

Prof. dr hab. n. med. Dominika Szalewska

Klinika Rehabilitacji

Gdański Uniwersytet Medyczny

ul. M. Skłodowskiej-Curie 3a; 80-211 Gdańsk

### **Recenzja w postępowaniu habilitacyjnym Pani dr n. med. Katarzyny Maliszewskiej**

Podstawę opracowania recenzji stanowią przekazane mi przez Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, następujące dokumenty:

1. Uchwała nr 409/2023 Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku z dnia 30.11.2023r. w sprawie powołania komisji habilitacyjnej w postępowaniu w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego dr n. med. Katarzynie Maliszewskiej, w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne.
2. Dokumentacja Kandydatki, wymagana do przeprowadzenia postępowania w sprawie nadania stopnia naukowego doktora habilitowanego.

#### **1. Ważniejsze dane o Kandydatce**

Katarzyna Maliszewska w 2007 roku na Wydziale Lekarskim z Oddziałem Stomatologii Akademii Medycznej w Białymstoku uzyskała tytuł lekarza. Następnie, w 2020 roku uzy-

skala stopień naukowy doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauk medycznych za rozprawę doktorską pt. „Poszukiwanie czynników związanych z rozwojem cukrzycy typu 2 u pacjentów z nadwagą i otyłością w 5-letniej obserwacji prospektywnej”. Jest lekarzem specjalistą chorób wewnętrznych oraz specjalistą endokrynologii. Od 2013 roku pracuje w Klinice Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku (UMB) na stanowisku, początkowo - asystenta, a od 1.04.2022r. i nadal - na stanowisku adiunkta badawczo-dydaktycznego.

## **2. Ocena działalności naukowej**

### **2.1. Wprowadzenie do tematyki i ocena osiągnięcia naukowego będącego podstawą ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego**

Z literatury przedmiotu wynika, że choroby układu krążenia (ChUK) na podłożu miażdżycy, stanowią główną przyczynę zgonów w krajach uprzemysłowionych. Do czynników ryzyka ChUK należy m.in. otyłość, insulinooporność, cukrzyca t. 2. Obecnie uznaje się, że w/w stanom klinicznym i metabolicznym może zapobiegać brunatna tkanka tłuszczowa (*brown adipose tissue*, BAT).

Brunatna tkanka tłuszczowa odgrywa kluczową rolę w produkcji ciepła na drodze termogenezy bezdrzeniowej u gryzoni, noworodków ludzkich i małych dzieci. Do niedawna sądzono, że tkanka ta nie występuje u człowieka dorosłego, natomiast wyniki badań ostatnich lat, prowadzonych z zastosowaniem nowych technik badawczych, a zwłaszcza pomiaru wychwyty 18- fluorodeoksyglukozy ocenianej metodą PET, sprzężony z tomografią komputerową (PET/CT), wykazały obecność BAT u znacznego odsetka osób dorosłych. Tkanka ta jest zlokalizowana głównie w okolicy nadobojczykowej oraz szyi. Istnieją także przekonujące dane, że grupy komórek brunatnych, a nawet pojedyncze komórki, są także rozsiane w różnych miejscach białej tkanki tłuszczowej. Obniżona temperatura otoczenia oraz stymulacja receptorów beta-adrenergicznych powodują transdiferencjację dojrzałych komórek białych w komórki brunatne, natomiast zanik tych bodźców prowadzi do reakcji odwrotnej. Stwierdzono, że częstość występowania BAT jest mniejsza u mężczyzn niż u kobiet i maleje wraz z wiekiem, a także ze wzrostem masy ciała. W procesie bezdrzeniowej termogenezy, brunatne adipocyty utylizują na początku kwasy tłuszczowe, a w dalszej kolejności glukozę, prowadząc do zwiększenia przemiany materii. Szacuje się, że u osób dorosłych BAT występuje w ilości ok. 50-70g, prowadząc do wzrostu wydatkowania energii o około 170 kcal/dobę. Przyjmuje

się, że brunatne adipocyty, poprzez pobudzaną zimnem bezdrżeniową termogenezę, przyczyniają się do wzrostu podstawowej przemiany materii o 2-5%. Potencjalne korzyści, płynące z obecności brunatnej tkanki tłuszczowej, istotne są z punktu widzenia nowych możliwości leczenia otyłości, poprawy insulinowrażliwości, zmniejszenia insulinooporności, co w konsekwencji może zapobiec rozwojowi cukrzycy typu 2.

W kontekście powyższych informacji, podjęcie przez Kandydatkę badań na temat nowych czynników wpływających na aktywność brunatnej tkanki tłuszczowej, uważam za zasadne.

Jako osiągnięcie naukowe, stanowiące podstawę złożonego wniosku o wszczęcie postępowania habilitacyjnego, Kandydatka wskazała cykl prac naukowych: 4 oryginalnych oraz 1 pracę poglądową, opublikowanych po uzyskaniu stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, pod wspólnym tytułem: „**Poszukiwanie nowych czynników wpływających na aktywność brunatnej tkanki tłuszczowej**”.

Na cykl artykułów składają się następujące prace naukowe:

1. **Katarzyna Maliszewska**, Adamska-Patruno Edyta, Miniewska Katarzyna, Bauer Witold, Mojsak Malgorzata, Kretowski Adam. *PET/MRI-evaluated brown adipose tissue activity may be related to dietary MUFA and omega-6 fatty acids intake*. Scientific Reports 2022 Mar 8;12(1):4112. doi: 10.1038/s41598-022-08125.

Impact Factor: 4,6; punktacja MEiN: 140

2. **Katarzyna Maliszewska**, Adamska-Patruno Edyta, Miniewska Katarzyna, Bauer Witold, Buczyńska Angelika, Mojsak Malgorzata, Kretowski Adam. *Different protein sources enhance 18FDG-PET/MRI uptake of brown adipocytes in male subjects*. Nutrients 2022 Aug 19;14(16):3411. doi: 10.3390/nu14163411.

Impact Factor: 5,9; punktacja MEiN: 140

3. Katarzyna Miniewska, **Katarzyna Maliszewska**, Pietrowska Karolina, Godzień Joanna, Łabianiec Łukasz, Malgorzata Mojsak, Adam Krętowski, Michal Ciborowski. *PET/MRI-evaluated activation of brown adipose tissue via cold exposure impacts lipid metabolism*. Metabolites 2022 May 19;12(5):456. doi: 10.3390/metabo 12050456.

Impact Factor: 4,1; punktacja MEiN: 10

4. **Katarzyna Maliszewska**, Katarzyna Miniewska, Adrian Godlewski, Wioleta Gosk, Małgorzata Mojsak, Adam Krętowski, Michał Ciborowski. *Changes in plasma endocannabinoids concentrations correlate with 18F-FDG PET/CT uptake in brown adipocytes in humans*. *Frontiers in Molecular Biosciences* 2023: IO, 13 pp, Article ID I 073683

Impact Factor 5,0 MEiN: 140

5. **Katarzyna Maliszewska**, Adam Krętowski. *Brown Adipose Tissue and Its Role in Insulin and Glucose Homeostasis* *International Journal of Molecular Science* 2021 Feb 3;22(4):1530. doi:10.3390/ijms22041530.

Impact Factor: 6,208; punktacja MEiN: 140

Sumaryczny Impact Factor powyższych prac wynosi 25,808 punktów, natomiast sumaryczna punktacja MEiN powyższych prac, wynosi 660 punktów. Kandydatka jest pierwszym autorem czterech z pięciu wymienionych prac. Zakres tematyczny publikacji mieści się w dyscyplinie nauk medycznych.

Projekt naukowy, którego wyniki zostały przedstawione w publikacjach stanowiących w/w szczególne osiągnięcie naukowe, był realizowany w ramach Krajowego Naukowego Ośrodka Wiodącego w latach 2017-2019, w okresie jesienno-zimowym i nosił nazwę: „Poszukiwanie nowych mechanizmów wpływających na pobudzenie brunatnej tkanki tłuszczowej - projekt BioActBat”. Badania były przeprowadzone w Klinice Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych oraz w Laboratorium Obrazowania Molekularnego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

Za cel naukowy osiągnięcia, Kandydatka przyjęła poszukiwanie zależności pomiędzy składnikami diety, profilem krążących metabolitów a aktywnością BAT, która przyczynia się do poprawy insulino wrażliwości i redukcji otyłości, co w konsekwencji może zapobiegać rozwojowi cukrzycy t. 2.

Przedstawione prace zostały ocenione przez recenzentów przed przyjęciem ich do druku w czasopiśmie naukowym. Nie zwalnia to jednak z obowiązku ich krytycznej analizy w procesie recenzji w postępowaniu habilitacyjnym, wszczętym na wniosek Kandydatki.

W artykule [1], opublikowanym w 2022r. w *Scientific Reports*, Kandydatka poddała ocenie wzajemne zależności między dietą, a aktywnością brunatnej tkanki tłuszczowej u 28 zdrowych, niepalących papierosów mężczyzn, w wieku 21-42 lat. Celem pracy było poszukiwanie nowych czynników dietetycznych, z uwzględnieniem wielonienasyconych i jednonienasyconych kwasów tłuszczowych oraz ich wpływu na obecność i aktywność BAT. Wyniki uzyskane w badaniu są spójne z doniesieniami innych autorów i potwierdzają fakt, że BAT częściej występuje u osób młodszych i z prawidłowym wskaźnikiem BMI. Osoby, u których stwierdzono obecność BAT, charakteryzowały się mniejszym spożyciem wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega n-6 (z ang. *polyunsaturated fatty acids omega n-6*, PUFA) i jednonienasyconych kwasów tłuszczowych (z ang. *monounsaturated fatty acids*, MUFA). Nie obserwowano natomiast różnic w spożyciu wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega n-3 między ocenianymi grupami. Ponadto, obecność brunatnych adipocytów pozytywnie korelowała ze stężeniem IL-6 oznaczonej w trakcie dwóch godzin wychładzania osób z grupy badanej, a wpływ na objętość BAT związany był ze spożyciem większych ilości kwasów omega n-3 i niższym wskaźnikiem omega n-6/omega n-3.

W opinii Recenzenta, wartość naukową pracy mogłoby podnieść zbadanie tolerancji wysiłku fizycznego przy użyciu testu wysiłkowego lub oszacowanie aktywności fizycznej badanych osób, gdyż znany jest związek tych parametrów ze stężeniem IL-6 oraz występowaniem BAT. W kolejnym artykule [2], opublikowanym w *Nutrients* [MDPI] w roku 2022, Kandydatka opisała wyniki kolejnych badań tej samej grupy, jak w artykule [1]. Pacjenci z grupy BAT (+) charakteryzowali się większym procentowym spożyciem białka i tłuszczu w diecie, a obecność brunatnych adipocytów pozytywnie korelowała z większą masą mięśniową. Ponadto aktywność BAT pozytywnie korelowała ze spożyciem białka pochodzenia zwierzęcego, a negatywnie ze spożyciem białka pochodzenia roślinnego. Występowanie brunatnej tkanki tłuszczowej było negatywnie związane jedynie ze stężeniem BNP w 120 minucie wychładzania. Korzyści wynikające z pobudzenia BAT, pod postacią zwiększenia wydatkowania energii, mają korzystne implikacje zdrowotne i pozwalają na uznanie brunatnej tkanki tłuszczowej jako potencjalnego narzędzia do walki z otyłością. Badana grupa liczyła jedynie 28 osób. Wskazane byłoby w przyszłości zwiększenie liczebności badanej grupy, a także włączenie do badań kobiet oraz ew. utworzenie badanej grupy osób starszych. Na uwagę zasługuje starannie dobrane tematyczne piśmiennictwo, cytowane w pracy. Z pracy [3] opublikowanej w *Metabolites* 2022r., [MDPI] wynika, że poziom metabolitów badanych osób podczas wychładzania ulega przemianom, jednak przemiany te są różne w zależności od obecności i aktywności

BAT. Zarówno w grupie BAT(+) jak i BAT (-) stwierdzono spadek poziomu insuliny i stężenia leptyny po jednej i po dwóch godzinach wychładzania, w porównaniu do wartości wyjściowych. Zaobserwowane zmiany w poziomie metabolitów u osób z BAT mogą przyczynić się do wyjaśnienia mechanizmów korzystnego działania BAT w zakresie zapobiegania rozwojowi otyłości i cukrzycy typu 2. Podczas dalszych badań Recenzent proponowałby włączenie kryteriów i parametrów związanych w wysiłkiem fizycznym.

We trzech przedstawionych pracach Kandydatka zamieściła tę samą rycinę, przedstawiającą skan PET/MRI, z uwidocznieniem brunatnej tkanki tłuszczowej. W opinii Recenzenta można by zaprezentować w omawianych opracowaniach także inne, wybrane skany, co wzmocniłoby wartość poznawczą cyklu prac.

W pracy [4], opublikowanej w *Frontiers in Molecular Biosciences* w 2023 roku, w badaniach przeprowadzonych w tej samej grupie zdrowych mężczyzn, podzielonych na dwie grupy: BAT (+) i BAT (-), aktywacja brunatnych adipocytów wiązała się z istotnym statystycznie spadkiem stężenia niektórych endokannabinoidów. Biorąc pod uwagę doniesienia literatury, wskazujące na zależność między wysokimi stężeniami endokannabinoidów i otyłością, spadek ich stężeń w trakcie aktywacji BAT potencjalnie mógłby zostać wykorzystany w celu zainicjowania korzystnych metabolicznie procesów pozwalających na zapobieganie otyłości. Otrzymane wyniki wskazują na nowe perspektywy badań, ukierunkowanych na poszukiwanie związków egzogennych, które poprzez wpływ na układ endokannabinoidowy mogłyby regulować aktywność BAT.

Podsumowaniem zagadnień związanych z brunatną tkanką tłuszczową jest praca pogładowa, opublikowana w 2021r. w *International Journal of Molecular Science* [MDPI], przedstawiająca wpływ tej tkanki na homeostazę energii, metabolizm glukozy, insulino wrażliwość oraz ryzyko rozwoju otyłości i cukrzycy typu 2. Kandydatka skonkludowała, że brunatne adipocyty, m.in. poprzez obecność M2, posiadają właściwości modulujące układ immunologiczny i przyczyniają się m.in. do łagodzenia procesu zapalnego.

Kandydatka była autorką koncepcji, przygotowała szkic manuskryptu oraz była autorem korespondencyjnym podczas przygotowywania publikacji do druku.

Omówiony cykl publikacji przedstawia dodatkowe, w odniesieniu do aktualnej wiedzy naukowej, informacje na temat znaczenia brunatnej tkanki tłuszczowej w zapobieganiu chorobom

cywilizacyjnym, poprzez zbadanie zależności pomiędzy składnikami diety, profilem krążących metabolitów a BAT, która przyczynia się m.in. do poprawy insulino wrażliwości i redukcji otyłości.

## **2.2. Pozostały dorobek naukowy Kandydatki**

Poza tematyką związaną z oceną funkcji brunatnej tkanki tłuszczowej, Kandydatka pracowała naukowo nad analizą genetycznych uwarunkowań odpowiedzi metabolicznej na dietę o różnej zawartości węglowodanów, białek i tłuszczu. Poszukiwała genetycznych markerów do indywidualizacji żywienia pacjentów z otyłością i cukrzycą typu 2. Uczestniczyła w projekcie naukowym: „Poszukiwanie molekularnych sygnatur wczesnej diagnostyki i skutecznej terapii raka brodawkowego tarczycy przy zastosowaniu badań genomowych i oceny transkryptomu”, w współpracy z Zakładem Medycyny Nuklearnej UMB.

Współpracuje ponadto m.in. z prof. Nuutila Pirjo, prof. Jarna Hannukainen oraz Vesa Oikonen w Turku PET Centre, University of Turku w Finlandii, czego efektem naukowym jest szereg publikacji, w tym- prace wskazane jako szczególne osiągnięcie naukowe w postępowaniu habilitacyjnym. W zakresie analizy danych 18-FDG PET/MR w projekcie dotyczącym brunatnej tkanki tłuszczowej, Kandydatka współpracowała z Katedrą Fizyki Materii Skondensowanej, Wydziału Fizyki Uniwersytetu w Białymstoku. Kandydatka aplikowała w 2020 roku w konkursie MINIATURA 4, ogłoszonym przez Narodowe Centrum Nauki, ale wniosek nie został zakwalifikowany do finansowania. W zakresie staży zagranicznych Kandydatka wymieniła trzy kilkudniowe pobyty w University of Turku, w tym dwa były szkoleniami z analizy danych uzyskanych w 18FDG PER/MR.

Łączna punktacja całkowitego dorobku naukowego Kandydatki na podstawie zaświadczenia z Biblioteki Głównej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku wynosi: Impact Factor:91,357 punktów; punktacja MNiSWMEiN: 2374; liczba cytowań wg Web of Science Core Collection -217 (179 bez autocytowań); liczba cytowań wg SGOPUS: 724; Index Hirscha wynosi 9 wg Core Collection.

Dr Katarzyna Maliszewska jest członkiem Polskiego Towarzystwa Endokrynologiczne, Polskiego Towarzystwa Neuroendokrynologicznego, Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego oraz Europejskiego Towarzystwa Diabetologicznego (EASD).

Podsumowując działalność naukową Kandydatki należy podkreślić, że jest ona skupiona na aspektach praktycznych zależności pomiędzy składnikami diety i profilem krążących metabolitów, a aktywnością BAT, która przyczynia się do poprawy insulino wrażliwości i redukcji otyłości, co w konsekwencji może zapobiegać rozwojowi cukrzycy typu 2. Dużo obserwacji naukowych Kandydatki jest oryginalnych. Część z nich może stać się podstawą rekomendacji lekarskich w zakresie nefarmakologicznej terapii zespołu metabolicznego, otyłości czy cukrzycy t. 2.

Działalność naukową Kandydatki można określić jako bardzo ważną z klinicznego punktu widzenia, o dużym potencjale utylitarnym, wpisującą się w dyscyplinę nauk medycznych.

Kandydatka pięciokrotnie otrzymała nagrody Rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku za działalność naukową (dwie nagrody pierwszego stopnia, jedną nagrodę drugiego stopnia, dwie nagrody trzeciego stopnia).

### **3. Ocena działalności dydaktycznej, organizacyjnej i popularyzującej naukę.**

Kandydatka posiada doświadczenie dydaktyczne, związane z podstawowym zatrudnieniem na etacie badawczo-dydaktycznym UMB. Od 2013 roku prowadzi zajęcia praktyczne i wykłady z zakresu endokrynologii, diabetologii i chorób wewnętrznych dla studentów polskojęzycznych i anglojęzycznych III, IV, V i VI roku Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim. Wygłosiła liczne referaty naukowe na konferencjach krajowych i zagranicznych.

### **4. Podsumowanie**

Przedstawione osiągnięcia naukowe Pani dr n. med. Katarzyny Maliszewskiej, w mojej opinii, odpowiadają wymaganiom określonym w art. 2019 ust. 1 pkt 2 ustawy *Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce*. Kandydatka posiada w dorobku osiągnięcie naukowe, stanowiące znaczny wkład w rozwój dyscypliny nauk medycznych. Osiągnięcie naukowe, będące podstawą postępowania habilitacyjnego pt. **„Poszukiwanie nowych czynników wpływających na aktywność brunatnej tkanki tłuszczowej”** wskazuje na oryginalne rozwiązanie problemu naukowego i wnosi znaczny wkład w rozwój dyscypliny naukowej nauk medycznych.



**Konkludując, wniosek pani dr n. med. Katarzyny Maliszewskiej w postępowaniu w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne, opiniuję pozytywnie.**

*Dominika Szalewska*