

Katedra i Zakład Biochemii Farmaceutycznej

Debinki 1, 80-211 Gdańsk

Tel: 58 349 1479 email: tsledz@gumed.edu.pl

Dziekanat Wydziału Nauk o Zdrowiu

wybrano dnia 02.06.2022

RPH-5013/2022



Opinia w sprawie nadania lub odmowy nadania dr n. med. Dominice Maciejewskiej-Markiewicz, adiunktowi Zakładu Żywienia Człowieka i Metabolomiki Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauk o zdrowiu

1. Informacje ogólne

Pani dr Maciejewska-Markiewicz jest absolwentką Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie, gdzie w roku 2013 uzyskała dyplom magistra na kierunku biotechnologia w specjalności biologia medyczna. Pomimo że zabrakło tej informacji w autoreferacie, analiza pozostałej dokumentacji pozwoliła mi wysledzić, że w kolejnych latach kandydatka do stopnia doktora habilitowanego uczestniczyła w studiach doktoranckich na Wydziale Nauk o Zdrowiu Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie. W jednostce tej w 2017 roku uzyskała stopień doktora nauk medycznych w dyscyplinie biologia medyczna po obronie rozprawy doktorskiej pt. "Analiza składu oraz dynamiki zmian kwasów tłuszczowych (KT) w krwi pacjentów z niealkoholowym stłuszczeniem wątroby objętych sześciomiesięczną interwencją dietetyczną", której promotorem była prof. dr hab. Ewa Stachowska. Rozprawa ta została nagrodzona wyróżnieniem *summa cum laude*, nadanym uchwałą Rady Wydziału Nauk o Zdrowiu Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie. W tym samym roku pani dr Maciejewska-Markiewicz rozpoczęła pracę w Zakładzie Żywienia Człowieka i Metabolomiki, Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie, na stanowisku asystenta, a od 2020 roku kontynuuje pracę w tej samej jednostce na stanowisku adiunkta.

2. Ocena osiągnięcia naukowego będącego podstawą habilitacji określonego w art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2016 r. poz. 882 ze zm. w Dz. U. z 2016 r. poz. 1311.)

Przedmiotem osiągnięcia naukowego pod tytułem „Nowe lipidowe markery diagnostyczne niealkoholowego stłuszczenia wątroby (NAFLD)” stanowiącego podstawę habilitacji jest cykl 5 prac, w tym

4 publikacje oryginalne oraz jeden artykuł przeglądowy. Sumaryczna wartość IF przedstawionych publikacji wynosi 18.054, punktacja MNiSW 365 punktów. We wszystkich pracach stanowiących osiągnięcie dr Maciejewska-Markiewicz jest pierwszym autorem, co wskazuje na jej wiodącą rolę w ich powstaniu. Wszystkie prace wchodzące w skład osiągnięcia zostały opublikowane w renomowanych międzynarodowych czasopismach o dość wysokim IF: *Diagnostics* (prace 1 i 3, IF = 3,110), *J Physiol Pharmacol* (praca 2, IF = 2,544), *Molecules* (praca 4, IF = 4.411) oraz *Biomedicines* (praca 5, IF = 4,879). Moją uwagę zwrócił fakt, że 4 z 5 prac zostały opublikowane w czasopismach wydawanych przez MDPI, wydawnictwo publikujące w trybie „open access” i pobierające opłatę za druk artykułów. Wiodąca rola dr Maciejewskiej-Markiewicz w powstaniu publikacji stanowiących osiągnięcie habilitacyjne została potwierdzona załączonymi oświadczeniami od współautorów. Pewną wątpliwość budzi zadeklarowany przez habilitantkę jej bardzo wysoki udział procentowy (70-85%) w powstaniu publikacji, które są wieloautorskie (5-13 autorów). Przykładowo, w 1 pracy cyklu średni udział procentowy przypadający na pozostałych 12 współautorów wynosi 2,5%, co zakładając, że niektórzy z nich zapewne mieli jeszcze mniejszy udział, rodzi pytanie czy na pewno spełnili kryteria współautorstwa publikacji.

Tematyka prac stanowiących osiągnięcie naukowe jest spójna i dotyczy zaburzeń związków z grupy lipidów w eksperymentalnym, zwierzęcym (szczurzym) modelu niealkoholowego stłuszczenia wątroby (ang. NAFLD). Habilitantka próbowała odpowiedzieć na pytanie jak rozwój NAFLD wpływa na stężenie związków lipidowych w wątrobie, krwi i kale zwierząt, a także starała się zweryfikować potencjał diagnostyczny tych związków. NAFLD dotyka coraz większej liczby osób i aż około 30% Europejczyków może być narażonych na rozwój tej choroby. Rozwój NAFLD jest ściśle związany z otyłością, nieprawidłowym odżywianiem oraz brakiem aktywności fizycznej. W przypadku NAFLD największym zagrożeniem jest otyłość centralna. NAFLD zaczyna się od prostego stłuszczenia, kiedy ilość tłuszczu przekracza 5% masy narządu, a następnie przechodzi w postać zapalną (ang. non-alcoholic steatohepatitis, NASH). W kolejnym etapie rozwija się zwłóknienie prowadzące do marskości wątroby. Jednym z głównych czynników prowadzących do NAFLD jest insulinooporność, dzięki przewlekłe utrzymującemu się, podwyższonemu stężeniu glukozy we krwi, co prowadzi do stymulacji wątrobowej syntezy KT *de novo*, i doprowadza do stłuszczenia. NAFLD diagnozuje się najczęściej na podstawie badania ultrasonograficznego, choć bardziej pewnym badaniem jest biopsja wątroby, która jednak ze względu na inwazyjność nie jest wykonywana w standardzie diagnostycznym przy podejrzeniu prostego stłuszczenia. Dlatego prowadzone są intensywne poszukiwania badań nieinwazyjnych, które ułatwiłyby diagnostykę tej choroby i jej poszczególnych stadiów. Istotne jest również czy profil lipidów

we krwi odzwierciedla zmiany zachodzące w wątrobie. W tym celu potrzebne jest porównanie profilu lipidowego we krwi oraz w wątrobie. Jako że podczas biopsji prowadzonych w ośrodku z którym współpracuje habilitantka całość pobranej próby jest oceniana w badaniu histopatologicznym, co uniemożliwia jednoczesną analizę parametrów w tkance wątrobowej oraz we krwi, zastosowała ona do swoich badań zwierzęcy model NAFLD. Model ten polegał na podawaniu szczurom rasy Sprague-Dawley diety wysokotłuszczowej (10%) i wysokocholesterolowej (2%). Analizy histologiczne, potwierdziły stłuszczenie oraz stan zapalny w wątrobach zwierząt traktowanych tą dietą, a także stwierdzono wzrost stężenia lipopolisacharydu (LPS), co wskazywało na dysfunkcję bariery jelitowej. We krwi i wątrobie zwierząt oznaczono profil krótko-, średnio- i długołańcuchowych KT oraz profil utlenionych pochodnych KT. Przy okazji warto zwrócić uwagę, że są na świecie ośrodki, gdzie możliwe jest uzyskanie materiału do badań z biopsji wątroby pacjentów z NAFLD, co pozwala wykonać podobne analizy u ludzi i uzyskać cenne wyniki nieobarczone błędem wynikającym z różnic w metabolizmie ludzi i gryzoni (na przykład współpracujący z naszym zespołem Obesity and Metabolism Group, Biomedical Research Institute of Murcia z Hiszpanii. Prowadzone u nas badania bioptatów wątroby uzyskanych od pacjentów z NAFLD z Hiszpanii są w trakcie).

W przedstawionych pracach wykorzystany był eksperymentalny model NAFLD u szczurów, a metodą badawczą była analiza związków lipidowych głównie z wykorzystaniem chromatografii gazowej i cieczowej. Ze względu na to, że wszystkie prace doświadczalne były wykonane na tej samej grupie zwierząt w publikacjach powtarzały się te same wyniki histologiczne wątroby (1, 3 i 4) czy stężenia LPS (prace 1 i 2). Myślę, że należałoby w kolejnych pracach zamieszczać adnotację o tym, że wyniki były prezentowane już we wcześniejszych pracach wraz z cytowaniem, co zostało zrobione jedynie w pracy 4. Należy podkreślić, że badania stanowiące osiągnięcie habilitacyjne były częściowo prowadzone w ramach projektu PRELUDIUM 11 pt.: „Poszukiwanie markera różnicującego poszczególne stadia NAFLD/NASH, poprzez analizę korelacji KT i ich pochodnych, w krwi oraz w wątrobie szczurów z modelowym postępującym stłuszczeniem wątroby”, przyznany przez Narodowe Centrum Nauki (NCN), którego dr. Maciejewska-Markiewicz była kierownikiem.

Pierwsza z prac cyklu (Diagnostics, 2019, id. 205) w zasadzie opisuje zwierzęcy eksperymentalny model badawczy, który jest podstawą badań opisanych w pozostałych pracach doświadczalnych cyklu. Kolejne prace dotyczą zmian profilu krótkołańcuchowych KT (ang. SCFA, J Physiol Pharmacol 2018), średnio- i długołańcuchowych KT (Diagnostics 2019 id. 197), oraz utlenionych pochodnych KT (Molecules 2020). Cykl zamyka praca przeglądowa, która przedstawia aktualne i interesujące informacje na temat roli utlenionych

pochodnych KT z grupy omega-3 – resolwin, marezyn i protektyn w zapobieganiu rozwoju NAFLD.

Najważniejsze wnioski z przeprowadzonych doświadczeń to:

1. Stwierdzenie dysfunkcji bariery jelitowej w rozwoju NAFLD w zwierzęcym modelu tego schorzenia;
2. Stwierdzenie zmian profilu SCFA w treści jelitowej zwierząt z eksperymentalnym NAFLD;
3. Stwierdzenie korelacji pomiędzy profilem KT w elementach morfotycznych krwi i wątrobie, oraz identyfikacja KT o najwyższym potencjale diagnostycznym.
4. Stwierdzenie korelacji pomiędzy profilem utlenionych pochodnych KT w surowicy i wątrobie oraz identyfikacja związków z tej grupy o najwyższym potencjale diagnostycznym.

Badane związki lipidowe mogą więc być potencjalnymi markerami NAFLD.

Na uznanie zasługuje duża aktywność badawcza dr Maciejewskiej-Markiewicz, która przełożyła się na bardzo dużą ilość publikacji w ostatnich latach, przykładowo w latach 2018 i 2020 było to aż 14 prac rocznie. Jednakże, przy tak dużej aktywności publikacyjnej rośnie ryzyko przeoczenia pewnych błędów czy to językowych czy merytorycznych w publikowanych pracach, i temu też przypisuję pewne błędy czy niedociągnięcia na które zwróciłem uwagę podczas lektury publikacji stanowiących osiągnięcie habilitacyjne oraz samego autoreferatu. Powiedzenie mówi, że ten się nie myli kto nic nie robi, jednak z obowiązku recenzenta przytaczam kilka przykładów takich niedociągnięć:

- Praca 3 (Diagnostics 2019, id 197). W abstrakcie możemy przeczytać: „Existing data show a correlation between the profile of fatty acids, liver, and blood.”. Z kolei na końcu “Introduction” znajdujemy sprzeczną informację: “No data have yet reported a correlation between the profile of fatty acids, liver, and blood.”
- Praca 5 (Biomolecules 2021). W punkcie 5 możemy znaleźć informację, że szczury otrzymały dootrzewnowo dawkę dietylonitrozaminy 70 mg/ mg masy ciała. To chyba nie było by możliwe.
- W autoreferacie przy omówieniu pracy 2 znajdujemy następującą informację: „Nie odnotowano statystycznie istotnych różnic w stężeniach poszczególnych SCFA pomiędzy grupą badaną, a grupą kontrolną.” Rzeczywiście nie było różnic pomiędzy całkowitym stężeniem SCFA w tych grupach zwierząt, jednak powyżej cytowanemu zdaniu przeczą wyniki przedstawione w tabeli 2 omawianej pracy, gdzie wykazano istotne statystycznie różnice w niektórych poszczególnych SCFA pomiędzy grupami badanych zwierząt.
- W autoreferacie w opisie pracy 4 utlenione pochodne KT określane są mianem eikozanoidów. Jednakże, nazwa ta wskazuje na związki o 20-węglowym łańcuchu i o ile jest odpowiednia dla np. pochodnych kwasu arachidonowego, tu już kwasy dokozaheksaenowy czy linolowy, których pochodne również są tu opisywane mają inną ilość węgla w łańcuchu (odpowiednio 22 i 18). Z tego względu odpowiedniejszym określeniem dla

tych związków byłby moim zdaniem termin oksylipiny, który jest od jakiegoś czasu powszechnie używany w piśmiennictwie (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35011385/> ; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34144023/> ; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33329396/>).

Niedociągnięcia te nie zmieniają jednak mojej ogólnej wysokiej oceny osiągnięcia habilitacyjnego.

Podsumowując, wyniki badań dr Maciejewskiej-Markiewicz zawarte w publikacjach stanowiących osiągnięcie naukowe będące podstawą ubiegania się o stopień doktora habilitowanego mają aspekt poznawczy i wnoszą nowe informacje do światowej nauki zarówno w zakresie badań podstawowych jak i klinicznych w aspekcie nieinwazyjnej diagnostyki NAFLD. Przedstawione osiągnięcie spełnia wymogi stawiane rozprawom habilitacyjnym.

3. Ocena osiągnięć naukowo-badawczych (z wyłączeniem prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego stanowiących jednotematyczny cykl publikacji) oraz dydaktycznych i organizacyjnych.

Poza pracami wyszczególnionymi w cyklu prac stanowiących osiągnięcie naukowe dr Maciejewska-Markiewicz jest autorem/współautorem 58 prac z czego 46 jest indeksowanych w JCR i ich łączny IF wynosi 140,293. Przed uzyskaniem stopnia doktora habilitantka była pierwszym autorem w 4 pracach doświadczalnych, z czego 2 z nich posiadały łączny IF=5,692. Po doktoracie habilitantka była pierwszym autorem 3 prac doświadczalnych o łącznym IF=3,994 poza pracami włączonymi w osiągnięcie habilitacyjne, a także ostatnim autorem 2 prac o łącznym IF=5,616. Liczba cytowań publikacji dr Maciejewskiej-Markiewicz wynosi wg bazy Web of Science (WOS) - 476, a indeks H jest równy 12. Wskaźniki bibliometryczne spełniają wymogi stawiane rozprawom habilitacyjnym. Ponadto dorobek dr Maciejewskiej-Markiewicz obejmuje 1 rozdział w podręczniku i jedną pracę popularno-naukową. Wyniki badań habilitantki były prezentowane na licznych konferencjach krajowych i międzynarodowych, choć ze spisu komunikatów konferencyjnych trudno się zorientować w których konferencjach dr Maciejewska-Markiewicz brała osobiście czynny udział. Wygłosiła cztery wykłady na zaproszenie na konferencjach krajowych. Badania prowadzone przez habilitantkę poza pracami wyszczególnionymi w cyklu prac stanowiących osiągnięcie naukowe, dotyczyły następujących zagadnień:

1. Wpływ żywienia i suplementacji na zdrowie człowieka.
2. Charakterystyka i patomechanizm powstawania chorób cywilizacyjnych.
3. Pierwiastki i związki nieorganiczne, w zdrowiu i chorobie.

4. Oparzenia w ujęciu interdyscyplinarnym

Wyniki badań dotyczące każdego z wymienionych zagadnień zostały opublikowane w czasopismach z listy JCR. Na uznanie zasługuje szeroki zakres tematów badawczych, którymi zajmowała się dr Maciejewska-Markiewicz.

Habilitantka kierowała projektem PRELUDIUM 11 finansowanym przez NCN oraz wewnątrzuczelnianym projektem Młody Badacz, a także brała udział jako wykonawca w projekcie PRELUDIUM NCN i innych wewnątrzuczelnianych projektach. Aktywność grantową habilitantki oceniam pozytywnie. Za swoją działalność naukową była nagradzana trzykrotnie przez Rektora Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego a także uzyskała Nominację do Polskiej Nagrody Inteligentnego Rozwoju w 2010 roku i brązowy medal za wynalazek pt. Badanie kliniczne wysokobłonnikowego batonu dedykowanego osobom prowadzącym siedzący tryb życia, zagrożonym otyłością”.

Dr Maciejewska-Markiewicz już w czasie studiów w roku 2012 odbyła 3-miesięczny staż na Uniwersytecie w Nawarze w ramach programu Erasmus, a następnie w czasie studiów doktoranckich w roku 2016 dwumiesięczny staż w Czeskiej Akademii Nauk w Pradze w ramach programu Erasmus Plus. Wykazała się udokumentowaną publikacjami współpracą z ośrodkami zagranicznymi: Uniwersytetem Kraju Saary (Niemcy), Uniwersytetem Medycznym w Berlinie – Charite (Niemcy), Uniwersytetem w Bari (Włochy), Uniwersytetem Stanowym Ohio (USA), Uniwersytetem Medycznym w Nawarze (Hiszpania); a także ośrodkami polskimi: Uniwersytetem Szczecińskim, Uniwersytetem Przyrodniczym w Poznaniu, Gdańskim Uniwersytetem Medycznym, Warszawskim Uniwersytetem Medycznym, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Uniwersytetem Medycznym im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Aktywność habilitantki jako recenzenta jest umiarkowana – znalazłem informację o recenzowaniu 11 artykułów w czasopismach z listy JCR. Była też członkiem rady naukowej czasopisma Food Science oraz pełni rolę „Topical Editor” w czasopiśmie Medicina wydawanego przez MDPI.

Habilitantka prowadziła wykłady, ćwiczenia i seminaria z dla studentów kierunków dietetyka, farmacja, analityka medyczna, biotechnologia i biotechnologia medyczna na Pomorskim Uniwersytecie Medycznym w Szczecinie. Od 2017 roku pełni funkcję opiekuna Studenckiego Koła Naukowego przy Zakładzie Żywienia Człowieka i Metaboliki Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego. Jest też autorem rozdziału w podręczniku „Żywienie w zaburzeniach mikrobioty jelitowej” pod redakcją prof. dr hab. Ewy Stachowskiej. Była promotorem 21 prac licencjackich i 10 prac magisterskich, a także pełni funkcję promotora pomocniczego w dwóch otwartych przewodach doktorskich i pełniła funkcję promotora pomocniczego w

zakończonym w roku 2021 przewodzie doktorskim dr Krzysztofa Pioruna. Za osiągnięcia dydaktyczne była dwukrotnie nagradzana przez Rektora Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego. Powyższe informacje wskazują na duże doświadczenie dydaktyczne dr Maciejewskiej-Markiewicz.

Do działalności organizacyjnej można zaliczyć pełnienie funkcji członka Polskiego Towarzystwa Nauk Żywnościowych i funkcji Honorowego Prezesa Stowarzyszenia „Spożywo” – organizacji pozarządowej zajmującej się zdrowym odżywianiem. Habilitantka brała udział w organizacji konferencji z cyklu spotkania z dietetyką jako członek komitetu organizacyjnego. Była członkiem Jury Finału Konkursu Naukowego Explory 2017 w Gdyni. Prowadzi popularno-naukowy blog dotyczący metabolizmu i zdrowia jelit Metabolika.pl.

Podsumowując - działalność naukowa, dydaktyczna i organizacyjna dr Maciejewskiej-Markiewicz spełnia wymagania stawiane w przewodach habilitacyjnych.

Z poważaniem



Dr hab. Tomasz Śledziński