

VIDI:

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE  
Przewodnicząca  
**Recenzja**  
osiągnięć naukowych

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu BIURO RADY DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE	
wpł. dnia	11-02-2022
L. dz. RN-PM/	220/2022

**w postępowaniu w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie Nauki  
Medyczne i Nauki o Zdrowiu w dyscyplinie Nauki Medyczne dr n.med. Małgorzacie  
Małodobrej-Mazur**

**Wprowadzenie**

Habilitantka jest absolwentką Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Analityki Medycznej Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, tytuł magistra analityki medycznej uzyskała w roku 2006. W roku 2010 uzyskała tytuł doktora nauk medycznych, tytuł rozprawy: „Zależność pomiędzy polimorfizmem i poziome ekspresji wybranych genów a insulinoopornością w cukrzycy typu 2”. Aktualnie habilitantka zatrudniona jest na stanowisku Adiunkta w Zakładzie Technik Molekularnych Katedry Medycyny Sądowej Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu.

Pełni też funkcję dyrektora ds. badań i rozwoju firmy Genomtech S.A.

**I. Ocena osiągnięcia naukowego stanowiącego istotny wkład autora w rozwój dyscypliny naukowej**

Dla dokonania oceny wkładu habilitantki w rozwój medycyny dr n. med. Małgorzata Małodobra-Mazur przedstawiła cykl pięciu publikacji zatytułowany „Środowiskowe, genetyczne i epigenetyczne czynniki rozwoju oporności na insulinę w tkance tłuszczowej”. Prace te zostały opublikowane w latach 2014-2020. Łączny wskaźnik oddziaływania wynosi (Impact Factor) 14,64, punktacja MNiSW: 265. Zgodnie z oświadczeniami współautorów rola habilitantki w powstawaniu prac była kluczowa i dominująca. We wszystkich artykułach habilitantka jest pierwszym autorem.

Tematyka cyklu publikacji jest zwarta. Prace cechują się bardzo dobrym doбором tematyki badawczej, logicznym projektem, efektywną realizacją projektu. Merytorycznie wszystkie te prace przeszły weryfikację w recenzowanych czasopismach medycznych i istotnym wskaźniku oddziaływania. Należy jednak podkreślić dużą czasochłonność realizowanych prac. Na duże uznanie zasługuje oparcie części badań o biopaty tkanki tłuszczowej – inwazyjne

uzyskiwanie materiału biologicznego często wiąże się w szeregiem problemów prawno-organizacyjnych, ale daje znakomity materiał badawczy.

W pierwszej z prac z prac (Malodobra-Mazur M, Dziewulska A, Kozinski K, Dobrzyn P, Kolczynska K, Janikiewicz J, Dobrzyn A. Stearoyl-CoA desaturase regulates inflammatory gene expression by changing DNA methylation level in 3T3 adipocytes. *Int J Biochem Cell Biol.* 2014 Oct;55:40-50) autorzy wykazali, iż desaturaza stearoyl-CoA odgrywa istotną rolę w procesie metylacji DNA w adipocytach.

W drugiej z prac, (Malodobra-Mazur M, Bednarska-Chabowska D, Olewinski R, Chmielecki Z, Adamiec R, Dobosz T. 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 Jan 15;576(1 Pt 3):499-504), wykazano ujemną korelację pomiędzy ekspresją genu SLC2A4 a BMI oraz wpływ polimorfizmów w obrębie tego genu na poziom mRNA GLUT4.

Trzecia z publikacji (Malodobra-Mazur M, Cierzniak 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 Dec 28;18(1):230) dotyczyła wpływu kwasów palmitynowego, stearynowego i oleinowego w badaniu hodowli komórkowej na kształtowanie fenotypu dojrzałego adipocytu, wykazano, iż nadmiar kwasu oleinowego może niekorzystnie wpływać na procesy metylacji, niekorzystnie modulować fenotyp adipocytów.

Z kolei w czwartej publikacji (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 Dec;28(12):1599-1607) wykazano, iż hipermetylacja niektórych z badanych genów szlaku działania insuliny wiąże się z ich mniejszą ekspresją i może wpływać negatywnie na wrażliwość na insulinę.

Wreszcie w ostatniej z prac (Małodobra-Mazur M, Cierzniak 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 Sep 18;11(9):1092) oceniono wpływ wybranych kwasów tłuszczowych na sekrecję cytokin, adiponektyny, na insulino-zależne tkankowe zużycie glukozy.



Na podstawie przeprowadzonych badań habilitantka wyciąga ważne wnioski:

- do czynników prowadzących do rozwoju insulinooporności należą:

- pojedyncze wymiany nukleotydów, szczególnie w części genomu o znaczeniu funkcyjnym
- czynniki środowiskowe, w tym otyłość i dieta- przy czym nadmiar kwasów mononienasyconych w diecie ( w tym kwasu oleinowego) może być szkodliwy prowadząc do rozwoju otyłości i innych zaburzeń metabolicznych
- modyfikacje epigenetyczne mają duży wpływ na szereg genów ważnych dla prawidłowego funkcjonowania adipocytów, w tym prawidłowej odpowiedzi na insulinę.

Recenzent nie ma uwag co do sensowności i rzetelności przeprowadzonych analiz, wydaje się jednak, iż wnioski powinny być formułowane nieco ostrożniej. Przykładowo, zbyt daleko idąca wydaje się teza oparta o badania na liniach komórkowych o wpływie nadmiaru kwasu oleinowego na rozwój/przebieg kliniczny choroby, w tym przypadku na rozwój otyłości i jej powikłań. Taki związek przyczynowo-skutkowy jest oczywiście wysoce prawdopodobny, ale same przeprowadzone przez habilitantkę badania nie upoważniają jednak do stawiania w tym zakresie zbyt daleko idących tez.

W podsumowaniu: całościowa ocena tej wyłonionej przez Habilitantkę części jej dorobku naukowego jest w mojej opinii pozytywna w świetle obowiązujących kryteriów. Niewątpliwie cykl publikacji przedstawionych w procesie habilitacyjnym stawowi istotny wkład do poszerzenia naszej wiedzy dotyczącej patogenezy insulinooporności.

## **II. Ocena istotnej aktywności naukowej**

Pozostały dorobek naukowy habilitantki należy uznać za wystarczający w postępowaniu habilitacyjnym. Łączny wskaźnik oddziaływania wynosi 40.775 większość dorobku punktowego (37.069) została osiągnięta po uzyskaniu tytułu doktora nauk medycznych. Liczba punktów MNiSW: 802. Liczba cytowań: 167 (161 bez autocytowań), h-index: 7.

Co bardzo ważne, w 7 publikacjach z IF spoza osiągnięcia habilitantka jest pierwszym autorem artykułów. Na dorobek naukowy habilitantki składa się łącznie 27 publikacji oryginalnych, 3 publikacje przeglądowe, 11 rozdziałów w monografiach, z czego 6 rozdziałów w monografiach pokonferencyjnych oraz 26 doniesień zjazdowych.

Działalność naukowa habilitantki, szczególnie po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych koncentrowała się wokół wpływu czynników genetycznych i środowiskowych na rozwój insulinooporności, wzajemnej interakcji tych czynników, epigenetyki insulinooporności. Na realizację powyższych zainteresowań naukowych habilitantka otrzymała 2 granty, w których pełniła rolę kierownika, był to grant firmy Nutritia oraz grant Narodowego Centrum nauki uzyskany w ramach programu SONATA.

Dorobek naukowy poza przedstawionym do oceny osiągnięciem naukowym jest wartościowy i tematycznie spójny.

Z innych osiągnięć naukowych, habilitantka uczestniczyła w pracach nad opracowaniem przenośnego analizatora genetycznego pracującego w technologii RT-PCR do wykrywania zagrożeń środowiskowych.

Działalność naukowa habilitantki związana z kolei bezpośrednio z zatrudnieniem w Katedrze Medycyny Sadowej ma charakter wysoce użyteczny na co składały się badania dotyczące genetyki populacyjnej, różnorodności genetycznej badanej populacji, identyfikacji personalnej nie tylko człowieka, ale także zwierząt i roślin.

Na zakończenie oceny aktywności naukowej habilitantki warto podkreślić, iż odbyła ona 3 miesięczny staż w jednym z najlepszych ośrodków zajmujących się badaniami klinicznymi i badaniami podstawowymi w diabetologii: Joslin Diabetes Center, Harvard Medical School.

#### Aktywność związana z działalnością dydaktyczną

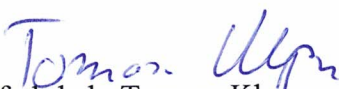
Od roku 2018 habilitantka pełni rolę adiunkta dydaktycznego w Zakładzie Technik Molekularnych, od 2019 roku sprawuje opiekę nad Studenckim Kołem Naukowym Medycyny Molekularnej i Komórkowej, habilitantka była także opiekunką studenta na Indywidualnym Toku Studiów. Habilitantka pełniła rolę opiekuna naukowego w 2 pracach magisterskich, promotora w 4 (w tym jedna w trakcie). Była też promotorem pomocniczym w rozprawie doktorskiej.

Drobne uwagi krytyczne:

- Wydaje się, iż habilitantka nieco ostrożniej powinna wyciągać wnioski z badań podstawowych
- Autoreferat nie zawiera osobnego akapitu dotyczącego działalności organizacyjnej habilitantki bezpośrednio związanej z jej aktywnością naukową, więc jej skalę i wartość trudno jest do końca obiektywnie ocenić

- Wśród pism, w których habilitantka opublikowała prace składające się na osiągnięcie naukowe, jedynie jedno jest aktualnie w górnym kwartylu rankingu czasopism z danej dziedziny naukowej (Q1).

Na podstawie powyższych danych, które są wynikiem analizy przesłanych mi dokumentów oraz elementów analizy własnej dorobku habilitantki mogę stwierdzić, że pomimo drobnych zastrzeżeń osiągnięcia naukowe dr n. med. Małgorzaty Małodobrej-Mazur spełniają kryteria stawiane osobom ubiegającym się o stopień naukowy doktora habilitowanego. Wnoszę niniejszym do Komisji Habilitacyjnej o podjęcie uchwały o nadanie przez Radę Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich stopnia doktora habilitowanego dr,n.med. Małgorzacie Małodobrej-Mazur.

  
Prof. dr hab. Tomasz Klupa

Kraków, 07.02.2022