitantka wykazała, że w proces błonowej translokacji transporterów kwasów tłuszczowych w dojrzałych adipocytach zróżnicowanych z ADMSCs uczestniczy wyłącznie AS160/TBC1D4. Co ciekawe, wiele spośród zaobserwowanych różnic było tkankowo specyficznych, z bardziej wyraźnymi zmianami obecnymi w adipocytach pochodzących z ADMSCs wyizolowanych z tkanki podskórnej. W pracy “The phenotype of the adipocytes derived from subcutaneous and visceral ADMSCs is altered when they originate from morbidly obese women: Is there a memory effect?” Habilitantka podjęła się oceny fenotypu i metabolizmu, w tym szczególnie profilu lipidowego, adipocytów zróżnicowanych z komórek macierzystych ADMSCs pozyskanych z podskórnego i wisceralnego depozytu tkanki tłuszczowej. Wykazała wyższą ekspresję białka AS160/TBC1D4 w adipocytach zróżnicowanych z ADMSCs pobranych od osób z otyłością, szczególnie u tych ze współistniejącym zespołem metabolicznym, czemu nie towarzyszyło zmniejszenie błonowej ekspresji białek transportujących kwasy tłuszczowe, a wręcz przeciwnie wzrost ich zawartości. Habilitantka postuluje istnienie dwóch mechanizmów regulujących dokomórkowy napływ długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, tj. krótko- (zależnego od ekspresji

AS160/TBC1D4) i długoterminowego (zależnego od ekspresji CD36/SR-B2). Ponadto w pracy tej dr n. med. Agnieszka Mikłosz wykazała, że otyłość znacząco wpływa na fenotyp adipocytów, a zróżnicowany profil odpowiedzi może sugerować swoisty efekt pamięci komórkowej utrzymujący się po zróżnicowaniu komórek macierzystych. Dopelnieniem cyklu prac oryginalnych składających się na osiągnięcie naukowe jest praca przeglądowa "Using adipose-derived mesenchymal stem cells to fight the metabolic complications of obesity: Where do we stand?". W pracy tej dr n. med. Agnieszka Mikłosz przedstawia potencjał terapeutyczny mezenchymalnych komórek macierzystych wyizolowanych z tkanki tłuszczowej, szczególnie w zakresie leczenia otyłości i jej zaburzeń metabolicznych. Habilitantka wskazuje, że wyniki dotychczasowych eksperymentów są obiecujące, jednakże niezbędne są dalsze szeroko zakrojone badania mające na celu potwierdzenie skuteczności w/w terapii jeszcze przed jej wprowadzeniem do powszechnego zastosowania klinicznego. Dr hab. Ewa Sadowska-Krępa i dr hab. Karolina Szewczyk-Golec podkreśliły, że tematyka tej pracy dobrze wpisuje się w główny nurt zainteresowań badawczych Habilitantki, jednocześnie artykułując jej ogromną wiedzę w tej tematyce.

Podsumowując cykl publikacji wskazanych jako główne osiągnięcie naukowe Recenzenci stwierdzili, że jest on spójny tematycznie, a wiedza w nim zawarta jest oryginalna oraz wnosi wartość poznawczą i aplikacyjną dla rozwoju nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauk medycznych. Prof. dr hab. Agata Ptak-Belowska oraz dr hab. Karolina Szewczyk-Golec uznały, że jest to nowatorskie osiągnięcie badawcze, które znacząco poszerzyło dotychczasową wiedzę w zakresie roli białka AS160/TBC1D4. Recenzenci podkreślili, że uzyskana wiedza ma bardzo duży potencjał aplikacyjny, gdyż może zostać ona wykorzystana celem opracowania nowych strategii terapeutycznych mających na celu profilaktykę/leczenie otyłości i jej powikłań poprzez regulację dkomórkowego transportu długołańcuchowych kwasów tłuszczowych. Ponadto badania opisane przez Habilitantkę mogą przyczynić się do wyjaśnienia molekularnych mechanizmów prowadzących do rozwoju otyłości i insulinooporności. Z kolei potwierdzony przez Habilitantkę odmienny metabolizm adipocytów zróżnicowanych z macierzystych komórek tkanki tłuszczowej pacjentów z otyłością olbrzymią wskazuje na konieczność odpowiedniego doboru ADMSCs do zastosowań klinicznych w leczeniu otyłości i jej powikłań. Wszyscy Recenzenci podkreślili, że prace należące do cyklu zostały opublikowane w czasopismach naukowych o wysokim współczynniku oddziaływania, dzięki czemu mogą mieć wpływ na szerokie grono czytelników. Recenzenci uwydatnili również dużą samodzielność i dojrzałość naukową dr n. med. Agnieszki Mikłosz, o czym świadczy niewątpliwie fakt, że wszystkie badania eksperymentalne

przedstawione w cyklu prac stanowiących osiągnięcie habilitacyjne zostały zrealizowane dzięki pozyskaniu przez Habilitantkę grantów Narodowego Centrum Nauki w ramach projektów SONATA 12 oraz PRELUDIUM 4.

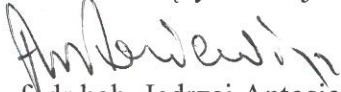
### **Wniosek końcowy**

Recenzenci zgodnie stwierdzili, że dr n. med. Agnieszka Mikłosz posiada niezbędne kwalifikacje do pełnienia funkcji samodzielnego pracownika naukowego. Zarówno przedstawione osiągnięcie naukowe pt. „Fenotyp komórkowy oraz regulacja dkomórkowego napływu kwasów tłuszczowych w miocytach i adipocytach zróżnicowanych z ludzkich komórek mezenchymalnych (ADMSCs)”, jak i całokształt dorobku naukowego oraz działalność dydaktyczna i organizacyjna stanowią istotny wkład w rozwój dyscypliny naukowej, a tym samym w pełni spełniają wszystkie formalne kryteria stawiane osobie ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego.


W świetle powyższych informacji Recenzenci przychylają się do wniosku o nadanie dr n. med. Agnieszce Mikłosz stopnia naukowego doktora habilitowanego nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne. Stwierdzają, że Habilitantka w pełni spełnia wymagania stawiane w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne na podstawie art. 219 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce (Dz. U. z 2022 r. poz. 574 ze zm.). Na podstawie dokumentacji przedstawionej przez Senat Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku wszyscy członkowie Komisji wyrażają pozytywną opinię w sprawie nadania dr n. med. Agnieszce Mikłosz stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

W imieniu Komisji

Przewodniczący Komisji

  
prof. dr hab. Jędrzej Antosiewicz

Sekretarz Komisji

  
prof. dr hab. Włodzimierz Łuczyński