



Instytut Fizjologii i Patologii Słuchu  
ul. Mochnackiego 10  
02-042 Warszawa

za pośrednictwem:  
**Rady Doskonałości Naukowej**  
pl. Defilad 1  
00-901 Warszawa  
(Pałac Kultury i Nauki, p. XXIV, pok. 2401)

Dr n. med. Monika Matusiak

Klinika Oto-Ryno-Laryngochirurgii  
Instytut Fizjologii i Patologii Słuchu,  
ul. Mochnackiego 10,  
Warszawa

## Wniosek

z dnia 05 października 2023

o przeprowadzenie postępowania w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie<sup>1</sup> nauki medyczne.

Określenie osiągnięcia naukowego będącego podstawą ubiegania się o nadanie stopnia doktora habilitowanego:

**Ocena przydatności badania polimorfizmów genów *MMP9* i *BDNF* oraz białek *MMP-9* i *BDNF* w osoczu krwi jako czynników prognostycznych w leczeniu głuchoty wrodzonej za pomocą implantu ślimakowego.**


Wniosuję – na podstawie art. 221 ust. 10 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 zm.) – aby komisja habilitacyjna podejmowała uchwałę w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w głosowaniu **tajnym/jawnym**<sup>\*2</sup>

*Zostałem poinformowany, że:*

*Administratorem w odniesieniu do danych osobowych pozyskanych w ramach postępowania w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego jest Przewodniczący Rady Doskonałości Naukowej z siedzibą w Warszawie (pl. Defilad 1, XXIV piętro, 00-901 Warszawa).*

*Kontakt za pośrednictwem e-mail: [kancelaria@rdn.gov.pl](mailto:kancelaria@rdn.gov.pl), tel. 22 656 60 98 lub w siedzibie organu. Dane osobowe będą przetwarzane w oparciu o przesłankę wskazaną w art. 6 ust. 1 lit. c) Rozporządzenia UE 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w związku z art. 220 - 221 oraz art. 232 - 240 ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, w celu przeprowadzenia postępowania o nadanie stopnia doktora habilitowanego oraz realizacji praw i obowiązków oraz środków odwoławczych przewidzianych w tym postępowaniu.*

*Szczegółowa informacja na temat przetwarzania danych osobowych w postępowaniu dostępna jest na stronie [www.rdn.gov.pl/klauzula-informacyjna-rodo.html](http://www.rdn.gov.pl/klauzula-informacyjna-rodo.html)*

  
.....  
(podpis wnioskodawcy)

<sup>1</sup> Klasyfikacja dziedzin i dyscyplin wg. rozporządzenia Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 20 września 2018 r. w sprawie dziedzin nauki i dyscyplin naukowych oraz dyscyplin w zakresie sztuki (Dz. U. z 2018 r. poz. 1818).

<sup>2</sup> \* Niepotrzebne skreślić.

Załączniki:

1. Autoreferat
2. Wykaz osiągnięć naukowych albo artystycznych, stanowiących znaczny wkład w rozwój określonej dyscypliny
3. Scan notarialnie poświadczonej kopii dyplomu uzyskania stopnia naukowego doktora
4. Analiza bibliometryczna z dnia 4 10 2023
5. Publikacje zawarte w cyklu powiązanych tematycznie artykułów naukowych.

# AUTOREFERAT

**dr n. med. Monika Matusiak**

Ocena przydatności badania polimorfizmów genów *MMP9* i *BDNF* oraz białek MMP-9 i BDNF w osoczu krwi jako czynników prognostycznych w leczeniu głuchoty wrodzonej za pomocą implantu ślimakowego.



**Klinka Oto-Ryno-Laryngochirurgii**

**Instytut Fizjologii i Patologii Słuchu**

**Warszawa/Kajetany, 2023**

## 1. DANE PERSONALNE:

Imię i nazwisko: **Monika Ewa Matusiak**

Stopień naukowy: doktor nauk medycznych

Zajmowane stanowisko: lekarz starszy asystent

Adres: Klinika Oto-Ryno-Laryngochirurgii, Światowe Centrum Słuchu Instytutu Fizjologii i Patologii Słuchu, ul. Mochnackiego 10, 02-042 Warszawa

ORCID 0000-0003-1138-3425

## 2. WYKSZTAŁCENIE - POSIADANE DYPLOMY, STOPNIE NAUKOWE LUB ARTYSTYCZNE – Z PODANIEM PODMIOTU NADAJĄCEGO STOPIEŃ, ROKU ICH UZYSKANIA ORAZ TYTUŁU ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

- 2000 – dyplom lekarza, Wydział Lekarski II, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu;
- 2006 – dyplom magistra filozofii, Wydział Nauk Społecznych, Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, tytuł pracy magisterskiej: „Percepcja słuchowa a słuchowa kontrola mówienia. Hipoteza dwóch systemów słuchowych i jej empiryczne testowanie”, Zakład Filozofii Współczesnej i Kognitywistyki, promotor: prof. dr hab. Andrzej Klawiter;
- 2009 – dyplom doktora nauk medycznych, Wydział Lekarski II, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, tytuł rozprawy doktorskiej: „Ocena częstości występowania wirusów brodawczaka ludzkiego w przewlekłych stanach zapalnych i nowotworach uszu”, promotor: prof. dr hab. med. Bogdan Rydzewski, recenzenci: prof. dr hab. med. Wojciech Golusiński, prof. dr hab. Anna Józefiak;
- 2009 – tytuł specjalisty w zakresie otorynolaryngologii, Centrum Egzaminów Medycznych, Łódź, kierownik specjalizacji: prof. dr hab. med. Bogdan Rydzewski;
- 2022 – tytuł specjalisty w zakresie audiologii i foniatrii, Centrum Egzaminów Medycznych Łódź, kierownik specjalizacji: prof. dr hab. med. Agata Szkiełkowska.

## 3. INFORMACJE O DOTYCHCZASOWYM ZATRUDNIENIU I PRZEBIEGU PRACY ZAWODOWEJ

2001–2002: staż podyplomowy w szpitalu Miejskim im. Franciszka Raszei w Poznaniu;

2003–2009: szkolenie specjalizacyjne w zakresie otorynolaryngologii w Oddziale  
Otorynolaryngologii Szpitala Miejskiego im. Franciszka Raszei w Poznaniu;  
2005–2009: studia doktoranckie w Katedrze i Klinice Chirurgii Stomatologicznej,  
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu;  
2009–obecnie: lekarz starszy asystent, Instytut Fizjologii i Patologii Słuchu w Warszawie,  
Klinika Oto-Ryno-Laryngochirurgii.

#### **4. OMÓWIENIE OSIĄGNIĘĆ, O KTÓRYCH MOWA W ART. 219 UST. 1 PKT 2 USTAWY Z 20 LIPCA 2018 R. – PRAWO O SZKOLNICTWIE WYŻSZYM I NAUCE (DZ.U. Z 2021 POZ. 478 Z PÓŹN. ZM.)**

##### **4.1. Tytuł osiągnięcia naukowego**

**Ocena przydatności badania polimorfizmów genów *MMP9* i *BDNF* oraz białek  
MMP-9 i BDNF w osoczu krwi jako czynników prognostycznych w leczeniu  
głuchoty wrodzonej za pomocą implantu ślimakowego**

##### **4.2. Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego**

1. **Matusiak M.,** Oziębło D., Obrycka A., Ołdak M., Kaczmarek L., Skarżyński P.H.,  
Skarżyński H. Functional polymorphism of *MMP9* and *BDNF* as a potential biomarker  
of auditory plasticity in prelingual deafness treatment with cochlear implantation:  
a retrospective cohort analysis. *Trends Hear*, 2021; 25:23312165211002140.  
doi:10.1177/23312165211002140

Praca oryginalna, **IF = 3.496, MNiSW = 100**

Wkład: autorka wniosła główny wkład w opracowanie założeń i koncepcji badania,  
uczestniczyła w pozyskaniu środków finansowych, opracowaniu wyników badań  
i analizie statystycznej, analizie piśmiennictwa, przygotowaniu i rewizji manuskryptu,  
w tym w jego ostatecznej wersji, prowadziła korespondencję z recenzentami.

2. **Matusiak M.,** Oziębło D., Ołdak M., Obrycka A., Kaczmarek L., Skarżyński H. Ocena  
wyników leczenia głuchoty prelingwalnej za pomocą wszczepienia implantu  
ślimakowego w świetle funkcjonalnego polimorfizmu genów *MMP9* i *BDNF*. *Now  
Audiofonol*, 2021; 10(2): 11–18. doi:10.27431/10.2.1

Praca oryginalna, **IF = 0; MNiSW = 20**

Wkład: autorka uczestniczyła w opracowaniu założeń i koncepcji badania, uczestniczyła w pozyskaniu środków finansowych, dokonała analizę piśmiennictwa, uczestniczyła w opracowywaniu wyników badań i analizie statystycznej, przygotowaniu i rewizji manuskryptu, w tym jego ostatecznej wersji, prowadziła korespondencję z recenzentami.

3. **Matusiak M.**, Oziębło D., Ołdak M., Rejmak E., Kaczmarek L., Skarzyński P.H., Skarzyński H. Prospective cohort study reveals MMP-9, a neuroplasticity regulator, as a prediction marker of cochlear implantation outcome in congenital deafness treatment. *Mol Neurobiol*, 2022; 59:2190-2203, doi:10.1007/s12035-022-02732-7

Praca oryginalna, **IF = 5.1; MNiSW = 100**

Wkład: autorka wniosła główny wkład w opracowanie założeń i koncepcji badania, przygotowała i przeprowadziła badania pilotażowe, pozyskała środki finansowe, dokonała analizę piśmiennictwa, była liderem w opracowywaniu wyników badań i analizie statystycznej, przygotowaniu i rewizji manuskryptu, w tym jego ostatecznej wersji, prowadziła korespondencję z recenzentami.

4. **Matusiak M.**, Oziębło D., Ołdak M., Rejmak E., Kaczmarek L., Dobek D., Skarzyński H. MMP-9 plasma level as a biomarker of cochlear implantation outcome – in a cohort study of deaf children. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2023; 24(4):3714. doi:10.1007/s00405-023-07924-y

Praca oryginalna, **IF = 2.6; MNiSW = 70**

Wkład: autorka wniosła główny wkład w opracowanie założeń i koncepcji badania, przygotowała i przeprowadziła badania pilotażowe, pozyskała środki finansowe, dokonała analizy piśmiennictwa, była liderem w opracowywaniu wyników badań i analizie statystycznej, przygotowaniu i rewizji manuskryptu, w tym jego ostatecznej wersji, prowadziła korespondencję z recenzentami.

5. **Matusiak M.**, Oziębło D., Ołdak M., Rejmak E., Kaczmarek L., Skarzyński H. Neuroplasticity after cochlear implantation as assessed by the plasma level of MMP-9 and its genetic polymorphisms: a prospective study of congenitally deaf children. *J Hear Sci*, 2022; 12(3): 47–53. doi:10.17430/JHS.2022.12.3.5

Praca oryginalna **IF = 0; MNiSW = 100**

Wkład: autorka wniosła główny wkład w opracowanie założeń i koncepcji badania, przygotowała i przeprowadziła badania pilotażowe, pozyskała środki finansowe, dokonała analizę piśmiennictwa, była liderem w opracowywaniu wyników badań

i analizie statystycznej, przygotowaniu i rewizji manuskryptu, w tym jego ostatecznej wersji, prowadziła korespondencję z recenzentami.

6. **Matusiak M.**, Oziębło D., Ołdak M., Rejmak E., Kaczmarek L., Skarżyński H. Longitudinal changes of BDNF and MMP-9 protein plasma levels in children after cochlear implantation. *Int J Mol Sci*, 2023; 24(4): 3714; doi:10.3390/ijms24043714

Praca oryginalna **IF = 5,6; MNiSW = 140**

Wkład: autorka wniosła główny wkład w opracowanie założeń i koncepcji badania, przygotowała i przeprowadziła badania pilotażowe, pozyskała środki finansowe, dokonała analizę piśmiennictwa, była liderem w opracowywaniu wyników badań i analizie statystycznej, przygotowaniu i rewizji manuskryptu, w tym jego ostatecznej wersji, prowadziła korespondencję z recenzentami

**Sumaryczny IF z cyklu publikacji wynosi 16.796**

**Sumaryczna punktacja MNiSW z cyklu publikacji wynosi 530**

#### **4.3. Omówienie celu naukowego i jego wyników wraz z omówieniem ich potencjalnego wykorzystania**

##### **Wprowadzenie**

Standard leczenia głuchoty wrodzonej oparty jest na procedurze wszczepienia implantu ślimakowego, której wprowadzenie do praktyki klinicznej ponad 30 lat temu radykalnie zmieniło perspektywę rozwoju dzieci urodzonych z niewydolnością receptora słuchu. Doprowadzenie pobudzeń elektrycznych bezpośrednio do dendrytów komórek zwoju spiralnego w okresie najwyższej plastyczności neuronalnej mózgu umożliwia efektywne stymulowanie neuronów drogi słuchowej, dotarcie do neuronów korowych i rozwój percepcji słuchowej. Korowe ośrodki słuchu – pod wpływem stałej stymulacji sensorycznej – mogą trwale uzyskać zdolność przyjmowania, wykrywania i rozpoznawania złożonych bodźców akustycznych. Bazując na tych zrekonstruowanych możliwościach drogi słuchowej, zaimplantowane dziecko jest w stanie rozpocząć proces rehabilitacji słuchu i mowy [1]. Praktyka kliniczna pokazuje jednak, że wśród najmłodszych użytkowników implantów ślimakowych istnieje ogromna różnorodność wyników i, obok dzieci szybko rozwijających płynną komunikację werbalną, są również takie, dla których osiągnięcie zadowalających kompetencji w zakresie mowy czynnej i biernej jest nieosiągalne [2,3]. Dotychczas

rozpoznane czynniki o udokumentowanym wpływie na ten proces, takie jak: wiek implantacji, współistnienie chorób przewlekłych, etiologia niedosłuchu czy socjoekonomiczne determinanty zdrowia (wsparcie rodzinne, status edukacyjny i materialny rodziców, i inne), nie uzasadniają w pełni tych różnic [2,4,5]. Naturalne wydaje się więc poszukiwanie innych czynników, które mogą mieć wpływ na wyniki leczenia głuchoty wrodzonej. Ich zidentyfikowanie znacznie ułatwiłoby postępowanie terapeutyczne, pozwalając, jeszcze przed implantacją, na dobranie zindywidualizowanego toru terapii.

Dzięki użyciu neuroprotezy, jaką jest implant ślimakowy, odtworzona sprawność systemu mózg–środowisko oparta jest na stałej interakcji tych dwóch elementów. Jest to dynamiczny proces wiążący z jednej strony potencjał technologiczny implantu i możliwość regulowania parametrów stymulacji włókien zwoju spiralnego, a z drugiej – biologiczny potencjał intensywnie rozwijającego się mózgu dziecka i zdolność neuronów do odpowiedzi na doprowadzone bodźce [6–8]. Adaptacja do zmian wynikających z doświadczeń sensorycznych jest immanentną cechą mózgu kręgowców i, szczególnie we wczesnym okresie rozwoju, dochodzi do niej bardzo łatwo. Jest ona niezbędna dla osiągnięcia przez korę zmysłową odpowiedniego poziomu wyspecjalizowania, pozwala na sprawną komunikację z otoczeniem, a co za tym idzie, umożliwia przetrwanie w środowisku. Właściwość ta nosi nazwę neuroplastyczności, a jej fizjologicznym podłożem jest plastyczność synaptyczna, definiowana jako zdolność do zmiany siły synapsy [6,9].

Zaproponowany w ostatnich latach model czteroczęściowej synapsy zakłada ścisły, funkcjonalny związek błony pre- i postsynaptycznej, macierzy zewnątrzkomórkowej (ang. *extracellular matrix*, ECM) i wypustek astrocytarnych [10]. Udowodniono, iż rolą ECM jest nie tylko tworzenie struktury i mikrośrodowiska dla neuropilu, lecz w reakcji na stymulację ma ona również zdolność do regulowania aktywności synaptycznej neuronów poprzez zmianę aktywności kanałów jonowych, receptorów oraz cięcie białek transbłonowych [11]. W latach 70. XX w. poznane zostały dwa przeciwstawne procesy odpowiadające za zmiany siły synapsy, są to: długotrwałe wzmocnienie synaptyczne (ang. *long term potentiation*, LTP) oraz długotrwałe osłabienie synaptyczne (ang. *long term depression*, LTD). Stanowią one, obok aktywności ECM, centralny element mechanizmów neuroplastyczności [12]. W odpowiedzi na potencjał czynnościowy, docierający z receptora lub neuroprotezy po błonie aksonów do kory



zmysłowej, dochodzi do gwałtownego uwolnienia neuroprzebieżnika do przestrzeni synaptycznej i – w sekwencji kaskadowych reakcji wiążących receptory, enzymy i jony – dochodzi do przebudowy struktury synapsy oraz wzmożenia przewodnictwa synaptycznego. Jeśli stymulacja zmysłowa pobudza korę w trakcie okresu krytycznego, czyli czasowego okna największej wrażliwości na bodziec, kiedy to neurony niejako rywalizują ze sobą w poszukiwaniu partnera synaptycznego, a ich mikrośrodowisko aktywnie temu sprzyja, dochodzi do dynamicznego przyrostu liczby aktywnych synaps, ich stabilizowania i dojrzewania [11]. Osłabienie stymulacji lub jej brak powoduje ich osłabienie i rozpad. Obydwa te procesy – powstawanie nowych i eliminacja istniejących synaps (ant. *synaptic pruning*) – pozostają w dynamicznej równowadze, będącej wypadkową dostarczonej stymulacji oraz stałej, silnej, wewnętrznej regulacji molekularnej. W ujęciu systemowym, po okresie deprywacji sensorycznej, jak np. po wszczepieniu implantu ślimakowego w głuchocie wrodzonej, pozwala to na masywną reorganizację neuronalną oraz synaptyczną w odpowiedzi na doprowadzone bodźce, obejmującą szlaki wzgórzowo-korowe i korowo-korowe. W ujęciu behawioralnym, dzięki zachowanej sekwencji połączeń neuronalnych, pozwala to na zapamiętanie i reakcję adekwatną do bodźców środowiskowych [13,14]. Szlak neuronalny, po którym przekazywane są pobudzenia w mózgu, stanowi materialne podłoże pamięci i uznawany jest za punkt wyjściowy do wygenerowania śladu pamięciowego, czyli engramu [9]. Te z kolei procesy stanowią podstawę rozwoju języka.

W moich badaniach, szukając kolejnych czynników istotnie wpływających na funkcjonalne wyniki implantacji ślimakowej, skoncentrowałam się na molekularnym podłożu plastyczności synaptycznej. Spośród wielu cząsteczek zaangażowanych w opisane powyżej procesy skupiłam się na dwóch: metaloproteazie macierzowej 9 (ang. *matrix metalloproteinase 9*, MMP-9) i neurotrofinie BDNF (ang. *brain-derived neurotrophic factor*, neurotroficzny czynnik wzrostowy pochodzenia mózgowego).

MMP-9 jest proteazą należącą do grupy zależnych od cynku metaloproteaz macierzowych (MMPs) [15,16]. Jej ekspresja zachodzi zarówno w obwodowym, jak i centralnym układzie nerwowym, gdzie wykrywana jest w hipokampie, mózdzku i korze mózgowej [15]. Jest to cząsteczka aktywna głównie zewnątrzkomórkowo, w neuronach (głównie w dendrytach) i komórkach glejowych, o silnie regulowanej, złożonej ekspresji, translacji i plejotropowej, precyzyjnie kontrolowanej aktywności [16–18]. Spośród wielu białek hamujących jej aktywność głównym inhibitorem jest tkankowy

inhibitor metaloproteaz 1 (ang. *tissue inhibitor of metalloproteinase 1*, TIMP-1), a substratami są białka adhezyjne, cytokiny, receptory błonowe, czynniki wzrostowe, a także elementy ECM, i inne [15,16]. W rozwijającym się mózgu aktywność MMP-9 sprzyja komunikacji neuronów i wytwarzaniu połączeń, a poprzez cięcie białek adhezyjnych i błonowych umożliwia przebudowę kolców dendrytycznych, stabilizując ich formę, a w efekcie funkcję [19]. Wykazano, że mRNA MMP-9 transportowane jest do synapsy, gdzie ulega lokalnej translacji [20], ponadto wykazano również, że MMP-9 jest krytycznym elementem LTP, gdzie zarówno jej nadmiar jak i brak uniemożliwia efektywne wzmocnienie synaptyczne [21,22].

Interesujący jest fakt, iż w mózgu nie posiadającym jeszcze doświadczeń sensorycznych poziom MMP-9 jest bardzo niski [23–25], natomiast wraz z dostępem do bodźców środowiskowych ekspresja tego białka rośnie i osiąga szczyt we wczesnym okresie rozwoju [17,18,26]. Fakt ten korelowany jest często z postulowanym udziałem MMP-9 w regulacji trwania okresów krytycznych dla różnych rodzajów bodźców sensorycznych [17]. Założenie to najlepiej udokumentowano dla bodźców wzrokowych gryzoni [27]. Wyniki doświadczeń na modelach zwierzęcych sugerują również udział MMP-9 w procesach zapamiętywania; wskazuje na to upośledzenie niektórych rodzajów pamięci w przypadku braku MMP-9 [28] oraz zaburzenie pamięci w przypadku nadmiaru MMP-9, np. wobec braku endogennego inhibitora (TIMP-1) [29].

Również badania nad rolą MMP-9 w schorzeniach człowieka wskazują na zaangażowanie tego białka w wiele procesów wiążących się z uwagą, pamięcią i innymi czynnościami kognitywnymi, np. w schizofrenii, depresji, chorobie afektywnej dwubiegunowej, uzależnieniach [30-35], ale również w regeneracji po udarach lub urazach mózgu [36]. Istnieją badania wskazujące, iż jednym z substratów MMP-9 jest pro-BDNF, prekursor BDNF [37,38]. BDNF należy do grupy neurotrofin, jest białkiem syntetyzowanym w komórkach nerwowych, o dobrze udokumentowanej roli w plastyczności synaptycznej [39]. Uznaje się, iż udział BDNF jest krytyczny dla późnej fazy LTP (ang. *long-term potentiation*, długotrwałe wzmocnienie synaptyczne) oraz aktywacji transkrypcji genów zaangażowanych w plastyczność neuronalną i tworzenie śladów pamięciowych [40]. Ostatnie badania wskazują również, iż pro-BDNF oraz BDNF wywierają przeciwstawny efekt w działaniu na receptory p75 oraz TrkB, związane z transmisją synaptyczną [41,42]. Istnieje wiele badań zarówno *in vitro* i *in vivo*, jak i badań obserwacyjnych potwierdzających rolę zarówno BDNF, jak i pro-

BDNF oraz pro-BDNF/BDNF w chorobach o podłożu neurologicznym i psychicznym, np. w depresji, chorobie afektywnej dwubiegunowej, autyzmie, schizofrenii i jej objawach wytwórczych, jak również z odpowiedzi na leczenie farmakologiczne tych chorób [32,41,42]. Zidentyfikowano warianty funkcjonalne genów *MMP9* i *BDNF*, czyli zjawisko substytucji pojedynczego nukleotydu w niektórych pozycjach genu powodujące np. zmianę efektywności transkrypcji, czy też zmianę aminokwasu. Dla przykładu, w pozycji -1562 *MMP9* zamiast referencyjnych alleli C/C (cytozyna/cytozyna) może występować allel alternatywny C/T (cytozyna/tymina) lub T/T (tymina/tymina). Polimorfizm ten – rs3918242, zlokalizowany w regionie promotorowym – istotnie wpływa na aktywność transkrypcyjną genu *MMP9*, powodując, iż warianty funkcjonalne zawierające tyminę charakteryzują się istotnie większą syntezą białka, a co za tym idzie – wzmożoną aktywnością proteolityczną [30,31,34,35]. W genie *BDNF* najlepiej poznany i opisany został polimorfizm w pozycji 66 (rs6265), gdzie substytucja guaniny (G) na adeninę (A) powoduje zamianę aminokwasu waliny (Val) na metioninę (Met), co również znacząco wpływa na aktywność białka BDNF [43].

**Zasadniczym celem moich badań**, uwzględnionych w wyżej wymienionym cyklu publikacyjnym, było wykazanie wartości badania polimorfizmów genów *MMP9* oraz *BDNF* oraz białek MMP-9 i BDNF w osoczu krwi jako biomarkerów wyników funkcjonalnych leczenia głuchoty wrodzonej za pomocą wszczepienia implantu ślimakowego.

### **Omówienie poszczególnych prac**

Badania będące przedmiotem cyklu publikacyjnego stanowią pierwszą, jak dotąd, w literaturze światowej próbę zdefiniowania czynników molekularnych leżących u podłoża neuroplastyczności w leczeniu głuchoty wrodzonej za pomocą wszczepienia implantu ślimakowego. Cykl ten stanowi indywidualny, oryginalny wkład w naukę i rozwój wiedzy dotyczącej wytypowania biomarkerów rozwoju słuchowego po implantacji ślimakowej w głuchocie wrodzonej.

## A. Publikacje 1–2 przedstawiają wyniki badania retrospektywnego

**Publikacja 1: Matusiak M.** (autor korespondencyjny), Oziębło D., Obrycka A., Ołdak M., Kaczmarek L., Skarżyński P.H., Skarżyński H. Functional polymorphism of MMP9 and BDNF as a potential biomarker of auditory plasticity in prelingual deafness treatment with cochlear implantation – a retrospective cohort analysis. *Trends Hear*, 2021; 25: 23312165211002140. doi:10.1177/23312165211002140

Praca ta przedstawia wyniki retrospektywnego badania, w którym weryfikacji została poddana hipoteza zakładająca, że nosicielstwo określonego zestawu wariantów genetycznych *MMP9* i *BDNF* predysponuje dziecko z głuchotą wrodzoną korzystające z implantu ślimakowego do lepszych wyników rehabilitacji słuchu i mowy. Badaniem retrospektywnym objęto 100 dzieci z obustronnym głębokim niedosłuchem czuciowo-nerwowym, u których przez ukończeniem 2 roku życia aktywowano implant ślimakowy. Do grupy badanej włączono dzieci, u których wykluczono współistnienie chorób przewlekłych oraz działanie czynników ryzyka głuchoty i zaburzeń rozwoju słuchu i mowy. Ponadto u wszystkich pacjentów potwierdzono obecność dwóch patogennych recesywnych wariantów w *locus* DFNB1. Zlokalizowane tam geny *GJB2* lub *GJB6* kodują odpowiednio koneksynę 26 i 30 – białka będące składowymi połączeń szczelinowych – niezbędne w procesie transportu jonów potasu w obrębie komórek rzęsatych. Najczęstsza mutacja w genie *GJB2*, czyli delecja guaniny w pozycji 35 (35delG), powoduje zmianę ramki odczytu oraz przedwczesną terminację translacji białka i w efekcie niewydolność komórki w zakresie transportu jonowego, a także niezdolność błony komórkowej do depolaryzacji. Fenotyp ma postać obustronnego głębokiego niedosłuchu czuciowo-nerwowego. Zdefiniowanie w ten sposób bardzo homogennej grupy badanej, w której znalazły się dzieci, u których głuchota była izolowaną wadą o tej samej etiologii, stworzyło warunki dla maksymalnego uwytatnienia wpływu czynników genetycznych na neuroplastyczność leżącą u podstaw rozwoju słuchu i mowy.

Do oceny rozwoju słuchowego wykorzystano kwestionariusz rodzicielski LittLEARS (LEAQ). Ocenę stopnia rozwoju słuchowego przeprowadzono 6-krotnie: podczas aktywacji procesora mowy implantu oraz po 1, 5, 9, 14 i 24 miesiącach po aktywacji implantu ślimakowego. U wszystkich dzieci włączonych do grupy badanej wykonano genotypowanie polimorfizmu rs3918242 *MMP9* oraz rs6265 *BDNF*. Wykonano analizę

asocjacji pomiędzy nosicielstwem badanych wariantów genetycznych i wynikami badania kwestionariuszem LEAQ w całej grupie badanej oraz w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wiek dziecka w czasie aktywacji implantu – powyżej oraz poniżej 1 roku życia. Potwierdzono, iż u dzieci, którym implant ślimakowy aktywowano po 1 roku życia, istnieją statystycznie istotne różnice w wynikach badania kwestionariuszem LEAQ pomiędzy nosicielami wariantów genetycznych dla rs3918242 *MMP9*. Istotnie statystycznie wyższe wyniki uzyskali nosiciele wariantu C/C rs3918242 *MMP9* po 1, 5, 9 i 24 miesiące po aktywacji. Nie stwierdzono istotnych różnic dla rs6265 *BDNF* oraz dla obydwu genów u dzieci, którym aktywowano implant przed 1 rokiem życia oraz w całej grupie badanej.

W modelu regresji liniowej, opracowanym dla całej grupy z wykorzystaniem wszystkich wyników badania kwestionariuszem LEAQ, wykazano z kolei, że rs3918242 *MMP9* jest, poza interwałem obserwacji i płcią, istotnym predyktorem zmienności wyników LEAQ ( $R^2 = 0,73$ ). Analogiczny model regresji opracowany dla obserwacji dzieci, u których aktywowano implant powyżej 1 roku życia wskazuje, iż jedynym istotnym predyktorem wyniku LEAQ, poza interwałem obserwacji, jest rs1939242 *MMP9* ( $R^2 = 0,73$ ). I tak dziecko, u którego aktywowano implant powyżej 1 roku życia, będące nosicielem wariantu C/C rs1839242 *MMP9*, średnio w każdym z pomiarów LEAQ uzyska 4,57 punktu więcej niż nosiciel wariantu C/T tego polimorfizmu, co odpowiada 5,8 miesiącom opóźnienia w rozwoju słuchowym, które nosiciel wariantu C/T będzie miał w stosunku do dziecka będącego nosicielem wariantu C/C. Nie wykazaliśmy takich zależności w grupie młodszej, ani w całej badanej grupie. Fakt ten może sugerować, iż reorganizacja neuronalna i synaptyczna w układzie słuchowym w odpowiedzi na dostarczoną przez implant stymulację angażuje różne mechanizmy molekularne zależnie od wieku, w jakim pobudzenia te doprowadzono. Sugestia kliniczna płynąca z tych wyników, choć bardzo subtelna, dotyczy planu leczenia w przypadku dziecka będącego nosicielem wariantu C/C rs 3918242 *MMP9*. Być może zasadne byłoby rozważenie wcześniejszej implantacji u tych dzieci, co mogłoby pozwolić na zredukowanie opóźnienia w rozwoju słuchowym.

**Publikacja 2: Matusiak M., Oziębło D., Ołdak M., Obrycka A., Kaczmarek L., Skarżyński H. Ocena wyników leczenia głuchoty prelingwalnej za pomocą**

wszczepienia implantu ślimakowego w świetle funkcjonalnego polimorfizmu genów *MMP9* i *BDNF*. *Now Audiofonol*, 2021; 10(2): 11–18. doi:10.27431/10.2.1

W badaniach, których wyniki przedstawiono w kolejnej publikacji, interesował mnie stopień uniwersalności wyników opisanych w publikacji 1. Aby go zweryfikować, zaprojektowano analogiczną analizę na grupie badanej o poszerzonych kryteriach włączenia. Pozostawiono kryteria wyłączenia w postaci współistnienia chorób przewlekłych oraz działania czynników ryzyka dla rozwoju słuchu i mowy, włączono natomiast dzieci, u których nie potwierdzono genetycznego podłoża głębokiego niedosłuchu czuciowo-nerwowego. Cała grupa badana liczyła 121 dzieci i ponownie podzielono ją pod względem wieku dziecka w dniu aktywacji implantu. Przeprowadzono, analogiczne do publikacji 1, analizy asocjacji i uzyskano wyniki, które w znaczącej większości potwierdziły wyniki analizy na grupie ograniczonej do dzieci z głuchotą *DFNB1*-zależną. W całej badanej grupie istotne różnice w wynikach LEAQ uzyskano dla nosicieli wariantów rs3918242 *MMP9* tylko w interwale 24 miesięcy po aktywacji implantu. W podgrupie starszej wykazano, iż nosiciele wariantu C/C rs3918242 *MMP9* uzyskali wyższe wyniki pomiaru rozwoju słuchowego (badanie kwestionariuszem LEAQ) we wszystkich interwałach, poza pomiarem w czasie aktywacji implantu. Nie stwierdzono wpływu rs1839242 *MMP9* na rozwój słuchowy w młodszej podgrupie, ani wpływu rs6265 *BDNF* na wyniki rozwoju słuchowego w żadnej z badanych grup.

#### **B. Publikacje 3–6 powstały w oparciu o wyniki badania prospektywnego, objętego finansowaniem uzyskanym przeze mnie w konkursie SONATA 7 z Narodowego Centrum Nauki**

Celem uzyskania bardziej dynamicznego i pełniejszego obrazu roli MMP-9 i BDNF w neuroplastyczności po wszczepieniu implantu ślimakowego, zaprojektowano badanie podłużne z udziałem kohorty dzieci z głuchotą prelingwalną. Podczas 18-miesięcznej obserwacji oceniano u nich rozwój słuchowy oraz stężenia białek MMP-9, BDNF i pro-BDNF w osoczu krwi obwodowej oraz poszerzono panel badanych polimorfizmów *MMP9* i *BDNF*. W trzech interwałach – w trakcie implantacji, po 8 i 18 miesiącach po aktywacji implantu – pobrano krew celem zbadania poziomu MMP-9, BDNF, pro-BDNF i CRP w osoczu krwi oraz oceniono rozwój słuchowy za pomocą badania

kwestionariuszem LEAQ. Wykonano również genotypowanie w zakresie polimorfizmów *MMP9*: rs3918242, rs20544, rs2234681 oraz *BDNF* rs6265. Grupę badaną zrekrutowano, stosując te same kryteria włączenia i wyłączenia, które zastosowano w badaniu raportowanym w publikacji 1; dodatkowo wyłączono dzieci, u których stwierdzono podwyższony poziom CRP w osoczu. Ponadto wszystkie dzieci zostały jednostronnie zaimplantowane bez powikłań tym samym typem implantu i otrzymały taki sam procesor mowy, a po jego aktywacji zostały objęte tym samym programem rehabilitacji, ich opiekunowie zaś – poinstruowani co do jej zasad. Poziomy białek w osoczu badano za pomocą metody ELISA. Finalnie do analizy statystycznej włączono dane pochodzące od 61 dzieci, wśród których, po badaniu *locus* DFNB1, u 40 rozpoznano głuchotę uwarunkowaną obecnością patogennych wariantów w genach *GJB2* lub *GJB6*.

**Publikacja 3: Matusiak M., Oziębło D., Ołdak M., Rejmak E., Kaczmarek L., Skarżyński P.H., Skarżyński H.** Prospective cohort study reveals MMP-9, a neuroplasticity regulator, as a prediction marker of cochlear implantation outcome in congenital deafness treatment. *Mol Neurobiol*, 2022; 59(4): 2190–2209. doi:10.1007/s12035-022-02732-7

Przeprowadzono analizy statystyczne w grupie badanej ( $n = 61$ ), podgrupie z głuchotą DFNB1-zależną ( $n = 40$ ) oraz podgrupach wyróżnionych w tej podgrupie ze względu na wiek dziecka w dniu aktywacji implantu – młodsze ( $n = 18$ ) i starsze ( $n = 22$ ). Wyróżniającą się linię wyników tworzy powtarzająca się ujemna korelacja pomiędzy poziomem MMP-9 w osoczu mierzonym podczas implantacji a wynikiem słuchowym LEAQ mierzonym po 18 miesiącach korzystania z procesora mowy implantu. Zarówno w grupie badanej, w podgrupie z głuchotą DFNB1-zależną, jak i w podgrupie dzieci, którym aktywowano implant po 1 roku życia wykazano istotność statystyczną tej korelacji, odpowiednio  $p < 0,05$ ,  $rho = -0,25$ ;  $p < 0,01$ ,  $rho = -0,4$ ;  $p = 0,01$ ,  $rho = -0,5$ . Oznacza to, iż zaimplantowane dziecko po 18 miesiącach rehabilitacji słuchu i mowy ma o tyle wyższe szanse na dobry wynik słuchowy, o ile niższy był poziom MMP-9 w jego osoczu podczas implantacji ślimakowej.

Porównanie średnich wyników LEAQ uzyskanych w kolejnych interwałach badania wykazało, iż w grupie z DFNB1-zależną głuchotą nosiciele wariantu C/C rs3918242 *MMP9* 18 miesięcy po aktywacji implantu osiągają istotnie statystycznie wyższy wynik



LEAQ (średnio o 2,6 punktu) niż nosiciele wariantu C/T. Ponadto, aby uchwycić wpływ badanych czynników na wyniki słuchowe w tej podgrupie, opracowano model regresji, włączając poziomy badanych białek w czasie implantacji jako zmienne. Potwierdzono, iż ratio pro-BDNF/BDNF jest zmienną istotnie wpływającą na wynik LEAQ. Obniżenie jego wartości o 20 powoduje wzrost wyniku LEAQ o 1 punkt. Analiza statystyczna w obrębie podgrup wyróżnionych ze względu na wiek dziecka w dniu aktywacji implantu wykazała, iż w modelu regresji liniowej – opracowanym z uwzględnieniem badanych polimorfizmów *MMP9* i *BDNF* jako zmiennych – potwierdzono istotny wpływ polimorfizmu rs3918242 *MMP9* w grupie starszej. Nosiciel wariantu C/C tego polimorfizmu średnio uzyska wynik o 6,49 punktu wyższy niż nosiciel wariantu C/T. Analogicznie budowane modele, uwzględniające poziomy białek w osoczu i polimorfizmy zarówno w grupie badanej, jak i w analizowanych podgrupach, nie wykazały istotnego wpływu tych zmiennych. Wyniki przedstawione w tej publikacji wydają się spójne z wynikami analizy retrospektywnej opublikowanymi w pracach 1 i 2. W analizach obydwu grup nosiciele mniej aktywnego transkrypcyjnie wariantu C/C rs3918242 *MMP9* uzyskali lepsze wyniki słuchowe w okresie obserwacji niż nosiciele wariantu C/T tego polimorfizmu. Co interesujące, różnice w stężeniach osoczowych MMP-9 mierzonych w czasie implantacji dla nosicieli obydwu tych wariantów nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej ani w całej grupie badanej, ani w podgrupie z głuchotą DFNB1-zależną, choć w obydwu grupach u nosicieli wariantu C/C rs3918242 *MMP9* stwierdzano wyższe średnie stężenie MMP-9 w osoczu krwi (odpowiednio  $p = 0,07$  i  $p = 0,06$ ).

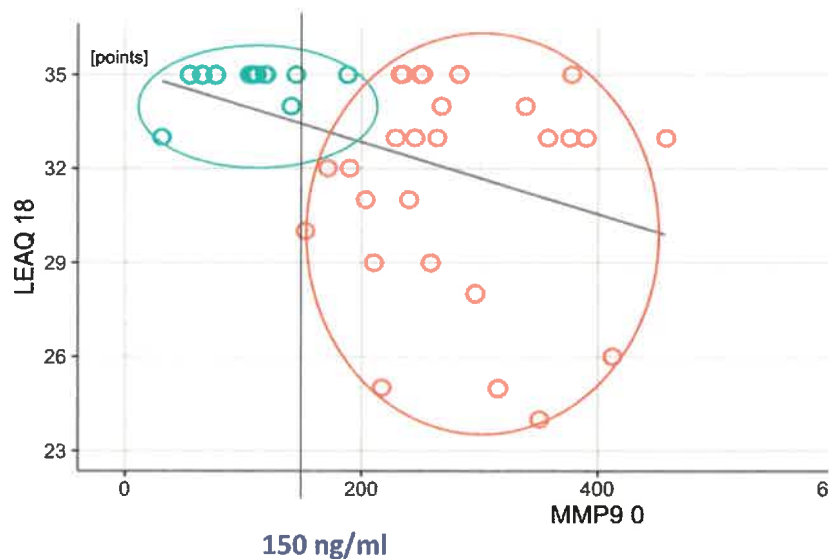
Ponownie uwagę zwracają zależności wyniku rozwoju słuchowego od bądź nosicielstwa rs1839242 *MMP9*, bądź stężenia MMP-9 w osoczu w grupie dzieci, które miały za sobą dłuższy okres deprivacji słuchowej, i ich brak u dzieci zaimplantowanych w trakcie pierwszego roku życia. To spostrzeżenie stanowi kolejny argument wskazujący, iż długość okresu, kiedy dziecko pozbawione było kontaktu z bodźcami akustycznymi, może warunkować zapręganie różnych mechanizmów molekularnych do odpowiedzi synaptycznej na stymulację dostarczoną przez implant. Wspomnianym już i istotnym klinicznie wnioskiem z tej pracy jest wartość prognostyczna badania stężenia MMP-9 w osoczu w trakcie implantacji ślimakowej dla wyników oceny rozwoju słuchowego po 18 miesiącach korzystania z procesora mowy



implantu. Dalsza pogłębiona analiza tej zależności i propozycja jej zastosowania w praktyce zostały przedstawione w publikacji 4.

**Publikacja 4: Matusiak M., Oziębło D., Ołdak M., Rejmak E., Kaczmarek L., Dobek D., Skarżyński H.** MMP-9 plasma level as a biomarker of cochlear implantation outcome in cohort study of deaf children. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2023; 280(10): 4361-69, doi:10.1007/s00405-023-07924-y

Szukając aplikacji klinicznej uzyskanych wyników, zastosowaliśmy metodę klastrowania w podgrupie z głuchotą uwarunkowaną w *locus* DFNB1 ( $n = 40$ ). W istotnej statystycznie ujemnej korelacji pomiędzy poziomami stężenia MMP-9, mierzonego w osoczu podczas implantacji ślimakowej, z wynikami rozwoju słuchowego LEAQ po 18 miesiącach korzystania z procesora mowy ( $p = 0,005$ ;  $rho = -0.4$ ) wyodrębniono zbiory dzieci o podobnych wartościach cech opisanych na osiach wykresu korelacji. W ten sposób wskazano dwie grupy: klaster 1 ( $n = 13$ ), w którym znalazły się dzieci, które uzyskały bardzo dobre wyniki słuchowe, oraz klaster 2 ( $n = 27$ ), w którym znalazły się dzieci zarówno z wysokimi, jak i bardzo niskimi wartościami LEAQ. Średnia wieku, w którym aktywowano implant ślimakowy w obydwu klastrach, była zbliżona i wyniosła 13,0 miesięcy (min. 7,8; max. 21,1; SD = 4,6) w klastrze 1 i 13,9 miesiąca (min. 6,9; max. 21,8; SD = 4,1) w klastrze 2. W klastrze 1 dzieci, którym aktywowano implant przed 1 rokiem życia, stanowiły 53,8%, a dzieci, którym aktywowano implant po 1 roku życia – 46,2%. W klastrze 2 dzieci, którym aktywowano implant przed 1 rokiem życia, stanowiły 40,7%, a dzieci, którym aktywowano implant po 1 roku życia, stanowiły 59,3% klastra. Przyjęto, iż granicą pomiędzy obydwoma klastrami jest wartość 150 ng/ml stężenia MMP-9 w osoczu krwi. Dziecko, u którego poziom MMP-9 w osoczu krwi w czasie implantacji był niższy niż 150 ng/ml, ma wysokie szanse na uzyskanie bardzo dobrego wyniku rehabilitacji słuchu i mowy po 18 miesiącach korzystania z procesora mowy implantu. Dziecko, u którego poziom MMP-9 w czasie implantacji był wyższy niż 150 ng/ml, nie ma gwarancji dobrego rozwoju słuchowego – może uzyskać zadowalający efekt, ale z równym prawdopodobieństwem może uzyskać bardzo niski wynik LEAQ (rycina 1).



Rycina 1. Korelacja pomiędzy wynikiem rozwoju słuchowego po 18 miesiącach korzystania z procesora mowy a poziomem MMP-9 w osoczu mierzonym w czasie implantacji ślimakowej w grupie dzieci z głuchotą uwarunkowaną w *locus* DFNB1

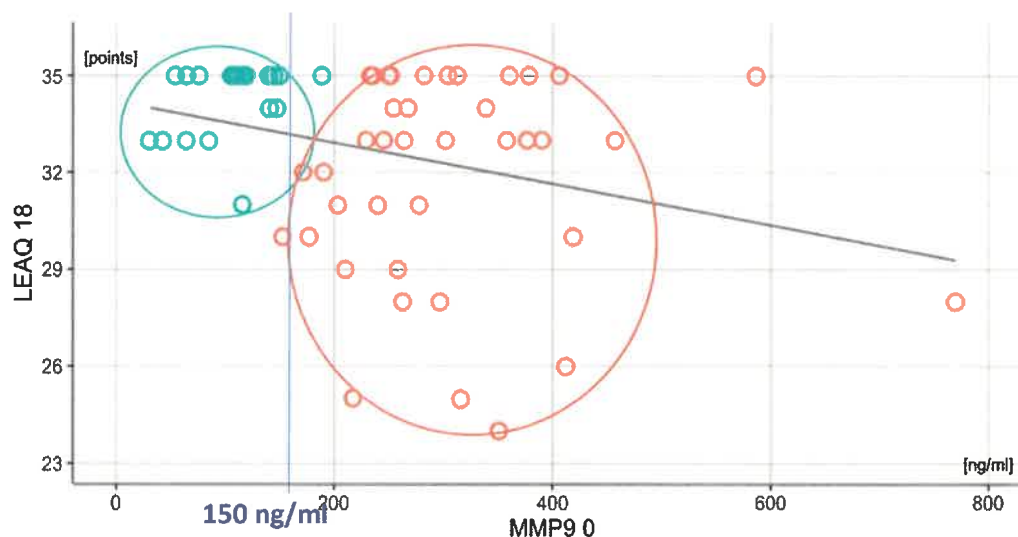
Ponadto przeanalizowano zmiany stężeń MMP-9, BDNF, pro-BDNF w osoczu w okresie obserwacji, od implantacji ślimakowej do 18 miesiąca po aktywacji procesora mowy, i porównano je pomiędzy klastrami. Uwagę zwraca statystycznie istotna różnica pomiędzy średnimi stężeniami MMP-9 mierzonych w osoczu krwi podczas implantacji ślimakowej pomiędzy klastrami, której towarzyszy brak istotnej statystycznie różnicy w wynikach LEAQ mierzonych w tym czasie. W obydwu klastrach stężenia MMP-9 obniżają się podczas obserwacji.

**Publikacja 5:** Matusiak M., Oziębło D., Ołdak M., Rejmak E., Kaczmarek L., Skarżyński H. Neuroplasticity after cochlear implantation as assessed by the plasma level of MMP-9 and its genetic polymorphisms: a prospective study of congenitally deaf children. *J Hear Sci*, 2022; 12(3): 47–53. doi:10.17430/JHS.2022.12.3.5

W kolejnej pracy, podobnie jak w przypadku analiz grupy retrospektywnej, uniwersalność wyników przedstawionych w publikacji 4 poddano weryfikacji w grupie o rozszerzonych kryteriach włączenia. Przeprowadzono klastrowanie na grupie badanej, do której włączono wszystkie dzieci niezależnie od etiologii głuchoty ( $n = 61$ ). Uzyskano analogiczny podział: na grupę z bardzo dobrymi wynikami słuchowymi ( $n = 21$ ) oraz na grupę, w której znajdują się dzieci, które uzyskały zarówno dobre, jak i słabe wyniki LEAQ ( $n = 40$ ). Średni wiek aktywacji procesora mowy w klastrze 1 wyniósł 13,5 miesiąca; dzieci, którym aktywowano implant przed 1 rokiem życia,

stanowiły 52%, a dzieci, którym aktywowano implant po 1 roku życia – 48%. W klastrze 2 średni wiek aktywacji procesora mowy wyniósł 13,7 miesiąca; dzieci, którym aktywowano implant przed 1 rokiem życia, stanowiły 45%, a dzieci, którym aktywowano implant po 1 roku życia – 55%.

Odnosząc powyższe statystyki klastrów do analogicznego podziału raportowanego w publikacji 4, widzimy, iż rezygnacja z kryterium etiologii nie zmieniła istotnie ani procentowego składu poszczególnych klastrów, ani prognostycznego znaczenia wartości 150 ng/ml stężenia MMP-9 w osoczu krwi. Utrzymanie tej granicy niezależnie od etiologii wady słuchu dodatkowo wzmacnia kliniczne znaczenie tego wyniku (rycina 2).



Rycina 2. Korelacja pomiędzy wynikiem rozwoju słuchowego po 18 miesiącach korzystania z procesora mowy a poziomem MMP-9 w osoczu mierzonym w czasie implantacji ślimakowej w grupie dzieci z głuchotą prelingwalną

Ponadto niemalże równa średnia wieku aktywacji implantu w obydwu klastrach, zarówno w analizie na pełnej grupie badanej ( $n = 61$ ), jak i na podgrupie z głuchotą DFNB1-zależną ( $n = 40$ ), skłania do uznania istotniejszej roli MMP-9 w kształtowaniu wyników funkcjonalnych implantacji niż wiek aktywacji implantu, przynajmniej do 24 miesiąca życia dziecka. Wniosek ten dodatkowo jest wsparty wynikami analizy retrospektywnej, przedstawionej w publikacji 1, gdzie w zaproponowanym modelu

regresji liniowej polimorfizm rs1839242 *MMP9* jest istotnym predyktorem wyjaśniającym zmienność LEAQ, a nie jest nią wiek implantacji.

Ponadto oceniono liczebność nosicieli wariantów genetycznych badanych polimorfizmów *MMP9* w obydwu klastrach. Stwierdzono, iż dzieci charakteryzujące się wariantem C/C rs1839242 *MMP9*, stanowią 80,9% wszystkich dzieci w klastrze 1, natomiast będące nosicielami wariantu C/T tego polimorfizmu – stanowią 19,1%. W klastrze 2 dzieci z wariantem C/C stanowiły 65% całości, a z wariantem C/T – 35%. Ta proporcja przesunięta jest – w stosunku do całej grupy badanej oraz danych populacyjnych – w stronę wariantu C/C w klastrze z dziećmi uzyskującymi bardzo dobre wyniki słuchowe [30,44]. Wariant C/C rs1839242 *MMP9* charakteryzuje się niższą aktywnością transkrypcyjną genu *MMP9*. W przypadku dwóch pozostałych polimorfizmów w grupie badanej występują nosiciele trzech wariantów genetycznych, stąd wynika, wobec stosunkowo niskiej liczebności klastrów, brak możliwości przeprowadzenia analizy porównawczej odsetków pomiędzy klastrami.

**Publikacja 6:** Matusiak M., Oziębło D., Ołdak M., Rejmak E., Kaczmarek L., Skarżyński H. Longitudinal changes of BDNF and MMP-9 protein plasma levels in children after cochlear implantation. *Int J Mol Sci*, 2023; 24(4): 3714. doi:10.3390/ijms24043714

W kolejnej pracy skupiłam się na wpływie wieku dziecka w momencie implantacji, czyli długości okresu deprywacji słuchowej poprzedzającej aktywację procesora mowy, na stężenia MMP-9, BDNF, pro-BDNF w osoczu krwi w kolejnych interwałach obserwacji. Wiedząc, iż trajektorie rozwoju słuchowego dzieci zaimplantowanych przed pierwszym i pomiędzy pierwszym i drugim rokiem życia różnią się od siebie, szukałam związku tych różnic ze zmianami stężeń białek w osoczu krwi. Dzieci zaimplantowane jako młodsze uzyskują niższy wynik LEAQ przy aktywacji implantu, ale ich rozwój słuchowy jest bardziej dynamiczny niż dzieci zaimplantowanych później. Po około 1,5–2 latach trajektorie rozwoju słuchowego tych dwóch podgrup wiekowych zaczynają się pokrywać [45]. Statystycznie istotna różnica w średnim wyniku LEAQ uzyskanym przy aktywacji implantu przekłada się na istotną statystycznie różnicę pomiędzy zmianami średnich LEAQ pomiędzy aktywacją implantu i interwałem 18 miesięcy po aktywacji. Tej istotnej różnicy zmian nie towarzyszy istotna różnica zmian stężeń żadnego z analizowanych białek, ani *ratio* pro-BDNF/BDNF. Spadek osoczowego stężenia MMP-9 w obydwu podgrupach na

przestrzeni interwałów implantacja – 18 miesięcy po aktywacji jest istotny statystycznie, jednakże nie widzimy istotnej statystycznie różnicy pomiędzy tymi zmianami, podobnie dla pozostałych interwałów. W podgrupie dzieci zaimplantowanych jako młodsze nie wykazano istotnej zmiany stężenia MMP-9 pomiędzy 8 i 18 miesiącem po aktywacji implantu, natomiast istotną zmianę w tych interwałach wykazano w podgrupie starszej. Widzimy tu analogię do wyników przedstawionych w publikacjach 1 i 3, wskazujących na odmienne zaangażowanie MMP-9 w regulację molekularną plastyczności synaptycznej po implantacji ślimakowej u dzieci po dłuższym okresie deprivacji słuchowej.

Ponadto stwierdzono istotnie różne poziomy BDNF mierzonego w czasie implantacji – u dzieci zaimplantowanych w młodszym wieku stwierdzono istotnie wyższy średni poziom tego białka w osoczu. W obydwu podgrupach następuje spadek stężenia BDNF: w młodszej w interwałach implantacja – 8 miesięcy po aktywacji wartość tej zmiany zbliża się do granicy istotności statystycznej. Wartość *ratio* pro-BDNF/BDNF pomiędzy interwałami implantacja – 8 miesięcy po aktywacji istotnie statystycznie wzrosła, co zakładając prawdziwość postulowanej tezy o udziale MMP-9 w konwersji pro-BDNF do BDNF [37,38,42], stanowi dodatkową przesłankę do wniosku o odmiennym zaangażowaniu MMP-9 w plastyczność neuronalną u dzieci z różnym okresem deprivacji sensorycznej w układzie słuchowym.

Drugim wątkiem przedstawianym w tej pracy jest porównanie stężeń osoczowych badanych białek w interwale 18 miesięcy po aktywacji procesora mowy z poziomami tych samych białek badanych u zdrowych dzieci. Zasadą dobrania grupy kontrolnej było uzyskanie zbliżonego wieku biologicznego dzieci w chwili badania. W tym celu do grupy kontrolnej zrekrutowano dzieci w wieku odpowiadającym wiekowi, który miały dzieci zaimplantowane w interwale 18 miesięcy po aktywacji implantu. Wystąpiły trudności z rekrutacją prawidłowo słyszących dzieci w przedziale wieku od 2 lat do 3,5 roku, natomiast odpowiednią liczebność grupy kontrolnej ( $n = 44$ ) udało się uzyskać w wieku odpowiadającym starszej podgrupie zaimplantowanej ( $n = 30$ ). Porównanie stężeń badanych białek pomiędzy starszą zaimplantowaną podgrupą i odpowiadającą podgrupą kontrolną wykazało, iż dla MMP-9, BDNF oraz *ratio* pro-BDNF/BDNF wartości w grupie kontrolnej były istotnie statystycznie wyższe niż wartości w grupie zaimplantowanej.

## Wnioski i potencjalne implikacje kliniczne płynące z przedstawionych publikacji (1–6)

### A. Wnioski

1. Nosicielstwo wariantu C/C rs3918242 *MMP9* predysponuje dzieci z głuchotą prelingwalną, bez chorób współistniejących i czynników ryzyka niedosłuchu oraz zaburzeń rozwoju słuchowego, do lepszej odpowiedzi na stymulację elektryczną dostarczoną do układu słuchowego za pomocą implantu ślimakowego, w obserwacji do 24 miesięcy od aktywacji procesora mowy.
2. Wartość stężenia MMP-9 w osoczu krwi obwodowej mierzona podczas implantacji ślimakowej niższa niż 150 ng/ml MMP-9 u dzieci z głuchotą prelingwalną, bez chorób współistniejących i czynników ryzyka niedosłuchu oraz zaburzeń rozwoju słuchowego, wskazuje na bardzo wysokie szanse na bardzo dobre wyniki słuchowe po 18 miesiącach korzystania z procesora mowy implantu.
3. Długość okresu deprivacji słuchowej może warunkować angażowanie różnych mechanizmów molekularnych do regulacji plastyczności synaptycznej po wszczępieniu implantu ślimakowego w głuchocie wrodzonej. W regulacji odpowiedzi neuronalnej na wszczępienie implantu ślimakowego po 1 roku życia bierze udział MMP-9, natomiast w przypadku wszczępienia implantu przed 1 rokiem życia nie wykazano roli tego białka.

### B. Implikacje kliniczne

1. Wczesna ocena nosicielstwa wariantu genetycznego rs1839242 *MMP9* już w trakcie diagnostyki niedosłuchu wrodzonego pozwoliłaby na tym etapie określić szanse na powodzenie rehabilitacji słuchu i mowy u badanego dziecka. Fakt potwierdzenia nosicielstwa bardziej aktywnego transkrypcyjnie wariantu C/T tego polimorfizmu jest wskazówką dla klinicysty o tym, że dziecko może mieć trudności w rehabilitacji słuchu i mowy. Należy rozważyć, czy informacja ta nie powinna być postawą do kwalifikacji do jak najwcześniejszej implantacji, tak aby zminimalizować ryzyko uruchomienia nieprawidłowej regulacji molekularnej w systemie słuchowym.
2. Wprowadzenie taniego, dostępnego komercyjnie testu ELISA do pomiaru aktywności MMP-9 we krwi obwodowej dałoby proste narzędzie do oceny szans dziecka z głuchotą

wrodzoną na skuteczną rehabilitację słuchu i mowy. Pozwoliłoby to na wczesne zidentyfikowanie tych dzieci, które nie potrzebują dodatkowego wsparcia w procesie rehabilitacji oraz wskazanie tych, u których istnieje podwyższone ryzyko niepowodzenia rehabilitacji słuchu i mowy. W rezultacie klinicyści mogliby odpowiednio, w spersonalizowany sposób kierować procesem rehabilitacji: kwalifikować dzieci, u których poziom MMP-9 był wyższy od 150 ng/ml do poszerzonego programu rehabilitacyjnego i dodatkowo instruować rodziców w tym zakresie. Być może jest to również przesłanka do kwalifikacji tych dzieci do implantacji bardziej zaawansowanym technologicznie implantem i do zaopatrzenia w nowocześniejszy procesor mowy.

### **C. Implikacje naukowe i badawczo-rozwojowe**

Obniżenie poziomu MMP-9 w surowicy krwi przed implantacją głuchego dziecka mogłoby zwiększyć jego szanse na sprawną rehabilitację słuchu i mowy po wszczępieniu implantu. Perspektywę takiej skutecznej interwencji dają wyniki badań z inhibitorami MMP-9, np. marimastatem, który w testach na mysim modelu padaczki uzyskał wyniki wskazujące na jego skuteczność w hamowaniu patologicznej neuroplastyczności, w wyniku której dochodzi do epileptogenezy [46]. Jako PKL-021 (nazwa nadana przez firmę Pikralida) inhibitor ten wchodzi aktualnie w fazę badań klinicznych I fazy mających na celu wykazanie jego skuteczności w terapii padaczki pourazowej (projekt EpiFix). Być może utrzymywanie niskiego poziomu MMP-9 w surowicy krwi do czasu implantacji byłoby czynnikiem hamującym nieprawidłowe dojrzewanie drogi słuchowej i podtrzymującym dobre rokowanie co do rozwoju słuchu i mowy po wszczępieniu implantu ślimakowego?

### **D. Podsumowanie**

Przeprowadzona seria analiz i doświadczeń pozwoliła, po raz pierwszy w nauce światowej, na wytypowanie molekularnego biomarkera neuroplastyczności w leczeniu głuchoty wrodzonej za pomocą implantacji ślimakowej. Uzyskany wynik wskazuje czynnik prognostyczny, MMP-9, różnicujący dzieci będące użytkownikami implantu ślimakowego pod względem poziomu rozwoju słuchowego po 18 miesiącach korzystania z procesora mowy implantu. Badanie polimorfizmu rs3918242 *MMP9* oraz pomiar stężenia MMP-9 w osoczu podczas implantacji są skutecznymi narzędziami do

oceny ryzyka niepowodzenia rehabilitacji słuchu i mowy po aktywacji implantu. Pozwalają one na włączenie dzieci zagrożonych tym niepowodzeniem do bardziej efektywnego, spersonalizowanego programu terapeutycznego.

#### 4.4 Piśmiennictwo

1. Kral A., O'Donoghue G.M. Profound deafness in childhood. *N Engl J Med*, 2010; 363: 1438–78. Doi:10.1056/NEJMra0911225
2. Niparko J., Tobey E.A., Thal D.J., Eisenbrg L.S., Wang N.Y., Quittner A.L., Fink N.E., CDaCI Investigative Team. Spoken language development in children following cochlear implantation. *JAMA*, 2010; 303(15): 1498–506. doi:10.1001/jama.2010.451
3. Houston D.M., Stewart J., Moberly A., Hollich G., Miyamoto R.T. Word learning in deaf children with cochlear implants: effects of early auditory experience. *Dev Sci*, 2012; 15: 448–61. doi: 10.1111/j.1467-7687.2012.01140.x
4. De Raeve L. A longitudinal study on auditory perception and speech intelligibility in deaf children implanted younger than 18 months in comparison to those implanted at later ages. *Otol Neurotol*, 2010; 31(8): 261–67. doi:10.1097/MAO.0b013e3181f1cde3
5. Leigh J., Dettman S., Dowell R., Briggs R. Communication development in children who receive a cochlear implant by 12 months of age. *Otol Neurotol*, 2013; 34(3): 443–50. Doi:10.1097/MAO.0b013e3182814d2c.
6. Kral A., Kronenberger W.G., Pisoni D.B., O'Donoghue G.M. Neurocognitive factors in sensory restoration of early deafness: a connectome model. *Lancet Neurol*, 2016; 15: 610–21. doi: 10.1016/S1474-4422(16)00034-X.
7. Fallon J.B., Irvine D.R.F., Shepherd R.K. Neural prostheses and brain plasticity. *J Neural Eng*, 2009; 6(6): 065008. doi:10.1088/1741-2560/6/6/065008
8. Lee H.-J., Giraud A.-L., Kang E., Oh S.-H., Kang H., Kim C.-S., Lee D.-S. Cortical activity at rest predicts cochlear implantation outcome. *Cereb Cortex*, 2007; 17: 909–17. doi:10.1093/cercor/bhl001.
9. Holtmat A., Caron P. Functional and structural underpinnings of neuronal assembly formation in learning. *Nat Neurosci*, 2016; 19(12): 1553–62. doi:10.1038/nn.4418
10. Dityatev A., Rusakov D.A. Molecular signals of plasticity at the tetrapartite synapse. *Curr Opin Neurobiol*, 2011; 21(2): 353–9. doi:10.1016/j.conb.2010.12.006
11. Reiss K., et al. ADAM10 cleavage of N-cadherin and regulation of cell-cell adhesion and beta-catenin nuclear signalling. *EMBO J*, 2005; 24(4): 742–52. Doi:10.1038/sj.emboj.7600548.
12. Malenka R., Bear M.F. LTP and LTD: an embarrassment of riches. *Neuron*, 2004; 30: 44(1): 5–21. doi:10.1016/j.neuron.2004.09.012



13. Kral A., Yusuf P.A., Land R. Higher-order auditory areas in congenital deafness: top-down interactions and corticocortical decoupling. *Hear Res*, 2017; 343: 50–63. Doi:10.1016/j.heares.2016.08.017.
14. Kral A. Auditory critical periods: a review from system's perspective. *Neuroscience*, 2013; 247: 117–33. doi:10.1016/j.neuroscience.2013.05.021
15. Beroun A., Mitra S., Michaluk P., Pijet B., Stefaniuk M., Kaczmarek L. MMPs in learning and memory and neuropsychiatric disorders. *Cell Mol Life Sci*, 2019; 76(16): 3207–28. doi:10.1007/s00018-019-03180-8
16. Vandooren J., Van den Steen P.E., Opdenakker G. Biochemistry and molecular biology of gelatinase B or matrix metalloproteinase-9 (MMP-9): the next decade. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 2013; 48(3): 222–72. doi:10.3109/10409238.2013.770819
17. Reinhard S.M., Razak K., Ethell I. A delicate balance: role of MMP9 in brain development and pathophysiology of neurodevelopmental disorders. *Front Cell Neurosci*, 2015; 9: 280. doi:10.3389/fncel.2015.00280
18. Dzwonek A., Rylski M., Kaczmarek L. Matrix metalloproteinases and their endogenous inhibitors in neural physiology of the adult brain. *FEBBS Lett*, 2004; 567(1): 129–35. doi:10.1016/j.febslet.2004.03.070
19. Bilousova T.V., Dansie L., Ngo M., Aye J., Charles J.R., Ethell D.W., Ethell I.M. Minocycline promotes dendritic spine maturation and improves behavioural performance in the fragile X mouse model. *J Med Genet*, 2009; 46: 94–102. doi:10.1136/jmg.2008.061796.
20. Dziembowska M., Milek J., Janusz A., Rejmak E., Romanowska E., Gorkiewicz T., Tiron A., Braamhan C.R., Kaczmarek L. Activity-dependent local translation of matrix metalloproteinase-9. *J Neurosci*, 2012; 32(42): 14538–47. doi:10.1523/JNEUROSCI.6028-11.2012
21. Nagy V., Bozdagy O., Matynia A., Balcerzak M., Okulski P., Dzwonek J., Costa R.M., Silva A.J., Kaczmarek L., Huntley G. Matrix metalloproteinase-9 is required for hippocampal late-phase long-term potentiation and memory. *J Neurosci*, 2006; 26(7): 1923–34. doi:10.1523/jneurosci.4359-05.2006
22. Nagy V., Bozdagy O., Huntley W.H. The extracellular protease matrix metalloproteinase-9 is required by inhibitory avoidance learning and required for long term memory. *Learn Mem*, 2007; 14(10): 655–64. doi:10.1101/lm.678307
23. Vaillant C., Didier-Bazes M., Hutter A., Belin M.F., Thomasset N. Spatiotemporal expression patterns metalloproteinases and their inhibitors in the postnatal rat cerebellum. *J Neurosci*, 1999; 19(12): 4994–5004. doi:10.1523/JNEUROSCI.19-12-04994.1999
24. Vafadari B., Salamian A., Kaczmarek L. MMP-9 in translation: from molecule to brain physiology, pathology, and therapy. *J Neurochem*, 2016; 139 (Suppl. 2): 91–114. doi:10.1111/jnc.13415

25. Rivera S., Khrestchaitsky M., Kaczmarek L., Rosenberg G., Jaworski D.M. Metzincin proteases and their inhibitors: foes and friends in nervous system physiology? *J Neurosci*, 2010; 30(46): 15337–57. doi:10.1523/jneurosci.3467-10.2010
26. Ethel I.M., Ethel D.W. Matrix metalloproteinases in brain development and remodeling: synaptic functions and targets. *J Neurosci Res*, 2007; 85(13): 2913–2823. doi:10.1002/jnr.21273.
27. Oliviera-Silva P., Jurgalis P.B., Trindade P., Compello-Costa P., Perales J., Savino W., Serfaty CA. Matrix metalloproteinase-9 is involved in the developmental plasticity of retinotectal projections in rats. *Neuroimmunomodulation*, 2007; 14(3–4): 144–9. doi:10.1159/000110638
28. Knapska E., Lioudyno V., Kiryk A., Mikosz M., Górkiewicz T., Michaluk P., Gawlak M., Chaturvedi M., Mochol G., Balcerzyk M., Wojcik D.K., Wilczynski G.M., Kaczmarek L. Reward learning requires activity of matrix metalloproteinase-9 in the central amygdala. *J Neurosci*, 2013; 33(36): 14591–600. doi:10.1523/JNEUROSCI.5239-12.2013
29. Chaillan F.A., Rivera S., Marchetti E., Jourquin J., Werb Z., Soloway P.D., Khrestchaitsky M., Roman F.S. Involvement of tissue inhibition of metalloproteinases-1 in learning and memory in mice. *Behav Brain Res*, 2006; 173(2): 191–8. doi:10.1016/j.bbr.2006.06.020
30. Rybakowski J.K., Skibińska M., Kapelski P., Kaczmarek L., Hauser J. Functional polymorphism of the matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) gene in schizophrenia. *Schizophr Res*, 2009; 109(1–3): 90–93. doi:10.1016/j.schres.2009.02.005
31. Lepeta K., Purzycka K. J., Pachulska-Wieczorek K., Mitjans M., Begemann M., Vafadari B., Bijata K., Adamiak R.W., Ehrenreich H., Dziembowska M., Kaczmarek L. A normal genetic variation modulates synaptic MMP-9 protein levels and the severity of schizophrenia symptoms. *EMBO Mol Med*, 2017; 9(8): 1100–16. doi:10.15252/emmm.201707723
32. Ali F.T., Abd El-Azeem E.M., Hamed M.A., Ali M.A.M., Abd Al-Kader N.M., Hassan E.A. Redox dysregulation, immuno-inflammatory alterations and genetic variants of BDNF and MMP-9 in schizophrenia: pathophysiological and phenotypic implications. *Schizophr Res*, 2017; 188: 98–109. doi:10.1016/j.schres.2017.01.016
33. Xia Q.-R., Zhang C., Liang J., Xu Y.-Y. The association of functional polymorphism of matrix metalloproteinase-9 gene (rs3918242) with schizophrenia: a meta-analysis. *Int J Psychiatry Clin Pract*, 2019; 23(3): 207–14. doi:10.1080/13651501.2019.1581895
34. Samochowiec A., Grzywacz A., Kaczmarek L., Bienkowski P., Samochowiec J., Mierzejewski P., Preuss U.W., Grochans E., Ciechanowicz A. Functional polymorphism of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) gene in alcohol dependence: family case control study. *Brain Res*, 2010; 1327: 103–6. doi:10.1016/j.brainres.2010.02.072
35. McGregor N., Thompson N., O’Connell K.S., Emsley R., van der Merwe L., Warnich L. Modification of the association between antipsychotic treatment response and childhood

- adversity by MMP9 gene and its variants in a first-episode schizophrenia cohort. *Psychiatry Res*, 2018; 262: 141–8. doi:10.1016/j.psychres.2018.01.044
36. Chaturvedi M., Kaczmarek L. MMP-9 inhibition: a therapeutic strategy in ischemic stroke. *Mol Neurobiol*, 2014; 49(1): 563–73. doi:10.1007/s12035-013-8538-z
  37. Zagrebelsky M., Korte M. Form follows function: BDNF and its involvement in sculpting the function and structure of synapses. *Neuropharmacology*, 2014; 76: 628–38, doi:10.1016/j.neuropharm.2013.05.029
  38. Mizoguchi H., Nakade J., Tachibana M., Ibi D., Someya E., Koike H., Kamei H., Nabeshima T., Itohara S., Takuma K., Sawada M., Sato J., Yamada K. Matrix metalloproteinase-9 contributes to kindled seizure development in pentylenetetrazole-treated mice by converting pro-BDNF to mature BDNF in the hippocampus. *J Neurosci*, 2011; 31(36): 12963–71. doi:10.1523/jneurosci.3118-11.2011
  39. Lu Y., Christian K., Lu B. BDNF – a key regulator for protein synthesis-dependent LTP and long-term memory? *Neurobiol Learn Mem*, 89: 312–23. doi:10.1016/j.nlm.2007.08.018
  40. Kuzniewska B., Rejmak E., Malik A.R., Jaworski J., Kaczmarek L., Kalita K. Brain-derived neurotrophic factor induces matrix-metalloproteinase 9 expression in neurons via the serum response factor/c-Fos pathway. *Mol Cell Biol*, 2013; 33(11): 2149–62. doi:10.1128/MCB.00008-13
  41. Yoshida T., Ishikawa M., Niitsu T., Nakazato M., Watanabe H., Shiraishi T., Shiina A., Hashimoto T., Kanahara N., Hasegawa T., Enohara M., Kimura T., Iyo M., Hashimoto K. Decreased serum level of mature Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF), but not its precursor proBDNF, in patients with major depressive disorder. *PLoS One*, 2012; 7(8): e42676. doi:10.1371/journal.pone.0042676
  42. Sodersten K., Palsson E., Ishima T., Funa K., Landen M., Hashimoto K., Agren H. Abnormality in serum levels of mature BDNF and its precursor proBDNF in mood stabilized patients with bipolar disorder: a study of two independent cohorts. *J Affect Disord*, 2014; 160: 1–9. doi:10.1016/j.jad.2014.01.009
  43. Hariri A.R., Goldberg T.E., Mattay V.S., Kolachana B.S., Callicott J.H., Egan M.F., Weinberger D.R. BDNF val66met polymorphism affects human memory-related hippocampal activity and predicts memory performance. *J Neurosci*, 2003; 23(17): 6690–94. doi:10.1523/jneurosci.23-17-06690.2003
  44. Demacq C., de Souza A.P., Machado A.A., Gerlach R.F., Tanus-Santos J.E. Genetic polymorphism of matrix metalloproteinase (MMP-9) does not affect plasma MMP-9 activity in healthy subjects. *Clin Chim Acta*, 2006; 365(1–2):183–7. Doi:10.1016/j.cca.2005.08.017.
  45. May-Mederake B., et al. Evaluation of auditory development in infants and toddlers who received cochlear implants under the age of 24 months with the LittleARS Auditory

Questionnaire. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2010; 74(10): 1149–55.  
Doi:10.1016/j.ijporl.2010.07.003.

46. Pijet B., Konopka A., Rejmak E., Stefaniuk M., Khomiak D., Bulska E., Pikul S., Kaczmarek L. The matrix metalloproteinase inhibitor marimastat inhibits seizures in a model of kainic acid-induced status epilepticus. *Sci Rep*, 2020; 10(1): 21314. doi:10.1038/s41598-020-78341-y

#### 4.5 Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych (publikacje poza cyklem)

##### Seria prac dotyczących leczenia częściowej głuchoty

Poza przedstawionym powyżej cyklem prac stanowiącym podstawę ubiegania się o stopień doktora habilitowanego mój dorobek obejmuje również prace obejmujące wyniki badań nad zachowaniem słuchu w leczeniu głębokiego niedosłuchu czuciowo nerwowego w zakresie wysokich i średnich częstotliwości (częściowej głuchoty) za pomocą implantacji ślimakowej. Zgromadzone one zostały w toku realizacji projektów „Badanie korzyści z zastosowania badawczej elektrody prostej SRA systemu implantu ślimakowego Nucleus” oraz „Badanie korzyści z zastosowania badawczej elektrody prostej SRA systemu implantu ślimakowego Nucleus u dzieci”, w których byłam współbadaczem. Wyniki te zostały opublikowane w recenzowanych czasopismach o zasięgu krajowym i międzynarodowym. Mój wkład w przygotowanie manuskryptów obejmował gromadzenie i analizę danych, udział w przygotowaniu manuskryptu, jego rewizje, analizę piśmiennictwa.

##### A. Prace dotyczące zachowania słuchu i poprawy rozumienia mowy w leczeniu częściowej głuchoty

1. Skarżyński H., Lorens A., **Matusiak M.**, Porowski M., Skarżyński P.H., James CJ. Partial deafness treatment with the nucleus straight research array cochlear implant. *Audiol Neurootol*, 2012; 17(2): 82–91. doi: 10.1159/000329366 **IF = 2.318, MNiSW = 35**

Celem pracy było przedstawienie wyników porównania stopnia rozumienia mowy w ciszy i szumie przed i po implantacji ślimakowej systemem Nucleus z elektrodą badawczą SRA u pacjentów z zachowanym słuchem w zakresie niskich i średnich częstotliwości. Ponadto oceniono zachowanie przedoperacyjnego słuchu po operacji wszczępienia implantu oraz w interwale 13 miesięcy po aktywacji procesora mowy. Do

badania włączono 23 pacjentów, w wieku 20 do 83 lat, których, w zależności od progu słuchu dla częstotliwości 500 Hz, podzielono na podgrupy – do 50 dB (ang. *electric complementation*, EC), 50–80 dB (ang. *electroacoustic stimulation*, EAS) i powyżej 80 dB (ang. *electric stimulation*, ES). Wszyscy zostali jednostronnie zaimplantowani systemem Cochlear Nucleus z elektrodą SRA. W grupie EC średnia stopnia rozumienia mowy przed implantacją wynosiła 49%, 13 miesięcy po aktywacji procesora mowy – 69%, w grupie EAS – odpowiednio 32% i 69%, i w grupie ES – odpowiednio 20% i 48% po aktywacji. Wykazano, iż zastosowanie elektrody SRA pozwala na skuteczne zachowanie słuchu w zakresie niskich i średnich częstotliwości oraz uzyskanie poprawy rozumienia mowy.

2. Skarżyński H., **Matusiak M.**, Lorens A., Furmanek M., Piłka A., Skarżyński P.H. Preservation of cochlear structures and hearing when using the Nucleus Slim Straight (CI422) electrode in children. *J Laryngol Otol*, 2016; 130(4): 332–39. org:10.1017/S0022215115003436 **IF= 0.844, MNiSW = 15**

W pracy przedstawiono ocenę stopnia zachowania słuchu po wszczępieniu implantu ślimakowego w grupie 19 dzieci z zachowanym słuchem w zakresie niskich częstotliwości. Wszyscy pacjenci zostali zaimplantowani systemem Cochlear Nucleus z elektrodą SRA i próg słuchu w audiometrii tonalnej oceniono przed implantacją, i w kolejnych interwałach, do 24 miesięcy po aktywacji procesora mowy. Zachowanie słuchu zostało wyliczone na podstawie Klasyfikacji Zachowania Słuchu wg Skarżyńskiego. Średnia wartość S zachowania słuchu w całej grupie w czasie aktywacji wyniosła 0.73, a w 24 miesiące po aktywacji wyniosła 0.67.

3. Skarżyński H., **Matusiak M.**, Furmanek M., Skarżyński P.H. Results of SRA Nucleus Freedom CI in population of children with functional residual hearing. *Cochlear Implants Int*, 2014; 15 (Suppl. 1): S24–6. doi:10.1179/1467010014Z.000000000187 **IF = 0, MNiSW = 0**

W pracy oceniono zachowanie słuchu przedoperacyjnego w grupie 126 dzieci z częściową głuchotą. Przyjmując jako kryterium zachowania słuchu wzrost średniej progu słuchu wszystkich testowanych dla częstotliwości nie większy niż 15 dB stwierdzono, że słuch został zachowany u 96.4% dzieci w okresie 24 miesięcy obserwacji.

4. Skarżyński H., Lorens A., Dziendziel B., Rajchel J.J., **Matusiak M.**, Skarżyński P.H. Electro-Natural Stimulation in Partial Deafness Treatment of adult cochlear implant users: long-term hearing preservation results. *ORL J Otorhinolaryngol*, 2019; 81(2–3): 63–72. doi:10.1159/000497060 **IF = 1,08, MNiSW = 70**

W pracy przedstawiono wyniki zachowania słuchu u pacjentów z zachowanym prawidłowym progiem słuchu w zakresie częstotliwości do 1500 Hz, których leczono za pomocą wszczepienia implantu ślimakowego. Do analizy włączono 12 pacjentów, u których podczas implantacji elektrodę implantu wprowadzono do schodów bębienka na głębokość 20 lub 21 mm. Wszyscy pacjenci poddani zostali obserwacji z badaniem progów słuchu w audiometrii tonalnej do 36 miesięcy po aktywacji procesora mowy implantu. Zachowanie słuchu [S] zostało ocenione za pomocą formuły zaproponowanej przez grupę HEARRING, która kwalifikuje poziom zachowania słuchu do kategorii: całkowitego zachowania słuchu  $100\% > S > 76\%$ , częściowego  $26\% > S > 75\%$  i minimalnego  $1\% > S > 25\%$ . W interwale aktywacji wszyscy poza dwoma pacjentami całkowicie zachowali słuch przedoperacyjny. W interwale 36 miesięcy 7 z 12 pacjentów całkowicie zachowało słuch, natomiast 7 pozostałych zachowało słuch częściowo. Największe pogorszenie poziomu słuchu stwierdzono dla częstotliwości z zakresu 750–1500 Hz na przestrzeni od aktywacji do interwału 36 miesięcy po aktywacji i wyniosło ono średnio 30,83 dB dla całej grupy.

5. Skarżyński H., **Matusiak M.**, Piotrowska A., Skarżyński P.H. Surgical techniques in partial deafness treatment. *J Hear Sci*, 2012; 2(3): RA9–13. doi: 0.17430/883508 **IF = 0, MNiSW = 0**

- B.** Prace dotyczące pomiaru wielkości ślimaka w jako czynnika wpływającego na zachowanie słuchu w leczeniu częściowej głuchoty.

W kolejnych pracach przedstawiono wyniki analizy pomiarów wielkości ślimaka oraz oceny głębokości insercji elektrody jako czynników wpływających na poziom zachowania słuchu u pacjentów z funkcjonalnym słuchem w zakresie niskich i średnich częstotliwości. Wykazano, iż głębokie insercje mogą pozostawać atraumatyczne i nie pociągać za sobą ryzyka pooperacyjnego pogorszenia słuchu

1. Skarżyński H., **Matusiak M.**, Furmanek M., Piłka A., Włodarczyk E., Ołdak M., Skarżyński P.H. Radiologic measurement of cochlea and hearing preservation rate using slim straight electrode (CI422) and round window approach. *Acta*

*Otorhinolaryngol Ital*, 2018; 38(5). doi:10.14639/0392-100X-1579 **IF = 1,408, MNiSW = 25**

2. Skarżyński H., Lorens A., **Matusiak M.**, Porowski M., Skarżyński P.H., James C.J. Cochlear implantation with the nucleus slim straight electrode in subjects with residual low-frequency hearing. *Ear Hear*, 2014; 35(2): 33–43. doi: 10.1097/01.aud.0000444781.15858.f1. **IF = 2.842, MNiSW = 50**
3. Skarżyński H., **Matusiak M.**, Lorens A., Skarżyński P.H., Mrówka M.: Partial Deafness Treatment by using Cochlear SRA electrode round window surgical technique and evaluation by comparison of preservation of residual hearing and insertion depth angle. *Vestnik Otorinolaringologii*. 2011; 1(1): 83 **IF = 0, MNiSW = 0**
4. Skarżyński H., **Matusiak M.**, Furmanek M., Skarżyński P.H. Deep insertion – round widow approach by using SRA electrode. *Cochlear Implants Int*, 2014; 15 (Suppl. 1): S4–7. doi:10.1179/1467010014Z.000000000159 **IF = 0, MNiSW = 0**
5. **Matusiak M.**, Furmanek M., Skarżyński P.H., Skarżyński H. Radiologiczna ocena ślimaka i zachowanie słuchu u dzieci leczonych za pomocą wszczepienia implantu ślimakowego Cochlear Nucleus z elektrodą prostą CI422. *Now Audiofonol*, 2019; 8(3): 21–27. doi:10.17431/1003380 **IF = 0, MNiSW = 20**

#### **Prace dotyczące zastosowania urządzeń wszczepialnych w leczeniu różnych form niedosłuchu**

1. Skarżyński P.H., Osińska K., Król B., Wawszczyk S., **Matusiak M.**, Skarżyński H., Ratuszniak A. Use of the vibrant Soundbridge middle ear implant with short process incus coupler for chronic obstructive Inflammation of the external ear canal: case study. *J Hear Sci*, 2018; 8(2): 25–31. doi:10.17430/1002968 **IF = 0, MNiSW = 10**

#### **Prace dotyczące epidemiologii niedosłuchu**

1. Skarżyński P.H., Łuszcz C., Świerniak W., Tarczyński K., **Matusiak M.**, Włodarczyk A., Skarżyński H. Hearing screening of school children in a Warmian-Masurian Voivodeship. *J Hear Sci*, 2019; 9(2): 36–44. doi:10.17430/1002937 **IF = 0, MNiSW = 100,**

2. Świerniak W., Skarzyński P.H., Gos E., Czajka N., **Matusiak M.**, Hartwich P., Skarzyńska M.B. Hearing screening among first grade children in rural areas and small towns in Małopolskie Voivodeship, Poland. *Audiol Res*, 2021; 11(2): 275–83. doi: 10.3390/audiolres11020025 **IF = 0, MNiSW = 70**
3. Gos E., Skarzyński P.H., Czajka N., **Matusiak M.**, Kazimierczak W., Janiak-Kiszka J., Cywka K., Skarzyński H. Results of hearing screening in school age children from rural areas of the Kujawsko-Pomorskie Region in Poland. *J Int Adv Otol*, 2022; 18(2): 106–11. doi:10.5152/iao.2022.21164 **IF = 1,0, MNiSW = 40**

#### **Prace dotyczące wpływu COVID na system słuchowy**

1. Skarzyńska M.B., **Matusiak M.**, Skarzyński P.H. Adverse audio-vestibular effects of drugs and vaccines used in the treatment and prevention of COVID-19. A review. *Audiol Res*, 2022; 12(3): 224–48. doi:10.3390/audiolres12030025 **IF = 1,7, MNiSW = 70**

#### **Prace opublikowane przed doktoratem**

1. **Matusiak M.**, Wierzbicka M., Szyfter W. Występowanie niedosłuchu przewodzeniowego w grupie dzieci 5–9-letnich w populacji wiejskiej – prospektywne badania przesiewowe dzieci zdrowych. *Otolaryngol Pol*, 2002; 56(4): 459–66. PubMed ID:12378806, **IF = 0, MNiSW = 5**
2. Rydzewski B., **Matusiak M.** Osteosarcoma krtani. *Otolaryngol Pol*, 2005; 59(2): 285–88. PubMed ID:16095104, **IF = 0, MNiSW = 5**
3. Rydzewski B., Goździcka-Józefiak A., **Matusiak M.**, Dużyński Ł. Identyfikacja wirusów ludzkich brodawczaków w przewlekłych stanach zapalnych i nowotworowych uszu. *Otolaryngol Pol*, 2007; 61(2): 137–41. doi:10.1016/s0030-6657(07)70401-8 **IF = 0, MNiSW = 5**
4. Rydzewski B., Juszkat R., **Matusiak M.**, Zarzecka M.A. Endovascular and surgical associated treatment of post-traumatic epistaxis. *Otolaryngol Pol*, 2008; 62(3): 311–5. doi:10.1016/s0030-6657(08)70261-0. **IF = 0, MNiSW = 9**
5. Claros P., **Matusiak M.** Recurrent meningitis in inner ear malformations. *Otolaryngol Pol*, 2008; 62(3): 340–43. doi:10.1016/s0030-6657(08)70267-1 **IF = 0, MNiSW = 9**



## 5. INFORMACJA O WYKAZANIU SIĘ ISTOTNĄ AKTYWNOŚCIĄ NAUKOWĄ ALBO ARTYSTYCZNĄ REALIZOWANĄ W WIĘCEJ NIŻ JEDNEJ UCZELNI, INSTYTUCJI NAUKOWEJ LUB INSTYTUCJI KULTURY, W SZCZEGÓLNOŚCI ZAGRANICZNEJ

1. Moje badania dotyczące molekularnego podłoża neuroplastyczności w leczeniu głuchoty wrodzonej były objęte finansowaniem Narodowego Centrum Nauki – z grantu SONATA 7, którym kierowałam. Zostały zrealizowane we współpracy z Pracownią Neurobiologii Instytutu Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego Polskiej Akademii Nauk w Warszawie, którym kieruje prof. dr hab. med. Leszek Kaczmarek. Jednym z wykonawców w projekcie była dr inż. Emilia Rejmak, pracująca w tej Pracowni. Wyniki badań opublikowane zostały w pracach ujętych w cyklu publikacyjnym przedstawionym w punkcie 4.3.
2. Moje zainteresowania procesem słyszenia znalazły także swoje odbicie w temacie pracy magisterskiej, której obroną zakończyłam studia magisterskie z zakresu filozofii na Uniwersytecie im. Adama Mickiewicza w Poznaniu. Praca ta łączyła w sobie elementy poszukiwań z pogranicza dziedzin filozofii umysłu, audiologii i akustyki i koncentrowała się na próbie wykazania niezależności dwóch systemów przetwarzania informacji słuchowej: uświadamianego, percepcyjnego i nieuświadamianego, ruchowego u osób z niedosłuchem jednostronnym. Praca została zrealizowana we współpracy trzech ośrodków: Zakładu Filozofii Współczesnej Instytutu Filozofii UAM, kierowanego przez prof. dr hab. Andrzeja Klawitera, promotora tej pracy, Zakładu Akustyki Środowiska Wydziału Fizyki UAM, kierowanego przez prof. dr hab. Annę Preis, oraz Oddziału Otorynolaryngologii Szpitala Miejskiego im. F. Raszei w Poznaniu, kierowanego przez prof. dr hab. med. Bogdana Rydzewskiego.
3. Moja praca doktorska dotycząca występowania wirusów brodawczaka ludzkiego w schorzeniach uszu powstała we współpracy z Zakładem Wirusologii Molekularnej Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, kierowaną przez prof. dr hab. Annę Goździcką-Józefiak.
4. Zainteresowanie wadami wrodzonymi ucha wewnętrznego zaowocowało współpracą z Servicio Otorrinolaryngologie, Hospital San Juan de Deu, w Barcelonie, w Hiszpanii, i stażem w Klinice Otorynolaryngologii Dziecięcej tego szpitala pod kierunkiem prof. Pedro Clarosa. Opublikowana została praca w dotycząca nawrotowych zapaleń opon

mózgowo-rdzeniowych u dzieci z wadami wrodzonymi ucha wewnętrznego.

Claros P., **Matusiak M.** Recurrent meningitis in inner ear malformations. *Otolaryngol Pol*, 2008; 62(3): 340–43. doi:10.1016/s0030-6657(08)70267-1 IF = 0, MNiSW = 9

5. W czasie gdy aktywnie działałam jako członek studenckiego Koła Naukowego przy Katedrze i Klinice Otolaryngologii Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, pod moim kierownictwem została przygotowana praca z zakresu etiopatogenezy nowotworów krtani pt. „Porównanie obrazu aberracji chromosomowych w limfocytach krwi obwodowej chorych na raka krtani z aberracjami indukowanymi przez dym tytoniowy *in vitro*”. Powstała ona we współpracy z Pracownią Mutagenety Zakładu Genetyki Człowieka PAN w Poznaniu, kierowaną przez prof. dr hab. Krzysztofa Szyftera.

## 6. INFORMACJA O OSIĄGNIĘCIACH DYDAKTYCZNYCH, ORGANIZACYJNYCH I POPULARYZUJĄCYCH NAUKĘ I SZTUKĘ

### 6.1. Nagrody i wyróżnienia

1. **Wyróżnienie „Best Abstract”** na European Symposium on Pediatric Cochlear Implantation w Rotterdamie w 2023 r. dla pracy: **Matusiak M.**, Oziębło D., Ołdak M., Rejmak E., Kaczmarek L., Skarżyński H. „Looking for a molecular biomarker of neuroplasticity in congenital deafness treatment by cochlear implantation: is plasma level of MMP-9 a one?”. Komitet Naukowy Sympozjum w zanonimizowanej procedurze oceniania wyróżnił 6 najlepszych prac, które uzyskały najwyższą punktację z ponad 400 nadesłanych streszczeń.
2. **Wyróżnienie** na Poznańskim Kongresie Studentów Medycyny w 2000 r. dla najlepszej pracy onkologicznej: **Matusiak M.**, Nowak J., Popiołek P., Kamiński B., Mazur I. „Porównanie obrazu aberracji chromosomowych w limfocytach krwi obwodowej chorych na raka krtani z aberracjami indukowanymi przez dym tytoniowy *in vitro*”.
3. **Nagroda honorowa** na Międzynarodowym Kongresie Studentów Medycyny w Poznaniu w 2001 r. dla pracy: **Matusiak M.**, Nowak J., Kamiński B. „Występowanie niedosłuchu przewodzeniowego w grupie dzieci 6- i 7-letnich w populacji powiatu wolsztyńskiego”.

## 6.2. Granty naukowe

1. 2015–2020: **NCN UMO 2013/14D/NZ5/03337** (grant uzyskany w konkursie SONATA 7 Narodowego Centrum Nauki) pn. „Badanie przydatności oceny polimorfizmów genów *MMP9* i *BDNF* oraz ich produktów jako biomarkerów neuroplastyczności u dzieci z głuchotą prelingwalną leczonych za pomocą wszczepienia implantu ślimakowego” – **PI (główny badacz)**.
2. 2012–2014: **INNOTECH-K1/IN1/31/158446/NCBR/12** (grant Narodowego Centrum Badań i Rozwoju) pn. „Opracowanie nowych technologii urządzeń wszczepialnych wspomagających słyszenie” – **wykonawca**;
3. 2007-2009; **N N403 1838345** (grant promotorski Komitetu Badań Naukowych), główny wykonawca, „Identyfikacja Wirusów Brodawczaka Ludzkiego w stanach zapalnych i nowotworowych uszu” – **główny wykonawca**;
4. 2006–2007: „Stypendia dla najlepszych uczestników studiów doktoranckich w Wielkopolsce z zakresu nauk przyczyniających się do rozwoju strategicznych obszarów regionu” (stypendium Fundacji UAM Poznańskiego Parku Naukowo-Technologicznego) – **laureat**
5. 1999–2000: **mini-grant studencki** realizowany w Studenckim Kole Naukowym przy Katedrze i Klinice Otorynolaryngologii Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu pt. „Porównanie obrazu aberracji chromosomowych w limfocytach krwi obwodowej chorych na raka krtani aberracjami indukowanymi przez dym tytoniowy *in vitro*” – **wykonawca, lider zespołu badawczego**.

## 6.3. Projekty badawcze

1. 2009–2010: „Clinical evaluation of the Nucleus Straight Research Array cochlear implant in adults” (badanie kliniczne realizowane w Instytucie Fizjologii i Patologii Słuchu w Warszawie) – **współbadacz**;
2. 2010–2011: „Clinical evaluation of the Nucleus Straight Research Array cochlear implant in children” (badanie kliniczne realizowane w Instytucie Fizjologii i Patologii Słuchu w Warszawie) – **współbadacz**.

#### **6.4. Rozdziały w monografiach**

1. **Matusiak M.**, Skarżyński H. Genetic biomarkers of neuroplasticity in the treatment of children with prelingual deafness with cochlear implantation – rozdział w monografii: *Methods of Partial Deafness Treatment*. Skarzynski H., Skarzynski P.H. (eds). Taylor & Francis Group; 2021. ISBN 9781003164876. <https://doi.org/10.1201/9781003164876>
2. **Matusiak M.**, Skarżyński H. Genetyczne biomarkery neuroplastyczności w leczeniu głuchoty prelingwalnej za pomocą wszczepienia implantu ślimakowego – rozdział 2.4 w monografii: *Implanty słuchowe. Wskazania i wyniki*. Skarżyński H. (red.). Instytut Warszawa: Fizjologii i Patologii Słuchu; 2021. ISBN 83-89087-57-X.

#### **6.5. Członkostwo w towarzystwach naukowych**

Jestem członkiem Polskiego Towarzystwa Otolaryngologów Chirurgów Głowy i Szyi, oraz Sekcji Audiologiczno-Foniatrycznej tego Towarzystwa.

#### **6.6. Członkostwo w komisjach**

Od 2021 r. jestem członkiem Komisji Bioetycznej przy Instytucie Fizjologii i Patologii Słuchu.

W 2022 r. zostałam powołana do Państwowej Komisji Egzaminacyjnej przez konsultanta krajowego w dziedzinie otorynolaryngologii.

#### **6.7. Aktywność konferencyjna**

##### **1. Wykłady na zaproszenie i wykłady plenarne**

- wykład na zaproszenie “Głuchota wrodzona – diagnostyka, leczenie, wyniki- krok po kroku” VIII Międzynarodowa Konferencja Szkoleniowa OTOLOGIA 2023, 14 –16 września 2023, Lublin;
- wykład w sesji plenarnej “Looking for a biomarker of neuroplasticity in congenital deafness treatment by cochlear implantation – is plasma level of MMP-9 a one?”, European Symposium on Pediatric Cochlear Implantation, Rotterdam, Holandia, 2023;
- key note lecture: „Genetics and Genomics”, European Symposium on Pediatric Cochlear Implantation, Lizbona, Portugalia, 2017;

- key note lecture: „Molecular biomarkers of neuroplasticity in prelingual deafness treatment with CI – is serum activity of MMP-9 and its functional polymorphism a one?“, World Congress of Audiology, Warszawa, 2022;
- sesja: „After the implant“, European Symposium of Pediatric Otorhinolaryngology, Liverpool, UK, 2023;
- „Jak słyszy bardzo młody mózg i co jeśli nie słyszy?“, Tydzień Mózgu, Kraków, 2017.

## **2. Udział w dyskusjach panelowych i okrągłych stołach**

- „Perspektywy diagnostyki i terapii genetycznie uwarunkowanego niedosłuchu“, Kongres „Zdrowie Polaków“, Warszawa, 2022;
- „Current challenges in cochlear implantation for surgeons, audiologists and patients“, Politzer Society Meeting, Warszawa, 2019;
- „Past Presidents – Early Career Doctors“, European Symposium of Pediatric Cochlear Implantation, Bukareszt, Rumunia, 2019;
- „Rehabilitation for children and adults after cochlear implantation – long-term follow-up programs in Europe“, Congress of European Federation of Audiological Societies, 2013, Budapeszt, Węgry;

## **3. Udział w kongresach krajowych i zagranicznych**

Regularnie aktywnie uczestniczę w najważniejszych w otolaryngologii i audiologii kongresach i sympozjach takich jak:

- European Symposium on Pediatric Cochlear Implantation (ESPCI);
- European Symposium of Pediatric Otorhinolaryngology (ESPO);
- Annual Meeting of Association for Research in Otolaryngology (ARO);
- International Conference on Cochlear Implants and Other Implantable Technologies;
- Zjazd Polskiego Towarzystwa Otorinolaryngologów, Chirurgów Głowy i Szyi;
- „Problemy otorynolaryngologii dziecięcej w codziennej praktyce” – coroczna konferencja szkoleniowa;

W latach 2000–2023 wygłosiłam 9 prezentacji ustnych na krajowych konferencjach i sympozjach, oraz 50 na międzynarodowych konferencjach, zjazdach i sympozjach. Ponadto zaprezentowałam 3 prace plakatowe na konferencjach międzynarodowych.

Opublikowane abstrakty części prezentowanych prac:

1. H. Skarżyński, A. Lorens, **M. Matusiak**, M. Mrówka, M. Porowski, P.H. Skarżyński. Results of partial deafness treatment in children with cochlear implantation with nucleus SRA electrode. *Intl J Pediatr Otorhinolaryngol* 2011; 75 (Suppl.1): 24 (B079).  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165587611701240>
2. Skarzynski, **M. Matusiak**, A. Lorens, P.H. Skarzynski, M. Porowski. Partial deafness treatment in children by using cochlear SRA electrode – round window surgical technique and evaluation by comparison of preservation of residual hearing and insertion depth angle. *Intl J Pediatr Otorhinolaryngol* 2011; 75 (Suppl.1):27(B096)  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165587611701410>
3. Skarżyński H., **Matusiak M.**, Lorens A., Mrówka M., Porowski M., Skarżyński P.H. Results of Partial Deafness Treatment with cochlear implantation with Nucleus SRA Electrode. *J Hear Sci*, 2011; 1(1):74.
4. Skarżyński H., Lorens A., Matusiak M., Skarżyński P.H. New SRA electrode for partial deafness treatment in children. *J Int Adv Otol*, 2011; 7(3) Suppl. 2: 29

Opublikowane sprawozdania z niektórych konferencji:

1. **Matusiak M.** Report of the 28th Politzer Society Meeting, Athens, Greece, 28 September – 1 October 2011, *J Hear Sci*, 2011; 1(3): 98.
2. **Matusiak M.**, Olszewski Ł., Wanatowska O. Report of the 10<sup>th</sup> European Symposium on Paediatric Cochlear Implantation (ESPCI) Athens, Greece, 12–15 May 2011, *J Hear Sci*, 2011; 1(3): 99–100.
3. **Matusiak M.**, Zgoda M. 11th International Congress of European Society of Pediatric Otorhinolaryngology, 20–23 May 2012, Amsterdam, The Netherlands, *J Hear Sci*, 2012; 2(4): 65.
4. **Matusiak M.** Sprawozdanie z 11 Kongresu Europejskiego Towarzystwa Otorynolaryngologii Dziecięcej. *Now Audiofonol*, 2012; 1(3): 116–17.

**6.8. Kursy, szkolenia, staże zagraniczne**

1. 30 czerwca – 1 lipca 2016: kurs „Applied microanatomy and ultrastructure of the human cochlea – implication for cochlear implantation”, Otokirurgiska Sektionen, Uppsala, Szwecja.

Opublikowane sprawozdanie:

**Matusiak M.** Sprawozdanie z kursu „Applied microanatomy and ultrastructure of human cochlea – implications for cochlear implantation” 30.06. – 01.07.2016, Uppsala, Szwecja, *Now Audiofonol*, 2016; 5(4): 92.

2. 3-4 czerwca 2016, Neural Plasticity Workshops – Insight from Deafness and Language, Londyn, UK

Opublikowane sprawozdanie:

**Matusiak M.** Sprawozdanie z Neural Plasticity Workshops – Insight from Deafness and language, 3-4 06 2016, Londyn, Wielka Brytania, *Now Audiofonol*, 2016; 5(4): 91.

3. European Guidelines in Otolology and Neuro-Otology, 28 -30 września 2014, Siena, Włochy,
4. 21–22 maja 2010: III Międzynarodowy kurs chirurgii endoskopowej zatok Instytut Fizjologii i Patologii Słuchu, Komitet Patofizjologii Klinicznej PAN, Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, University of Southern California (USC), Fundacja Rozwoju Medycyny „Człowiek – Człowiekowi”;
5. Salzburg Weill Cornell Seminar in Otolaryngology 15-21 lutego 2009, Salzburg, Austria,
6. 31 stycznia – 06 lutego 2009 24<sup>th</sup> International Winter Course on operative Techniques in Otorhinolaryngology “How I do it” Selva di Val Gardena, Włochy,
7. 1–15 września 2008: visiting physician, Ear House Institute, Los Angeles, USA;
8. 18–19 maja 2007: kurs “Rhinoplasty and facial plastic surgery course”, Fundacja Claros, Hospital San Juan de Deu, Barcelona, Hiszpania,
9. 7–8 listopada 2007: kurs “Temporal bone surgical dissection course”, Fundacja Claros, Hospital San Juan de Deu, Barcelona, Hiszpania,
10. 18–19 kwiecień 2007: kurs “Temporal bone surgical dissection course”, Fundacja Claros, Hospital San Juan de Deu, Barcelona, Hiszpania,
11. 1 lutego – 31 maja 2006: stypendium Fundacji Claros, Servicio Otorrinolaryngologie, Hospital San Juan de Deu, Barcelona, Hiszpania,
12. 1–15 grudnia 2005: HNO Klinikum, Christain Albrecht’s Universitat, Kilonia, prof. Petra Ambrosh, Niemcy,
13. 15 sierpnia – 15 września 2000: staż szkoleniowy w zakresie neurochirurgii, Neurosurgery Clinic, Yale University, New Haven, USA,

14. 1–31 sierpnia 1999: staż szkoleniowy w zakresie otologii, otochirurgii i neurootologii, Royal National Ear Nose and Throat Hospital, Grays Inn Road, Londyn, Wielka Brytania.

#### **6.9. Dydaktyka:**

- podczas studiów doktoranckich na Uniwersytecie Medycznym im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu prowadziłam zajęcia z zakresu otorynolaryngologii ze studentami Wydziału Stomatologii;
- od 2009 r. jako wykładowca i moderator sesji otochirurgicznych na żywo biorę udział w warsztatach Window Approach Workshops (WAW) organizowanych przez Światowe Centrum Słuchu IFPS w Kajetanach, poświęconych technikom chirurgicznym wszczepiania implantów słuchowych w różnych typach niedosłuchu. Do chwili obecnej współprowadziłam ponad 60 edycji tych warsztatów;
- w latach 2010–2019 brałam czynny udział w transmisjach operacji otochirurgicznych ze Światowego Centrum Słuchu IFPS organizowanych przez sieć LION;
- w latach 2019–2021 byłam wykładowcą na kursach otochirurgii CMKP organizowanych przez Instytut Fizjologii i Patologii Słuchu;
- wrzesień 2022: brałam czynny udział jako wykładowca w kursie szkoleniowym ORLIAC w Światowy Centrum Słuchu IFPS w Kajetanach;
- byłam promotorem pomocniczym w doktoracie dr n. med. Beaty Dziendziel pt. „Wieloaspektowa analiza korzyści z operacyjnego leczenia otosklerozy”;
- recenzowałam pracę magisterską p. Patrycji Jastrząb pt. „Charakterystyka szumów usznych u pacjentów z niedosłuchem uwarunkowanym patogennymi wariantami genu *GJB2*” na Wydziale Farmaceutycznym Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego;
- jestem opiekunem specjalizacji z otorynolaryngologii 3 lekarzy: lek. med. Tomasza Stachnika, lek. med. Mohammeda Al-Digsa, lek. med. Anny Suskiej-Więch.

#### **6.10. Udział w organizacji konferencji krajowych i o zasięgu międzynarodowym**

- Politzer Society Meeting, Warszawa, 2019 (członek komitetu naukowego);
- World Congress of Audiology, Warszawa, 2022 (członek komitetu naukowego).



### 6.11. Publikacje popularyzujące naukę

1. **Matusiak M.**, Skarżyński H. Jak słyszy bardzo młody mózg i co jeśli nie słyszy?, *Wszechświat*, 2019; 120(1–3): 5–9 (z okazji Tygodnia Mózgu, Kraków 11–17 marca 2019);
2. **Matusiak M.**, Skarżyński H. Geny a rozwój mowy u dzieci z implantem. *Słyszę*, wrzesień–październik 2020; 5(175): 28–30;
3. **Matusiak M.** Wyjść ze świata ciszy. *Sztuczna Inteligencja*, 1.07.2020, <https://www.sztucznainteligencja.org.pl/wyjsc-ze-swiate-ciszy/>[dostęp: 28.07.2023].

### 6.12. Recenzje prac naukowych dla czasopism:

- „Scientific Reports”;
- „International Journal of Molecular Sciences” (MDPI);
- „Audiology Research”;
- „Journal of Hearing Science”;
- „Nowa Audiofonologia”.

## 7. ANALIZA BIBLIOMETRYCZNA

Dorobek naukowy na dzień sporządzania analizy bibliometrycznej obejmuje:

- Publikacje oryginalne pełnotekstowe – łącznie: **25, w tym 2 opublikowane w suplementach czasopism (20 po doktoracie)**
- Publikacje oryginalne pełnotekstowe – jako pierwszy autor: **8 (7 po doktoracie)**
- Publikacje oryginalne pełnotekstowe w czasopismach z IF – łącznie: **10 (10 po doktoracie)**, z czego **4 jako pierwszy autor**
- Publikacje przeglądowe pełnotekstowe w czasopismach z IF - **1**

Wartość sumaryczna wskaźnika IF dla publikacji oryginalnych pełnotekstowych jako pierwszy autor: **16,796 (16,796 po doktoracie)**

Łącznie: **IF = 27,988**

Łącznie: **MNiSW = 1123**

**Indeks Hirscha = 5**

Źródło danych	Liczba cytowań		Index Hirsha
	z autocytowaniami	bez autocytowań	
<i>Web of science</i>	159	152	5

	Przed doktoratem		po doktoracie	
	IF	MNiSW	IF	MNiSW
Oryginalne pełnotekstowe prace naukowe	-	33	26,288	965
Opis przypadku	-	-	-	-
Prace poglądowe	-	-	1,7	70
Rozdziały w monografiach	-	-	-	55
<b>RAZEM</b>	-	<b>33</b>	<b>27,988</b>	<b>1090</b>
<b>Razem (przed i po doktoracie ) IF = 27,988; MNiSW = 1123</b>				

05.10.2013.