



Zabrze, dnia 17.04.2023 r.

**Katedra i Klinika
Neurologii**

41-800 Zabrze

ul. 3-go Maja 13-15
www.sum.edu.pl

KIEROWNIK

Prof. dr hab. n. med.

Monika Adamczyk-Sowa

SEKRETARIAT

tel.: (+48 32) 370 45 94

fax: (+48 32) 370 45 97

neurozab@sum.edu.pl

Recenzja

całokształtu dorobku naukowego, działalności dydaktyczno-organizacyjnej
oraz osiągnięcia naukowego pt.

„Poszukiwanie nowych czynników wpływających na aktywność
brunatnej tkanki tłuszczowej”

dr n. med. Katarzyny Maliszewskiej

w związku z postępowaniem w sprawie przyznania stopnia naukowego
doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne

1. Dane biograficzne i działalność zawodowa kandydata.

Dr n. med. Katarzyna Maliszewska ukończyła w 2007 roku Wydział Lekarski z Oddziałem Stomatologii Akademii Medycznej w Białymstoku uzyskując tytuł lekarza. W 2008 roku rozpoczęła specjalizację z chorób wewnętrznych w ramach rezydentury w Klinice Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych UM w Białymstoku, w której jest zatrudniona na stanowisku starszego asystenta do chwili obecnej. Szkolenie specjalizacyjne w jednostce macierzystej uwieńczyła uzyskaniem dyplomu specjalisty w dziedzinie choroby wewnętrzne w 2015 roku oraz dyplomem specjalisty w dziedzinie endokrynologii w 2019 roku. Równolegle, od 2013 roku Kandydatka została zatrudniona w Klinice Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych UM w Białymstoku jako asystent badawczo-dydaktyczny, obecnie jako adiunkt badawczo-dydaktyczny. W 2020 roku uzyskała stopień naukowy doktora nauk medycznych nadany przez Senat Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, realizując rozprawę doktorską pt. „Poszukiwanie czynników związanych z rozwojem cukrzycy typu 2 u pacjentów z nadwagą i otyłością w 5-letniej obserwacji prospektywnej”, której



promotorem był prof. dr hab. Adam Krętowski. Warto w tym miejscu podkreślić, że rozprawa została wyróżniona.

Od początku swojej pracy zawodowej Habilitantka związała się z Kliniką Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych UM w Białymstoku realizując konsekwentnie podjęte wyzwania naukowe. Z oceny przebiegu pracy zawodowej jasno wynika, że dr n. med. Katarzyna Maliszewska stale podnosiła swoje kwalifikacje zdobywając kolejne etapy rozwoju naukowego i zawodowego.

2. Ocena osiągnięć naukowych

A. Ocena osiągnięcia naukowego.

Tytuł osiągnięcia naukowego składającego się z cyklu 5 powiązanych tematycznie artykułów naukowych, opublikowanych po uzyskaniu stopnia doktora: **„Poszukiwanie nowych czynników wpływających na aktywność brunatnej tkanki tłuszczowej”**.

Na cykl artykułów składają się 4 oryginalne prace naukowe oraz 1 praca poglądowa:

1. Katarzyna Maliszewska, Adamska-Patruno Edyta, Miniewska Katarzyna, Bauer Witold, Mojsak Małgorzata, 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-z. Impact Factor: 4,6; punktacja MEiN: 140
2. Katarzyna Maliszewska, Adamska-Patruno Edyta, Miniewska Katarzyna, Bauer Witold, Buczyńska Angelika, Mojsak Małgorzata, Kretowski. *Different protein sources enhance 18FDG-PET/MR 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, Małgorzata Mojsak, Adam Krętowski, Michał 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/metabo12050456. Impact Factor: 4,1; punktacja MEiN: 100
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/M uptake in brown adipocytes in humans*



Frontiers in Molecular Biosciences 2023: 10, 13 pp, Article ID 1073683
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

Wszystkie wymienione prace zostały zrealizowane po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych. Sumaryczny Impact Factor powyższych prac wynosi 25,808.

Sumaryczna punktacja MEiN powyższych prac wynosi 660 punktów.

Należy podkreślić, że w czterech z pięciu publikacjach Habilitantka jest pierwszym autorem. W dokumentacji znajdują się oświadczenia współautorów publikacji potwierdzające znaczącą rolę dr n. med. Katarzyny Maliszewskiej w indywidualnym przygotowaniu koncepcji badań i opracowaniu manuskryptów. Na uwagę zasługuje również fakt, że w większości publikacji wkład Habilitantki polegał na opracowaniu koncepcji pracy, zaplanowaniu przebiegu badań czynnościowych i laboratoryjnych, ocenie klinicznej pacjentów, utworzeniu bazy danych, opracowaniu wyników, opracowaniu graficznym wyników i przygotowaniu manuskryptu. Można więc bezsprzecznie uznać rolę Kandydatki w cyklu publikacji za wiodącą.

Głównym celem cyklu pięciu prac było poszukiwanie zależności pomiędzy składnikami diety lub profilem krążących metabolitów, a aktywnością BAT, która przyczynia się do poprawy insulinowrażliwości i redukcji otyłości, co w konsekwencji może zapobiegać rozwojowi cukrzycy typu 2. Badania cyklu prac ukierunkowano na poszukiwanie nowych czynników powiązanych z pobudzeniem komórek tkanki tłuszczowej. Przeanalizowano czynniki dietetyczne, makroskładniki diety i ilość wielonienasyconych kwasów tłuszczowych w diecie u badanych uczestników projektu oraz przeanalizowano metabolity, m.in. endokannabinoidy, oznaczone w osoczu pacjentów przed i podczas 2h wychłodzenia. Metabolity oraz endokannabinoidy zostały ocenione przy użyciu chromatografii cieczowej połączonej ze spektrometrią mas (LC-MS). Metodyka prac uwzględniała również analizę obrazów uzyskanych w badaniu PET/MR po podaniu znacznika 18-FDG oraz po 2 godzinnym wychłodzeniu



pacjentów. Uzyskane obrazy radiologiczne były analizowane pod kątem oceny aktywności i objętości BAT z wykorzystaniem dedykowanego programu Carimas, który powstał w Turku PET Center, gdzie Habilitantka przebywała na stażu naukowym celem zapoznania się z procedurą przeprowadzania procesu wychładzania oraz badań PET/MR. Ponadto, pacjentom przed rozpoczęciem ekspozycji na zimno oraz w trakcie wychładzania w odstępach godzinnych pobierano krew w celu oceny parametrów biochemicznych m.in.: metabolitów, endokannabinoidów, glukozy, insuliny, leptyny, TNF- α , FGF21, FABP4, ANP, BNP, eIF4E, PRDM16, IL-6. Dodatkowo, uczestnicy uzupełniali kwestionariusz żywieniowy, który został przeanalizowany przy użyciu programu Dieta 6 afiliowanego przez Narodowy Instytut Żywności i Żywienia. Ponadto, przeprowadzono badanie określające szacunkowe wydatkowanie energii metodą kalorymetrii pośredniej za pomocą ergospirometru stacjonarnego oraz wykonano analizę składu ciała przy użyciu metody bioimpedancji elektrycznej oraz DXA - absorpcjometrii promieniowania X o dwóch energiach.

Na podstawie wyników z pierwszej z cyklu prac wykazano, że pacjenci, u których uwidoczono brunatne adipocyty charakteryzowali się mniejszą masą i objętością wisceralnej tkanki tłuszczowej, co potwierdza ochronną rolę BAT w rozwoju otyłości i jej powikłań metabolicznych. Ponadto, wyniki pracy sugerują, że obecność w diecie kwasów MUFA, omega n-3 i n-6 może wpływać na aktywność i objętość brunatnych adipocytów. Potencjalny korzystny wpływ mniejszej zawartości kwasów omega n-6 w diecie pacjentów na aktywność brunatnej tkanki tłuszczowej można tłumaczyć konkurencyjnością w dostępności do tych samych enzymów między omega n-3, a omega n-6.

Kolejna publikacja, będąca naturalną konsekwencją wcześniejszych badań dotyczyła wzajemnych zależności między składnikami diety, a aktywnością i objętością brunatnej tkanki tłuszczowej. Badania przeprowadzono na tej samej grupie pacjentów, a analizowane dane pochodziły z 3-dniowego wywiadu żywieniowego, oceny składu ciała metodą bioimpedancji elektrycznej i DXA oraz wyników pomiarów stężenia czynników natriuretycznych (ANP, BNP), PRDM16 oraz eIF4E oznaczonych w próbach surowicy pobranych przed wychłodzeniem oraz po 60 i 120 minucie ekspozycji na zimno. W pracy wykazano potencjalny związek pomiędzy makroskładnikami diety, a aktywnością brunatnej tkanki tłuszczowej. Korzyści wynikające z



pobudzenia BAT, pod postacią zwiększenia wydatkowania energii, stwarzają znaczące implikacje kliniczne, pozwalające uznać brunatną tkankę tłuszczową jako potencjalne narzędzie do walki z otyłością.

Następna praca w cyklu dotyczy oceny wzajemnych zależności między metabolitami, a aktywnością brunatnej tkanki tłuszczowej. Grupę badaną stanowili pacjenci z potwierdzoną obecnością BAT w PET/MR po 2h ekspozycji na zimno. Grupę tę porównano z dopasowaną pod względem wieku, BMI, składu ciała i prawidłowych stężeń glikemii w grupą osób bez uwidocznionej w badaniach obrazowych BAT. Wyniki przedstawione w tej publikacji wskazują, że metabolom pacjentów podczas wychłodzenia ulega przemianom, jednak przemiany te są różne w zależności od obecności i aktywności BAT. Wykazano, że sfingolipidy ujemnie korelują z aktywnością i objętością BAT. Ponadto spadek FABP4 w trakcie wychładzania został zaobserwowany tylko w grupie pacjentów z potwierdzoną obecnością brunatnych adipocytów. 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.

W czwartej pracy z cyklu oceniono aktywność brunatnej tkanki tłuszczowej w kontekście poszukiwań znajdujących się w osoczu związków drobnocząsteczkowych, związanych z jej obecnością i aktywnością. Celem pracy była ocena zależności między stężeniami endokannabinoidów w osoczu pacjentów a BAT. Endokannabinoidy będące pochodnymi wielonienasyconych kwasów tłuszczowych pełnią funkcję endogennych agonistów receptorów endokannabinoidowych i stanowią jeden z elementów układu endokannabinoidowego, na który składają się m.in. receptory CB1 i CB2 oraz enzymy regulujące syntezę i degradację endogennych ligandów tego układu. Układ endokannabinoidowy przez wpływ na OUN, m.in. przez podwzgórze reguluje łaknienie, a poprzez wpływ na adipocyty, hepatocyty, komórki mięśniowe i wysp trzustkowych kontroluje wydatkowanie energii oraz metabolizm węglowodanów i tłuszczów. Badania przeprowadzono w tej samej grupie osób co niecelowane badania metabolomiczne, a oznaczenia endokannabinoidów wykonano w próbkach pobranych w tych samych punktach czasowych, tj. przed wychłodzeniem oraz w 60 i 120 min ekspozycji na zimno. Otrzymane wyniki badania wskazują na związek między stężeniem



endokannabinoidów, a BAT. Aktywacja brunatnych adipocytów wiązała się z istotnym statystycznie spadkiem stężenia wybranych endokannabinoidów. Biorąc pod uwagę doniesienia literaturowe wskazujące na zależność między wysokimi stężeniami endokannabinoidów a otyłością, spadek ich stężeń w trakcie aktywacji BAT potencjalnie mógłby zostać wykorzystany w celu zainicjowania korzystnych metabolicznie procesów pozwalających zapobiegać powstawaniu otyłości. Otrzymane wyniki wskazują na nowe perspektywy badań ukierunkowanych na poszukiwanie związków egzogennych, które poprzez wpływ na układ endokannabinoidowy mogą regulować aktywność BAT.

Kompleksowym podsumowaniem aktualnej wiedzy dotyczącej tematyki aktywności brunatnej tkanki tłuszczowej jest opublikowana przez Habilitantkę praca poglądowa wchodząca w skład cyklu, dotycząca wpływu tej tkanki na homeostazę energii, metabolizm glukozy, insulinowrażliwość oraz ryzyko rozwoju otyłości i cukrzycy typu 2. Celem publikacji było zgromadzenie oraz analiza i weryfikacja dostępnych informacji dotyczących potencjalnego korzystnego wpływu brunatnych adipocytów na redukcję masy ciała, a tym samym prewencji rozwoju cukrzycy typu 2. Wyniki dotychczas opublikowanych badań wskazują, iż aktywność BAT jest większa u osób z prawidłowym BMI lub nadwagą niż z otyłością, ponadto częściej występuje w młodszych grupach wiekowych, a także u kobiet, i ujemnie koreluje ze stężeniem glikemii na czczo. Dodatkowo masa BAT była niższa u pacjentów z cukrzycą typu 2 i otyłością centralną. Ujemna korelacja aktywności BAT z nadmiarem wisceralnej tkanki tłuszczowej jest szczególnie istotna z punktu widzenia rozwoju insulinooporności i powikłań metabolicznych z tym związanych. Dowiedziono, że otyłości towarzyszy przewlekły stan zapalny o niskim stopniu aktywności, który charakteryzuje się obecnością licznych komórek prozapalnych powodujących sekrecję wielu cytokin i chemokin, ostatecznie prowadząc do nasilenia insulinooporności. Natomiast BAT charakteryzuje mniejsza infiltracja makrofagów, stanowiąc około 5% wszystkich komórek oraz korzystniejszy ich profil z przewagą przeciwzapalnych makrofagów M2 w porównaniu do WAT. Podsumowując, brunatne adipocyty, m.in. poprzez obecność M2, posiadają właściwości modulujące układ immunologiczny i przyczyniające się do łagodzenia procesu zapalnego.



W mojej opinii uzyskane w cyklu prac wyniki badań mogą mieć ogromne znaczenie i potencjalne wykorzystanie w praktyce klinicznej. Podsumowując, przedstawiony cykl publikacji stanowi spójny, precyzyjnie zaplanowany i przygotowany model badania. Uzyskane wyniki wnoszą bardzo istotny wkład naukowy w tematykę możliwości zastosowania w praktyce klinicznej. Osiągnięcie to w mojej ocenie stanowi indywidualny wkład dr n. med. Katarzyny Maliszewskiej, ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego w rozwój badań w zakresie nauk medycznych, a szczególnie cenne jest w tematyce poszukiwania nowych czynników wpływających na aktywność brunatnej tkanki tłuszczowej. Uzyskane wyniki mogą również prowadzić do opracowania technik analitycznych służących tym badaniom oraz zasugerowanie nowych strategii terapeutycznych w tematyce otyłości, stanowiącej obecnie palący problem zdrowotny na świecie.

B. Ocena istotnej aktywności naukowej

Na uznanie zasługuje dotychczasowy wartościowy dorobek naukowy Habilitantki obejmujący znaczące publikacje naukowe. Osiągnięcia te skupiają się wokół tematyki otyłości, insulinooporności oraz cukrzycy typu 2 i wynikających z niej licznych powikłań metabolicznych z poszukiwaniem nowych narzędzi do zapobiegania jej rozwojowi.

Habilitantka od początku swojej pracy zawodowej zaangażowała się w pracę badawczą. Wzięła udział w projektach naukowych pt.: „Analiza genetycznych uwarunkowań odpowiedzi metabolicznej na dietę o różnej zawartości węglowodanów, białek i tłuszczu. Poszukiwanie genetycznych markerów do indywidualizacji żywienia pacjentów z otyłością i cukrzycą typu 2” oraz „Rola czynników behawioralnych, antropometrycznych i molekularnych w rozwoju cukrzycy typu 2 u pacjentów z nadwagą i otyłością - projekt 1000PLUS”. Wyniki uzyskane z tych badań zostały zawarte w rozprawie doktorskiej dr Katarzyny Maliszewskiej, a także stanowiły podstawę dla szeregu publikacji i prezentacji konferencyjnych o zasięgu krajowym i zagranicznym:

Dr Katarzyna Maliszewska z konsekwencją realizowała dalsze etapy pracy naukowej, ukierunkowanej na poszukiwania nowych czynników rozwoju i zapobiegania otyłości i cukrzycy typu 2, a szczególną uwagę skupiła na tematyce brunatnej tkance tłuszczowej i jej roli w zwiększeniu przemiany materii.



Dr n. med. Katarzyna Maliszewska trzykrotnie odbyła staż zagraniczny u Prof. Nuutila Pirjo i jej zespołu w University of Turku, Finlandia i Turku PET Centre, gdzie uczestniczyła w badaniach nad brunatną tkanką tłuszczową, miała możliwość poznania zasad przeprowadzania oceny aktywności BAT po ekspozycji na zimno w PET/MR oraz analizowania aktywności brunatnej tkanki tłuszczowej przy użyciu specjalnie dedykowanemu programowi Carimas. Podczas odbywania staży nawiązała współpracę z Turku PET Centre oraz zdobyła wiedzę niezbędną do samodzielnego przeprowadzenia projektu dotyczącego oceny aktywności brunatnej tkanki tłuszczowej. Efektem odbytych staży było opublikowanie prac współautorstwa Habilitantki, co dowodzi efektywnej mobilności naukowej.

Habilitantka nawiązała również współpracę naukowo-badawczą z jednostkami krajowymi m. in. z Zakładem Medycyny Nuklearnej UMB, Wydziałem Fizyki, Uniwersytetu w Białymstoku, czego efektem jest opublikowanie wspólnych prac badawczych.

Podsumowując, podjęta przez Kandydatkę tematyka badań stanowi bardzo istotny wkład w dotychczas niepoznany obszar rozwoju otyłości, insulinooporności oraz cukrzycy t.2.

Całkowity dorobek naukowy mierzony wskaźnikiem Impact Factor uwzględniając prace stanowiące podstawę osiągnięcia naukowego Kandydatki wynosi: 91,357. Całkowita punktacja MNIŚW/MEiN z roku publikacji: 2374. Liczba cytowań według Web of Science 217; bez autocytowań 191. Liczba cytowań według Scopus 724. Indeks h według Web of Science 9; Indeks h według bazy Scopus 11.

3. Działalność dydaktyczno-organizacyjna

Kandydatka posiada doświadczenie dydaktyczne prowadząc od 2013 roku zajęcia praktyczne, teoretyczne oraz 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.

Habilitantka bierze aktywny udział w konferencjach naukowych. Pięciokrotnie otrzymała nagrodę Rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku za działalność naukową. Jest członkiem Polskiego Towarzystwa



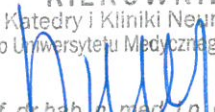
Endokrynologicznego, Polskiego Towarzystwa Neuroendokrynologicznego, Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego oraz Europejskiego Towarzystwa Diabetologicznego (EASD).

Oceniając działalność organizacyjną oraz popularyzującą naukę z niepokojem muszę wskazać na skąpe doświadczenie w tym zakresie. W dotychczasowym przebiegu pracy Habilitantki brakuje m.in. członkostwa w komitetach redakcyjnych i radach naukowych czasopism, udziału w międzyośrodkowych zespołach badawczych, projektach grantowych oraz zespołach międzynarodowych, a także współpracy z otoczeniem społecznym i gospodarczym. W mojej opinii niezbędne jest większe zaangażowanie Kandydatki w nawiązanie współpracy naukowo-badawczej krajowej i zagranicznej, zdobycie doświadczenia w kierowaniu projektami grantowymi, tworzeniu zespołów badawczych, a także większa aktywność organizacyjna. Powyższe nie jest warunkiem *sine qua non* ubiegania się o nadanie stopnia doktora habilitowanego, jednakże umożliwi w pełni usamodzielnienie się naukowe Habilitantki.

4. Podsumowanie

Po dokładnym zapoznaniu się z dotychczasowym dorobkiem naukowym Kandydatki, szczególnie uwzględniając cykl pięciu publikacji stanowiących podstawę do wnioskowania o nadanie stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych oraz osiągnięciami naukowymi i organizacyjno-dydaktycznymi stwierdzam, że są one wystarczające do ubiegania się dr n. med. Katarzyny Maliszewskiej o stopień naukowy doktora habilitowanego zgodnie z art. 219 ust 1 pkt.2 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2021 r. poz. 478 z póź. zm.). Wniosuję do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie dr n. med. Katarzyny Maliszewskiej do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego w postępowaniu do nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Z wyrazami szacunku i serdecznym pozdrowieniem

KIEROWNIK
Katedry i Kliniki Neurologii
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

prof. dr hab. n. med. i n. o zdrowiu
Monika Adamczyk-Sowa