



UNIwersYTET MEDYCZNY
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

AUTOREFERAT

PRZEDSTAWIAJĄCY OPIS OSIĄGNIĘĆ NAUKOWYCH

Dr n. med. Małgorzata Małodobra-Mazur

Katedra Medycyny Sądowej
Zakład Technik Molekularnych
Wydział Lekarski

Wrocław, 2021

Spis treści

1. Imię i nazwisko.....	3
2. Dyplomy i stopnie naukowe	3
3. Dotychczasowe zatrudnienie w jednostkach naukowych:.....	3
4. Osiągnięcia wynikające z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (DZ. U. nr 65, poz. 595 ZE ZM.):.....	4
4.1. Tytuł osiągnięcia naukowego	4
4.2. Tytuły cyklu 5 publikacji wchodzących w skład dorobku naukowego:	5
4.3. Cele naukowe, uzyskane wyniki oraz potencjałe wykorzystanie w medycynie – omówienie problemu.....	6
4.3.1. Wprowadzenie do problemu oporności na insulinę.....	6
4.3.2. Genetyczne podłoże rozwoju oporności na insulinę.....	7
4.3.3. Środowiskowe czynniki rozwoju oporności na insulinę.....	9
4.3.4. Epigenetyczne czynniki rozwoju oporności na insulinę.....	10
4.3.5. Podsumowanie, wnioski i praktyczne zastosowanie	12
5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych.....	14
5.1. Całkowity dorobek naukowy	14
5.2. Dorobek naukowy po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych	15
5.3. Tematyka prac badawczych związana z pozostałą działalnością naukowo-badawczą.....	16
6. Aktywność związana z działalnością dydaktyczną	23

1. Imię i nazwisko

Małgorzata Małodobra-Mazur

Nazwisko panińskie: Małodobra

2. Dyplomy i stopnie naukowe

2012: Ochrona Własności Intelektualnej, studia podyplomowe, Uniwersytet Warszawski, Wydział Prawa i Administracji

2010: doktor nauk medycznych, specjalność biologia medyczna, Akademia Medyczna im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Tytuł rozprawy doktorskiej: „Zależność pomiędzy polimorfizmem i poziomem ekspresji wybranych genów a insulinoopornością w cukrzycy typu 2”.

2006: magister analityki medycznej, tytuł diagnosty laboratoryjnego, prawo wykonywania zawodu nr 11238, Akademia Medyczna im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej

3. Dotychczasowe zatrudnienie w jednostkach naukowych:

2017-obecnie: Genomtec S.A., Dyrektor ds. Badań i Rozwoju (CRO)

2015-obecnie: Adiunkt. Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Wydział Lekarski, Katedra Medycyny Sądowej, Zakład Technik Molekularnych.

2010-2015: Asystent. Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Wydział Lekarski, Katedra Medycyny Sądowej, Zakład Technik Molekularnych.

2011-2013: Adiunkt. Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego, PAN Warszawa. Pracownia Sygnałów Komórkowych i Zaburzeń Metabolicznych.

2009-2011: Młodszy Specjalista w Projekcie Badawczym, Akademia Medyczna im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Projekt: Czujniki i sensory do monitorowania zagrożeń środowiskowych. No.POIG.01.03.01-02-002/08-00.

4. Osiągnięcia wynikające z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (DZ. U. nr 65, poz. 595 ZE ZM.):

4.1. Tytuł osiągnięcia naukowego

Środowiskowe, genetyczne i epigenetyczne czynniki rozwoju oporności na insulinę w tkance tłuszczowej

Podstawę dorobku naukowego stanowi cykl monotematycznych publikacji naukowych opublikowanych w czasopismach naukowych w latach 2014-2020 o łącznej liczbie **IF 14,64** (**MNiSW/KBN: 265.00**). We wszystkich 5 publikacjach naukowych jestem pierwszym autorem. We wszystkich publikacjach posiadam znaczny wkład merytoryczny i koncepcyjny oraz większość badań, stanowiących podstawę publikowanych wyników wykonałam samodzielnie.

Większość publikacji wchodzących w skład dorobku naukowego przedstawiają wyniki uzyskane w ramach grantów Fundacji NUTRICIA, Nr RG3/2016, oraz NCN, konkurs SONATA, w którym pełniłam rolę Kierownika Projektu.

4.2. Tytuły cyklu 5 publikacji wchodzących w skład dorobku naukowego:

1) Małgorzata Małodobra-Mazur, Anna Dziewulska, Kamil Koziński, Paweł Dobrzyń, Katarzyna Kolczyńska, Justyna Janikiewicz, Agnieszka Dobrzyń.: Stearoyl-CoA desaturase regulates inflammatory gene expression by changing DNA methylation level in 3T3 adipocytes.

Int.J.Biochem.Cell Biol. 2014 Vol.55; s.40-50

IF: 4.046

Pkt. MNiSW/KBN: 35.000

2) Małgorzata Małodobra-Mazur, Dorota Bednarska-Chabowska, Robert Olewiński, Zygmunt Chmielecki, Rajmund Adamiec, Tadeusz Dobosz.: Single nucleotide polymorphisms in 5'-UTR of the SLC2A4 gene regulate solute carrier family 2 member 4 gene expression in visceral adipose tissue.

Gene 2016 Vol.576 no.1 part 3; s.499-504

IF: 2.415

Pkt. MNiSW/KBN: 20.000

3) Małgorzata Małodobra-Mazur, Aneta Cierzniak, Tadeusz Dobosz.: Oleic acid influences the adipogenesis of 3T3-L1 cells via DNA Methylation and may predispose to obesity and obesity-related disorders. Lipids Health Dis. 2019 Vol.18; art.230 [15 s.]

IF: 2.906

Pkt. MNiSW/KBN: 70.000

4) Małgorzata Małodobra-Mazur, Aneta Alama, Dorota Bednarska-Chabowska, Dorota Pawełka, Aneta Myszczyżyn, Tadeusz Dobosz.: Obesity-induced insulin resistance via changes in the DNA methylation profile of insulin pathway genes. Adv.Clin.Exp.Med. 2019 Vol.28 no.12; s.1599-1607

IF: 1.514

Pkt. MNiSW/KBN: 40.000

5) Małgorzata Małodobra-Mazur, Aneta Cierzniak, Dorota Pawełka, Krzysztof Kaliszewski, Jerzy Rudnikci, Tadeusz Dobosz.: Metabolic Differences between Subcutaneous and Visceral Adipocytes Differentiated with an Excess of Saturated and Monounsaturated Fatty Acids. Genes (Basel). 2020 Sep 18;11(9):E1092. doi: 10.3390/genes11091092.

IF: 3.795

Pkt. MNiSW/KBN: 100.000

4.3. Cele naukowe, uzyskane wyniki oraz potencjałe wykorzystanie w medycynie – omówienie problemu

4.3.1. Wprowadzenie do problemu oporności na insulinę

Insulina działa na komórkę insulino zależną (tkanka tłuszczowa, mięśniowa oraz komórki wątroby) poprzez specyficzny receptor zlokalizowany w błonie komórkowej docelowej komórki. Receptor insuliny jest białkiem transbłonowym, jego wewnątrzkomórkowa część pełni rolę kinazy tyrozynowej, która aktywowana jest po połączeniu się insuliny z częścią zewnątrzkomórkową receptora. Aktywacja kinazy tyrozynowej powoduje autofosforylację części wewnątrzkomórkowej receptora oraz białek towarzyszących: substratów receptora insuliny 1-4 (IRS1-4 - *Insulin receptor substrates 1-4*). IRS1-4 z kolei aktywują kolejne kinazy tyrozynowe, aktywując ostatni element kaskady tj. transporter glukozy GLUT4 (Glucose transporter type 4). GLUT4 ulega translokacji z cytoplazmy do błony komórkowej, z którą się łączy i aktywnie transportuje glukozę do wnętrza komórki (Fig 1).

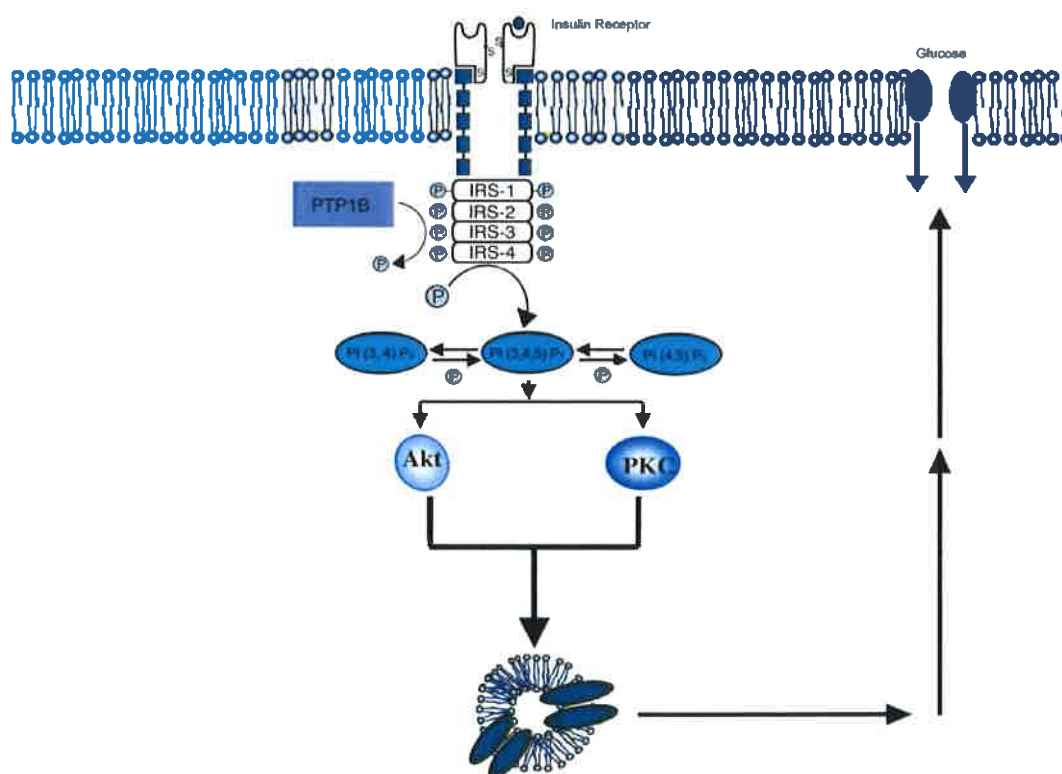


Figura 1. Schemat działania insuliny w tkankach obwodowych (1)

Oporność na insulinę (IR) to stan, w którym prawidłowe stężenie insuliny we krwi nie jest w stanie wywołać fizjologicznej odpowiedzi w postaci utylizacji glukozy przez tkanki obwodowe. Utrzymująca się hiperglikemia stymuluje komórki β wysp trzustki do zwiększonego działania insuliny, by zrekompensować jej zwiększone zapotrzebowanie. W komórce odpornej na insulinę obserwuje się zmniejszoną ilość receptora insuliny, zmniejszenie fosforylacji głównych kinaz szlaku insulinowego oraz zmniejszenie a także zaburzenie w translokacji transporterów glukozy. Ponadto obserwuje się spadek liczby mitochondriów jak i ich metabolizmu.

Patomechanizm rozwoju IR nie jest do końca poznany. Wśród czynników prowadzących do rozwoju insulinooporności wymienia się czynniki środowiskowe, genetyczne [1–3], a w ostatnim czasie szczególną rolę przypisuje się modyfikacjom epigenetycznym [4–7]. Najczęściej jednak jest to interakcja wszystkich powyżej wymienionych czynników

Celem moich badań było określenie wpływu poszczególnych czynników (genetycznych, środowiskowych oraz epigenetycznych) na rozwój oporności na insulinę w tkance tłuszczowej. Tkanka tłuszczowa jest istotnym komponentem regulacji homeostazy energetycznej organizmu, stąd szczególne zainteresowanie tym materiałem biologicznym.

4.3.2. Genetyczne podłoże rozwoju oporności na insulinę

Ze względu na rodzinny charakter występowania oporności na insulinę, za jedną z podstaw rozwoju tego schorzenia uważa się czynniki genetyczne, lub predyspozycje genetyczne zwiększające ryzyko wystąpienia chorób metabolicznych. Do czynników genetycznych zalicza się zmiany w genomie wynikające z mutacji punktowych typu transdukcji, transwersji, substytucji lub delecji pojedynczego lub kilku nukleotydów w kluczowych częściach genomu. Funkcyjne znaczenie mają mutacje zlokalizowane w częściach kodujących genu, prowadzące do: (1) zmiany kodonu, a tym samym aminokwasu w białku (zmiana sensu), (2) wpływające na wielkość ramki odczytu (tzw. shift frame) związane z pojawieniem się nowej ramki odczytu, lub (3) przedwczesnym wprowadzeniem kodonu stop (UAA, UAG, UGA) i wytworzeniem niefunkcyjnego białka. Funkcyjne znaczenie można także przypisać mutacjom zlokalizowanym w częściach regulatorowych, które mają wpływ na przebieg procesu ekspresji genów. Regiony UTR (regiony nie ulegający translacji) wchodzi w skład powstałego transkryptu, lecz nie należą do sekwencji kodującej. Region 5'UTR głównie odpowiedzialny jest za inicjację translacji i regulację ilości produkowanego białka,

natomiast region 3'UTR w głównej mierze odpowiada za stabilność powstałego transkryptu. W obrębie regionu 5'UTR zlokalizowany jest między innymi region IRES (*Internal Ribosome Entry Site*), który reguluje połączenie się z podjednostką 40S rybosomy oraz z czynnikami inicjującymi translację czyli eIF2, eIF4F, eIF4G, eIF3. Z kolei w obrębie regionu 3'UTR znajduje się MRE (*microRNA Response Element*), czyli sekwencja oddziaływania miRNA, negatywnie regulująca stabilność transkryptu.

W swoich badaniach szczególną uwagę zwróciłam na geny szlaku insulinowego (*INSR*, *PIK3R1*, *SLC2A4*), geny związane z regulacją wrażliwości na insulinę (*PPARG*, *C/EBPA*, *ADIPOQ*), a także potencjalne geny związane z otyłością oraz stanem zapalnym. Ponadto, biorąc pod uwagę lokalizację badanych zmian w genie, zwracałam uwagę na zmiany w sekwencji zlokalizowane w częściach regulatorowych (5'UTR, 3'UTR) wpływające na stabilność oraz funkcjonalność transkryptu mRNA. Wykazałam między innymi, iż dwa polimorfizmy: (1) rs3745551 A>G w genie receptora insuliny (*INSR*) oraz (2) rs3756668 A>G w genie podjednostki regulatorowej kinazy fosfatydylo-inozytolu (*PIK3R1*) zwiększają ryzyko wystąpienia IR odpowiednio 1,83 razy oraz 2.27 razy, w przypadku występowania genotypu G/G. Z kolei nosiciele obu recesywnych wariantów posiadali o 3.14 razy wyższe ryzyko rozwoju IR niż osoby z prawidłowym genotypem. Ponadto, nosiciele genotypów G/G cechowali się znacznie wyższymi stężeniami glukozy oraz insuliny, a także wyższe BMI. Oba powyższe SNP znajdowały się w regionach 3'UTR genów, jednakże nie zaobserwowałam wpływu wariantu genetycznego na transkrypcję/stabilność mRNA. W dalszych prowadzonych przeze mnie pracach, w których nadal poszukiwałam związku pomiędzy wariacją genetyczną a poziomem ekspresji, zaobserwowałam znaczący wpływ dwóch SNP (rs5417 A>C oraz rs5418 A>G) zlokalizowanych w regionie 5'UTR genu *SLC2A4* (kodujący transporter glukozy GLUT4) na ekspresję badanego genu (mierzoną poprzez pomiar mRNA). *SLC2A4* stanowi ostatni etap szlaku insulinowego. GLUT4 stanowi główne białko biorące udział w utylizacji glukozy przez tkanki insulino-zależne. Nosiciele formy recesywnej badanych zmian (rs5417 C/C oraz rs5418 G/G) cechowali się znacząco niższą zawartością badanych transkryptów tego genu w stosunku do osób posiadających prawidłowy wariant genowy (rs5417 A/A oraz rs5418 A/A) w trzewnej tkance tłuszczowej (*Gene 2016 Vol.576 no.1 part 3; s.499-504*). Nie zaobserwowałam natomiast powyższej korelacji pomiędzy genotypem a poziomem mRNA genu *SLC2A4* w limfocytach krwi obwodowej, co wskazuje na tkankowo-specyficzny charakter regulacji. Obniżony poziom transkryptu może przekładać się na obniżoną zawartość GLUT4, a w konsekwencji na opóźnioną obwodową utylizację glukozy.

4.3.3. Środowiskowe czynniki rozwoju oporności na insulinę

Do czynników środowiskowych prowadzących do rozwoju oporności na insulinę zalicza się otyłość, brak aktywności fizycznej oraz nieodpowiednia dieta [8,9].

Jak wykazały liczne badania (łącznie z moimi) najsilniejszym czynnikiem ryzyka rozwoju IR jest otyłość, która 5-krotnie zwiększa ryzyko rozwoju tego schorzenia [1]. Jest to więc jeden z najsilniejszych czynników rozwoju IR. Otyłość indukuje IR głównie poprzez lipotoksyczność, która towarzyszy zwiększonej masy ciała oraz generację stanu zapalnego. Ponadto, otyłość prowadzi do IR poprzez rozregulowanie licznych procesów na poziomie molekularnym. Wykazałam między innymi, iż otyłość negatywnie korelowała z poziomem ekspresji wielu genów, w tym *SLC2A4* (*Gene 2016 Vol.576 no.1 part 3; s.499-504*). Wraz ze wzrostem BMI, spadała ilość transkryptów wielu genów istotnych dla prawidłowego działania insuliny. Ponadto, otyłość (BMI) korelowała dodatnio ze stopniem metylacji DNA, zarówno na poziomie globalnym jak i miejscowo specyficznym, w tym na metylację promotorów *INSR* oraz *SLC2A4* (*Adv.Clin.Exp.Med. 2019; 12; s.1599-1607*), co negatywnie wpływało na ekspresję tych genów.

Otyłości towarzyszy rozregulowanie gospodarki lipidowej i wynikająca z tego lipotoksyczność. Grupą badaną w moich pracach byli pacjenci z różnymi zaburzeniami metabolicznymi, w tym z otyłością oraz insulinoopornością. Paradoksalnie, u pacjentów z rozwiniętą opornością na insulinę nie obserwowałam zaburzeń gospodarki lipidowej, w postaci zwiększonego stężenia cholesterolu, frakcji LDL czy triglicerydów. Jednakże, to co zwróciło moją uwagę to znacznie obniżony poziom HDL u pacjentów z opornością na insulinę oraz cukrzycą typu 2, porównując do zdrowych osób (*Adv.Clin.Exp.Med. 2019; 12; s.1599-1607; Gene 2016 Vol.576 no.1 part 3; s.499-504*). W moim przekonaniu obniżony poziom HDL może być niezwykle istotnym czynnikiem prowadzącym do rozwoju zaburzeń gospodarki węglowodanowej, co też należałoby uwzględnić w profilaktyce i leczeniu tych zaburzeń.

Poza otyłością, dieta także stanowi istotny czynnik zwiększający ryzyko rozwoju IR. Nadmiar niektórych substancji odżywczych został szczegółowo przebadana pod kątem rozwoju zaburzeń metabolicznych w tym oporności na insulinę. Szkodliwy wpływ nasyconych kwasów tłuszczowych (SFA), a tym samym tłuszczów zwierzęcych na gospodarkę energetyczną organizmu był tematem wielu badań doświadczalnych oraz populacyjnych. Jednakże dostępne w literaturze wyniki badań wykluczają się wzajemnie, szczególnie w odniesieniu do kwasów tłuszczowych. W swoich pracach analizowałam wpływ

nadmiaru kwasów tłuszczowych na metabolizm węglowodanów oraz rozwój IR w komórkach tłuszczowych. Większość dostępnych danych literaturowych przedstawia niekorzystny efekt kwasów tłuszczowych nasyconych (palmitynowy (16:0), stearynowy (18:0)) na metabolizm węglowodanów, z kolei korzystny efekt kwasów nienasyconych w tym mononienasyconych kwasów tłuszczowych (MUFA), w szczególności kwasu oleinowego (18:1n9). Na podstawie przeprowadzonych eksperymentów otrzymałam wyniki nie do końca zbieżne z wynikami innych badaczy. Pragnę dodać, iż w moich badaniach uwzględniłam zarówno linię komórkową powszechnie używaną do badań metabolizmu adipocytów (adipocyty 3T3-L1), jak i ludzkie adipocyty uzyskane w wyniku różnicowania mezenchymalnych komórek macierzystych wyizolowanych z podskórnej oraz trzewnej tkanki tłuszczowej, co wyróżnia otrzymane przeze mnie wyniki, a jednocześnie w większym stopniu odzwierciedlają procesy zachodzące w organizmie, w tym wpływ kwasów tłuszczowych na metabolizm komórki tłuszczowej. Przeprowadzone badania dowodzą, że zarówno nasycone jak i mononienasycone kwasy tłuszczowe (reprezentowane przez kwas oleinowy (18:1n9)) wywołują oporność na insulinę w adipocytach. Ponadto, w komórkach hodowanych w nadmiarze kwasu oleinowego (zarówno linii komórkowej 3T3-L1 jak i ludzkich adipocytach) stwierdziłam znacząco więcej zakumulowanych lipidów, oraz komórki były znacznie większe niż w przypadku kwasów nasyconych. Co więcej, uzyskane wyniki sugerują znacząco wyższy wpływ na rozwój otyłości przez kwasy nienasycone, w porównaniu do kwasów nasyconych (*Lipids Health Dis.* 2019 Vol.18; 15 s.; *Genes (Basel)*. 2020;11(9):E1092). Podsumowując, wykazałam, iż nadmiar zarówno nasyconych jak i nienasyconych kwasów tłuszczowych indukuje oporność na insulinę w komórkach tłuszczowych. Ponadto, według uzyskanych przeze mnie wyników badań, nadmiar kwasu oleinowego (18:1n9) zwiększa ryzyko rozwoju otyłości przez stymulację akumulacji lipidów (hipertrofia komórek) oraz przez indukcję procesu adipogenezy (hiperplazja komórek tłuszczowych).

4.3.4. Epigenetyczne czynniki rozwoju oporności na insulinę

Substancje odżywcze, a także wiele innych czynników, zostawiają trwały ślad nie tylko w metabolizmie komórki, ale także zmieniają strukturę chromatyny, będąc podstawą zmian epigenetycznych.

Modyfikacje epigenetyczne definiowane są jako zmiany w regulacji ekspresji genów bez zmian w sekwencji DNA. Zmiany epigenetyczne należą do zmian dziedzicznych, przekazywanych z pokolenia na pokolenie. Dodatkowo, są to zmiany odwracalne. Za zmiany

w regulacji transkryptomu odpowiedzialne są liczne modyfikacje chemiczne, jakie zachodzą na poziomie kwasów nukleinowych oraz białek towarzyszących – histonów. Dołączenie do sekwencji DNA lub do białek histonowych grup funkcyjnych takich jak grupa metylowa, acetylowa, fosforylowa zmienia strukturę chromatyny i/lub dostęp czynników transkrypcyjnych [10]. Zmiany strukturalne jakie zachodzą na poziomie struktur DNA/histony zwiększają lub zmniejszają ekspresję licznych genów, włączając lub wyłączając produkcję białek. Hipermetylacja DNA związana jest z hamowaniem ekspresji genów, z kolei hipometylacja DNA ze wzmocnieniem ekspresji danego genu [11]. Acetylacja histonów zmienia ładunek elektryczny DNA, prowadząc do jej rozluźnienia (euchromatyna) i zwiększenia dostępności czynników transkrypcyjnych oraz zwiększenia ekspresji genów, natomiast proces odwrotny prowadzi do kondensacji chromatyny (heterochromatyna) i zahamowaniu ekspresji genów. Metylacja histonów, w zależności od miejsca przyłączenia oraz ilości przyłączonych grup metylowych (od 1 do 3), może aktywować ekspresję genów lub hamować proces transkrypcji [12].

Zmiany epigenetyczne odgrywają istotną rolę w naturalnych procesach fizjologicznych, ale także w patologicznych jak chorobach nowotworowych, chorobach degeneracyjnych OUN, a także w chorobach metabolicznych.

W chorobach metabolicznych wpływ czynników epigenetycznych jest znaczny. Liczne badania, w tym moje, wskazują na hipermetylację DNA, zarówno na poziomie globalnym jak i miejscowo specyficznym (*Adv.Clin.Exp.Med. 2019; 12; s.1599-1607*) u pacjentów z chorobami metabolicznymi. Co jest istotne, stwierdziłam silną dodatnią korelację zarówno pomiędzy otyłością jak i opornością na insulinę (wyrażoną za pomocą HOMA-IR), a poziomem globalnej metylacji DNA w tkance tłuszczowej. Ponadto, zaobserwowałam znacznie wyższą metylację promotorów głównych genów szlaku insulinowego między innymi *INSR* i *SLC24A4*, co negatywnie korelowało z ekspresją tych genów. Co więcej, zaobserwowałam także dodatnią korelację pomiędzy BMI a głównym enzymem modyfikującym DNA (metylotransferazę 3a, *DNMT3a*). Wyżej przedstawione wyniki wskazują na związek pomiędzy otyłością a metylacją DNA i jej wpływ na rozwój IR.

W mojej pracy szukałam także powiązania pomiędzy wpływem czynników środowiskowych, a zmianami epigenetycznymi prowadzącymi do rozwoju oporności na insulinę. W szczególności, ze względu na bardzo aktywny charakter związków, zwróciłam uwagę na kwasy tłuszczowe, ich jakość oraz ilość podawaną w diecie.

W poprzednim rozdziale opisałam wpływ nadmiaru kwasów tłuszczowych na rozwój oporności na insulinę w komórkach tłuszczowych. W dalszych badaniach próbowałam

określić wpływ kwasów na zmiany epigenetyczne. Wykazałam między innymi wpływ kwasu oleinowego (18:1n9) na metylację promotorów wielu genów, w tym *PPARG*, główny czynnik transkrypcyjny regulujący adipogenezę oraz metabolizm dojrzałych adipocytów. Uzyskane przeze mnie wyniki wskazują, iż nadmiar kwasu oleinowego (18:1n9) wpływa na ekspresję *PPARG* przez metylację promotora, znacznie przyspieszając proces adipogenezy oraz akumulacji lipidów (*Lipids Health Dis.* 2019 Vol.18; art.230). Powyższy wpływ kwasu oleinowego (18:1n9) na modyfikacje epigenetyczne dotyczy nie tylko kwasu dostarczanego z dietą, ale także syntetyzowanego endogennie. W adipocytach 3T3-L1 z indukowaną nadeskpresją genu SCD-1 (enzymu biorącego udział w endogennej syntezie kwasu oleinowego), zaobserwowałam zmiany w metylacji DNA zarówno na poziomie globalnym jak i miejscowym specyficznym. Zmiany widoczne były przez niemalże cały proces adipogenezy oraz na etapie dojrzałych adipocytów. głównych genów regulujących stan zapalny (*Int.J.Biochem.Cell Biol.*,55; s.40-50). Z powyższych danych wynika, iż kwasy tłuszczowe, w tym kwas oleinowy są niezwykle aktywne zarówno metabolicznie jak i wpływają na układ chromatyny, a tym samym na zmiany w ekspresji wielu genów poprzez modyfikacje epigenetyczne, głównie metylację DNA.

4.3.5. Podsumowanie, wnioski i praktyczne zastosowanie

Podsumowując uzyskane wyniki badań, do czynników prowadzących do rozwoju oporności na insulinę należy zaliczyć:

1. Pojedyncze wymiany nukleotydów, w szczególności w częściach genomu o znaczeniu funkcyjnym.
2. Czynniki środowiskowe, w tym otyłość oraz dieta. Jak wynika z przedstawionych badań otyłość oraz nadmiar pewnych substancji odżywczych negatywnie wpływa na gospodarkę energetyczną organizmu, metabolizm adipocytów oraz proces ich tworzenia.
3. Należy rozważyć ilość kwasów mononienasyconych (w tym kwasu oleinowego) spożywanych w diecie, gdyż ich nadmiar jest istotnym czynnikiem prowadzącym do otyłości i zaburzeń metabolicznych.
4. Modyfikacje epigenetyczne mają istotny wpływ na regulację wielu genów ważnych dla prawidłowego funkcjonowania adipocytów, w tym prawidłowej odpowiedzi na insulinę.

5. Należy zwrócić uwagę na prawidłowo zachodzące procesy związane z wprowadzaniem zmian modyfikacji epigenetycznej.

Poznanie patomechanizmu rozwoju oporności na insulinę jest niezwykle istotnie ze względu fakt, iż obecnie nie znamy skutecznych sposobów leczenia tego schorzenia. Poznanie zaburzeń zachodzących w komórkach opornych na insulinę umożliwi w przyszłości opracowanie skutecznej metody przełamania oporności na insulinę. Niezwykle obiecujące są związki wpływające na regulacje epigenetyczne, w szczególności inhibitory deacetylaz histonowych.

Z drugiej strony poznanie genetycznych czynników zwiększających ryzyko rozwoju insulinooporności pozwoli na stosunkowo wcześniejsze wdrożenie czynności profilaktycznych (dieta, aktywność fizyczna) zapobiegających lub opóźniających rozwój oporności na insulinę.

Piśmiennictwo:

1. Małodobra, M.; Pilecka, A.; Gworys, B.; Adamiec, R. Single Nucleotide Polymorphisms within Functional Regions of Genes Implicated in Insulin Action and Association with the Insulin Resistant Phenotype. *Mol Cell Biochem* **2011**, *349*, 187–193, doi:10.1007/s11010-010-0673-5.
2. Zeng, Y.; He, H.; Zhang, L.; Zhu, W.; Shen, H.; Yan, Y.-J.; Deng, H.-W. GWA-Based Pleiotropic Analysis Identified Potential SNPs and Genes Related to Type 2 Diabetes and Obesity. *J Hum Genet* **2021**, *66*, 297–306, doi:10.1038/s10038-020-00843-4.
3. Kim, M.; Jeong, S.; Yoo, H.J.; An, H.; Jee, S.H.; Lee, J.H. Newly Identified Set of Obesity-Related Genotypes and Abdominal Fat Influence the Risk of Insulin Resistance in a Korean Population. *Clin Genet* **2019**, *95*, 488–495, doi:10.1111/cge.13509.
4. Małodobra-Mazur, M.; Alama, A.; Bednarska-Chabowska, D.; Pawelka, D.; Myszczyzyn, A.; Dobosz, T. Obesity-Induced Insulin Resistance via Changes in the DNA Methylation Profile of Insulin Pathway Genes. *Adv Clin Exp Med* **2019**, *28*, 1599–1607, doi:10.17219/acem/110321.
5. Kim, A.Y.; Park, Y.J.; Pan, X.; Shin, K.C.; Kwak, S.-H.; Bassas, A.F.; Sallam, R.M.; Park, K.S.; Alfadda, A.A.; Xu, A.; et al. Obesity-Induced DNA Hypermethylation of the Adiponectin Gene Mediates Insulin Resistance. *Nat Commun* **2015**, *6*, 7585, doi:10.1038/ncomms8585.
6. Andersen, E.; Ingerslev, L.R.; Fabre, O.; Donkin, I.; Altıntaş, A.; Versteyhe, S.; Bisgaard, T.; Kristiansen, V.B.; Simar, D.; Barrès, R. Preadipocytes from Obese Humans with Type 2 Diabetes Are Epigenetically Reprogrammed at Genes Controlling Adipose Tissue Function. *Int J Obes* **2019**, *43*, 306–318, doi:10.1038/s41366-018-0031-3.
7. Jiménez-Chillarón, J.C.; Díaz, R.; Martínez, D.; Pentinat, T.; Ramón-Krauel, M.; Ribó, S.; Plösch, T. The Role of Nutrition on Epigenetic Modifications and Their Implications on Health. *Biochimie* **2012**, *94*, 2242–2263, doi:10.1016/j.biochi.2012.06.012.
8. Małodobra-Mazur, M.; Cierznia, A.; Pawelka, D.; Kaliszewski, K.; Rudnicki, J.; Dobosz, T. Metabolic Differences between Subcutaneous and Visceral Adipocytes

- Differentiated with an Excess of Saturated and Monounsaturated Fatty Acids. *Genes (Basel)* **2020**, *11*, doi:10.3390/genes11091092.
9. Malodobra-Mazur, M.; Cierznia, A.; Dobosz, T. Oleic Acid Influences the Adipogenesis of 3T3-L1 Cells via DNA Methylation and May Predispose to Obesity and Obesity-Related Disorders. *Lipids Health Dis* **2019**, *18*, 230, doi:10.1186/s12944-019-1173-6.
 10. Deans, C.; Maggert, K.A. What Do You Mean, "Epigenetic"? *Genetics* **2015**, *199*, 887–896, doi:10.1534/genetics.114.173492.
 11. Deaton, A.M.; Bird, A. CpG Islands and the Regulation of Transcription. *Genes Dev.* **2011**, *25*, 1010–1022, doi:10.1101/gad.2037511.
 12. Stillman, B. Histone Modifications: Insights into Their Influence on Gene Expression. *Cell* **2018**, *175*, 6–9, doi:10.1016/j.cell.2018.08.032.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych

5.1. Całkowity dorobek naukowy

Całkowity dorobek naukowy stanowi 27 publikacji oryginalnych, 3 publikacje przeglądowe, 11 rozdziałów w monografiach, z czego 6 rozdziałów w monografiach pokonferencyjnych oraz 26 doniesień zjazdowych.

Szczegółowe dane dotyczące dorobku naukowego:

- 17 prac oryginalnych w czasopismach z IF,
- 2 prace poglądowe w czasopismach z IF,
- 10 prac oryginalnych w czasopismach bez IF,
- 1 praca poglądowa w czasopiśmie bez IF,
- 5 rozdziałów w monografiach,
- 6 rozdziałów w monografiach pokonferencyjnych
- 26 doniesień zjazdowych

Łączna punktacja:

IF (Impact Factor) = 40,775;

Pkt MNiSW = 802,00

w tym:

- IF = 21,674 (do 31 grudnia 2018)
- IF = 19,101 (od 01 stycznia 2019)
- Pkt MNiSW = 322,00 (do 31 grudnia 2018)
- Pkt MNiSW = 480,00 (od 01 stycznia 2019)

Łączna liczba cytowań (według Web of Science): 167, bez autocytowań 161.

Indeks Hirscha (*h-index*) 7.

5.2. Dorobek naukowy po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych

Po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych odbyłam staż typu „postdoc” w Pracowni Sygnałów Komórkowych i Zaburzeń Metabolicznych pod kierownictwem Prof. Agnieszki Dobrzyń, w Instytucie Biologii Doświadczalnej i Komórkowej im. M. Nenckiego, Polskiej Akademii Nauk w Warszawie w latach 2011-2013.

W okresie po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych moje zainteresowania naukowe cały czas skupione były na zaburzeniach metabolicznych, w szczególności insulinooporności. Poza podłożem genetycznym, próbowałam oszacować także wpływ czynników środowiskowych na patomechanizm oporności na insulinę. Następnie moje zainteresowanie ukierunkowało się na wzajemną interakcję czynników środowiskowych i czynników genetycznych, stąd moje zainteresowania naukowe skierowały się w stronę epigenetyki, która wciąż stanowi nieodkryte źródło wiedzy i wciąż w niezwykle sposób fascynuje naukowców zajmujących się tą dziedziną.

Na realizację powyższych działań uzyskałam dwa granty naukowe, w których pełniłam lub pełnię rolę kierownika:

1. Fundacja Nutricia: 2017 - 2019, Grant Naukowy pt. Evaluation of the impact of saturated and monounsaturated fatty acids (SFA and MUFA) excess on the epigenetic modifications controlling adipogenesis and the phenotype of mature adipocytes (RG3/2016).
2. Narodowe Centrum Nauki: 2017 - 2021 Modyfikacje epigenetyczne genów szlaku insulinowego oraz ich rola w indukcji insulinooporności związanej z otyłością. Konkurs SONATA (2016/21/D/NZ5/0155)

Publikacje opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych:

Łączna punktacja:

IF (Impact Factor) = 37,069;

Pkt MNiSW = 726,00

w tym:

- IF = 17,968 (od 01 stycznia 2011 do 31 grudnia 2018):
- IF = 19,101 (od 01 stycznia 2019)
- Pkt MNiSW = 246,00 (od 01 stycznia 2011 do 31 grudnia 2018)
- Pkt MNiSW = 480,00 (od 01 stycznia 2019)

5.3. Tematyka prac badawczych związana z pozostałą działalnością naukowo-badawczą

Genetyczne podłoże oporności na insulinę – pozostałe nurty badań

Ze względu na rodzinny charakter występowania zaburzeń metabolicznych, genetyczne podłoże insulinooporności było przedmiotem moich początkowych badań nad problem zaburzeń metabolicznych. Na podstawie przeprowadzonych badań naukowych udowodniłam związek pomiędzy szeregiem różnych polimorfizmów zlokalizowanych w genach biorących udział w przekazie sygnału insuliny, lub regulujących ten szlak. Przede wszystkim skupiłam uwagę na polimorfizmach zlokalizowanych w regionach funkcyjnych, gdyż zmiany w tych regionach mogą mieć potencjalny efekt fenotypowy w postaci ilości powstającego białka.

W moich badaniach skupiłam się na częściach regulatorowych genomu zlokalizowanych w regionach UTR, które regulują stabilność mRNA oraz efektywność procesu translacji czyli syntezy białka. Wykazałam związek pomiędzy genotypem licznych polimorfizmów, zarówno genów szlaku insulinowego jak i innych genów regulujących wrażliwość na insulinę z ryzykiem rozwoju insulinooporności, otyłości oraz cukrzycy typu 2.

Uzyskane wyniki badań opisano w poniższych publikacjach. Wpływ poszczególnych genotypów został przedstawiony i opisany w odniesieniu zarówno do ryzyka rozwoju oporności na insulinę, jak i wpływu na procesy związane z regulacją ekspresji genów.

Single nucleotide polymorphisms within functional regions of genes implicated in insulin action and association with the insulin resistant phenotype. **MAŁGORZATA MAŁODOBRA**, AGNIESZKA PILECKA, BOHDAN GWORYS, RAJMUND ADAMIEC. *Mol.Cell.Biochem.* 2011 Vol.349 no.1-2 s.187-193, IF: 2,057, Pkt 20,00.

The association of functional single nucleotide polymorphisms of the RBP4 gene with gene expression and insulin resistance risk. **MAŁGORZATA MAŁODOBRA-MAZUR**, DOROTA BEDNARSKA-CHABOWSKA, ROBERT OLEWIŃSKI, ZYGMUNT CHMIELECKI, RAJMUND ADAMIEC, TADEUSZ DOBOSZ. *Int.J.Sci.* 2013 Vol.2 July s.105-113.

Correlation of SNP polymorphism in GAD2 and PTPN1 genes with type 2 diabetes in obese people. **MAŁGORZATA MAŁODOBRA**, ARLETA LEBIODA, FILIP MAJDA, ANNA

SKOCZYŃSKA, TADEUSZ DOBOSZ. *Diabetol.Dośw.Klin.* 2007 T.7 nr 5 s.220-224, *Pkt* 5,00.

The role of single nucleotide polymorphisms of untranslated regions (UTRs) in insulin resistance pathogenesis in patients with type 2 diabetes. **MAŁGORZATA MAŁODOBRA**. W: Medical complications of type 2 diabetes Rijeka 2011, InTech, s.165-188, 978-953-307-363-7, *Pkt* 7,00.

Inne zaburzenia metaboliczne i związane z nimi zmiany na poziomie molekularnym

Biorąc pod uwagę jak rozległym tematem jest temat zaburzeń metabolicznych, starałam się patrzeć na problem w bardzo szerokim kontekście. Z całą pewnością mitochondria w kontekście zaburzeń metabolicznych są niezwykle istotnym komponentem, a problem ten został dokładnie przedstawiony w pracy przeglądowej. Przede wszystkim liczne prace dowodzą o zaburzonym metabolizmie mitochondriów ich biogenezie oraz podstawowych funkcjach jakie spełniają. Ze względu na moje zainteresowanie modyfikacjami epigenetycznymi, opisałam także modyfikacje epigenetyczne jakimi ulega mtDNA (mitochondrialne DNA) i jakie jest jego funkcjonalne znaczenie w zachowaniu homeostazy energetycznej i prawidłowego metabolizmu komórki. Należy wspomnieć w kontekście mitochondriów, że szereg czynników może prowadzić do upośledzonego działania mitochondriów, np. tak powszechnie stosowane leki jak statyny, co z kolei została opisane w kolejnej pracy przeglądowej dotyczącej molekularnych mechanizmów prowadzących do rozwoju oporności na insuliny i cukrzycy. Mechanizmem działania statyn prowadzącym do upośledzenia wrażliwości na insulinę oraz rozwoju cukrzycy typu 2 jest głównie zaburzenie pracy mitochondriów, w szczególności negatywnie wpływają na łańcuch oksydacyjny i powstawanie ATP.

Epigenetics of mitochondria - the overview of mtDNA methylation. ANETA ALAMA, **MAŁGORZATA MAŁODOBRA-MAZUR**. *Post.Biol.Kom.* 2019 Vol.46 no.1 s.31-42, *IF*: 0,163, *Pkt*: 40,00.

Statin therapy and new-onset diabetes: molecular mechanisms and clinical relevance. MACIEJ BANACH, **MAŁGORZATA MAŁODOBRA-MAZUR**, ANNA GLUBA, NIKI KATSIKI, JACEK RYSZ, AGNIESZKA DOBRZYŃ. *Curr.Pharm.Design* 2013 Vol.19 no.27 s.4904-4912, *IF*: 4,046, *Pkt* 35,00.

Genetyczne podłoże innych chorób, w tym nowotworowych

Będąc zatrudnioną w Zakładzie Technik Molekularnych brałam także udział w licznych zewnętrznych projektach naukowych lub współpracach z innymi jednostkami Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, w których służyłam merytorycznymi radami i wskazówkami, a także pracą laboratoryjną. Większość z wykonywanym prac badawczych dotyczyła molekularnych lub genetycznych podstaw rozwoju licznych chorób i zaburzeń w tym chorób nowotworowych (takich jak rak prostaty, nowotwory głowy i szyi) oraz neurodegeneracyjnych. Moja rola polegała na przeglądzie literaturowym danego problemu, wyszukaniu potencjalnych genów kandydatów, a także zmian genetycznych w obrębie tych genów. Ponadto podejmowałam decyzje związane z metodyką badań, projektowałam większość analiz genetycznych w tym sekwencje starterów. W kolejnym etapie, po odpowiednim zabezpieczeniu materiału genetycznego, wykonałam większość analiz laboratoryjnych w projektach oraz wykonywałam analizę statystyczną. Niejednokrotnie byłam autorem rozdziału opisującego materiały i metody w poniższych publikacjach.

Plasma tau protein and A β 42 level as markers of cognitive impairment in patients with Parkinson's disease. [AUT.] JUSTYNA CHOJDAK-LUKASIEWICZ, **MAŁGORZATA MAŁODOBRA-MAZUR**, ANNA ZIMNY, LESZEK NOGA, BOGUSŁAW PARADOWSKI. *Adv.Clin.Exp.Med.* 2020 Vol.29 no.1 s.115-121, *IF: 1.514, Pkt 40,00*.

Polymorphisms of the MTHFR gene in mothers of children with trisomy 21 (Down syndrome) in a Polish population. PAULINA CZECHOWICZ, **MAŁGORZATA MAŁODOBRA-MAZUR**, ARLETA LEBIODA, ANNA JONKISZ, TADEUSZ DOBOSZ, ROBERT ŚMIGIEL. *Adv.Clin.Exp.Med.* 2020 Vol.29 no.2 s.251-256, *IF: 1.514, Pkt: 40,00*

Serotonin-related gene variants in patients with irritable bowel syndrome and depressive or anxiety disorders. MAGDALENA GRZESIAK, JAN ALEKSANDER BESZŁEJ, EWA WASZCZUK, MARCIN SZECHIŃSKI, MONIKA SZEWCZUK-BOGUSŁAWSKA, DOROTA FRYDECKA, TADEUSZ DOBOSZ, ANNA JONKISZ, ARLETA LEBIODA, **MAŁGORZATA MAŁODOBRA**, AGATA MULAK. *Gastroenterol.Res.Pract.* 2017 Vol.2017 art.ID 4290430 [9 s.], *IF: 1,859, Pkt: 20,00*.

Altered monocyte calcium-sensing receptor expression in patients with type 2 diabetes mellitus and atherosclerosis. RAFAŁ MAŁECKI, ŻANNA FIODORENKO-DUMAS, URSZULA JAKOBSCHÉ-POLICHT, **MAŁGORZATA MAŁODOBRA**, RAJMUND ADAMIEC. *J.Physiol.Pharmacol.* 2013 Vol.64 no.4 s.521-527, *IF*: 2,720, *Pkt*: 20,00.

VDR gene single nucleotide polymorphisms and their association with risk of oral cavity carcinoma. **MAŁGORZATA MAŁODOBRA-MAZUR**, AGNIESZKA PADUCH, ARLETA LEBIODA, MARIA KONOPACKA, JACEK ROGOLIŃSKI, CEZARY SZYMCZYK, JANUSZ WIERZGOŃ, ADAM MACIEJEWSKI, EWA CHMIELIK, ANNA JONKISZ, STANISŁAW PÓŁTORAK, TADEUSZ DOBOSZ. *Acta Biochim.Pol.* 2012 Vol.59 no.4 s.627-630, *IF*: 1,185, *Pkt*: 15,00.

Single-nucleotide polymorphism association study of VDR and CDH1 genes and the risk of prostate cancer. PATRIK FORSZT, AGNIESZKA PILECKA, **MAŁGORZATA MAŁODOBRA**, JOANNA MARKOWSKA, KRZYSZTOF MAKSYMOWICZ, TADEUSZ DOBOSZ. *Adv.Clin.Exp.Med.* 2009 Vol.18 no.3 s.215-220, *IF*: 0,094, *Pkt*: 9,00.

Prace nad przenośnym analizatorem genetycznym do wykrywania zagrożeń środowiskowych

W ramach prac badawczych realizowanych w Zakładzie Technik Molekularnych prowadziłam także badania związane z opracowaniem przenośnego analizatora genetycznego pracującego w technologii Real-Time PCR. Przykładowe zastosowanie tworzonego urządzenia dotyczyło monitorowania zagrożeń środowiskowych i służyło do wykrywania zanieczyszczeń bakterią *Escherichia coli* w wodzie. Realizacją projektu zajmowało się konsorcjum utworzone pomiędzy Uniwersytetem Medycznym we Wrocławiu (w tym Zakładem Technik Molekularnych) oraz Politechniką Wrocławską, a na realizację przyznany został grant naukowy w ramach programu Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego i budżetu państwa ramach Programu Operacyjnego Innowacyjna Gospodarka 2007 ÷ 2013, „Detektory i sensory do pomiaru czynników niebezpiecznych dla środowiska - modelowanie i monitorowanie zagrożeń”. Umowa o refinansowanie nr. POIG.01.03.01-02-002 / 08-00.

Zadaniem projektu naukowego było stworzenie funkcyjnego jednorazowego urządzenia pracującego w technologii Real-Time PCR wykrywającego *Escherichię coli* w wodzie metodami biologii molekularnej. W ramach projektu opracowałam test diagnostyczny

w technice Real-Time PCR z użyciem znakowanych fluorescencyjnie sond molekularnych. Trudnością w stworzeniu testu wykrywającego *E.coli* było także opracowanie jednoczesnej metody izolacji materiału genetycznego, tak by wykonanie oznaczenia możliwe było w warunkach polowych. W ramach zadań projektu oznaczyłam podstawowe parametry diagnostyczne testu takich jak czułość (najmniejsza ilość bakterii, którą test wykrywa) oraz specyficzność (walidacja czy test wykrywa specyficznie *Escherichię coli*, nie dając niespecyficznych wyników z innymi bakteriami z Rodziny Enterobacteriaceae). Wyniki prac ukazały się w licznych czasopismach naukowych, a także prezentowane były na konferencjach naukowych. Na konferencji “Recent Advances in Applied & Biomedical Informatics and Computational Engineering in Systems Applications” (Florence, Italy August 23-25, 2011), uzyskane wyniki zaprezentowane zostały podczas wykładu plenarnego.

Zintegrowane urządzenie do prowadzenia reakcji Real-Time PCR. PATRYCJA ŚNIADEK, PAWEŁ KNAPKIEWICZ, RAFAŁ WALCZAK, ANNA GÓRECKA-DRZAZGA, PAWEŁ BEMBNOWICZ, LESZEK GOLONKA, ANNA JONKISZ, **MAŁGORZATA MAŁODOBRA**, ANNA KARPIEWSKA, DAGMARA MICHAŁOWSKA, TADEUSZ DOBOSZ. *Elektronika* 2012 nr 6 s.29-30, *Pkt:* 6,00.

The low temperature co-fired ceramics (LTCC) chip for polymerase chain reaction (PCR) application. PAWEŁ BEMBNOWICZ, PIOTR HERBUT, **MAŁGORZATA MAŁODOBRA**, ANNA KARPIEWSKA, LESZEK J. GOLONKA, ANNA JONKISZ, TADEUSZ DOBOSZ. *Opt.Appl.* 2011 Vol.41 no.2 s.471-480, *IF:* 0,398, *Pkt:* 13,00.

Miniaturowy amplifikator DNA PCR. PATRYCJA SZCZEPAŃSKA, WOJCIECH KUBICKI, RAFAŁ WALCZAK, ANNA GÓRECKA-DRZAZGA, JAN A. DZIUBAN, PAWEŁ BEMBNOWICZ, LESZEK GOLONKA, ANNA JONKISZ, **MAŁGORZATA MAŁODOBRA**, ANNA KARPIEWSKA, TADEUSZ DOBOSZ. *Przegl.Elektrotech.* 2010 R.86 nr 10 s.99-101, *IF:* 0,242, *Pkt:* 13,00.

Preliminary studies on LTCC based PCR microreactor. PAWEŁ BEMBNOWICZ, **MAŁGORZATA MAŁODOBRA**, WOJCIECH KUBICKI, PATRYCJA SZCZEPAŃSKA, ANNA GÓRECKA-DRZAZGA, JAN DZIUBAN, ANNA JONKISZ, ANNA KARPIEWSKA, TADEUSZ DOBOSZ, LESZEK GOLONKA. *Sensor.Actuat.B-Chem.* 2010 Vol.150 no.2 s.715-721, *IF* 3,370, *Pkt:* 32,00.

The LTCC chip for electrochemical measurement of DNA concentration. PAWEŁ BEMBNOWICZ, PIOTR HERBUT, PATRYK HALEK, HELENA TETERYCZ, LESZEK J. GOLONKA, **MAŁGORZATA MAŁODOBRA**, TADEUSZ DOBOSZ. *J.Microelectron.Electron.Packag.* 2010 Vol.7 no.4 s.220-222, *Pkt:* 2,00.

Monografie naukowe:

Czujnik biologiczny oparty na bioreaktorze PCR w technologii LTC - testy biologiczne
MAŁGORZATA MAŁODOBRA-MAZUR, DAGMARA MICHAŁOWSKA, ANNA JONKISZ, ANNA KARPIEWSKA, TADEUSZ DOBOSZ. W: Czujniki i sensory do pomiarów czynników stanowiących zagrożenia w środowisku : monografia projektu POIG.01.03.01-02-002/08. Cz.2 Włocławek 2013, EXPOL P. Rybiński J. Dąbek Spółka Jawna, s.261-279, *Pkt: 4,00.*

Czujnik biologiczny oparty na bioreaktorze PCR w technologii LTCC - testy biologiczne.
MAŁGORZATA MAŁODOBRA, ANNA JONKISZ, ANNA KARPIEWSKA, TADEUSZ DOBOSZ. W: Czujniki i sensory do pomiarów czynników stanowiących zagrożenia w środowisku : monografia projektu POIG.01.03.01-02-002/08. Część I Wrocław 2011, Oficyna Wydawnicza Politechniki Wrocławskiej, s.255-272, *Pkt: 3,00.*

Populacyjna oraz identyfikacyjna genetyka w medycynie sądowej

Zakład Technik Molekularnych, w którym zostałam zatrudniona po otrzymaniu stopnia doktora nauk medycznych należy do Katedry Medycyny Sądowej i do podstawowych zadań statutowych jednostki należały prace związane z genetyką populacyjną, różnorodnością genetyczną badanej populacji, a także identyfikacja personalna nie tylko człowieka, ale także zwierząt i roślin. Podstawą projektów naukowych Zakładu Technik Molekularnych było przede wszystkim tworzenie i optymalizacja zestawów identyfikacyjnych różnego rodzaju gatunków roślin i zwierząt. W czasie mojej pracy początkowo jako asystent, następnie jako adiunkt brałam udział w opracowaniu zestawu identyfikującego gatunek dębu oraz kota domowego. Prace polegały na selekcji markerów genetycznych (głównie STR), zaprojektowaniu starterów, skompletowaniu reprezentatywnej grupy badawczej i wykonanie oznaczenia, a w końcowym etapie analiz statystycznych.

Profilowanie genetyczne dębów (*Quercus* spp.) = DNA profiling of oaks (*Quercus* spp.)(DNA profiling of oaks (*Quercus* spp.)). [AUT.] BARTOSZ M. PENCAKOWSKI, MIRON TOKARSKI, ANNA JONKISZ, MATYLDA CZOSNYKOWSKA-ŁUKACKA, EWA LENARD, **MAŁGORZATA MAŁODOBRA-MAZUR.** *Arch.Med.Sqd.Kryminol.* 2018 T.68 nr 1 s.1-9, *Pkt: 12,00.*

Wstępna analiza polimorfizmu markerów typu STR w populacji kotów domowych (*Felis catus*) na terenie Dolnego Śląska = Preliminary analysis of polymorphism of STR markers in the population of domestic cats (*Felis catus*) in Lower Silesia. ANETA ALAMA, ANNA JONKISZ, MIRON TOKARSKI, **MAŁGORZATA MAŁODOBRA-MAZUR, ARLETA LEBIODA, ELŻBIETA KOWALCZYK, TADEUSZ DOBOSZ.** *Arch.Med.Sqd.Kryminol.* 2018 T.68 nr 2 s.96-107, *Pkt: 12,00.*

Głównym tematem prac naukowych w Zakładzie Technik Molekularnych były jednak prace dotyczące identyfikacji i badań populacyjnych ludzi (*homo sapiens*). Uzyskane wyniki posłużyły do stworzenia kilku „home made” zestawów identyfikacyjnych, głównie z wykorzystaniem markerów genetycznych typu SNP. Bez wątpienia markery typu STR są najlepsze do badań populacyjnych, cechują się bowiem wysoką heterozygotycznością w populacji oraz dużą siłą dyskryminacji. Występowanie homo i heterozygot zwiększa różnorodność genetyczną tych markerów w populacji, przez co uzyskane profile posiadają niemal 100% zgodności osobniczej. Jednakże markery STR generują stosunkowo duże amplikony do 200 do nawet 500 pz (par zasad). Z tego też względu przy silnie zdegradowanym DNA uzyskanie wyniku dodatnie (pełnego profilu) jest bardzo trudne, wręcz niemożliwe. Zaletą markerów typu SNP jest stosunkowo krótki fragment generowanych amplikonów (od 20-30 pz) stąd ich skuteczność w DNA silnie zdegradowanym jest znacznie wyższa niż markerów STR. Wraz z zespołem przeanalizowałam dużą grupę polimorfizmów typu SNP w populacji dolnośląskiej, na podstawie której stworzyłam dwa zestawy multipleksowe zawierające polimorfizmy typu SNP cechujące się dużą heterozygotycznością w populacji dolnośląskiej do potencjalnego wykorzystania w celach identyfikacyjnych lub oznaczaniu spornego ojcostwa, w przypadkach, kiedy STR nie dadzą pełnego profilu lub całkowicie zawiodą.

Frequency assessment of 19 SNPs in a population from south-west Poland = Oszacowanie częstości występowania 19 polimorfizmów typu SNP w populacji Polski południowo-zachodniej. IWONA CHROMIK, **MAŁGORZATA MAŁODOBRA**, TADEUSZ DOBOSZ. *Probl.Forens.Sci.* 2012 Vol.92 s.265-271, *Pkt:* 7,00

Variation of 25 SNP polymorphisms in a Lower Silesian population (south-west Poland) = Zmienność 25 polimorfizmów typu SNP w populacji Dolnego Śląska. IWONA CHROMIK, **MAŁGORZATA MAŁODOBRA**, ARLETA LEBIODA, ANNA JONKISZ, MAGDALENA ŻOŁĘDZIEWSKA, ROBERT ŚMIGIEL, BARBARA TURCZYN, TADEUSZ ŁUKIENČZUK, MAŁGORZATA RADWAN-OCZKO, EDYTA PAWLAK, ANNA SADAKIERSKA-CHUDY, MARCELINA ŻABIŃSKA. *Probl.Forens.Sci.* 2009 Vol.77 s.98-107, *Pkt:* 9,00

6. Aktywność związana z działalnością dydaktyczną

Po ukończeniu studiów doktoranckich i uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych zostałam zatrudniona na stanowisku asystenta (od października 2010). Następnie od marca 2015 roku na stanowisku adiunkta. Od października 2018 pełnię funkcję adiunkta dydaktycznego w Zakładzie Technik Molekularnych, a od października 2019 sprawuję opiekę nad Studenckim Kołem Naukowym Medycyny Molekularnej i Komórkowej (SKN 80). W roku akademickim 2019/2020 byłam także opiekunką ITS p. Ignacego Tarskiego (Wydział Lekarski, Kierunek Lekarski).

W czasie pełnienia funkcji dydaktycznej byłam opiekunem dwóch prac magisterskich oraz promotorem trzech prac magisterskich.

Wykaz prac magisterskich, w których pełniłam rolę opiekuna naukowego:

1. Autor: Monika Broda, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej, Kierunek: Analityka Medyczna, Tytuł pracy: Badanie poziomu ekspresji genów transporterów glukozy GLUT1 I GLUT3 w limfocytach i monocytach u osób z cukrzycą typu II, 2011.
2. Autor: Natalia Bielak, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej, Kierunek: Analityka Medyczna. Tytuł pracy: Diagnostyka molekularna fenotypu w zakresie antygenu D z układu grupowego krwi Rh w multipleksowej reakcji amplifikacji. 2015.

Wykaz prac magisterskich zrealizowanych pod moim promotorstwem:

1. Autor: Monika Magdalena Kisiel, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej, Kierunek: Analityka Medyczna. Tytuł pracy: Określenie różnic w metylacji DNA w podskórnej oraz trzewnej tkance tłuszczowej i ich związek z otyłością. 2017.
2. Autor: Paulina Czechowicz, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej, Kierunek: Analityka Medyczna. Tytuł pracy: Polimorfizm MTHFR u matek rodzących dzieci z zespołem Downa. 2018.
3. Autor: Sonia Jarczak: Wydział Nauk o Zdrowiu, Kierunek: Dietetyka. Tytuł pracy: Ocena świadomości ryzyka i zagrożeń u kobiet ciężarnych wynikających z cukrzycy ciążowej. 2020.

Obecnie realizowana praca magisterska:

Autor: Martyna Ryba: Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej,
Kierunek: Analityka Medyczna. Wpływ suszu z owoców derenia na wrażliwość na insulinę
komórek tłuszczowych, Planowany termin obrony: czerwiec 2021

Promotor pomocniczy w rozprawie doktorskiej

Od 2017 roku jestem także promotorem pomocniczym przewodu doktorskiego p. Anety
Cierzniak. Tytuł: Ocena zmian epigenetycznych związanych z rozwojem oporności na
insulinę w komórce tłuszczowej. Otwarcie przewodu doktorskiego: 07.02.2019 r.

Wrocław, 22.03.2021

(podpis wnioskodawcy)