

Katedra i Zakład Medycyny Sądowej
UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO W ŁÓDZI
91-304 Łódź, ul. Sędziowska 18a
tel. (42) 654-45-36, fax (42) 654-42-93

Uniwersytet Medyczny
we Wrocławiu



RPW/1562/2022 P
Data: 2022-02-11

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu BIURO RADY DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE	
wpl. dnia	11-02-2022
Łódź, dnia 08.02.2022 r.	

UNIWERSYTET MEDYCZNY WE WROCŁAWIU
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE
Przewodniczący
Data: 08.02.2022 r.

Zgodnie z uchwałą nr 274/X/2021 z dnia 21.10.2021 r. Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu powołującej mnie na recenzenta w postępowaniu habilitacyjnym Pani dr Małgorzaty Małodobrej-Mazur, adiunkt w Zakładzie Technik Molekularnych Katedry Medycyny Sądowej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, po wnikliwej analizie przygotowanej dokumentacji, przedstawiam ocenę osiągnięcia naukowego stanowiącego cykl pięciu powiązanych tematycznie artykułów naukowych pod tytułem: Środowiskowe, genetyczne i epigenetyczne czynniki rozwoju oporności na insulinę w tkance tłuszczowej.

I. Przebieg pracy zawodowej

Pani dr n. med. Małgorzata Małodobra-Mazur ukończyła studia analityki medycznej na Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu w 2006 roku. Następnie na tej samej uczelni rozpoczęła studia doktoranckie, w trakcie których odbyła 3-miesięczny staż w prestiżowym Joslin Diabetes Center w Bostonie. W 2010 r. zakończyła przewód doktorski obroną rozprawy pt. Zależność pomiędzy polimorfizmem i poziomem ekspresji wybranych genów a insulinoopornością w cukrzycy typu 2. Po obronie Kandydatka rozpoczęła pracę jako asystent w Zakładzie Technik Molekularnych Katedry Medycyny Sądowej UM we Wrocławiu. Staż podoktorski odbywała w Instytucie Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN w Warszawie w latach 2011-2013. Jej badania od początku pracy naukowej skupiały się na zagadnieniu wpływu czynników genetycznych i środowiskowych na rozwój insulinooporności. Kandydatka od 2015 roku jest adiunktem w Zakładzie Technik Molekularnych Katedry Medycyny Sądowej UM we Wrocławiu, natomiast od 2017 roku pełni funkcję dyrektora ds. badań i rozwoju w firmie Genomtec. Habilitantka uzyskała dwa granty naukowe na realizację swoich badań: grant Fundacji Nutricia na badania wpływu kwasów tłuszczowych na epigenetyczne modyfikacje adipogenezy na lata 2017-2019 oraz grant w konkursie SONATA Narodowego Centrum Nauki na badanie roli modyfikacji epigenetycznych genów szlaku insulinowego w indukcji insulinooporności na lata 2017-2021.

II. Dorobek naukowy

Rozwój naukowy Habilitantki jest spójny i ściśle związany z zagadnieniami zaburzeń metabolicznych ze szczególnym uwzględnieniem insulinooporności, która stanowi podstawową dziedzinę zainteresowań naukowych. Głównym celem jej badań było określenie wpływu

czynników genetycznych, epigenetycznych oraz środowiskowych na rozwój oporności na insulinę w tkance tłuszczowej, będącej istotnym komponentem regulacji homeostazy energetycznej organizmu. Habilitantka w swojej pracy skupiła się na czynnikach genetycznych w szerokim zakresie, nie tylko na zmianach w regionach kodujących, powodujących utratę funkcji białka, ale także na zmianach w regionach regulatorowych, które wpływają na ekspresję genów. Przedmiotem jej zainteresowania były geny szlaku insulinowego: gen receptora insuliny INSR, gen podjednostki regulatorowej kinazy fosfatydyloinozytolu PIK3R1 oraz gen transportera glukozy SLC2A4, a także geny związane z regulacją wrażliwości na insulinę oraz ze stanem zapalnym i otyłością. Wykazała związek pomiędzy występowaniem licznych polimorfizmów a ryzykiem rozwoju oporności na insulinę i wpływem na procesy związane z regulacją ekspresji genów. Ponadto prowadziła badania populacyjne na grupach pacjentów z chorobami metabolicznymi, otyłością i cukrzycą typu 2, koncentrując się na wpływie czynników środowiskowych na rozwój insulinooporności. Wykazała m. in. występowanie istotnie niższego poziomu HDL u osób z insulinoopornością i cukrzycą typu 2 w porównaniu do grupy kontrolnej. Badania wpływu diety bogato-tłuszczowej na metabolizm węglowodanów prowadziła zarówno na liniach komórkowych, jak i komórkach macierzystych uzyskanych od pacjentów, co wyróżnia jej prace na tle innych. Istotną część jej dorobku stanowią badania wpływu czynników epigenetycznych na insulinooporność, koncentrujące się na hipermetylacji genów szlaku insulinowego obserwowanej u pacjentów z chorobami metabolicznymi i otyłością. Skupiła się także na roli mitochondriów i ich zaburzonym metabolizmie pod wpływem statyn czy modyfikacji epigenetycznych mtDNA oraz wpływie tych czynników na homeostazę komórki w kontekście obniżenia wrażliwości na insulinę. Dodatkowo swoje zainteresowania rozszerzała o choroby nowotworowe i neurodegeneracyjne, biorąc czynny udział w badaniach i projektach naukowych dotyczących podłoża genetycznego tych chorób. Na uwagę zasługuje ponadto fakt, iż dr Małgorzata Małodobra-Mazur aktywnie uczestniczyła w projekcie realizowanym w ramach Programu Operacyjnego Innowacyjna Gospodarka na lata 2007-2013, mającym na celu stworzenie funkcjonalnego przenośnego urządzenia do wykrywania zanieczyszczeń wody bakterią *Escherichia Coli* w oparciu o metodę Real-Time PCR. Wyniki tych działań były szeroko publikowane oraz prezentowane na licznych konferencjach naukowych.

Prace badawcze kandydatki obejmują ponadto zagadnienia związane z genetyką populacyjną i sądową, co wynika z jej zatrudnienia w Katedrze Medycyny Sądowej. Głównym tematem zainteresowań w tej dziedzinie były badania mające na celu wytypowanie markerów SNP przydatnych do identyfikacji osobniczej i nadających się, bardziej niż markery STR, do analiz zdegradowanego materiału biologicznego. W tym celu Habilitantka prowadziła badania

skriningowe populacji dolnośląskiej w zakresie wybranych markerów SNP, co przyczyniło się do opracowania dwóch multipleksowych zestawów służących do badań spornego ojcostwa oraz analiz identyfikacyjnych na potrzeby jednostki. Ponadto brała udział w opracowaniu zestawów markerów STR do identyfikacji różnych gatunków roślin i zwierząt, w tym zestawów identyfikujących gatunek dębu i kota domowego. Całkowity dorobek naukowy kandydatki stanowi 27 publikacji oryginalnych, 3 publikacje przeglądowe, 11 rozdziałów w monografiach oraz 26 doniesień zjazdowych, których łączna punktacja IF wynosi 40,775 i 802 pkt MNiSW, łączna liczba cytowań wynosi 167 (161 bez autocytowań), natomiast indeks Hirscha wynosi 7 (stan na 17.03.2021).

III. Działalność dydaktyczna

Pani dr n. med. Małgorzata Małodobra-Mazur prowadzi zajęcia dydaktyczne od 2010 roku, a od 2018 r. pełni funkcję adiunkta dydaktycznego w Zakładzie Technik Molekularnych. Sprawuje ponadto opiekę na studenckim kole naukowym Medycyny Molekularnej i Komórkowej. Dotychczas była promotorem trzech prac magisterskich, opiekunem dwóch prac magisterskich, a także opiekunem studenta kierunku lekarskiego w ramach ITS. Obecnie sprawuje funkcję promotora pomocniczego przewodu doktorskiego.

IV. Osiągnięcie naukowe

Efektowności naukowej Habilitantki jest cykl pięciu monotematycznych publikacji naukowych opublikowanych w latach 2014-2020 o łącznej punktacji IF=14,64 oraz 265 punktów MNiSW. We wszystkich pracach jest pierwszym autorem. W wszystkich publikacjach indywidualny udział został wyraźnie określony i stanowi dorobek własny kandydatki. Tematyka prac oraz zastosowane metody uzasadniają konieczność uczestniczenia w badaniach szerszego zespołu badaczy. Wszyscy współautorzy wyrazili zgodę na wykorzystanie prac w postępowaniu habilitacyjnych kandydatki.

Prace wchodzące w skład osiągnięcia:

1. Stearoyl-CoA desaturase regulates inflammatory gene expression by changing DNA methylation level in 3T3 adipocytes, Malodobra-Mazur, M., Dziewulska, A., Koziński, K., et al. International Journal of Biochemistry and Celi Biology, 2014, 55, pp. 40-50;
2. Single nucleotide polymorphisms in 5'-UTR of the SLC2A4 gene regulate solute carrier family 2 member 4 gene expression in visceral adipose tissue, Malodobra-Mazur, M., Bednarska-Chabowska, D., Olewiński, R., et al. Gene, 2016, 576(1), pp. 499-504;

3. Oleic acid influences the adipogenesis of 3T3-L1 cells via DNA Methylation and may predispose to obesity and obesity-related disorders, Małodobra-Mazur, M., Cierzniak, A., Dobosz, T. *Lipids in Health and Disease* 2019, 18(1), 230;
4. Obesity-induced insulin resistance via changes in the DNA methylation profile of insulin pathway genes, Małodobra-Mazur, M., Alama, A., Bednarska-Chabowska, D., et al. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 2019, 28(12), pp. 1599-1607;
5. Metabolic differences between subcutaneous and visceral adipocytes differentiated with an excess of saturated and monounsaturated fatty acids, Małodobra-Mazur, M., Cierzniak, A., Pawełka, D., et al. *Genes*, 2020, 11(9), pp. 1-16, 1092.

Powyższymi pracami Habilitantka wniosła istotny wkład w poznanie patomechanizmu insulinooporności. Wykazała m. in. istotne statystycznie zwiększenie ryzyka insulinooporności a także wzrost poziomu glukozy oraz BMI u nosicieli dwóch polimorfizmów, znajdujących się w regionach 3'UTR: genu receptora insuliny INSR oraz genu podjednostki kinazy fosfatydyloinozytolu PIK3R1. W kolejnych pracach potwierdziła istotną rolę otyłości jako najsilniejszego czynnika ryzyka rozwoju insulinooporności, wykazała, że prowadzi ona do rozregulowania ekspresji wielu genów, w tym genu transportera glukozy SLC2A4 oraz zwiększa poziom metylacji wielu genów m. in. promotorów INSR i SLC2A4, co powoduje wyciszenie ich ekspresji. Zaobserwowała także znaczący wpływ dwóch polimorfizmów w regionie 5'UTR genu SLC2A4 na zmniejszenie poziomu ekspresji tego białka w tkance tłuszczowej, co z kolei wpływa na opóźnione obwodowe wykorzystanie glukozy. Wyniki tych badań opublikowała w czasopiśmie *Gene* w 2016 roku.

Badania wpływu czynników środowiskowych, takich jak dieta bogatotłuszczowa, na metabolizm węglowodanów prowadziła *in vitro* na liniach komórkowych oraz komórkach macierzystych uzyskanych od pacjentów, analizując wpływ nasyconych oraz jednonienasyconych kwasów tłuszczowych, na przykładzie kw. oleinowego, na rozwój insulinooporności, co przyniosło dość zaskakujące wyniki. Habilitantka wykazała bowiem, że nadmiar zarówno nasyconych, jak i jednonienasyconych kw. tłuszczowych indukuje oporność na insulinę, a badany przez nią kwas oleinowy zwiększa ryzyko rozwoju otyłości przez stymulację akumulacji lipidów oraz indukcję adipogenezy w znaczącym stopniu w porównaniu do nasyconych kw. tłuszczowych. Kandydatka wykazała, że przyczyną tego zjawiska jest nadmiar kw. oleinowego, który obniża ekspresję genu PPARG, będącego głównym czynnikiem transkrypcyjnym regulującym adipogenezę oraz metabolizm dojrzałych adipocytów, poprzez metylację jego promotora. Wyniki tych badań opublikowane w czasopiśmie *Lipids in Health*

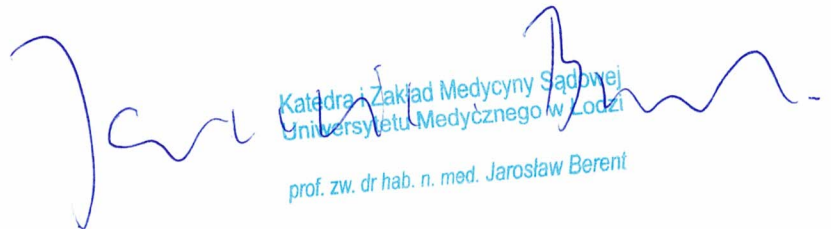
and Disease w 2019 roku oraz Genes w 2020 roku były szeroko komentowane i wielokrotnie cytowane. Koncentrując się na tym zagadnieniu, kandydatka badała wpływ kwasów tłuszczowych na modyfikacje epigenetyczne chromatyny i zaobserwowała m.in. hipermetylację DNA u pacjentów z chorobami metabolicznymi, w tym znacznie wyższy stopień metylacji promotorów głównych genów szlaku insulinowego oraz silną dodatnią korelację pomiędzy otyłością i insulinoopornością a poziomem metylacji DNA w tkance tłuszczowej. Powyższe wyniki zostały opublikowane w 2019 w Advances in Clinical and Experimental Medicine.

Badania przeprowadzone przez kandydatkę i wnioski z nich płynące stanowią niezwykle istotny wkład w poznanie patomechanizmu insulinooporności. Pozwalają nie tylko na wdrożenie czynności profilaktycznych opóźniających rozwój oporności na insulinę, ale także mogą przyczynić się do opracowania skutecznej metody terapeutycznej.

V. Wniosek końcowy

Przegląd działalności zawodowej, dydaktycznej i naukowej dr n. med. Małgorzaty Małodobrej-Mazur świadczą, iż posiada doskonałą umiejętność prowadzenia samodzielnych badań naukowych. Cykl prac habilitacyjnych, a także pozostały dorobek naukowy pod względem liczby publikacji i ich znaczenia w poszerzaniu wiedzy na temat patomechanizmu insulinooporności, a także działalność dydaktyczna dr Małgorzaty Małodobrej-Mazur w pełni uzasadniają nadanie Jej stopnia doktora habilitowanego.

Dr Małgorzata Małodobra-Mazur posiada w dorobku osiągnięcia naukowe, stanowiące znaczny wkład w rozwój dyscypliny w rozumieniu art. 219 ust. 1 pkt 2 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U.2021.478 t.j. z dnia 2021.03.16).



Katedra i Zakład Medycyny Sądowej
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
prof. zw. dr hab. n. med. Jarosław Berent