

Warszawa, dn. 09 stycznia 2020 r.

Dr hab.n.med. Andrzej Rutkowski  
prof. Instytutu  
Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie  
Państwowy Instytut Badawczy  
ul. W.K. Roentgena 5  
02-781 Warszawa

20-01-2020  
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE  
przewodniczący  
prof. dr hab. Grzegorz Mazur

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu BIURO RADY DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE	
wpl. dnia	14-01-2020
L. dz. RN-BM/	98/2020

**OCENA OSIĄGNIĘĆ NAUKOWYCH DR N.MED. MAŁGORZATY MATUSIEWICZ  
ORAZ OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO ZATYTUŁOWANEGO:**

**„Rola i potencjał diagnostyczny wybranych wskaźników biochemicznych w  
chorobach zapalnych i nowotworowych przewodu pokarmowego.”**

**W POSTĘPOWANIU O NADANIE STOPNIA DOKTORA HABILITOWANEGO**

Doktor Małgorzata Matusiewicz ukończyła studia na Wydziale Nauk Przyrodniczych na Uniwersytecie Wrocławskim w 1987 roku, uzyskując tytuł magistra biologii ze specjalnością: biologia molekularna. Po zakończeniu studiów podjęła pracę w Katedrze i Zakładzie Biochemii Akademii Medycznej we Wrocławiu. W 1991 rozpoczęła studia doktoranckie w Stanach Zjednoczonych – The Ohio State University, Columbus, Ohio, gdzie w roku 1994 uzyskała tytuł doktora na podstawie rozprawy zatytułowanej: „Using Biochemical Indicators to Determinate the Recommended Dietary Allowance (RDA) and Body Ascrobate Compartmentalization for Juvenile Rainbow Trout.” Uzyskany doktorat nostryfikowała w 2014 roku na Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu, uzyskując stopień doktora w dziedzinie nauk medycznych w dyscyplinie: biologia medyczna, specjalność: biochemia.

Od powrotu do kraju ze studiów doktoranckich (1994 rok), doktor Małgorzata Matusiewicz jest pracownikiem Akademii Medycznej we Wrocławiu (obecnie Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu), piastując aktualnie stanowisko starszego wykładowcy.

**Osiągnięcia naukowo-badawcze:**

Głównym obszarem prac naukowo badawczych doktor Małgorzaty Matusiewicz po uzyskaniu stopnia doktora były badania dotyczące zaangażowania wybranych układów enzymatycznych w przebudowę macierzy zewnątrzkomórkowej, które w efekcie doprowadziły do zogniskowania jej zainteresowań nad rolą czynników angiogennych i cytokin w chorobach zapalnych i nowotworowych przewodu pokarmowego. Śledząc poszczególne etapy prac badawczych doktor Małgorzaty

Matusiewicz, zauważa się ich spójność w dążeniu do dokładnego określenia roli badanych czynników w odniesieniu do zapalnych schorzeń jelita i chorób współwystępujących, z jednoczesnym wykazaniem ich użyteczności klinicznej. Przykładem może być przedstawienie w kolejnych pracach wykonanych z udziałem doktor Matusiewicz korelacji występującej pomiędzy kacheksją nowotworową, a podwyższonym poziomem białek ostrej fazy zapalenia (interleukiny 6 i 8) oraz czynników angiogennych (midkiny i VEGF-A, VEGF-C), u chorych na nowotwory przełyku i żołądka. Wyniki tych prac legły u podstawy dalszych badań, których efektem było wykazanie, iż VEGF-C jest lepszym markerem raka przełyku, niż rutynowo stosowane wskaźniki, takie jak CEA, CA19-9, SCC. Z kolei badania nad związkiem midkiny z parametrami zapalnymi i angiogennymi wykazały, iż może być ona markerem niespecyficznych chorób zapalnych jelita grubego, takich jak wrzodziejące zapalenie jelita grubego lub choroba Leśniowskiego-Crohna. Poza tym istotną rolę w jej dorobku naukowo-badawczym odgrywają badania wchodzące w skład opisanego poniżej osiągnięcia naukowego.

Doktor Małgorzata Matusiewicz jest współautorem dwóch zgłoszeń patentowych. Była wykonawcą trzech wielośrodkowych projektów badawczych, w tym dwóch o zasięgu międzynarodowym. Ponadto była kierownikiem 9 i współwykonawcą 8 projektów grantowych w ramach badań własnych i statutowych Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Jej działalność naukowa została uhonorowana licznymi nagrodami i wyróżnieniami przyznanymi przez krajowe i zagraniczne jednostki naukowo-badawcze. Wśród nich wymienić należy:

- Certificate of Recognition (1994). School of Natural Resources. The Ohio State University.
- Nagroda indywidualna I stopnia JM Rektora Akademii Medycznej we Wrocławiu (2009) za osiągnięcia naukowe dotyczące opracowania metody oznaczania arylsulfatazy i ocenę jej przydatności w diagnostyce polipów i nowotworów okrężnicy
- Nagroda indywidualna I stopnia JM Rektora Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu (2018) za ważne i twórcze osiągnięcia w pracy naukowej za publikacje umieszczone w bazie Journal Citation Reports (JCR)

Łączny dorobek naukowy doktor Małgorzaty Matusiewicz obejmuje 36 oryginalnych, pełno-tekstowych prac naukowych (z czego 27 opublikowanych w czasopiśmie posiadających współczynnik oddziaływania – „IF”); 9 prac poglądowych; 1 rozdział w książce, 13 skryptów dla studentów, w tym 5 anglojęzycznych. Trzydzieści trzy pełno-tekstowych prac oryginalnych zostało opublikowanych w krajowych i zagranicznych czasopiśmie po uzyskaniu przez Kandydatkę stopnia doktora. Ponadto doktor Małgorzata Matusiewicz jest autorem i współautorem w sumie 73 abstraktów konferencyjnych, w tym 35 prezentowanych na międzynarodowych konferencjach naukowych i 2 na konferencjach tematycznych.

Sumaryczny wskaźnik oddziaływania (IF - impact factor) publikacji naukowych wynosi 60,293

Łączna wartość punktacji KBN/MNiSW : 675

Liczba cytowań publikacji (bez autocytowań) według bazy Web of Science (WoS): 501,  
a wg Scopus: 561

Indeks Hirscha według bazy Web of Science (WoS): 15; wg Scopus: 16

### **Osiągnięcia dydaktyczne i popularyzatorskie**

Doktor Małgorzata Matusiewicz jest koordynatorem nauczania przedmiotu Biochemia na Wydziale Lekarskim i Lekarsko-Stomatologicznym English Division na Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu. Funkcję tą pełni nieprzerwanie od 2003 roku. Była opiekunem studenckiego biochemicznego koła naukowego; promotorem jednej pracy magisterskiej i recenzentem dwóch prac magisterskich i jednej licencjackiej. Była recenzentem 30 manuskryptów przesyłanych do krajowych i zagranicznych czasopism naukowych, między innymi takich jak: Współczesna Onkologia, British Journal of Cancer, BMC Cancer, World Journal of Gastroenterology, Clinical Biochemistry. Ponadto, doktor Małgorzata Matusiewicz jest współautorem skryptów dla studentów, w tym 5 anglojęzycznych. Na szczególną uwagę zasługuje działalność doktor Małgorzaty Matusiewicz w obszarze dydaktycznym na arenie międzynarodowej. W 1992 roku prowadziła zajęcia dla studentów The Ohio State University, OH, USA, w charakterze Graduate Teaching Assistant. W latach 1999-2001 była wykładowcą na zajęciach prowadzonych w ramach programu Erasmus na Uniwersytetach w Padwie i w Perudzii we Włoszech.

Za wymienione powyżej osiągnięcia dydaktyczne i popularyzatorskie doktor Małgorzaty Matusiewicz została uhonorowana międzynarodowymi i krajowymi nagrodami i wyróżnieniami, min.:

- Raymond C. Osborn Memorial Summer Fellowship (USA), dla Teaching Graduate Associate (1993)
- Nagroda indywidualna I stopnia JM rektora Akademii Medycznej we Wrocławiu, za ważne osiągnięcia w pracy dydaktyczno-organizacyjnej (2011)

### **Ocena osiągnięcia naukowego:**

***„Rola i potencjał diagnostyczny wybranych wskaźników biochemicznych w chorobach zapalnych i nowotworowych przewodu pokarmowego.”***

W skład osiągnięcia naukowego wchodzi cykl 6 publikacji, w których doktor Małgorzata Matusiewicz jest pierwszym bądź ostatnim autorem. Wszystkie prace wchodzące w skład osiągnięcia naukowego zostały opublikowane w recenzowanych pismach medycznych w latach 2007-2017. Ich sumaryczny wskaźnik oddziaływania (IF) wynosi 11,231, sumaryczna punktacja MNiSW – 147 pkt.

Obszarem badań prowadzonych przez doktor Małgorzatę Matusiewicz była patogeneza nieswoistych zapaleń jelita oraz nowotworów mogących powstawać na

tym tle. Głównym celem przedstawianego przez Kandydatkę osiągnięcia naukowego było określenie roli wybranych układów enzymatycznych oraz cytokin w patogenezie nieswoistych zapaleń jelita i chorób nowotworowych mogących rozwijać się w skutek przewlekłego procesu zapalnego. Ważnym zagadnieniem badawczym była próba określenia przydatności badanych czynników w diagnostyce różnicowej najczęściej spotykanych nieswoistych chorób zapalnych jelita, takich jak wrzodziejące zapalenie jelita grubego i choroba Leśniowskiego-Crohn'a.

Należy zauważyć, że zarówno sam dobór obszaru badawczego, jak i postawione cele badawcze mają bardzo istotne znaczenie klinicznie. Nieswoiste choroby zapalne jelita grubego są od dawna identyfikowane jako czynniki ryzyka zachorowania na raka gruczołowego jelita. Znamiennym jest przy tym fakt, że zarówno w patogenezie procesu zapalnego, jak i nowotworowego, działają podobne czynniki (metalloproteiny, cytokiny, czynniki wzrostu, czynniki angiogenne). W przypadku chorób zapalnych jelita, białko C-reaktywne (CRP) pozostaje jedynym markerem biochemicznym o znaczeniu klinicznym. W tej sytuacji poszukiwanie nowych, bardziej swoistych i czułych wskaźników stanu zapalnego ma ważne znaczenie.

Badania doktor Małgorzaty Matusiewicz nad zastosowaniem płytko-pochodnego czynnika wzrostu (PDGF), jako markeru zapalnych chorób jelita wykazały, że stężenie tego markeru we krwi koreluje z kliniczną aktywnością choroby i obrazem zmian rejestrowanych w badaniach endoskopowych.

"Platelet-derived growth factor-BB reflects clinical, inflammatory and angiogenic disease activity and oxidative stress in inflammatory bowel disease"; Clin Biochem (2009).

PDGF wykazał silniejszą korelację z białkiem C-reaktywnym (CRP) w przypadku choroby Leśniowskiego-Crohn'a, niż we wrzodziejącym zapaleniu jelita. Była to ważna obserwacja, gdyż pozwalała na dalsze poszukiwania czynników pozwalających na wczesne zróżnicowanie obu tych chorób zapalnych. W pracy opublikowanej na łamach Dis Markers (2014):

"Matrix metalloproteinase-9: its interplay with angiogenic factors in inflammatory bowel diseases"

przeprowadzonej na grupie 176 pacjentów, w tym 149 chorych na nieswoiste choroby zapalne jelit (85 chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego; 64 z chorobą Leśniowskiego-Crohn'a) i 27 osobowej grupie kontrolnej, doktor Małgorzata Matusiewicz wykazała, że ocena stężeń metalloproteiny-9 (MMP-9) w surowicy może pomóc w różnicowaniu pomiędzy aktywną klinicznie postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, a aktywnym procesem choroby Leśniowskiego-Crohn'a.

W aspekcie różnicowania i oceny aktywności procesu zapalnego istotnych informacji dostarczają też wyniki badań nad cytokinami, takimi jak: IL-9, IL1 $\beta$ , IL6, IL13, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ ).

"Systemic interleukin-9 in inflammatory bowel disease: Association with mucosal healing in ulcerative colitis". World J Gastroenterol. (2017)

Doktor Małgorzata Matusiewicz wykazała, że wartość ogólnoustrojowego stężenia IL9 jest znacząco niższa u osób zdrowych, niż u pacjentów z chorobą zapalną jelit i to zarówno w fazie nieaktywnej, jak i aktywnej klinicznie ( $P < 0,0001$ ). Ponadto, IL-9 może znaleźć zastosowanie, jako negatywny marker procesu gojenia błony śluzowej ocenianego endoskopowo.

Kandydatka przetestowała również własną, oryginalną hipotezę badawczą, zakładającą iż oznaczenie transferryny (glikoproteiny odzwierciedlającej poziom żelaza w organizmie) współzależnej od zapalenia, niedożywienia, niedokrwistości i stresu oksydacyjnego, może lepiej niż inne znane indeksy oceny, odzwierciedlać stan aktywności chorób zapalnych jelita.

"Reduced Transferrin Levels in Active Inflammatory Bowel Disease". Biomed Res Int. (2017)

Transferrin i inne wskaźniki zapalenia, niedokrwistości, niedożywienia i stresu oksydacyjnego zostały oznaczone u 137 pacjentów z chorobami zapalnymi jelita (choroba Leśniowskiego-Crohna:  $n = 63$ ; wrzodziejące zapalenie jelita grubego:  $n = 74$ ) oraz u 97 pacjentów stanowiących grupę kontrolną. W przypadku chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego oznaczenie transferryny w sposób niezależny od oznaczeń CRP i IL-6 odzwierciedlało wynik wskaźnika Rachmilewicza, który używany jest do oceny aktywności klinicznej tego schorzenia.

Ważnego problemu dotyczyły również badania przeprowadzone przez doktor Małgorzatę Matusiewicz, które zmierzały do określenia przydatności oznaczeń aktywności sulfatazy, jako wskaźnika obecności i różnicowania zmian o typie gruczolaków i raków jelita grubego.

"Serum sulfatase activity is more elevated in colonic adenomas than cancers". Int J Colorectal Dis. (2008)

Kandydatka opracowując koncepcję badań nad tym zagadnieniem wykorzystwała obserwacje dotyczące roli sulfatazy w przebudowie macierzy zewnątrzkomórkowej i regulacji niektórych szlaków sygnałowych w złożonym procesie karcinogenezy. Rezultatem badania było stwierdzenie statystycznie wyższej aktywności sulfatazy w surowicy krwi u chorych z nowotworami okrężnicy, w porównaniu z grupą kontrolną. Ponadto zaobserwowano różnice w aktywności sulfatazy pomiędzy grupą chorych z obecnością polipów gruczolowych, w porównaniu z grupą chorych na raka gruczolowego, co wskazuje, że oznaczenie aktywności sulfatazy może być przydatnym narzędziem w diagnostyce różnicowej,

Kontynuując badania nad potencjalną wartością prognostyczną markeru PDGF, Kandydatka wykazała też jego znaczenie diagnostyczne w przypadku chorych na raka przełyku z przerzutami do węzłów chłonnych:

"Increase in serum platelet-derived growth factor (PDGF)-BB reflects lymph node involvement in esophageal cancer patients independently from platelet count."; Exp Oncol (2011).

Porównała przy tym potencjał diagnostyczny PDGF z innymi markerami, takimi jak: VEGF-A i VEGF-C. Ciekawą obserwacją przyniosło porównanie czułości detekcji przerzutów do węzłów chłonnych za pomocą badanego markeru PDGF, a tomografią komputerową, czyli standardowym badaniem obrazowym stosowanym do określenia zaawansowania choroby nowotworowej w przypadku raka przełyku. Kandydatka wykazała, że badany marker wykazuje większą czułość (84%), niż badanie obrazowe (51%).

Całokształt opisanego przez doktor Małgorzatę Matusiewicz osiągnięcia naukowego, stanowi spójną i logiczną całość. Kandydatka wyczerpująco nakreśliła obszar zagadnień związanych z etiopatogenezą nieswoistych chorób zapalnych jelita, a następnie prezentuje własne, oryginalne prace badawcze, które jak słusznie podkreśla, ogniskują się na poszukiwaniu miarodajnych, nieinwazyjnych i niskokosztowych wskaźników, pomocnych w wykrywaniu, różnicowaniu i monitorowaniu aktywności tych chorób oraz wyników ich leczenia.

Autoreferat (Załącznik 2 do Wniosku o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego) zawiera precyzyjnie określone cele pracy badawczej i jest bardzo dobrą monografią naukową. Metodologia każdej z publikacji wchodzącej w skład osiągnięcia naukowego jest nienaganna. Właściwie dobrane są metody i narzędzia statystyczne. Każdorazowe omówienie wyników stanowi krytyczną dyskusję w oparciu o aktualną i trafnie dobraną literaturę medyczną.

Podsumowując stwierdzam, że osiągnięcia naukowe, dydaktyczne i popularyzatorskie doktor Małgorzaty Matusiewicz oraz przedstawione do recenzji osiągnięcie naukowe zatytułowane: „*Rola i potencjał diagnostyczny wybranych wskaźników biochemicznych w chorobach zapalnych i nowotworowych przewodu pokarmowego*” spełnia kryteria ustawowe oraz kryteria określone w Rozporządzeniu Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 1 września 2011 roku.

Tym samym popieram wniosek skierowany do Centralnej Komisji ds. Stopni i Tytułów Naukowych w sprawie o nadanie doktor Małgorzacie Matusiewicz stopnia naukowego doktora habilitowanego nauk medycznych. W dyscyplinie biologia medyczna

Dr hab.n.med. Andrzej Rutkowski  
prof. Instytutu

