

Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego

Recenzent w przewodzie habilitacyjnym

dr inż. Tatiany Wojciechowicz

powołany przez Radę Doskonałości Naukowej

na podstawie Ustawy o stopniach naukowych

oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki

Recenzja dorobku naukowo-dydaktycznego, wychowawczego i rozprawy habilitacyjnej w sprawie postępowania o nadanie stopnia naukowego dr habilitowanego, dr inż. Tatianie Wojciechowicz

**Katedra Fizjologii, Biochemii i Biostruktury Zwierząt
Wydział Medycyny Weterynaryjnej i Nauk o Zwierzętach
Uniwersytet Przyrodniczy w Poznaniu**

Recenzja dorobku naukowego dr inż. Tatiany Wojciechowicz opracowana została na podstawie przedstawionej dokumentacji obejmującej: autoreferat, wykaz opublikowanych prac naukowych w języku polskim i angielskim, analizę bibliometryczną publikacji, wykaz cyklu prac stanowiących główny dorobek naukowy z oświadczeniami współautorów o procentowym i szczegółowym udziale Kandydatki w ich powstawaniu, wykaz prac stanowiących pozostały dorobek naukowy z oświadczeniami współautorów o współudziale i szczegółowym udziale Kandydatki w ich powstawaniu, informacje o osiągnięciach dydaktycznych, informacje o współpracy z instytucjami, organizacjami i towarzystwami naukowymi, informacje o działalności popularyzującej naukę oraz kopie dyplomów i certyfikatów, w tym kopię dyplomu dra n. medycznych.

Dane osobowe i przebieg pracy zawodowej

Dr inż. Tatiana Wojciechowicz ukończyła studia na kierunku biotechnologia (1966-2001) na Wydziale Biologii Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie. Uzyskała tytuł magistra po obronie pracy pod tytułem „Wpływ prolaktyny na aktywność kinazy białkowej C w komórkach osłonki wewnętrznej jajnika świni” w dniu 12 czerwca 2001 roku. Promotorem pracy magisterskiej była prof. dr hab. Renata Ciereszko.

W 2006 roku uzyskała stopień doktora nauk biologicznych w dziedzinie nauk biologicznych, w dyscyplinie biologia, specjalność fizjologia zwierząt, nadany przez Radę Wydziału Biologii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu na podstawie rozprawy doktorskiej pod tytułem „Leptyna i grelina w regulacji funkcji endokrynnej jajnika świni”.

Praca doktorska powstała pod opieką prof. dr hab. Krzysztofa W. Nowaka. i uzyskała wyróżnienie.

Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych lub artystycznych.

- Od 1.10.2009 – obecnie – adiunkt w Katedrze Fizjologii, Biochemii i Biostruktury Zwierząt (dawniej Katedra Fizjologii i Biochemii Zwierząt) na Wydziale Medycyny Weterynaryjnej i Nauk o Zwierzętach (przed 2015 Wydział Hodowli i Biologii Zwierząt) Uniwersytetu Przyrodniczego w Poznaniu
- 1.10.2006 – 31.09.2009 – asystent w pełnym wymiarze etatu w Katedrze Fizjologii i Biochemii Zwierząt na Wydziale Hodowli i Biologii Zwierząt Uniwersytetu Przyrodniczego w Poznaniu
- 1.10.2005 – 30.09.2006 – asystent (¾ etatu na zastępstwo) w Katedrze Fizjologii i Biochemii Zwierząt Akademii Rolniczej im. Augusta Cieszkowskiego w Poznaniu (od 2008 roku Uniwersytet Przyrodniczy w Poznaniu)
- 1.10.2001 – 30.09.2005 – doktorant w Katedrze Fizjologii i Biochemii Zwierząt na Wydziale Hodowli i Biologii Zwierząt Akademii Rolniczej im. Augusta Cieszkowskiego w Poznaniu.

Ocena rozwoju i dorobku naukowego Kandydatki

Na dorobek naukowy Kandydatki składa się łącznie 32 prace oryginalne i poglądowe .

Przed uzyskaniem stopnia doktora	Liczba prac z IF	Łączna wartość IF
Ogółem	3	7,014
Praca oryginalna (pełne teksty)	3	7,014

Po uzyskaniu stopnia doktora	Liczba prac z IF	Łączna wartość IF
Ogółem	38 łącznie z osiągnięciem habilitacyjnym	186,224
Osiągnięcie habilitacyjne	5	21.444

Łączny Impact Factor -193,238 , Punkty MEiN/MNiSW przed doktoratem -250 ;między doktoratem a uzyskaniem stopnia doktora habilitowanego-4170 Index Hirsha-18

Kandydatka przedstawiła cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych, zgodnie z art. 219 ust. 1. pkt 2b ustawy zgłoszonych do postępowanie habilitacyjnego.

Tytuł osiągnięcia naukowego:

„Rola peptydów regulujących pobieranie pokarmu w adipogenezie oraz wpływ na wybrane aspekty metabolizmu adipocytów”

Na osiągnięcie naukowe Kandydatki składają się następujące prace.

1) Wojciechowicz T, Skrzypski M, Kołodziejski PA, Szczepankiewicz D, Pruszyńska- Oszmałek E, Kaczmarek P, Strowski MZ, Nowak KW. Obestatin stimulates differentiation and regulates lipolysis and leptin secretion in rat preadipocytes. Molecular Medicine Reports 2015, 12(6): 8169-75 <https://doi.org/10.3892/mmr.2015.4470> IF'2015: 1,559; IF'-5 letni2015: 1,516; IF'-5 letni2021: 3,358; punkty MNiSW*: 20 pkt.;

obecna punktacja MEiN**2021: 70 pkt.

* Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego (MNiSW) przed 2021 r

** Ministerstwo Edukacji i Nauki (MEiN) od 2021 r

2) Wojciechowicz T., Skrzypski M, Szczepankiewicz D, Hertig I, Kołodziejski PA, Billert M, Strowski MZ, Nowak KW. Orexins A and B stimulate proliferation and differentiation of porcine preadipocytes. Experimental Biology and Medicine 2016, 241(16):1786-1795 <https://doi.org/10.1177/153537021664>

IF'2016: 2,688; IF'-5 letni2016: 2,618; IF'-5 letni2021: 3,942; punkty MNiSW: 20 pkt.;

obecna punktacja MEiN2021: 70 pkt.

3) Wojciechowicz T., Billert M, Dhandapani P, Szczepankiewicz D, Wasielewski O, Strowski MZ, Nowak KW, Skrzypski M. Neuropeptide B promotes proliferation and differentiation of rat brown primary preadipocytes. FEBS Open Bio 2021, Apr;11(4):1153-1164 <https://doi.org/10.1002/2211-5463.13128>

IF'2021: 2,797; IF'-5 letni2021: 2,676; obecna punktacja MEiN2021: 70 pkt.

4) Wojciechowicz T., Szczepankiewicz D, Strowski MZ, Nowak KW, Skrzypski M. Neuropeptide B promotes differentiation of rodent white preadipocytes into mature adipocytes. Molecular and Cellular Endocrinology 2023, Feb15;562:111850. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2023.111850> (autor korespondencyjny)

IF'2021: 4,329; IF'-5 letni2021: 4,467; obecna punktacja MEiN2021: 100 pkt.

5) Wojciechowicz T., Kołodziejski PA, Billert M, Strowski MZ, Nowak KW, Skrzypski M. The Effects of Neuropeptide B on Proliferation and Differentiation of Porcine White Preadipocytes into Mature Adipocytes. International Journal of Molecular Sciences 2023, Mar23;24(7):6096. <https://doi.org/10.3390/ijms24076096> (autor korespondencyjny)

IF'2021: 6,208; IF'-5 letni2021: 6,628; obecna punktacja MEiN2021: 140 pkt.
Podsumowanie parametrów naukometrycznych osiągnięcia habilitacyjnego:
Sumaryczny IF publikacji = 17,581
Sumaryczny IF -5 5letni z roku opublikowania = 17,900
Sumaryczny IF – 5letni 2021 = 21,444
Suma punktów MNiSW2021 = 450

Problematyka badawcza obejmująca rozprawę habilitacyjną była skoncentrowana na regulacji adipogenezy. Badania prowadzone przez Kandydatkę z wykorzystaniem tkanek zwierząt doświadczalnych (szczura, świni), od których pobierano wycinki tkanki tłuszczowej białej i/lub brunatnej do izolacji komórek prekursorowych, stanowiących bezpośredni materiał biologiczny do założenia hodowli pierwotnej in vitro. Kandydatka poszerzyła prace badawcze także o wprowadzenie modelu ustalonej mysiej linii komórkowej 3T3-L1, której komórki są zdolne do różnicowania w adipocyty prezentujące metabolizm białej tkanki tłuszczowej. Tak prowadzona hodowla z dodatkiem czynników inicjujących proces różnicowania (adipogenezy) stanowiła model różnicowania in vitro, który pozwala prowadzić badania wpływu endogennych biologicznie aktywnych peptydów (obestatyna, oreksyny A i B, neuropeptyd B) na przebieg procesu adipogenezy oraz wybrane aspekty metabolizmu i funkcji wydzielniczej tkanki tłuszczowej. Gatunki zwierząt doświadczalnych wybrane przez Habilitantkę takie jak szczur i mysz (rząd: gryzonie, Rodentia) są uznanymi i wartościowymi organizmami modelowymi stosowanymi do badań nad biologią organizmów. Uzyskane wyniki można w pewnych aspektach odnosić do funkcjonowania organizmu człowieka, jednak w wielu aspektach różnią się metabolicznie od Homo sapiens.

Hipoteza i cel badawczy

Hipoteza badawcza przedstawionego cyklu prac zakładała - **udział peptydów regulujących pobieranie pokarmu w proliferacji i/lub procesie adipogenezy komórek tkanki tłuszczowej białej i/lub brunatnej.**

Do realizacji badań, które miały dać odpowiedź na postawioną hipotezę wybrano obestatynę i neuropeptyd B – peptydy o działaniu anorektycznym oraz oreksyny A i B wykazujące działanie oreksygenne.

Na podstawie postawionej hipotezy Kandydatka sformułowała następujące cele badawcze:

1. Ocena wpływu obestatyny na adipogenezę, akumulację lipidów, lipolizę i sekrecję leptyny w trakcie procesu różnicowania preadipocytów białej tkanki tłuszczowej (WAT) szczura w hodowli in vitro.
2. Określenie roli oreksyn A i B na wzrost i adipogenezę preadipocytów białej tkanki tłuszczowej świni w przebiegu różnicowania in vitro.
3. Określenie potencjalnej ekspresji neuropeptydu B i jego receptora w preadipocytach brunatnej tkanki tłuszczowej szczura oraz ocenę wpływu neuropeptydu B na przeżywalność, wzrost, akumulację lipidów i adipogenezę preadipocytów BAT szczura.
4. Zbadanie potencjalnej ekspresji NPB i receptora w preadipocytach białej tkanki tłuszczowej szczura i komórkach mysiej linii 3T3-L1 oraz ocenę wpływu neuropeptydu B na proliferację i adipogenezę preadipocytów białej tkanki tłuszczowej gryzoni.
5. Ocena ekspresji neuropeptydu B i jego receptorów w preadipocytach białej tkanki tłuszczowej świni oraz określenie wpływu NPB na wzrost, akumulację lipidów i adipogenezę komórek WAT w hodowli różnicującej in vitro.

Rezultatem tak sformułowanych celów badawczych były prace opublikowane w przedstawionym osiągnięciu naukowym.

W pierwszej publikacji cyklu habilitacyjnego - Wojciechowicz T., Skrzypski M., Kołodziejski PA, Szczepankiewicz D, Pruszyńska-Oszmałek E, Kaczmarek P, Strowski MZ, Nowak KW. **Obestatin stimulates differentiation and regulates lipolysis and leptin secretion in rat preadipocytes.** *Molecular Medicine Reports* 2015, 12(6):8169-75

Kandydatka z zespołem prowadziła badania, których było określenie roli obestatyny w procesie adipogenezy oraz jej wpływu na wybrane aspekty funkcjonowania metabolicznego komórek tłuszczowych. Obestatyna wpływa na metabolizm glukozy i lipidów w dojrzałych adipocytach szcurek. Jednakże rola tego peptydu w preadipocytach szczura nie była do końca poznana. W obecnym badaniu scharakteryzowano wpływ obestatyny na akumulację lipidów, różnicowanie preadipocytów, lipolizę i wydzielanie leptyny w pierwotnych preadipocytach szcurek. Obestatyna zwiększała akumulację lipidów w preadipocytach szczura i zwiększała ekspresję zastępczych markerów różnicowania preadipocytów. Na wczesnym etapie różnicowania obestatyna hamowała lipolizę. Natomiast lipoliza była stymulowana na późnym etapie adipogenezy. Ponadto obestatyna stymulowała uwalnianie leptyny, kluczowego hormonu sytości. Ogólnie wyniki wykazały, że obestatyna sprzyja różnicowaniu preadipocytów. Obestatyna zwiększała uwalnianie leptyny w preadipocytach, podczas gdy modulacja lipolizy wydaje się zależeć od stopnia różnicowania.

W drugiej pracy cyklu Wojciechowicz T., Skrzypski M, Szczepankiewicz D, Hertig I, Kołodziejski PA, Billert M, Strowski MZ, Nowak KW. **Orexins A and B stimulate proliferation and differentiation of porcine preadipocytes.** *Experimental Biology and Medicine* 2016, 241(16):1786-1795, Kandydatka podjęła próbę określenia roli oreksyny A i B w proliferacji

i różnicowaniu preadipocytów świni w hodowli in vitro oraz ich wpływ na wybrane aspekty metabolizmu adipocytów. W pracy najpierw dokonano próby potwierdzenia ekspresji receptorów OXR1 i OXR2 na poziomie mRNA i białka, a następnie badano wpływ obu oreksyn na proliferację preadipocytów. W kolejnych doświadczeniach badano aspekty adipogenezy takie jak akumulacja lipidów w komórkach (barwienie czerwienią olejową O) i ekspresja Ppar γ , C/ebp α , C/ebp β , Lpl, leptyny. Ponadto analizowano czy oreksyny mają wpływ na lipolizę (uwalnianie glicerolu) i wydzielanie leptyny – wybrane aspekty metabolizmu adipocytów. Tkanę tłuszczową świni pobierano od 5-7 dniowych warchlaków rasy złotnickiej z grzbietowej międzyłopatkowej tkanki podskórnej, po izolacji komórek frakcji zrębowo-naczyniowej bogatej w preadipocyty zakładano hodowlę pierwotną. W celu określenia wpływu oreksyn na proliferację komórki hodowano przez jedną dobę z peptydami, bez indukcji różnicowania, natomiast pozostałe doświadczenia (ekspresja i wydzielanie leptyny, ekspresja mRNA markerów różnicowania) były prowadzone w układzie hodowli różnicującej, tj., z zastosowaniem pożywki hodowlanej uzupełnionej w czynniki inicjujące adipogenezę (insulina, deksametazon i trijodotyronina) oraz w obecności oreksyny A i B przez 1, 3 i 6 dni.

Wpływ oreksyn na lipolizę (uwalnianie glicerolu) i akumulację lipidów (lipogenezę) badano w szóstym dniu hodowli różnicującej. W wyniku przeprowadzonych badań stwierdzono:

- ekspresję obu typów receptora OXR1 i OXR2 w hodowanych in vitro preadipocytach świni; na poziomie mRNA obecność receptorów wykazano we wszystkich badanych punktach czasowych (1, 3 i 6 dzień różnicowania); na poziomie białka stwierdzono, że ekspresja OXR1 jest istotnie wyższa w porównaniu do OXR2 w szóstym dniu adipogenezy;
- oreksyny A i B stymulują różnicowanie preadipocytów świni – wykazano wzrost ekspresji mRNA genów markerowych odpowiedzialnych za adipogenezę (Ppar γ , C/ebp α , Lpl – pod wpływem OXA; Ppar γ , C/ebp β , Lpl – pod wpływem OXB);
- oreksyny A i B w dawce 100 nM zwiększają akumulację lipidów w szóstym dniu różnicowania;
- oreksyny A i B hamowały lipolizę (uwalnianie glicerolu) w zróżnicowanych in vitro (6 dzień) adipocytach świni;
- oreksyny A i B zwiększyły ekspresję mRNA leptyny w pierwszym dniu adipogenezy, jednocześnie nie stwierdzono wpływu oreksyn na sekrecję leptyny przez komórki do pożywki hodowlanej;
- oba peptydy, oreksyna A oraz oreksyna B (100nM) zwiększyły proliferację preadipocytów świni w warunkach hodowli in vitro.

Uzyskane wyniki wskazują na zaangażowanie oreksyny A i B w regulację powstawania (zwiększając proliferację) oraz formowania (stymulując różnicowanie) nowych komórek białej tkanki tłuszczowej świni działając poprzez receptory oreksyn typu 1 i 2, których obecność wykazano na preadipocytach świni. Oreksyny mogą regulować status energetyczny organizmu przez promowanie powstawania komórek tkanki tłuszczowej. Uzyskane wyniki potwierdzają udział oreksyn w powstawaniu i funkcjonowaniu tkanki tłuszczowej świni.

W kolejnych 3 publikacjach przedstawionego osiągnięcia naukowego –

- Wojciechowicz T, Billert M, Dhandapani P, Szczepankiewicz D, Wasielewski O, Strowski MZ, Nowak KW, Skrzypski M. **Neuropeptide B promotes proliferation and differentiation of rat brown primary preadipocytes**. FEBS Open Bio 2021, Apr;11(4):1153-1164.
- Wojciechowicz T, Szczepankiewicz D, Strowski MZ, Nowak KW, Skrzypski M. **Neuropeptide B promotes differentiation of rodent white preadipocytes into mature**
- Wojciechowicz T, Kolodziejewski PA, Billert M, Strowski MZ, Nowak KW, Skrzypski M. **The Effects of Neuropeptide B on Proliferation and Differentiation of Porcine White Preadipocytes into Mature Adipocytes**. International Journal of Molecular Sciences 2023, Mar 23;24(7):6096

Kandydatka w wyżej wymienionych publikacjach przedstawiła wyniki badań finansowanych w ramach grantu uzyskanego w Narodowym Centrum Nauki, OPUS NCN 2016/21/B/NZ9/00943. Celem badań realizowanych w ramach grantu było określenie roli neuropeptydu B w powstawaniu komórek tkanki tłuszczowej, co może mieć istotny wpływ na status energetyczny organizmu, którego zaburzenie może być przyczyną rozwoju otyłości związanej z przyrostem tkanki tłuszczowej. Cel ten był realizowany z wykorzystaniem dwóch typów tkanki tłuszczowej szczura, białej oraz brunatnej, a ponadto sięgnięta po mysie komórki ustalonej linii fibroblastycznej 3T3-L1 jako model adipogenezy w kierunku białej tkanki tłuszczowej. Badania w tym zakresie Kandydatka przeprowadziła przy pomocy izolowanych preadipocytów świni – stanowiących typ komórek białej tkanki tłuszczowej. Efekty badań w ramach realizacji grantu zostały opublikowane w trzech oryginalnych pracach, przedstawionych do osiągnięcia habilitacyjnego pod numerami od 3 do 5. W publikacji nr 3, Kandydatka przedstawiła wyniki efektów działania neuropeptydu B na wzrost i różnicowanie szczurzych preadipocytów brunatnej tkanki tłuszczowej. Materiałem badawczym były preadipocyty izolowane z międzyłopatkowego depozytu brunatnej tkanki tłuszczowej młodych osobników (o masie ciała ok. 100g odpowiadającego wiekowi ok. 6 tygodni). W pierwszej kolejności zweryfikowano obecność receptora NPBWR1 oraz potencjalną ekspresję samego peptydu w komórkach w pierwszym, trzecim oraz siódmym dniu hodowli różnicującej. Uzyskane wyniki potwierdziły ekspresję mRNA oraz peptydu NPB we wszystkich badanych punktach czasowych, a ilość peptydu NPB w 3 i 7 dniu adipogenezy spadała w porównaniu do pierwszego dnia hodowli różnicującej, gdzie ekspresja była najwyższa. Potwierdzono także ekspresję mRNA oraz białka receptora NPBWR1 we wszystkich dniach hodowli różnicującej, na stabilnym, wyrównanym poziomie. Wyniki te sugerują możliwość działania neuropeptydu B na komórki brunatnej tkanki tłuszczowej drogą neuroendokrynną jak i para- czy autokrynną.

Przeżywalność (mierzona testem MTT) oraz proliferacja (mierzona inkorporacją BrdU do genomu dzielących się komórek za pomocą testu ELISA) były badane w 24-godzinnej hodowli w pożywce z dodatkiem neuropeptydu B. Wpływ NPB na proces adipogenezy był analizowany na podstawie ekspresji markerów różnicowania charakterystycznych dla brunatnej tkanki tłuszczowej (Prdm16, Pparγ, Ucp1, Pref1). PRDM16 to czynnik transkrypcyjny,

który odgrywa kluczową rolę w różnicowaniu i metabolizmie brunatnej tkanki tłuszczowej, takim jak brązowienie i termogeneza adipocytów, a także beżowienie adipocytów. Temo-genina (UCP₁) to białko rozprzegające, które jest kluczowym enzymem szlaku termoge-nezy. Ma ono postać kanału jonowego wbudowanego w wewnętrzną błonę mitochondrium przepuszczalnego dla jonów wodorowych prowadzące do rozproszenia energii w ciepło. Po-nadto, oceniano wpływ Neuropeptydu B na akumulację lipidów w różnicujących się komór-kach brunatnej tkanki tłuszczowej (barwienie ORO i elucja czerwieni olejowej O z oceną spektrofotometryczną) jako pośrednia metoda oceny stopnia zróżnicowania komórek. Do-datkowo, analizowała czy neuropeptyd B ma wpływ na metabolizm zróżnicowanych in vitro brunatnych adipocytów na podstawie wpływu NPB na stymulowane adrenaliną zużycie tlenu. Warto podkreślić, że podjęto także próbę odpowiedzi na pytanie jakie elementy ścieżki wewnątrzkomórkowej transdukcji sygnału biorą udział w wywoływanych przez neu-ropeptyd B efektach na adipogenezę BAT szczura.

Na podstawie wykonanych badań przedstawionych w pracy nr 3 uzyskano:

- wykazanie ekspresji neuropeptydu B oraz receptora Npbwr1 w różnicujących się adipocy-tach brunatnej tkanki tłuszczowej szczura oraz stwierdzenie, że: ekspresja peptydu była naj-większa w pierwszym dniu adipogenezy i spadała w kolejnych dniach i etapach procesu róż-nicowania; ekspresja receptora Npbwr1 była na równym poziomie i nie ulegała zmianom w kolejnych etapach adipogenezy;
- wykazanie, że neuropeptyd B zwiększył przeżywalność oraz proliferację preadipocytów brunatnej tkanki tłuszczowej;
- potwierdzenie, że ekspresja mRNA czynników markerowych procesu różnicowania, Prdm16, Ucp1 była zwiększona pod wpływem NPB; nie stwierdzono zmian w ekspresji czyn-nika Ppary;
- wykazano, że neuropeptyd B zmniejsza ekspresję anty-różnicującego czynnika Pref1 w pierwszym dniu adipogenezy;
- wykazanie wzrostu ekspresji białka UCP1 w siódmym dniu adipogenezy pod wpływem neuropeptydu B;
- wykazanie zwiększonej akumulacji lipidów pod wpływem NPB w pierwszym i trzecim dniu adipogenezy;
- wykazanie wzrostu konsumpcji tlenu pod wpływem NPB wobec zużycia podstawowego oraz stymulowanego adrenaliną przez zróżnicowane przez 7 dni komórki brunatnej tkanki tłuszczowej;
- określenie udziału fosforylacji kinazy p38 jako elementu ścieżki sygnałowej przenoszącej efekty działania NPB na preadipocyty BAT szczura, jednocześnie stwierdzono brak udziału kinazy ERK1/2;
- wykazano, że farmakologiczne zablokowanie fosforylacji kinazy p38 znosiło wzrost eks-presji mRNA UCP1 pod wpływem neuropeptydu;

Wyniki przeprowadzonych badań dotyczących działania neuropeptydu B na adipogenezę i wybrany aspekt metabolizmu (zużycie tlenu) brunatnych komórek tkanki tłuszczowej szczura pokazały, że peptyd ten promuje przeżywalność i proliferację preadipocytów –

może stymulować hiperplazję tkanki tłuszczowej brunatnej; jednocześnie NPB promuje adipogenezę BAT oraz zwiększa zużycie tlenu w procesie oddychania komórkowego prowadzącego w BAT do uzyskania ciepła w wyniku rozpręgnięcia fosforylacji oksydacyjnej. Efekty te są realizowane z udziałem aktywacji, poprzez fosforylację, kinazy p38. Kinaza p38 należy do rodziny kinaz aktywowanych mitogenami MAPK, które w tkance tłuszczowej są zaangażowane w proces adipogenezy.

Warto podkreślić, że obecność tkanki tłuszczowej brunatnej miała korzystną korelację z utrzymaniem stałej masy ciała i bilansu energetycznego, przeciwnie do negatywnej roli wzrostu ilości białej tkanki tłuszczowej wobec homeostazy energetycznej. Przez wiele lat sądzono, że brunatna tkanka tłuszczowa jest obecna przez całe życie u gryzoni oraz w okresie noworodkowym i wczesno niemowlęcym u naczelnych. Ponadto, BAT pełni także szczególną rolę u zwierząt hibernujących. Obecnie potwierdzono obecność niewielkich ilości komórek brunatnej tkanki tłuszczowej u człowieka w życiu dorosłym, zlokalizowanych w okolicy nadobojczykowej oraz szyi a także rozsianych jako pojedyncze komórki w różnych miejscach białej tkanki tłuszczowej. Poznanie możliwości transróżnicowania komórek białej tkanki tłuszczowej w brunatne i na odwrót, zostało potwierdzone i zachodzi pod wpływem czynników takich jak np. obniżona temperatura ciała i stymulacja receptorów β_3 -adrenergicznych. Co ciekawe, zaobserwowano, że częstość występowania brunatnej tkanki tłuszczowej jest większa u kobiet oraz, że jej ilość maleje z wiekiem a także wraz ze wzrostem masy ciała. Inaczej mówiąc, osoby szczupłe mają większą ilość komórek BAT niż osoby z nadmierną masą ciała, nadwagą oraz otyłością. Prowadzi to do wnioskowania, że aktywna brunatna tkanka tłuszczowa może zapobiegać otyłości oraz insulinooporności. Prawdopodobnie metabolizm substratów energetycznych zmagazynowanych w postaci triglicerydów w brunatnej tkance tłuszczowej oraz uwolnienie powstałej energii w postaci ciepła ma pozytywny efekt na homeostazę energetyczną i utrzymanie masy ciała, podczas gdy magazyn lipidów w WAT nie może być uszczuplony tą drogą i kumulując się obciąża organizm prowadząc do otyłości i powikłań metabolicznych z tym związanych łącznie z rozwojem syndromu metabolicznego i cukrzycy typu 2.

Badania Habilitantki pozwalają wnioskować że, choć NPB stymuluje różnicowanie zarówno BAT jak i WAT, jednakże korzystny dla bilansu energetycznego może być efekt stymulacji proliferacji wyłącznie komórek BAT – wzrost ich ilości może sprzyjać zapobieganiu rozwojowi otyłości. Prace wchodzące w skład osiągnięcia habilitacyjnego były finansowane ze środków przyznanych przez Narodowe Centrum Nauki w ramach projektu OPUS 2016/21/B/NZ9/00943: „Rola neuropeptydu B w regulacji funkcji preadipocytów szczura i świni” (2017-2021) – praca 3, 4 i 5) oraz projektu finansowanego przez Komitet Badań Naukowych N N303 3193 37: „Rola obestatyny w regulacji metabolizmu adipocytów białej tkanki tłuszczowej szczura” (2009-2012) – praca 1), którymi Kandydatka kierowała. Ponadto, praca 2 powstała w ramach realizacji projektu finansowanego przez Komitet Badań Naukowych N N311 5083 39: „Rola oreksyn w hormonalnej regulacji metabolizmu energetycznego przez oś adipoinsularną świni” (2010-2013), którego była Kandydatka wykonawcą.

Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych poza osiągnięciem, o którym mowa w art.219 ust.1 pkt.2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 . Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2021 r. poz.478 z późn.zm.)

W ramach działalności naukowej wykraczającej poza osiągnięcie habilitacyjne, dr Tatiana Wojciechowicz prowadziła oraz uczestniczyła w prowadzeniu badań dotyczących regulacji endokrynnych w osi adipoinsularnej. Mechanizmy regulacji wydzielania insuliny i glukagonu, funkcjonowania endokrynnego wysp trzustkowych oraz ich relacje z zasobami energetycznymi organizmu w postaci pokładów tkanki tłuszczowej WAT i BAT, które również są narządem o funkcji endokrynej, stanowią w końcowym efekcie o utrzymaniu homeostazy energetycznej organizmu w warunkach fizjologicznych oraz zaburzeń takich jak cukrzyca i otyłość.

Regulacja funkcji komórek endokrynnych i neuroendokrynnych wysp trzustki

Badania były prowadzone w układach eksperymentów *iv vitro* na komórkach ustalonej linii komórkowej insulinosekrecyjnej INS-1E oraz na świeżo izolowanych wyspach trzustkowych szczura. Eksperymenty dotyczyły wpływu neuromedyny U, neuropeptydu B, oreksyny A i feniksyny na wybrane aspekty metabolizmu komórek β . Ponadto, analizowano działanie egzogenego czynnika będącego ostrym składnikiem papryczek chili – kapsaicyny na przeżywalność komórek neuroendokrynnych nowotworowych trzustki linii QGP oraz BON. Efekty działania cerebeliny (CER) na sekrecję insuliny badano w układach *in vivo* oraz *in vitro*. Wynikiem współudziału w prowadzonych badaniach są następujące wnioski :

- wykazanie ekspresji mRNA neuropeptydu B i receptora NPBW₁ w komórkach INS-1E i wyspach trzustki szczura; stwierdzenie, że neuropeptyd B zwiększa ekspresję mRNA insuliny poprzez mechanizm zależny od kinazy ERK1/2 w komórkach INS-1E; potwierdzenie stymulującego działania NPB na wydzielanie insuliny z komórek INS-1E oraz z wysp trzustki szczura; wykazanie, że NPB nie wpływa na wzrost lub śmierć komórek INS-1E; na podstawie badań wywnioskowano, że NPB może regulować wydzielanie i ekspresję insuliny w komórkach INS-1E oraz wydzielanie insuliny przez wyspy trzustkowe szczura;
- potwierdzenie udziału kanałów TRPV₄ i TRPV₆ w ekspresji oraz wydzielaniu insuliny, proliferacji i apoptozy w komórkach INS-1E; wykazanie, że kanały TRPV₄ są zaangażowane w ekspresję mRNA insuliny oraz śmierć komórek INS-1E ścieżką wewnątrzkomórkową z udziałem kinazy ERK1/2 oraz tlenku azotu (NO) jako wtórnego przekaźnika;
- wykazanie, że oreksyna A jest czynnikiem modulującym proliferację oraz wydzielanie insuliny (badania na insulinosekrecyjnych komórkach INS-1E); oreksyna A zwiększa proliferację komórek INS-1E poprzez mechanizm wewnątrzkomórkowej aktywacji kinazy ERK1/2; w stymulacji sekrecji insuliny z komórek INS-1E pod wpływem oreksyny A uczestniczą kanały TRP oraz ma to związek z wewnątrzkomórkowym wzrostem stężenia jonów wapnia;

- zainteresowanie kapsaicyną (CAP), ostrym składnikiem papryczek chili, wynikało z udokumentowanych wcześniej doniesień pokazujących jej hamujące działanie na wzrost różnych litych nowotworów; podjęto badania na modelu komórek BON oraz QGP - komórki neuroendokrynnych nowotworów trzustki szczura; kapsaicyna jest agonistą głównie receptora TRPV1, ulegającego ekspresji w komórkach linii BON i QGP; w wyniku podjętych we współpracy badań wykazano, że kapsaicyna indukuje cytotoksyczność poprzez zaburzenie potencjału mitochondrialnego i hamuje syntezę ATP w komórkach QGP i BON; stymulacja wytwarzania reaktywnych form tlenu (ang. ROS) przez kapsaicynę wydaje się być efektem wtórnym, niezwiązanym z cytotoksycznością indukowaną przez ten czynnik;
- neuromedyna U (NmU) obniża sekrecję insuliny przez izolowane wyspy szczura w sposób dawko-zależny, a efekt ten odbywa się poprzez receptor NmUR1, którego ekspresję potwierdzono w wyspach trzustki; neuromedyna U obniża wydzielanie insuliny w modelu perfundowanej trzustki in situ, ponadto NmU stymuluje sekrecję somatostatyny z izolowanych wysp trzustki; zablokowanie działania somatostatyny znosi hamujący wpływ NmU na wydzielanie insuliny;
- w badaniach in vivo stwierdzono, że cerebelina obniżała poziom insuliny w osoczu u szczurów po 1 i 2 godzinach; w badaniach in vitro, cerebelina zmniejszała wydzielanie insuliny z izolowanych wysepek trzustkowych szczura przy wysokim (11 mM), ale nie przy niskim (3,33 mM) stężeniu glukozy; ponadto, zidentyfikowano cerebelinę jako czynnik insulinostaticzny, który zmniejsza wewnątrzkomórkową produkcję cAMP i wapnia w komórkach INS-1; potwierdzono, że transkrypty isoform cerebeliny, Cbln1 i Cbln3, ulegają ekspresji w trzustce wewnątrzwydzielniczej szczura.

Metabolizm, adipogeneza i funkcja endokrynną komórek tkanki tłuszczowej

Współpraca wewnątrz- i między-zespołowa z innymi pracownikami Katedry w obszarze tematyki związanej z adipogenezą oraz funkcjonowaniem tkanki tłuszczowej obejmowała także badania roli innych związków biologicznie aktywnych endogennych, między innymi, oreksyny, neuronostatyny (NST), feniksyny (PNX) i adropiny, a ponadto egzogenne białko γ -konglutyny (białko z nasion łubinu) w adipogenezie i/lub wzroście i/lub metabolizmie komórek tkanki tłuszczowej białej i/lub brunatnej.

Do najważniejszych wniosków z tych badań należą:

- wykazanie mechanizmu stymulującego proliferację i przeżywalność preadipocytów linii 3T3-L1, a ponadto ochronę komórek przed apoptozą (poprzez aktywację ścieżki z udziałem kinazy ERK1/2) pod wpływem oreksyny A;
- potwierdzenie ekspresji receptora obestatyny w izolowanych szczurzych komórkach białej tkanki tłuszczowej, a poprzez ten receptor obestatyna hamuje podstawową oraz stymulowaną insuliną lipogenezę i dokomórkowy transport glukozy przy jednoczesnym wzmacnianiu stymulowanej adrenaliną lipolizy – obestatyna jest peptydem regulującym metabolizm adipocytów WAT;

- wykazanie, że feniksyna (PNX) stymuluje różnicowanie preadipocytów linii 3T3-L1 oraz preadipocytów szczura w dojrzałe adipocyty poprzez szlak wewnątrzkomórkowej ścieżki zależnej od cAMP/Epac: feniksyna promuje adipogenezę komórek białej tkanki tłuszczowej, przez co może być zaangażowana w kontrolę regulacji masy ciała;
- udokumentowanie stymulującego działania adropiny na proliferację preadipocytów 3T3-L1 poprzez aktywację ścieżek z udziałem kinaz ERK1/2 i AKT; wykazanie, że adropina osłabia różnicowanie preadipocytów w dojrzałe komórki tłuszczowe - peptyd zmniejszał akumulację lipidów, jak również ekspresję genów proadipogennych w komórkach 3T3-L1 i preadipocytach białej tkanki tłuszczowej szczura
- wskazanie, że adropina może być zaangażowana w kontrolowanie metabolizmu lipidów i ekspresję adipokin w adipocytach białej tkanki tłuszczowej gryzoni: adropina nieznacznie promuje lipolizę w izolowanych adipocytach szczura i różnicowanych adipocytach 3T3-L1; adropina hamuje lipogenezę w izolowanych dojrzałych adipocytach szczura bez wpływu na wychwyt glukozy; ponadto adropina stymuluje ekspresję mRNA adiponektyny oraz hamuje ekspresję rezystyny i wisfatyny;
- przedstawienie, że adropina stymuluje proliferację preadipocytów brunatnej tkanki tłuszczowej szczura i hamuje ich różnicowanie w dojrzałe adipocyty: adropina stymuluje proliferację preadipocytów BAT, hamuje ekspresję mRNA genów adipogennych podczas procesu różnicowania oraz hamuje produkcję białka UCP1 w adipocytach BAT i zmniejsza zawartość lipidów zgromadzonych w brązowych adipocytach;
- wykazanie, że neuronostatyna, zależnie od kinazy AKT, stymuluje proliferację preadipocytów WAT szczura i 3T3-L1 poprzez receptor GPR107, natomiast peptyd ten hamuje różnicowanie preadipocytów w dojrzałe adipocyty – zmniejsza ekspresję transkryptów markerowych adipogenezy oraz akumulację lipidów w komórkach;
- biorąc pod uwagę poznany wcześniej pozytywny efekt działania białka z nasion łubinu, γ -konglutyny, na homeostazę lipidów i glukozy poprzez interakcję z tkankami obwodowymi, takimi jak mięśnie, wątroba czy trzustka oraz fakt, że tkanka tłuszczowa bierze udział w kontrolowaniu metabolizmu glukozy i lipidów, w ramach międzywydzielowej współpracy zbadano wpływ izolowanej γ -konglutyny na homeostazę poprzez interakcję z adipocytami, w tym tworzenie tkanki tłuszczowej; wykazano, że γ -konglutyna nie ma wpływu na żywotność i proliferację preadipocytów 3T3-L1 natomiast γ -konglutyna hamowała ekspresję markerów adipogennych a preadipocyty 3T3-L1 różnicowane z γ -konglutyną wykazywały zmniejszoną zawartość lipidów - γ -konglutyna hamuje różnicowanie preadipocytów 3T3-L1 w dojrzałe komórki tłuszczowe.

Egzo- i endogenne modulatory wpływające na metabolizm w cukrzycy

Ważnym obszarem badawczym pracy Kandydatki było określenie roli wybranych czynników biologicznie aktywnych mających związek z regulacją masy ciała i utrzymaniem homeostazy energetycznej organizmu pochodzenia endogennego (glukagon, adropina) oraz egzogenne (resweratrol) w stanie patofizjologicznym jakim jest cukrzyca.

Do najważniejszych wniosków uzyskanych na podstawie przeprowadzonych wspólnie badań należą :

- wskazanie, że czynnik wzrostu fibroblastów 21 (FGF21) jest zaangażowany w stymulację lipolizy indukowanej przez glukagon – badania potwierdziły efekt u zdrowych pacjentów oraz pacjentów z cukrzycą typu 1; ponadto efekt wykazano także w doświadczeniach in vivo na szczurach zdrowych oraz w indukowanej streptozotocyną cukrzycy typu 2;
- wykazanie, że oreksyna A poprawia kontrolę glukozy, zwiększając wrażliwość na insulinę i chroniąc komórki β przed apoptotyczną śmiercią komórek u zwierząt z cukrzycą typu 2 (doświadczenia przeprowadzono na izolowanych wyspach pobranych od zwierząt z eksperymentalnie wywołaną cukrzycą typu 2 przez podanie streptozotocyny i wysokotłuszczowej paszy); oreksyna A obniżyła poziom czynnika martwicy nowotworów α (TNF- α) i niezestryfikowanych kwasów tłuszczowych (NEFA) w osoczu u szczurów z cukrzycą typu 2; oreksyna A zmniejszała apoptozę indukowaną palmitynianem i TNF- α komórek INS-1E;
- potwierdzenie, że traktowanie szczurów Goto-Kakizaki (GK) i kontrolnych Sprague-Dawley (SD) dożołądkowo resweratrolem (20 mg/kg masy ciała/dzień) przez 10 tygodni, poprawiało tolerancję glukozy i zapobiegało gromadzeniu się lipidów w mięśniach szkieletowych; zaobserwowano, że efekt ten jest związany ze znaczną normalizacją ekspresji i fosorylacji karboksylazy acetylo-CoA (ACC) i kinazy białkowej B (AKT) w mięśniach szkieletowych; u szczurów GK poddanych terapii resweratrolem wyraźnie poprawiła się również struktura wysp trzustkowych, a ponadto poziomy adiponektyny i leptyny we krwi zostały częściowo znormalizowane; wykazano, że resweratrol łagodzi kluczowe objawy cukrzycy u szczurów rasy GK oraz poprawia tolerancję glukozy, pozytywnie wpływa na wysepki trzustkowe.

Regulacja i charakterystyka procesu diapauzy u samic murarki ogrodowej *Osmia bicornis*

Współpraca z naukowcami z Katedry Zoologii macierzystego Uniwersytetu dotyczyła fizjologicznych aspektów zimowania zwierząt bezkręgowych. Badania poświęcone były fizjologicznej charakterystyce i różnym aspektom regulacji diapauzy imaginalnej występującej obligatoryjnie u pszczoły samotniczej *Osmia bicornis* L. Prowadzone badania pozwoliły na precyzyjne ustalenie czasu trwania poszczególnych okresów diapauzy, roli jaką pełni w tym procesie hormon juwenilny oraz mechanizmów kontrolujących wykorzystanie rezerw energetycznych podczas diapauzy.

Efektom badań są następujące wnioski:

- wykazanie po raz pierwszy zmian w morfologii jajnika oraz koncentracji białka w jajnikach i ciele tłuszczowym, które towarzyszą poszczególnym okresom rozwojowym murarki od momentu pojawienia się imago w kokonie do momentu wygryzienia; wykorzystanie proponowanych wskaźników fizjologicznych (tempo rozwoju jajnika, koncentracja białka) pozwala na bardzo precyzyjne określenie stadium rozwojowego murarki;
- wskazanie na silną relację między hormonem juvenilnym a temperaturą i ich rolę jako czynników regulujących diapauzę u *Osmia bicornis*; interpretację odnośnie nadrzędnej roli JH jako czynnika regulującego proces diapauzy potwierdzają wcześniejsze badania nad rolą temperatury jako czynnika przerywającego zimowanie u pszczoł;
- biorąc pod uwagę, że odpowiednie dysponowanie zasobami energetycznymi odgrywa bardzo ważną rolę podczas diapauzy, kiedy to dostępność pokarmu jest silnie ograniczona, w pracy skupiono się na zmianach koncentracji trzech grup związków: lipidów, cukrów oraz białek a przeprowadzona kompleksowa ocena zarządzania rezerwami metabolicznymi podczas zimowania i roli jaką pełni oś jelita – ciało tłuszczowe – hemolimfa co pozwoliło stwierdzić, że w jelicie środkowym lipidy były zużywane głównie w okresie przedzimowym (wrzesień–październik); a w ciele tłuszczowym i hemolimfie uruchomione zostały zapasy lipidów i węglowodanów; w jelicie środkowym i końcowym mobilizacja węglowodanów zachodziła zarówno na początku, jak i na końcu okresu zimowania; aktywność enzymów (proteaz i amylaz) jelita środkowego zmieniała się istotnie w okresie zimowania: o ile aktywność proteazy jelita środkowego była stosunkowo niska na początku okresu zimowania (wrzesień), o tyle jej aktywność znacznie wzrosła w końcowej fazie zimowania, w okresie postdiapauzy (luty–marzec), z drugiej strony aktywność amylazy wykazywała wysoką aktywność w okresie spoczynku przed zimowaniem i podiapauzie, natomiast jej aktywność była niska w okresie głębokiej diapauzy (grudzień–styczeń); w miesiącach zimowych stężenie lipidów w ciele tłuszczowym i hemolimfie oraz wolnych węglowodanów w hemolimfie powoli spadało natomiast z drugiej strony stężenie glikogenu drastycznie spadło po listopadzie i utrzymywało się na bardzo niskim poziomie do lutego, a następnie wzrastało wraz ze wzrostem temperatury otoczenia; badania pokazały, że te dynamiczne strategie fizjologiczne przyjęte przez pszczołę murarkę pozwalają jej pomyślnie zimować;
- biorąc pod uwagę, że do czasu podjęcia wspólnych badań w literaturze nie odnotowano żadnych informacji odnośnie występowania u owadów hormonów peptydowych strukturą zbliżonych do adiponektyny i rezystyny (adipocytokin) kręgowców, przeprowadzone badania bazujące na specyficznych i czułych testach wykazały jednoznacznie, że w komórkach ciała tłuszczowego diapauzujących imago owadów, mogą być syntetyzowane peptydy o budowie podobnej do adipocytokin ssaków zaangażowane w regulację poziomu wolnych lipidów w hemolimfie;
- uwzględniając zmieniające się warunki klimatu, przeprowadzone badania wykazały, że natężenie promieniowania UV-B może mieć wpływ na rozwój murarki ogrodowej: wykazano,

że wzrost natężenia promieniowania UV-B wpływa niekorzystnie na masę ciała i zawartości tkanki tłuszczowej, powoduje liczne deformacje okolic głowy i skrzydeł oraz wyraźnie zwiększa śmiertelność

Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.

Współpraca naukowa z jednostką zagraniczną

Współpraca naukowa: od 2009 roku z Department of Hepatology and Gastroenterology & the Interdisciplinary Centre of Metabolism: Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Charité University Medicine Berlin Campus Virchow-Klinikum, Niemcy, prof. Mathias Strowski

Staż naukowy w ośrodku: 01-31 sierpień 2018 i 01-31 lipiec 2019

Forma współpracy: współpraca naukowa miała na celu przygotowanie oraz prowadzenie wspólnych projektów badawczych i doświadczeń, które zaowocowały publikacjami naukowymi. Badania były prowadzone w obszarze regulacji neuroendokrynnego funkcjonowania komórek osi adipoinsularnej a także badań dotyczących problematyki cukrzycy i otyłości.

Efekty współpracy:

1. Kaczmarek P, Malendowicz LK, Fabis M, Ziolkowska A, Pruszyńska-Oszmałek E, Sassek M, Wojciechowicz T, Szczepankiewicz D, Andralojc K, Szkudelski T, Strowski MZ, Nowak KW. Does somatostatin confer insulinostatic effects of neuromedin U in the rat pancreas? *Pancreas* 2009, 38(2):208-212

2. Strowski MZ, Kaczmarek P, Mergler S, Wiedenmann B, Domin D, Szwejkowski P, Wojciechowicz T, Skrzypski M, Szczepankiewicz D, Szkudelski T, Rucinski M, Malendowicz LK, Nowak KW. Insulinostatic activity of cerebellin - evidence from in vivo and in vitro studies in rats. *Regulatory Peptides* 2009, 157(1-3):19-24

3. Skrzypski M, Pruszyńska-Oszmałek E, Ruciński M, Szczepankiewicz D, Sassek M, Wojciechowicz T, Kaczmarek P, Kołodziejczyk PA, Strowski MZ, Malendowicz LK,

Nowak KW. Neuropeptide B and W regulate leptin and resistin secretion, and stimulate lipolysis in isolated rat adipocytes. *Regulatory Peptides* 2012, 176(1-3):51-56

4. Skrzypski M, Kaczmarek P, Le TT, Wojciechowicz T, Pruszyńska-Oszmałek E, Szczepankiewicz D, Sassek M, Arafat A, Wiedenmann B, Nowak KW, Strowski MZ. Załącznik 3 – Autoreferat | dr inż. Tatiana Wojciechowicz, 42, Effects of orexin A on proliferation, survival, apoptosis and differentiation of 3T3-L1 preadipocytes into mature adipocytes. *FEBS Letters* 2012, 586(23): 4157-4164

5. Pruszyńska-Oszmałek E, Szczepankiewicz D, Hertig I, Skrzypski M, Sassek M, Kaczmarek P, Kołodziejski PA, Maćkowiak P, Nowak KW, Strowski MZ, Wojciechowicz T. Obestatin inhibits lipogenesis and glucose uptake in isolated primary rat adipocytes. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents* 2013, 27(1):23-33
6. Arafat AM, Kaczmarek P, Skrzypski M, Pruszyńska-Oszmałek E, Kołodziejski P, Szczepankiewicz D, Sassek M, Wojciechowicz T, Wiedenmann B, Pfeiffer AF, Nowak KW, Strowski MZ. Glucagon increases circulating fibroblast growth factor 21 independently of endogenous insulin levels: a novel mechanism of glucagon-stimulated lipolysis? *Diabetologia* 2013, 56(3):588-97
7. Skrzypski M, Sassek M, Abdelmessih S, Mergler S, Grötzinger C, Metzke D, Wojciechowicz T, Nowak KW, Strowski MZ. Capsaicin induces cytotoxicity in pancreatic neuroendocrine tumor cells via mitochondrial action. *Cellular Signalling*, 2014, 26(1):41-48
8. Skrzypski M, Khajavi N, Mergler S, Szczepankiewicz D, Kołodziejski PA, Metzke D, Wojciechowicz T, Billert M, Nowak KW, Strowski MZ. TRPV6 channel modulates proliferation of insulin secreting INS-1E beta cell line. *Biochimica et Biophysica Acta Molecular Cell Research* 2015, 1853(12):3202-10
9. Wojciechowicz T, Skrzypski M, Kołodziejski PA, Szczepankiewicz D, Pruszyńska-Oszmałek E, Kaczmarek P, Strowski MZ, Nowak KW. Obestatin stimulates differentiation and regulates lipolysis and leptin secretion in rat preadipocytes. *Molecular Medicine Reports* 2015, 12(6): 8169-75
10. Wojciechowicz T, Skrzypski M, Szczepankiewicz D, Hertig I, Kołodziejski PA, Billert M, Strowski MZ, Nowak KW. Orexins A and B stimulate proliferation and differentiation of porcine preadipocytes. *Experimental Biology and Medicine* 2016, 241(16):1786-1795
11. Skrzypski M, Khajavi N, Mergler S, Billert M, Szczepankiewicz D, Wojciechowicz T, Nowak KW, Strowski MZ. Orexin A modulates INS-1E cell proliferation and insulin secretion via extracellular signal-regulated kinase and transient receptor potential channels. *Journal of Physiology and Pharmacology* 2016, 67(5):643-652
12. Billert M, Skrzypski M, Sassek M, Szczepankiewicz D, Wojciechowicz T, Mergler S, Strowski MZ, Nowak KW. TRPV4 regulates insulin mRNA expression and INS-1E cell ERK1/2 and NO-dependent mechanisms. *Cellular Signalling* 2017, 35:242-249
13. Kaczmarek P, Skrzypski M, Pruszyńska-Oszmałek E, Sassek M, Kołodziejski PA, Billert M, Szczepankiewicz D, Wojciechowicz T, Maechler P, Nowak KW, Strowski MZ. Chronic orexin-A (hypocretin-1) treatment of type 2 diabetic rats improves glucose control and beta-cell functions. *Journal of Physiology and Pharmacology* 2017, 68(5):669-681
14. Billert M, Wojciechowicz T, Jasaszwili M, Szczepankiewicz D, Waśko J, Kaźmierczak S, Strowski MZ, Nowak KW, Skrzypski M. Phoenixin-14 stimulates differentiation of 3T3-L1

preadipocytes via cAMP/Epac-dependent mechanism. *Biochimica et Biophysica Acta Molecular and Cell Biology of Lipids* 2018, 1863(12):1449-1457

15. Kołodziejski PA, Pruszyńska-Oszmałek E, Micker M, Skrzypski M, Wojciechowicz T, Szwarckopf P, Skiersz-Szewczyk K, Nowak KW, Strowski MZ. Spexin: A novel regulator of adipogenesis and fat tissue metabolism. *Biochimica et Biophysica Acta Molecular and Cell Biology of Lipids* 2018, 1863(10):1228-1236

16. Billert M, Sassek M, Wojciechowicz T, Jasaszwilli M, Strowski MZ, Nowak KW, Skrzypski M. Neuropeptide B stimulates insulin secretion and expression but not proliferation in rat insulin-producing INS-1E cells. *Mol Med Rep.* 2019 Aug;20(2):2030-2038. doi: 10.3892/mmr.2019.10415. Epub 2019 Jun 24

17. Jasaszwilli M, Wojciechowicz T, Billert M, Strowski MZ, Nowak KW, Skrzypski M. Effects of adropin on proliferation and differentiation of 3T3-L1 cells and rat primary preadipocytes. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2019 Oct 1;496:110532

18. Billert M, Sassek M, Wojciechowicz T, Jasaszwilli M, Strowski MZ, Nowak KW, Skrzypski M. Neuropeptide B stimulates insulin secretion and expression but not proliferation in rat insulin-producing INS-1E cells. *Molecular Medicine Reports* 2019 ;2030-2038

19. Jasaszwilli M, Wojciechowicz T, Strowski MZ, Nowak KW, Skrzypski M. Adropin stimulates proliferation but suppresses differentiation in rat primary brown preadipocytes. *Archives of Biochemistry and Biophysics.* 2020 Aug 13;692:108536. doi: 10.1016/j.abb.2020.108536

20. Wojciechowicz T, Billert M, Dhandapani P, Szczepankiewicz D, Wasielewski O, Strowski MZ, Nowak KW, Skrzypski M. Neuropeptide B promotes proliferation and differentiation of rat brown primary preadipocytes. *FEBS Open Bio.* 2021, Apr;11(4):1153-1164

21. Kołodziejski PA, Pruszyńska-Oszmałek E, Wojciechowicz T, Sassek M, Leciejewska N, Jasaszwilli M, Billert M, Małek E, Szczepankiewicz D, Misiewicz-Mielnik M, Hertig I, Nogowski L, Nowak KW, Strowski MZ, Skrzypski M. The Role of Peptide Hormones Discovered in the 21st Century in the Regulation of Adipose Tissue Functions. *Genes (Basel).* 2021 May 17;12(5):756

22. Jasaszwilli M, Pruszyńska-Oszmałek E, Wojciechowicz T, Strowski MZ, Nowak KW, Skrzypski M. Adropin Slightly Modulates Lipolysis, Lipogenesis and Expression of Adipokines but Not Glucose Uptake in Rodent Adipocytes. *Genes (Basel).* 2021 Jun 13;12(6):914

23. Wojciechowicz T, Billert M, Jasaszwilli M, Strowski MZ, Nowak KW, Skrzypski M., The Role of Neuropeptide B and Its Receptors in Controlling Appetite, Metabolism, and Energy Homeostasis. *Int J Mol Sci.* 2021 Jun 21;22(12):6632

24. Jasaszwilli M, Wojciechowicz T, Strowski MZ, Nowak KW, Skrzypski M. The effects of neuronostatin on proliferation and differentiation of rat primary preadipocytes and 3T3-L1 cells *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2021 Nov;1866(11):159018
25. Skrzypski M, Kołodziejki PA, Pruszyńska-Oszmałek E, Wojciechowicz T, Janicka P, Krą-
żek M, Małek E, Strowski MZ, Nowak KW. Daily Treatment of Mice with Type 2, Diabetes
with Adropin for Four Weeks Improves Glucolipid Profile, Reduces Hepatic Lipid Content
and Restores Elevated Hepatic Enzymes in Serum. *Int J Mol Sci*. 2022, Aug 29;23(17):9807
26. Wojciechowicz T, Szczepankiewicz D, Strowski MZ, Nowak KW, Skrzypski M., Neuro-
peptide B promotes differentiation of rodent white preadipocytes into mature adipocytes.
Mol Cell Endocrinol. 2023 Feb 15;562:111850
27. Wojciechowicz T, Kołodziejki PA, Billert M, Strowski MZ, Nowak KW, Skrzypski M. The
Effects of Neuropeptide B on Proliferation and Differentiation of Porcine White Preadipo-
cytes into Mature Adipocytes. *Int J Mol Sci*. 2023 Mar 23;24(7):6096

Współpraca z jednostką krajową

Współpraca naukowa: Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Wydział Lekarski, Katedra Biochemii i Chemii, Zakład Biochemii, prof. dr hab. n. med. Jakub Fichna

Forma współpracy: udział w doświadczeniu realizowanym w ramach grantu NCN UMO2016/21/N/NZ5/01932 (PRELUDIUM 11 „Modulacja białka wiążącego kwasy tłuszczowe 4 oraz zmiana zawartości kwasów tłuszczowych w diecie a potencjalna strategia terapeutyczna w leczeniu zespołu jelita nadwrażliwego”), który polegał na pobraniu tkanki tłuszczowej od myszy bytujących na paszy wzbogaconej w dodatek 7% (wagowo) oleju kokosowego, bogatego w średniołańcuchowe FA (MCFA) (COCO) lub 7% oleju z wiesiołka, bogatego w długołańcuchowe FA (LCFA) (EPO) (w każdej grupie połowa myszy otrzymała inhibitor FABP4, BMS309403) w 60-cio dniowym doświadczeniu in vivo. Z pobranej tkanki tłuszczowej wyizolowano preadipocyty i w prowadzonej hodowli komórkowej zostały przeprowadzone analizy: aktywności proliferacyjnej komórek oraz ekspresji mRNA FABP4 w trakcie adipogenezy.

Efekty współpracy:

1. Mosińska P, Szczepaniak A, Wojciechowicz T, Skrzypski M, Nowak K, Fichna J., Chain length of dietary fatty acids determines gastrointestinal motility and visceromotor function in mice in a fatty acid binding protein 4-dependent manner. *European Journal of Nutrition* 2020 Sep, 59(6); 2481–2496

Współpraca naukowa w obrębie Uniwersytetu Przyrodniczego

Współpraca naukowa: Wydział Leśny i Technologii Drewna, Katedra Chemii, dr Kinga Szentner

Forma współpracy: udział w projekcie badawczym NCN 2014/13/B/NZ9/02442 dotyczącym aktywności celulolitycznej ekstraktów z układu pokarmowego owadów pt.: "Enzymatyczna hydroliza celulozy - poszukiwanie nowych kompleksów celulaz". W badaniach prowadzonych w ramach współpracy po raz pierwszy zastosowano ekstrakty z drewnojada *Zophobas morio* w aspekcie hydrolizy celulozy. W badaniu wykazano, że celuloza mikrokryształiczna z mniejszymi rozmiarami cząstek była bardziej podatna na obróbkę enzymatyczną. Ponadto badanie aktywności celulazy wykazało inny profil stosowanego enzymu podczas poszczególnych stadii rozwojowych *Z. morio*. Ekstrakty z jelita środkowego uzyskane. Analiza hydrolizy celulozy potwierdza, że wydajność reakcja ta zależy również od budowy materiałów celulozowych i warunków wewnętrznych reakcji enzymatycznej. W badaniach wykazano, że aktywność celulolityczna ekstraktów z jelita środkowego *Z. morio* z dorosłych owadów jest bardziej skuteczna w rozkładzie celulozy mikrokryształicznej niż ekstrakty z larw oraz wykazano, że te owady mogą być cennym źródłem celulaz.

Efekt współpracy:

1. Szentner K, Waśkiewicz A, Kaźmierczak S, Wojciechowicz T, Goliński P, Lewandowska E, Wasielewski O. Enzymatic hydrolysis of cellulose using extracts from insects. *Carbohydrates Research*. 2019 Nov 1;485:107811

Współpraca naukowa: Wydział Medycyny Weterynaryjnej i Nauk o Zwierzętach, Katedra Zoologii, dr hab. Oskar Wasielewski

Forma współpracy: udział w prowadzeniu badań dotyczących fizjologicznych i biochemicznych aspektów zimowania, diapauzy oraz potencjalnego wpływu zmian klimatu na rozwój murarki ogrodowej *Osmia bicornis*.

Efekty współpracy:

1. Wasielewski O, Giejdasz K, Wojciechowicz T, Skrzypski M. Ovary growth and protein levels in ovary and fat body during adult-wintering period in the red mason bee, *Osmia rufa*. *Adipologie* 2011, 42(6):749-758
2. Wasielewski O, Wojciechowicz T, Giejdasz K, Krishnan N. Influence of methoprene and temperature on diapause termination in adult females of the over-wintering solitary bee, *Osmia rufa* L. *Journal of Insect Physiology* 2011, 57(12):1682-8
3. Wasielewski O, Wojciechowicz T, Giejdasz K, Krishnan N. Overwintering strategies in the red mason solitary bee—physiological correlates of midgut metabolic activity and turnover of nutrient reserves in females of *Osmia bicornis*. *Apidologie* 2013, 44(6):642-656,
4. Wasielewski O, Szczepankiewicz D, Giejdasz K, Wojciechowicz T, Bednarova A, Krishnan N. The potential role of adiponectin- and resistin-like peptides in the regulation of lipid levels in the hemolymph of over-wintering adult females of *Osmia bicornis*. *Apidologie* 2014, 45(4):491-503

5. Wasielewski O., Wojciechowicz T., Giejdasz K., Krishnan N. Enhanced UV-B radiation during pupal stage reduce body mass and fat content, while increasing deformities, mortality and cell death in female adults of solitary bee *Osmia bicornis*. *Insect Science* 2015, 22(4):512-20

Współpraca naukowa: Wydział Nauk o Żywności i Żywieniu, Katedra Biochemii i Analizy Żywności, dr inż. Jarosław Czubiński

Forma współpracy: udział w prowadzeniu badań dotyczących wpływu pochodzącego z nasion łubinu izolowanego białka γ -konglutyny na adipogenezę komórek modelowych WAT linii 3T3-L1.

Efekty współpracy:

1. Wojciechowicz T., Czubiński J., Billert M., Płóciennik A., Nowak KW., Skrzypski M., Suppressive effects of γ -conglutin on differentiation of 3T3-L1 preadipocytes. *International Journal of Food Science and Technology* 2018, 53(11):2624-2630

Otoczenie gospodarcze

Współpraca naukowa: Współpraca z Centrum Badań DNA w Poznaniu

Forma współpracy: Wykonanie badań mających na celu określenie czasu usunięcia pozostałości patogenów przenoszonych przez kleszcze z surowicy krwi myszy.

Efekt współpracy: Projekt pt.: „Opracowanie i wdrożenie panelu testów diagnostycznych w kierunku identyfikacji patogenów przenoszonych przez kleszcze” (nr POIG.04.01.00-30-052/09-00). W ramach badań naukowych było wykonanie doświadczeń na zwierzętach laboratoryjnych (myszy szczep BALB/c) w ramach działania POIG 1.4-4.1 nr POIG.04.01.00-30-052/09-00E); 2011.

Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę.

Osiągnięcia dydaktyczne

Prowadzone zajęcia

Przez cały okres zatrudnienia w Katedrze Fizjologii, Biochemii i Biostruktury Zwierząt (dawniej Katedra Fizjologii i Biochemii Zwierząt), jako nauczyciel akademicki zatrudniony na stanowisku w grupie pracowników naukowo-dydaktycznych, prowadziła i prowadzi nauczanie przedmiotów dla studentów studiów stacjonarnych i niestacjonarnych oraz szkoły doktorskiej w języku polskim i angielskim.

Kandydatka opracowała program prowadzenia szeregu zajęć min. z Biologii, Hodowli in vitro

Promotor prac dyplomowych

- Promotor pomocniczy przewodu doktorskiego w toku: mgr inż. Sandra Kaźmierczak; otwarty przewód doktorski w 2019 r. na Wydziale Medycyny Weterynaryjnej i Nauk o Zwierzętach, UPP; tytuł rozprawy: „Charakterystyka enzymów celulolitycznych u wybranych gatunków chrząszczy”.
- Promotor 3 prac licencjackich: 12 prac magisterskich:

Komisje egzaminacyjne:

- Egzaminator na egzaminie dyplomowym licencjackim dla studentów III roku Biologii specjalność Biologia stosowana (2018, 2019, 2020, 2020, 2021)
- Egzaminator na egzaminach dyplomowych magisterskich

Działalność organizacyjna

a) Udział w zapewnianiu i doskonaleniu jakości kształcenia Uczelni

Członek Kierunkowego Zespołu ds. jakości kształcenia dla kierunku Biologia 2016-2019, Interesariusz Wewnętrzny w Kierunkowym Zespole ds. jakości kształcenia, Członek Komisji Dyscypliny Nauki Biologiczne w Szkole Doktorskiej UPP (od 2019 – 2020)

b) Działalność na rzecz Uczelni:

- członek wielu komisji uczelnianych oraz wieloletni członek oraz Rady Wydziału,
- organizator i współorganizator konferencji i sympozjów o charakterze regionalnym i krajowym.

c) Osiągnięcia popularyzujące naukę:

- prowadziła wykłady otwarte o charakterze popularnonaukowym,
- współautorstwo popularnonaukowej publikacji „Biologiczna rola neuronostatyny, hormonu kodowanego przez gen somatostatyny” Krążek M., Ligęza A., Wojciechowicz T., Skrzypski M, Postępy biochemii, 2023 https://doi.org/10.18388/pb.2021_476

Kandydatka była Kierownikiem i wykonawcą projektów badawczych

- NCN OPUS 2016/21/B/NZ9/00943 „Rola neuropeptydu B w regulacji funkcji preadipocytów szczura i świni” (2017-2020),
- N N303 319337 projekt finansowany przez Komitet Badań Naukowych: „Rola obestatyny w regulacji metabolizmu adipocytów białej tkanki tłuszczowej szczura” (2009-2013),

Wykonawca i udział w realizacji projektów:

- NCN OPUS 2022/45/B/NZ5/03453 „Wpływ feniksyny na białe i brunatne adipocyty oraz metabolizm i tkankę tłuszczową w otyłości” (2023-2026),

kierownik projektu: prof. UPP, dr hab. Marek Skrzypski

- NCN SONATA 2016/23/D/NZ4/03557 „Rola adropiny w regulacji funkcji adipocytów oraz komórek alfa i beta wysp trzustkowych” (2017-2020),

kierownik projektu: prof. UPP, dr hab. Marek Skrzypski

- NCN OPUS 2014/13/B/NZ9/02442 „Enzymatyczna hydroliza celulozy – poszukiwanie nowych kompleksów celulaz” (2015-2018),

kierownik projektu: dr Kinga Szentner

- Iuventus Plus IP2014 042273 „Rola receptora waniloidowego TRPV₄ w regulacji wybranych funkcji komórek beta wysp trzustki” (2015-2017),

kierownik projektu: dr Marek Skrzypski

- NCN PRELUDIUM 2011/03/N/NZ4/02965 „Rola 1 i 2 typu receptora oreksyn (OXR₁, OXR₂) w regulacji funkcji komórek alfa i beta trzustki” (2012-2015),

kierownik projektu: dr Marek Skrzypski

- N N311 508339 - „Rola oreksyn w hormonalnej regulacji metabolizmu energetycznego przez oś adipoinsularną świni” (2010-2013),

kierownik projektu: prof. dr hab. Krzysztof W. Nowak

- N N401 062435 „Wpływ Neuromedyny U (NmU) na funkcję endokrynną i metabolizm węglowodanowo - lipidowy tkanki tłuszczowej szczura” (2008–2010),

kierownik projektu: dr Przemysław Kaczmarek

- N N 311 298935 – „Hormonalna regulacja diapauzy u murarki ogrodowej *Osmia rufa* L. (Apoidea: Megachilidae)” (2009-2010),

kierownik projektu: dr hab. Oskar Wasielewski

- 2 Po6D 028 30 – „Rola greliny w endokrynnych i parakrynnych mechanizmach kontroli sekrecji insuliny” (2006-2008), grant własny,

kierownik projektu: prof. dr hab. Krzysztof W. Nowak

- 2 Po6T 038 30 – „Opracowanie metody syntezy nowych związków kompleksowych chromu(III) oraz ocena aktywności biologicznej i możliwości ich wykorzystania do suplementacji diety i/lub wspomagania leczenia insulinooporności” (2006-2008),

kierownik projektu: dr hab. Zbigniew Krejpcio

- 2 Po6D 050 28 – „Potencjalna rola greliny w regulacji funkcji endokrynej pęcherzyka jajnikowego świni *in vitro*” (2005-2006), grant promotorski
- 6 Po6D 039-20 – Oreksyny jako modulatory funkcji endokrynej trzustki i osi adipoinsulinarnej. (2001-2003),

kierownik projektu: prof. dr hab. Krzysztof W. Nowak

- PBZ-KBN-084/Po6/2002/3.3 – „Rola hormonów osi adipoinsularnej w ciąży” (2003-2005), grant zamawiany
- PBZ-KBN-084/Po6/2002/3.1 – „Ekspresja receptora leptyny (Ob-Rb) i udział tego hormonu w regulacji funkcji endokrynej jajnika świni”. (2003-2005), grant zamawiany
- PBZ-KBN-113/Po6/2004/10 – „Postnatalna ekspresja genów zaangażowanych w metabolizm lipidowy komórki mięśniowej i jej związek z cechami mięsa świń”(2005-2008), grant zamawiany

Nagrody

Wielokrotnie nagradzana nagrodami zespołowymi Rektora macierzystej uczelni

Podsumowanie ocenianego cyklu prac

Przedstawiony cykl prac jest oryginalnym, nowatorskim opracowaniem, mającym istotną wartość naukową i poznawczą potencjalnie przydatną w praktyce. Habilitantka wykazała się umiejętnością współpracy z innymi badaczami, stawiania śmiałych tez naukowych i krytycznego ich weryfikowania. Na podkreślenie zasługuje fakt opublikowania prac Kandydatki w renomowanych, recenzowanych czasopismach naukowych z listy filadelfijskiej, a wysoki mimo niedawnego opublikowania indeks Hirscha, jak i liczba cytowań prac Kandydatki podkreślają ich wysoką naukową wartość.

Podsumowanie oceny dorobku

Dorobek naukowy dr Tatiany Wojciechowicz jest znaczący, znany w kraju i zagranicą i stawia Kandydatkę wśród ekspertów w dziedzinie swoich zainteresowań naukowych. Kandydatka jest wybitnym naukowcem, nauczycielem akademickim i organizatorem. Wysoki poziom merytoryczny prac Kandydatki, na co dowodem są publikacje w czasopismach o wysokim współczynniku oddziaływania (IF), wskazują, że posiada kwalifikacje do samodzielnej

pracy naukowo-badawczej. Zestawiając moją pozytywną recenzję na temat dorobku naukowego, działalności zawodowej oraz rozprawy habilitacyjnej wnoszę do Rady Doskonałości Naukowej oraz Wysockiej Rady Wydziału Medycyny Weterynaryjnej i Nauk o Zwierzętach w Poznaniu o uznanie powyżej ocenianych kryteriów za odpowiadające w pełni stawianym wymaganiom zgodnie z warunkami określonymi w ustawie o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki w przewodzie habilitacyjnym i dopuszczenie dr inż. Tatiany Wojciechowicz do dalszych etapów procedowania przewodu.

Z poważaniem

Prof. dr hab. n.med. Artur Mazur