

Bydgoszcz, dn. 08.09.2020

Prof. dr hab. n. med. Alina Grzanka
Kierownik Katedry Histologii i Embriologii
Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera
w Bydgoszczy, UMK w Toruniu

Ocena dorobku naukowego i cyklu prac pt.: „Ocena wpływu niskich i wysokich dawek akrylamidu na neurochemiczny fenotyp neuronów jelitowego układu nerwowego w wybranych odcinkach przewodu pokarmowego świni domowej”, stanowiących osiągnięcie naukowe dr n. wet. Katarzyny Palus z Katedry Fizjologii Klinicznej, Wydziału Medycyny Weterynaryjnej Uniwersytetu Warmińsko Mazurskiego w Olsztynie

Ważniejsze dane biograficzne Habilitantki. Pani dr n. wet. Katarzyna Palus urodziła się w 1986 roku w Mrągowie. Jest absolwentką Wydziału Medycyny Weterynaryjnej Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie, który ukończyła w 2012 roku otrzymując tytuł zawodowy lekarza weterynarii. W latach 2012-2016, na tym samym wydziale, podjęła studia doktoranckie. W 2013 roku została zatrudniona w Katedrze Fizjologii Klinicznej na Wydziale Weterynaryjnym UWM w Olsztynie, gdzie awansowała na kolejne stanowiska: technologa (2013-2015), asystenta (2015-2017), adiunkta (2017 – do chwili obecnej). Stopień doktora nauk weterynaryjnych uzyskała z wyróżnieniem w 2016 roku na podstawie rozprawy zatytułowanej „Lokalizacja i kodowanie chemiczne zwojowych neuronów współczulnych zaopatrujących strefę przedodźwiernikową żołądka świni domowej w stanie fizjologicznym i wybranych stanach patologicznych”, której promotorem był prof. dr hab. Jarosław Całka. Habilitantka, w 2019 roku uzyskała tytuł specjalisty chorób psów i kotów, przyznany Jej przez Komisję do Spraw Specjalizacji Lekarzy Weterynarii z Centrum Kształcenia Podyplomowego w Puławach.

Dr n. wet. Katarzyna Palus odbyła trzy staże (1 krajowy i 2 zagraniczne). Trzytygodniowy u Profesor Barbary Jany, w Zakładzie Immunologii i Patologii Rozrodu - Instytut Rozrodu Zwierząt i Badań Żywności PAN w Olsztynie, u prof. Larsa Klimaschewskiego w Katedrze Neuroanatomii, Uniwersytetu Medycznego w Innsbrucku w Austrii (czerwiec 2017) oraz u prof. Alessi Di Giancamillo oraz prof. Silvi Modina na Uniwersytecie Mediolańskim w laboratorium Anatomii i Mikroskopii (wrzesień-grudzień 2019).

Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie
Dziekanat Wydziału Medycyny Weterynaryjnej
Wpł. dnia 11-09-2020
L.dz. 251.2020
podpis osoby przyjmującej B. Choszcz

Warto również podkreślić, że Pani Doktor w latach 2013/2014 otrzymywała stypendium unijne w ramach projektu „RIM WIM – Regionalna Inwestycja w Młodych Naukowców Warmii i Mazur – wzrost potencjału wdrożeniowego wyników prac B+R doktorantów”. Na uznanie, zasługuje również, uzyskanie przez Habilitantkę w 2015 roku Stypendium Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego za wybitne osiągnięcia dla doktorantów.

Ocena rozprawy habilitacyjnej. Cykl powiązanych tematycznie 5 prac oryginalnych, pod wspólnym tytułem „Ocena wpływu niskich i wysokich dawek akrylamidu na neurochemiczny fenotyp neuronów jelitowego układu nerwowego w wybranych odcinkach przewodu pokarmowego świni domowej” stanowi zgodnie z art. 219 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2020 r. poz. 85 ze zm.) osiągnięcie naukowe dr Katarzyny Palus, będące podstawą do ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego. Należy podkreślić, że Habilitantka jest pierwszym autorem we wszystkich załączonych publikacjach, co potwierdza Jej wiodącą rolę w procesie twórczym. Potwierdzają ją również dołączone oświadczenia autorów. Łączna punktacja tych publikacji wynosi 440 pkt wg MNiSW, a wartość współczynnika oddziaływania $IF=17,645$. Prace poddane ocenie jako osiągnięcie habilitacyjne zostały opublikowane w latach 2018-2020, w dobrych czasopismach naukowych, m.in. Int. J. Mol. Sci. czy Neurotoxicology. Wszystkie publikacje stanowiące osiągnięcie Pani dr Katarzyny Palus powstały w ramach projektu pt.: „Wpływ różnych dawek akrylamidu na immunohistochemiczny fenotyp neuronów jelitowego układu nerwowego, motorykę oraz układ odpornościowy wybranych odcinków przewodu pokarmowego świni” otrzymanego w konkursie na projekty badawcze ESR (Early Stage Researcher), finansowanego przez „Konsorcjum Naukowe KNOW „Zdrowe Zwierzę-Bezpieczna Żywność”, którego była kierownikiem.

Pani dr Katarzyna Palus w niniejszych pracach skupiła się nad badaniem wpływu akrylamidu wykorzystywanego m.in. do produkcji tworzyw sztucznych na jelitowy układ nerwowy (ENS) u świni. Modelem badawczym, który zastosowała w badaniach jest wszystkożerna świnka, której budowa anatomiczna i histologiczna wykazuje wysoki stopień podobieństwa do organizmu ludzkiego. Jest to doskonały model zwierzęcy w odniesieniu do organizmu człowieka na co wskazują wcześniejsze badania biomedyczne dotyczące zaburzeń żołądkowo-jelitowych. A więc jest ona niezwykle użytecznym modelem w ocenie neurotoksyczności akrylamidu na jelitowy układ nerwowy. W swoich badaniach po raz pierwszy Habilitantka oceniła wpływ akrylamidu w dawkach odzwierciedlających rzeczywiste dzienne spożycie tego związku oraz dawce 10-krotnie wyższej. Poza tym, że produkty z wysoką zawartością akrylamidu (frytki, chipsy ziemniaczane, płatki śniadaniowe) są bardzo popularne wśród młodych konsumentów. Stąd wybór przez

Habilitantkę młodych zwierząt do badań jest zasadny.

W pierwszej pracy opublikowanej w *Neurotoxicology* (69: 47-59, 2018) celem Habilitantki wraz z współautorami było zbadanie wpływu niskich i wysokich dawek akrylamidu na struktury nerwowe jelitowego układu nerwowego (ENS) wykazujące immunoreaktywność względem naczynioaktywnego peptydu jelitowego (VIP), substancji P (SP) peptydu należącego do grupy tachykinin i peptydu kodowanego genem kalcytoniny CGRP w żołądku świni. Wyniki tych badań, jak twierdzi Habilitantka, po raz pierwszy wykazały, że suplementacja akrylamidu nawet w niskich, dopuszczalnych do spożycia przez ludzi dawkach (uznanych za bezpieczne dla zdrowia konsumenta), wywołała reakcję neuronów ENS na terenie żołądka świni, wyrażoną jako zmiana ich neurochemicznego fenotypu. W badaniach tych neurony ENS wykazały zmiany adaptacyjne w odpowiedzi na suplementację akrylamidem wyrażone jako zwiększenie liczby neuronów wykazujących immunoreaktywność względem VIP, SP i CGRP oraz zwiększenie gęstości włókien nerwowych zawierających te neuroaktywne substancje w błonie podśluzowej oraz mięśniowej na terenie żołądka świni. Przeprowadzono także ocenę histopatologiczną skrawków żołądka, która wykazała zmiany mikroskopowe w błonie śluzowej i podśluzowej w przebiegu suplementacji niskimi i wysokimi dawkami akrylamidu. Obserwowane zmiany zależne były od dawki akrylamidu oraz części żołądka. Najsilniejsze zmiany pojawiły się w trzonie żołądka. A zatem autorzy badań wykazali, że akrylamid nie jest obojętny dla organizmu nawet w dawce odzwierciedlającej rzeczywiste dzienne spożycie akrylamidu TDI (total daily intake) czyli dawce uznanej za bezpieczną. Dają one podstawę do dalszych badań mających na celu wyjaśnienie czy obecnie dozwolona minimalna dawka akrylamidu w żywności zagraża zdrowiu konsumenta.

Druga praca włączona do oceny jako osiągnięcie habilitacyjne Pani dr Katarzyna Palus została opublikowana w *Int. J. Mol. Sci.* (20:3345, 2019), dotyczy oceny zmiany liczebności komórek nerwowych zawierających GAL i substancji neuroaktywnych współwystępujących z GAL w ENS na terenie żołądka świni po suplementacji niskimi i wysokimi dawkami akrylamidu. Habilitantka wraz z współautorami wykazała obecność neuronów wykazujących immunoreaktywność wobec GAL w każdej z badanych części żołądka u zwierząt z grupy kontrolnej i obu grup eksperymentalnych. Neurony wykazujące immunoreaktywność względem GAL występowały w obu typach splotów jelitowych (mięśniowym oraz podśluzowym) we wszystkich badanych odcinkach żołądka. Zaobserwowano również współwystępowanie GAL z VIP, nNOS i CART zarówno w splotach podśluzowych, jak i mięśniowych żołądka świni. Zaobserwowana kolokalizacja GAL z VIP, nNOS i CART może sugerować interakcję tych substancji w regulacji

procesów fizjologicznych w żołądku świni. Przeprowadzone badania po raz pierwszy wykazały, że akrylamid wywołał zmiany w kolokalizacji GAL z innymi substancjami neuroaktywnymi w neuronach ENS żołądka. Po raz pierwszy po suplementacji akrylamidu wykazano także zmiany w liczebności neuronów ENS wykazujących immunoreaktywność względem GAL w żołądku świni. Autorzy uważają, że jednym z możliwych wyjaśnień zaobserwowanych zmian może być neurotoksyczny wpływ akrylamidu na neurony ENS na terenie żołądka. Otrzymane przez nich wyniki pozwalają sugerować, że zmiany w neuronach GAL-dodatnich odzwierciedlają działanie neuroprotektoryjne i naprawcze w neuronach ENS żołądka w przebiegu intoksykacji akrylamidem.

W kolejnej pracy wydanej w *Annals of Anatomy* (219: 94-101, 2018) analizowano zmiany immunoreaktywności względem CART w strukturach nerwowych ENS na terenie jelita cienkiego świni w przebiegu suplementacji akrylamidem. CART- pozytywne neurony były obecne we wszystkich badanych odcinkach jelita zarówno w grupie kontrolnej jak i u zwierząt otrzymujących niskie i wysokie dawki akrylamidu. Po raz pierwszy wykazano, że suplementacja akrylamidu wywołuje zmiany populacji neuronów CART-immunoreaktywnych oraz gęstości włókien nerwowych CART-pozytywnych w jelicie cienkim świni. A zatem CART jest zaangażowany w procesy neuroprotektoryjne i uczestniczy w mechanizmach obronnych w przebiegu procesów patologicznych na terenie przewodu pokarmowego. Ponadto wyniki obecnych badań potwierdziły, że akrylamid wywołuje zmiany w neuronach ENS nawet przy niskich dawkach a tym samym oddziałuje na strukturę i funkcję przewodu pokarmowego.

Czwarta praca cyklu została opublikowana w *Int. J. Mol. Sci.*, (21: 15, 2020), a jej celem było określenie wpływu niskich i wysokich dawek akrylamidu na neurochemiczny fenotyp neuronów jelitowego układu nerwowego na terenie dwunastnicy u świni. W badaniu po raz pierwszy określono zmiany liczebności neuronów ENS w dwunastnicy świni immunoreaktywnych względem SP, CGRP, GAL, nNOS i VACHT w przebiegu intoksykacji akrylamidem. Wykazano, że suplementacja akrylamidu nawet w niskiej dawce doprowadziła do zmiany odsetka neuronów jelitowych immunoreaktywnych wobec SP, CGRP, GAL, nNOS i VACHT. Nasilenie zmian wyraźnie zależało od dawki akrylamidu i badanego splotu.

Ostatnia praca opublikowana w *Food and Chemical Toxicology* (132: 110673, 2019) dotyczy oceny wpływu suplementacji niskich i wysokich dawek akrylamidu na neurochemiczną charakterystykę neuronów jelitowego układu nerwowego oraz syntezę cytokin prozapalnych w ścianie jelita biodrowego świni. Jak pisze Habilitantka po raz pierwszy „obecny eksperyment wykazał wpływ suplementacji niskimi (TDI) i wysokimi

dawkami akrylamidu na neurochemiczną charakterystykę neuronów ENS w jelicie biodrowym świni”. Wykazano, że akrylamid nawet w niskich dawkach wywołał zmiany w ekspresji badanych substancji neuroaktywnych. Zmianom liczebności neuronów SP, CGRP, GAL, nNOS i VACHT-pozytywnych towarzyszył wzrost poziomu cytokin prozapalnych syntetyzowanych przez komórki Peyera. Uzyskane przez Habilitantkę wyniki sugerują, że SP, CGRP, GAL, nNOS i VACHT są zaangażowane w regulację stanu zapalnego spowodowanego akrylamidem, jak również mogą być odpowiedzią na jego bezpośrednie działanie neurotoksyczne.

W mojej ocenie dr Katarzyna Palus jest w swojej dziedzinie dobrym naukowcem. Chciałabym zwrócić uwagę na znaczącą wartość poznawczą publikacji, które zostały przedstawione jako cykl prac w ramach osiągnięcia naukowego. Należy również podkreślić, że prace są nowatorskie, opublikowane w dobrych czasopismach naukowych i obejmują one oryginalne obserwacje dotyczące badanego problemu jakim zajęła się Habilitantka A zatem uważam, że przedstawione przez Habilitantkę osiągnięcie naukowe daje podstawę do uzyskania przez Nią stopnia doktora habilitowanego.

Dorobek naukowy. Jak wynika z przedstawionego kompletu dokumentów, rozwój naukowy Pani dr n. wet. Katarzyny Palus jest ukierunkowany i systematyczny. Już przed uzyskaniem stopnia doktora n. wet. do dorobku naukowego Pani Katarzyny Palus należało 6 prac oryginalnych w języku angielskim wydanych m.in. w PloS One (3.057), Neural Plasticity (IF=3.054) lub J Mol Neurosci (IF=2.757). W trakcie studiów doktoranckich Habilitantka jako wykonawca brała udział w realizacji projektu badawczego, finansowanego przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego (nr grantu: 1890/B/PO1/2010/39). Grant obejmował badania nad określeniem lokalizacji i kodowania chemicznego neuronów zewnątrzpodobnych zaopatrujących okolicę przedodźwiernikową żołądka świni domowej w stanie fizjologicznym oraz wybranych stanach patologicznych. Kierownikiem projektu był prof. dr hab. Jarosław Całka, promotor Habilitantki. W 2013 roku, jeszcze w trakcie studiów doktoranckich, habilitantka odbyła staż naukowy w Zakładzie Immunologii i Patologii Rozrodu – Instytut Rozrodu Zwierząt i Badań Żywności PAN w Olsztynie. Podczas pobytu na stażu wynikiem wspólnie prowadzonych badań pod kierunkiem profesor Barbary Jany powstała publikacja wydana w J Mol Neurosci (50:424-33, 2013). Po uzyskaniu stopnia doktora powstało 14 publikacji w tym 5, które zostały włączone w cykl prac stanowiących podstawę osiągnięcia habilitacyjnego. W tym miejscu należy podkreślić, że Habilitantka posiada umiejętność nawiązywania kontaktów badawczych i współpracy z różnymi grupami badawczymi, co stanowi również istotną i nie mniej ważną cechę drogi naukowej Pani Doktor. W okresie po uzyskaniu stopnia doktora, w ramach współpracy naukowej z

jednostkami Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie, a z także innymi jednostkami z kraju i z zagranicy powstały liczne doniesienia przedstawione na wielu konferencjach, jak również współautorskie publikacje, w których Pani Doktor jest pierwszym autorem. Chciałabym nadmienić, że wyżej wspomniane badania zostały przeprowadzone w oparciu o nowoczesne, często trudne w interpretacji, techniki immunohistochemiczne, które dowodzą, że Habilitantka od początku pracy naukowej musiała charakteryzować się wielką wytrwałością i cierpliwością. A to właśnie te cechy charakteru umożliwiły Jej uzyskanie nie tylko wartościowych wyników, ale także wsparły Panią Doktor w dążeniu do systematycznego rozwoju.

Analiza całkowitego dorobku naukowego, według załączonych danych wskazuje, że obejmuje on łącznie 26 prac twórczych. Ponadto, Habilitantka przedstawiła i zreferowała do chwili obecnej 27 doniesień na zjazdach i konferencjach międzynarodowych (13) oraz krajowych (14). W 16 doniesieniach jest Ona pierwszym autorem. Chciałabym także podkreślić, że Pani doktor w 14 pracach jest pierwszym autorem, w 2 pracach jedynym, a w 7 pracach drugim autorem, co wskazuje na Jej wiodącą rolę w przedstawionym do oceny dorobku. Według załączonych danych łączna punktacja wszystkich publikacji wynosi 1168 pkt. MNiSW (przed 1 stycznia 2019, zgodnie z listą zbiorczą z dn. 26.01.2017 za lata 2013-2016: 370 pkt MNiSW, a po 1 stycznia 2019 zgodnie z listą z dnia 18 grudnia 2019 za lata 2019-2020: 760 pkt MNiSW), a wartość współczynnika oddziaływania IF powyższych prac wynosi 52.704 (przed uzyskaniem stopnia doktora $IF = 12.727$; po uzyskaniu stopnia $IF = 39.977$). Sumaryczny indeks cytowań prac Pani dr n. wet. Katarzyny Palus wynosi wg. bazy danych Web of Science Core Collection 104 (55 bez autocytowań), a według bazy danych Scopus 116 (67 bez autocytowań). Według bazy Web of Science Core Collection oraz według bazy Scopus indeks Hirscha wynosi $H = 7$. W trakcie dotychczasowej pracy naukowej, Habilitantka zrealizowała 7 projektów badawczych. W wyniku jednego z nich, którego Habilitantka była kierownikiem i głównym wykonawcą, powstało Jej osiągnięcie habilitacyjne (nr umowy: UMO-KNOW2017/UWM/ESR3/01/3, 2017-2018). W czterech projektach pełniła funkcje głównego wykonawcy. Były to granty dla młodych naukowców i uczestników studiów doktoranckich na Wydziale Medycyny Weterynaryjnej w Olsztynie (2013, 2014, 2015, 2016). Praca doktorska Pani Katarzyny Palus powstała w oparciu o grant Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego, nr 1890/B/PO1/2010/39, 2012-2014, którego była wykonawcą. W latach 2015-2018 Habilitantka ponownie nawiązała współpracę z prof. dr hab. Barbarą Janą z Zakładu Immunologii i Patologii Rozrodu – Instytut Rozrodu Zwierząt i Badań Żywności PAN w Olsztynie, tym razem jako wykonawca kierowanego przez Panią Profesor grantu NCN w ramach konkursu OPUS (nr 2014-15/B/N25/03572).

Uczestniczyła także w badaniach związanych z tematem statutowym Katedry Fizjologii Klinicznej UWM w Olsztynie. Ponadto Pani Doktor wykonała recenzję dla czasopism międzynarodowych m. in. Current Medical Chemistry, Toxicology Research, Animals, Food and Chemical Toxicology. W uznaniu za zasługi dla Uczelni macierzystej, Habilitantka została uhonorowana nagrodami JM Rektora Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie za osiągnięcia w dziedzinie naukowej (nagroda indywidualna - 2016 rok, dwie nagrody zespołowe – 2014, 2018 rok).

Działalność dydaktyczna i organizacyjna. Od 2012 roku do chwili obecnej Habilitantka prowadzi zajęcia dydaktyczne ze studentami kierunku Weterynaria na Wydziale Medycyny Weterynaryjnej UWM w Olsztynie z przedmiotu „Fizjologia zwierząt: (od 2012 roku) oraz „Ochrona i wykorzystywanie zwierząt laboratoryjnych” (od 2017 roku). Należy również zaznaczyć, że Pani dr n. wet. Katarzyna Palus aktywnie uczestniczy w pracach Koła Naukowego Fizjologów Klinicznych, m.in. ucząc studentów metod badawczych. Efektem Jej aktywności na tym polu jest 6 doniesień konferencyjnych, które zostały zaprezentowane na Międzynarodowych Seminariach Kół Naukowych. Obecnie Habilitantka pełni funkcję promotora pomocniczego w otwartym przewodzie doktorskim (przewidywany termin obrony to 2021 rok). Analizując działalność organizacyjną dr n. wet. Katarzyny Palus, należy nadmienić o powierzeniu Jej funkcji organizacyjnych w Uniwersytecie Warmińsko-Mazurskim w Olsztynie. W trakcie studiów doktoranckich pełniła Ona funkcję Przewodniczącej Wydziałowego Samorządu Doktorantów. Była również członkiem Rady Samorządu Doktorantów UWM w Olsztynie, Komisji Dyscyplinarnej ds. doktorantów oraz przedstawicielem w Sądzie Koleżeńskim. Pani Doktor obecnie pełni funkcję administratora wydziałowej strony internetowej. Habilitantka od 2015 roku jest członkiem Polskiego Towarzystwa Nauk Weterynaryjnych.

W podsumowaniu stwierdzam, że Pani dr n. wet. Katarzyna Palus posiada znaczący dorobek naukowy, który istotnie powiększyła po uzyskaniu stopnia doktora n. wet. na co wskazują załączone dane: punkty MNiSW=950 i IF=39.977 w stosunku do uzyskanych punktów MNiSW=218 i IF= 12.727 przed stopniem doktora. Ważne jest również, że publikacje przedstawione do oceny przez Habilitantkę jako cykl prac w ramach osiągnięcia naukowego charakteryzuje wyraźny aspekt poznawczy. Badania, które ujęła Habilitantka w cyklu prac były prowadzone przez Habilitantkę w sposób spójny i logiczny, kontynuacja ich wynikała z wcześniej otrzymanych przez Nią i współautorów wyników. Pani dr Katarzyna Palus podjęła się analizy wpływu akrylamidu na neurochemiczny fenotyp neuronów ENS w wybranych odcinkach przewodu pokarmowego świni. Badania wnoszą interesujące dane (uzyskane po raz pierwszy) i stanowią punkt wyjścia do dalszych badań toksykologicznych i

morfolologicznych pozwalających na wyjaśnienie mechanizmu toksycznego działania akrylamidu na przewód pokarmowy. W przyszłości dalsze badania farmakologiczne na podstawie tych zaprezentowanych w osiągnięciu naukowym mogą przyczynić się do wykorzystania analogów badanych substancji neuroaktywnych w ochronie przewodu pokarmowego przed szkodliwym działaniem tego związku. Należy również podkreślić, że prace są nowatorskie i opublikowane w uznanych czasopismach naukowych. Stąd przedstawione przez dr Katarzynę Palus osiągnięcie naukowe daje podstawę do uzyskania przez Nią stopnia doktora habilitowanego.

Po ocenie cyklu prac na tle całościowego dorobku naukowego, organizacyjnego i dydaktycznego stwierdzam, że w mojej opinii Pani dr n. wet. Katarzyna Palus spełnia wszystkie wymagania określone w art. 219 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j. Dz. U. z 2020 r. poz. 85 ze zm.), stawiane kandydatom do stopnia doktora habilitowanego. W związku z powyższym zwracam się do Wysokiej Rady Naukowej Dyscypliny Weterynaria Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie z prośbą o kontynuowanie postępowania habilitacyjnego dr n. wet. Katarzyny Palus.

KIEROWNIK
Katedry Histologii i Embriologii

prof. dr hab. Alina Grzanka

Prof. dr hab. n. med. Alina Grzanka