

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu BIURO RADY DYSZYPLINY NAUKI MEDYCZNE	
wpl. dnia	28-01-2020
L. dz. RN-DM	164/2020

VIDI

Szczecin 17.01.2020

Dr hab. n. med. Wojciech Marlicz
Klinika Gastroenterologii,
Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
RADA DYSZYPLINY NAUKI MEDYCZNE
przewodniczący
prof. dr hab. Grzegorz Mazur
04-02-2020

Ocena monograficznego cyklu publikacji pt. "Rola i potencjał diagnostyczny wybranych wskaźników biochemicznych w chorobach zapalnych i nowotworowych przewodu pokarmowego", dorobku naukowego, działalności organizacyjnej i dydaktycznej oraz popularyzującej naukę, Pani doktor nauk medycznych Małgorzaty Matusiewicz.

Informacja o Habilitantce

Pani dr n. med. Małgorzata Matusiewicz jest absolwentką Uniwersytetu Wrocławskiego, gdzie w 1987 roku ukończyła studia na Wydziale Nauk Przyrodniczych, o kierunku biologia, ze specjalnością biologia molekularna. Po studiach podjęła pracę na stanowisku stażysty, a następnie asystenta w Katedrze i Zakładzie Biochemii Akademii Medycznej we Wrocławiu. W latach 1991-94 przebywała na studiach doktoranckich w Ohio State University w Columbus, w Stanach Zjednoczonych oraz pracowała na stanowisku Graduate Research Associate i Graduate Teaching Associate. Swój pobyt w USA zakończyła obroną pracy doktorskiej, którą następnie w 2004 roku nostryfikowała w Polsce. Po powrocie do kraju wznowiła pracę na Akademii Medycznej we Wrocławiu na stanowiskach asystenta, adiunkta i starszego wykładowcy, kontynuując współpracę z zagranicznymi ośrodkami naukowymi w USA (Visiting Scholar, The Ohio State University) i Włoszech (Erasmus, Uniwersytet w Padwie i Perudzii). W latach 1994-2007 pracowała dla Fundacji Akademii Medycznej we Wrocławiu, prowadząc autorskie wykłady z chemii i biologii dla kandydatów na studia medyczne.

Osiągnięciem naukowym stanowiącym podstawę do wnioskowania o uzyskanie stopnia naukowego doktora habilitowanego, zgodnie z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz 595 ze zm.) jest cykl sześciu prac powiązanych tematycznie, opublikowanych

w recenzowanych i renomowanych czasopismach medycznych, o wspólnym tytule: „Rola i potencjał diagnostyczny wybranych wskaźników biochemicznych w chorobach zapalnych i nowotworowych przewodu pokarmowego”.

Ocena osiągnięcia naukowego

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

Prezentowany cykl prac obejmuje sześć prac opublikowanych w recenzowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym. We wszystkich pracach cyklu habilitantka jest pierwszym lub ostatnim (tzw. senior) autorem. Łączny IF (współczynnik wpływu) prac z cyklu wynosi 11.321 a suma punktów MNiSW 147. Opublikowane i omawiane w cyklu prace Pani dr Małgorzaty Matusiewicz stanowią istotny indywidualny wkład w naukę, dotyczący roli wybranych układów enzymatycznych oraz cytokin w patogenezie nieswoistych chorób zapalnych jelita oraz nowotworów przewodu pokarmowego.

W swoich badaniach, prowadzonych od ponad dekady, Pani dr Matusiewicz szczególną rolę zwróciła na badanie zależności pomiędzy czynnikami związanymi z angiogenezą i stresem oksydacyjnym a procesami gojenia błon śluzowych w odniesieniu do często obserwowanych w chorobach przewodu pokarmowego objawów – niedokrwistości oraz kacheksji. Ponadto Pani dr Matusiewicz podjęła się próby określenia roli i przydatności badanych czynników w diagnostyce omawianych chorób, co ma bardzo istotne znaczenie zwłaszcza w diagnostyce różnicowej, stale rosnących, nieswoistych chorób zapalnych jelit. Należy podkreślić, iż nadal brakuje wartościowych, nieinwazyjnych i tanich markerów, przy pomocy których można skutecznie różnicować oraz monitorować bardzo szerokie obecnie spektrum chorób, nie tylko zapalnych, ale także nowotworowych przewodu pokarmowego. Prowadzone przez Habilitantkę badania są zgodne z celami badawczymi ogłoszonymi przez Precision Medicine Initiative w 2016 roku.

Pierwsza publikacja cyklu pt.: „ Matrix metalloproteinase-9: its interplay with angiogenic factors in inflammatory bowel diseases” opublikowana w Dis. Markers (IF 1,562) w 2014 roku, została zacytowana 18 razy i dotyczy oceny stężeń metaloproteinaz macierzy w surowicy pacjentów z aktywnymi formami choroby Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem

jelita grubego. W pracy Pani dr Matusiewicz wykazała, że stężenia MMP-9 były znamienne wyższe u osób z aktywną chorobą w porównaniu do pacjentów w remisji. Poza tym uzyskane wyniki istotnie różniły się w grupach pacjentów w zależności od rodzaju choroby zapalnej jelit. Skuteczność diagnostyczna, w której oceniano czułość i specyficzność MMP-9 przewyższała skuteczność popularnego i chętnie stosowanego w praktyce klinicznej markera jakim jest białko CRP. W pracy Habilitantka przeprowadziła wnikliwą analizę porównując potencjał diagnostyczny metaloproteinaz macierzy z innymi wskaźnikami o właściwościach prozapalnych i proangiogennych, które mogłyby potencjalnie odgrywać rolę czynników prognostycznych. W pracy autorka wykazała także korelację pomiędzy MMP-9 a midkiną i PDGF-BB u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG), oraz pomiędzy MMP-9 a VEGF-A w grupie osób z chorobą Leśniowskiego-Crohna.

Kolejna publikacja z cyklu pt.: „Platelet-derived growth factor-BB reflects clinical, inflammatory and angiogenic disease activity and oxidative stress in inflammatory bowel disease (2009) Clin Biochem (IF 2,019), zacytowana 23 razy, dotyczy związku płytkopochodnych czynników wzrostu m.in. z cząsteczkami angiogennymi, biorącymi udział w patogenezie chorób zapalnych. Pani dr Matusiewicz w pracy podjęła się próby oceny czy pomiar PDGF-BB w surowicy, osoczu i płytkach krwi mógłby mieć znaczenie diagnostyczne u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit. Dr Matusiewicz w swojej pracy po raz pierwszy wykazała, iż stężenia PDGF-BB w surowicy i osoczu pacjentów z aktywną chorobą zapalną jelit znacznie przewyższają wartości stwierdzane u osób zdrowych. Podobne, aczkolwiek mniejsze różnice zaobserwowała pomiędzy pacjentami z aktywną chorobą zapalną a tymi w remisji. Dodatkowo u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna wskazała na pozytywną korelację PDGF-BB ze wskaźnikiem peroksydacji lipidów oraz markerem oksydacyjnego uszkodzenia białek. Habilitantka wzbogaciła swoją pracę o regresję wieloczynnikową, w celu odpowiedzi na pytanie, który z czynników korelujących z PDGF-BB był niezależnie związany z jego stężeniem. Autorka w swojej pracy wykazała, iż płytki krwi w dużym stopniu wpływały na poziom PDGF-BB we krwi.

Trzecia publikacja z cyklu pt: „ Increase in serum platelet-derived growth factor (PDGF-BB) reflects lymph node involvement in esophageal cancer patients independently from platelet count”, opublikowana w Exp Oncol w 2011 doczekała się 7 cytowań i dotyczyła roli PDGF-BB w nowotworach przełyku. Należy zaznaczyć, że w literaturze brakuje badań nad rolą tego

czynnika w patomechanizmie i monitorowaniu nowotworów przewodu pokarmowego, a w szczególności nowotworów przełyku. Habilitantka w swojej pracy, jako pierwsza odnotowała wzrost stężenia PDGF-B w surowicy pacjentów z chorobą nowotworową przełyku. Autorka wykazała, iż obserwowane różnice w stężeniach PDGF-BB miały związek z zaawansowaniem choroby nowotworowej oraz korelowały z innymi parametrami poddanymi analizie wieloczynnikowej. Ponadto w pracy Habilitantka wykazała: i) zależność pomiędzy stężeniem PDGF-BB a przerzutami do węzłów chłonnych, ii) podobną skuteczność diagnostyczną PDGF-BB w porównaniu do innych czynników, takich jak VEGF-A czy VEGF-C, iii) wyższą czułość diagnostyczną PDGF-BB w porównaniu do tomografii pozytronowej w detekcji przerzutów do węzłów chłonnych. Uzyskane wyniki mogą stanowić podstawę do wykorzystania PDGF-BB jako markera, pomocnego w podejmowaniu decyzji diagnostyczno-terapeutycznych u pacjentów z nowotworem przełyku, zwłaszcza tych u których są podejrzewane przerzuty do węzłów chłonnych.

W kolejnej publikacji w cyklu pt.: „Serum sulfatase activity is more elevated in colonic adenomas than cancers”, opublikowanej w 2008 roku w *Int. J. Colorectal Disease*, cytowanej 4 razy, Autorka oceniała aktywność sulfatazy w surowicy pacjentów z nowotworami łagodnymi i złośliwymi okrężnicy i wykazała podwyższoną aktywność tego enzymu w grupie pacjentów z licznymi gruczolakami. Dodatkowo Habilitantka wykazała, iż aktywność sulfatazy u pacjentów z nowotworami jelita grubego jest znacznie wyższa niż u pacjentów bez zmian nowotworowych w okrężnicy. Uzyskane wyniki pozwalają na nową interpretację i tłumaczenie patomechanizmów prowadzących do rozwoju zaawansowanych nowotworów jelita grubego. Na uwagę zasługuje fakt, że prowadzone badania w tym zakresie zakończone zostały uzyskaniem patentu dotyczącego nowych metod oznaczania aktywności arylsulfatazy w surowicy krwi.

W piątej z cyklu pracy poglądowej pt.: „ Systemic interleukin-9 in inflammatory bowel disease: association with mucosal healing in ulcerative colitis, opublikowanej w 2017 roku w *World J. Gastroenterology* (IF = 3,3), cytowanej 4 razy, autorka omówiła rolę cytokin, głównie interleukiny-9 w procesach gojenia błon śluzowych u pacjentów z chorobami zapalnymi jelit i znaczenie cytokin jako potencjalnych markerów diagnostycznych. Praca ta jest cennym uzupełnieniem opublikowanych do tej pory pozostałych oryginalnych prac Autorki.

W ostatniej publikacji z cyklu.: pt.: „ Reduced transferrin levels in active inflammatory bowel disease”, opublikowanej w 2017 roku, w BioMed Res Int (IF = 2,5) Pani dr Matusiewicz zbadała zmienność transferyny w zależności od rodzaju i aktywności choroby zapalnej jelit, w odniesieniu do wybranych parametrów klinicznych - anemii, stanu zapalnego, niedożywienia i stresu oksydacyjnego. Poza tym podjęła się próby ustalenia potencjału diagnostycznego badanego enzymu. W pracy wykazała, że aktywność transferyny jest obniżona u pacjentów z aktywną chorobą zapalną jelit, koreluje z kliniczną aktywnością choroby oraz u wybranych pacjentów koreluje ze stopniem nasilenia zmian śluzówkowych, ocenianym w trakcie badań endoskopowych przewodu pokarmowego. W pracy wykazała lepszy potencjał diagnostyczny transferyny jako markera choroby niż innych używanych w praktyce klinicznej wskaźników, takich jak CRP, OB., czy hemoglobiny.

Ocena pozostałego dorobku naukowo-badawczego, osiągnięć dydaktycznych, działalności organizacyjnej i popularyzującej naukę

Badania prowadzone przez Panią dr Małgorzata Matusiewicz, w zespole Prof. dr. hab. Mariana Wolnego, nad charakterystyką enzymu glikolitycznego enolazy zakończone zostały dwiema publikacjami oryginalnymi oraz pracą pogładową. W trakcie studiów doktoranckich w The Ohio State University w Columbus, USA), dr Matusiewicz zajmowała się zagadnieniem zapotrzebowania na witaminę C u pstrąga tęczowego, metabolizmem tej witaminy oraz układami enzymatycznymi zaangażowanymi w przyswajanie różnych form tej witaminy. Efektem tej pracy był cykl sześciu publikacji (4 prace oryginalne i 1 pogładowa, opublikowane w czasopiśmie z IF, 1 praca opublikowana w czasopiśmie bez IF), które były podstawą obronionej w 1994 roku rozprawy doktorskiej. Po uzyskaniu doktoratu, dr Matusiewicz kontynuowała współpracę z Uniwersytetem Stanowym w Ohio w zakresie prac nad metabolizmem witaminy C i związanych z nią układów enzymatycznych, której efektem była publikacja w recenzowanym czasopiśmie z IF. Ponadto dr Matusiewicz była zaangażowana w cykl prac dotyczących badań układów enzymatycznych zaangażowanych w przebudowę macierzy zewnątrzkomórkowej w stanach patologicznych, m.in. w chorobach zapalnych jelit i nowotworach przewodu pokarmowego. W tym zakresie współpracowała z grupami badawczymi z II Katedry i Kliniki Pediatrii, Gastroenterologii i Żywienia oraz Katedry i Kliniki Chirurgii Serca Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Inne obszary badawcze,

będące w kręgu zainteresowań dr Matusiewicz to rola czynników angiogennych i innych cytokin w chorobach nowotworowych przewodu pokarmowego. W tym temacie współpracowała z prof. Małgorzatą Krzystek-Korpacką, z którą prowadziła badania nad rolą midkiny w procesach reorganizacji macierzy zewnątrzkomórkowej. Badania nad midkiną, zostały poprzedzone opracowaniem metody oznaczania tego peptydu, w związku z brakiem komercyjnie dostępnych testów w tamtym okresie, które można byłoby wykorzystać komercyjnie w laboratorium. Dr Matusiewicz była także członkiem zespołu badawczego, którego celem było ustalenie w jaki sposób niedotlenienie w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc wpływa na stan zapalny, niedożywienie czy procesy angiogenezy w chorobach nowotworowych górnego odcinka przewodu pokarmowego. Etap ten został uwieńczony ośmioma publikacjami opublikowanymi w recenzowanych czasopismach medycznych, w tym pismach posiadających IF. Inne prace prowadzone w ramach głównych zainteresowań naukowych Autorki dotyczyły roli czynników angiogennych i wybranych cytokin oraz stresu oksydacyjnego w chorobach przewodu pokarmowego o podłożu zapalnym.

Pani dr Matusiewicz uczestniczyła także w badaniach nad białkami morfogenetycznymi kości, opracowała metody ich izolacji oraz oceniała ich potencjał osteoindukcyjny, celem ich potencjalnego wykorzystania w procesach rekonstrukcji kostnych twarzoczaszki i regeneracji tkanki kostnej po zabiegach neurochirurgicznych. Współpraca z zespołem Kliniki Chirurgii Twarzowo-Szczękowej Akademii Medycznej we Wrocławiu oraz Panią prof. dr hab. Teresą Banaś zaowocowała obroną pracy doktorskiej lekarza Marcina Kosa, dwiema publikacjami oryginalnymi i dwiema poglądowymi oraz zgłoszeniem patentowym na temat sposobu immunologicznej detekcji wołowego białka morfogenetycznego kości. W trakcie swojej kariery naukowej dr Matusiewicz współpracowała także z profesorem Franciszkiem Iwańczakiem a następnie z prof. Barbarą Iwańczak nad rolą transglutaminazy tkankowej w chorobie trzewnej u dzieci. W wyniku tej współpracy zostały opublikowane trzy prace – oryginalna i dwie poglądowe.

Dorobek naukowy dr Matusiewicz obejmuje 36 pełnotekstowych prac oryginalnych - 27 z IF = 55,529 - w tym dziewięć, w których występuje jako pierwszy autor, a w trzech jako ostatni oraz 9 prac bez IF. Ponadto jest współautorką dziewięciu prac poglądowych o łącznym IF 4,764, jednego rozdziału w książce i autorką hasła w Encyklopedii o zasięgu międzynarodowym. Ponadto dr Matusiewicz brała udział w opracowaniu 13 skryptów

dla studentów (w tym pięciu w jęz. Angielskim), przygotowała 73 abstrakty konferencyjne, z których 35 zaprezentowała na konferencjach międzynarodowych. Poza tym wygłosiła dwa wykłady konferencyjne. W trakcie swojej kariery akademickiej otrzymała nagrodę JM Rektora Akademii Medycznej za pracę opublikowaną w czasopiśmie o najwyższym współczynniku wpływu oraz otrzymała ocenę wyróżniająca w czteroletniej okresowej ocenie Kadry Naukowo-Dydaktycznej. Habilitantka jest także aktywnym członkiem Polskiego Towarzystwa Biochemicznego oraz American Association for the Advancement of Science.

Od kilkunastu lat, tj. od czasu utworzenia studiów anglojęzycznych na Akademii Medycznej we Wrocławiu do chwili obecnej, jest koordynatorem przedmiotu biochemia dla Wydziału Lekarskiego i Lekarsko-Stomatologicznego English Division. Brała udział w pracach na rzecz Fundacji Akademii Medycznej we Wrocławiu, w pracach Uczelnianej Komisji Odwoławczej dla kandydatów na studia w Akademii Medycznej we Wrocławiu. Ponadto ukończyła szkolenie, organizowane przez Okręgową Komisję Egzaminacyjną we Wrocławiu, przygotowujące egzaminatorów maturalnych z chemii, brała udział w promocji uczelni podczas targów edukacyjnych TARED oraz współorganizowała wydarzenie Noc Laboratoriów we Wrocławiu. Dr Matusiewicz jest także żywo zaangażowana w opiekę naukową nad studentami i lekarzami w trakcie specjalizacji, była promotorem jednej pracy magisterskiej, brała udział w zespołach eksperckich i konkursowych w Komisjach Rady Wydziału Lekarskiego AM we Wrocławiu jako Sekretarz oraz recenzowała dwa duże projekty badawcze o zasięgu międzynarodowym. Ponadto była recenzentem licznych publikacji w czasopismach o zasięgu krajowym i międzynarodowym, m.in. *British Journal of Cancer*, *BMC Cancer*, *World Journal of Gastroenterology*, *Mediators of Inflammation*, *Digestive Diseases and Sciences* i *Gastroenterologia Polska*, dwóch prac magisterskich i jednej licencjackiej. Jej aktywność akademicka wykracza poza w/w wymienione – od 2005 roku była Sekretarzem obron doktorskich, członkiem i sekretarzem Rady Wydziału Lekarskiego, członkiem Rektorskiej Komisji Wynalazczości, członkiem grupy roboczej mającej na celu zawiązanie współpracy z Uniwersytetem w Dreźnie. Pracowała m.in na rzecz Rzecznika Dyscyplinarnego UM we Wrocławiu czy Komisji antymobbingowej UM.

Całkowita liczba punktów MNiSW dorobku naukowego wynosi 675 a sumaryczny IF wg *Journal Citation Reports (JCR)* = 60,293. Liczba cytowań wg bazy *Web of Science* (z dnia 27.02.2019) wynosi 534. Indeks Hirsha wg bazy *Scopus* (dane z dnia 27.02.2019) wynosi 18.

Wniosek końcowy

Dorobek naukowy i wynik prac stanowiących osiągnięcie naukowe w pełni uzasadniają wniosek o nadanie dr n. med. Małgorzacie Matusiewicz stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych w dyscyplinie biologia medyczna. Aktywność naukowa dr Matusiewicz wskazuje, iż jest ona samodzielnym badaczem, dysponującym bogatym warsztatem naukowym, potrafiącym rozwiązywać istotne zagadnienia i problemy naukowe, samodzielnie i we współpracy interdyscyplinarnej z naukowcami w kraju i za granicą.

W związku z powyższym zwracam się do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o kontynuowanie postępowania habilitacyjnego i nadanie dr n. med. Małgorzacie Matusiewicz stopnia naukowego doktora habilitowanego.

Szczecin 17.01.2020r.

