



Katedra i Klinika Otolaryngologii, Chirurgii Głowy i Szyi
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
Kierownik: dr hab. n med. Tomasz Zatoński, prof. UMW.

ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław, tel. +48 717343700

Wrocław, dn. 01 marca 2024

Ocena dorobku naukowego Pani dr n. med. Moniki Matusiak w postępowaniu w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Dr n. med. Monika Matusiak wskazała jako osiągnięcie naukowe będące podstawą ubiegania się o nadanie stopnia doktora habilitowanego cykl powiązanych tematycznie prac o wspólnym tytule: „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.”

Na cykl składa się 6 prac, w których każdorazowo Dr n. med. Monika Matusiak jest pierwszą autorką. 4 prace cyklu zostały opublikowane w czasopismach z listy JCR (Journal Citation Reports – „listy filadelfijskiej”) z współczynnikiem wpływu IF. Łączna wartość IF to 16,796 pkt, a punktacja MEiN wynosi 530 pkt.

Kierunkiem badawczym podjętym w cyklu publikacji była ocena wybranych elementów diagnostyki 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.

Opublikowane prace prezentujące wyniki prowadzonych badań stanowią całość, wzajemnie się uzupełniają i prowadzą do wspólnych dotyczących podjętego kierunku badań wniosków. Badania, które przeprowadziła autorka dotyczą zastosowania nowoczesnej i bardzo ciekawej metody badawczej, jaką jest analiza wariantów genów metaloproteazy macierzowej MMP9 i neurotroficznego czynnika pochodzenia mózgowego BDNF w prognozowaniu wyników implantacji ślimakowej u dzieci w różnym wieku.

W pierwszej pracy cyklu pt.: "Functional Polymorphism of MMP9 and BDNF as Potential Biomarker of Auditory Neuroplasticity in Prelingual Deafness Treatment With Cochlear Implantation—A Retrospective Cohort Analysis" opublikowanej w czasopiśmie Trends in Hearing (IF 3,496, MNiSW 100) Habilitantka badała, czy nosicielstwo pewnych wariantów genów kodujących metaloproteinazę macierzy zewnątrzkomórkowej MMP9 i neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego BDNF (brain-derived neurotrophic factor), zaangażowanych w plastyczność synaptyczną, można uznać za markery prognostyczne tego, jak dobrze można nabyć umiejętności słuchowe. Analizowała asocjacje funkcjonalne wariantów MMP9 i BDNF oraz rozwoju słuchowego dziecka badanego w momencie aktywacji implantu ślimakowego (CI) oraz 1, 5, 9, 14 i 24 miesiące po aktywacji CI za pomocą kwestionariusza LittleEARS (LEAQ). Badanie zostało przeprowadzone w grupie 100 dzieci ze zdiagnozowaną głuchotą wrodzoną (DFNB1 zawdzięcza swoją nazwę pierwszemu zmapowanemu loci dla głuchoty DFN z autosomalnym recesywnym dziedziczeniem), jednostronnie zaimplantowanych przed ukończeniem 2 roku życia. Analiza statystyczna w podgrupie zaimplantowanej po 1 roku życia 53 dzieci wykazała istotny związek między MMP9 a wynikami LEAQ w 1, 5, 9 i 24 miesiącu po aktywacji CI z wysoką istotnością statystyczną $p = 0.01$. Wykazała również, że MMP9 był istotnym czynnikiem prognostycznym wyników leczenia, predysponując ich niesłyszących nosicieli do lepszych wyników po implantacji ślimakowej, szczególnie w przypadku implantacji po pierwszych urodzinach.

W kolejnej pracy cyklu opublikowanej w Nowej Audiofonologii pt.: „Ocena wyników leczenia głuchoty prelingwalnej za pomocą wszczepienia implantu ślimakowego w świetle funkcjonalnego polimorfizmu genów MMP9 i BDNF” (MNiSW 20), habilitantka kontynuuje weryfikację hipotezy zakładającej, że nosicielstwo określonego zestawu wariantów w genach metaloproteazy macierzowej MMP-9 i neurotrofiny BDNF predysponuje do lepszej odpowiedzi słuchowej na dostarczenie stymulacji zmysłowej, czyli wszczepienie implantu ślimakowego. Analizę objęła grupę 121 pacjentów z obustronnym głębokim niedosłuchem czuciowo-nerwowym, którym wszczepiono implant ślimakowy przed ukończeniem 2 roku życia. Ponownie wykonała badania nosicielstwa wariantów funkcjonalnych o w genach MMP9 oraz BDNF. Oceniała zależność pomiędzy nosicielstwem odpowiednich wariantów i rozwojem słuchowym po wszczepieniu implantu ślimakowego. Rozwój słuchowy oceniała również testem LittleEARS w podobnym schemacie jak poprzednio. Analiza statystyczna wykazała istotne zależności pomiędzy wariantem MMP9 i wynikiem LEAQ w 24. miesiącu po aktywacji implantu oraz pomiędzy wariantem BDNF a wynikiem LEAQ w 5. miesiącu po aktywacji implantu. Przedstawiła wnioski wskazujące, że nosicielstwo genotypu C/C rs3918242 MMP9 może predysponować do lepszej odpowiedzi słuchowej na dostarczenie stymulacji zmysłowej w 24 miesiące po aktywacji procesora mowy niż nosicielstwo genotypu C/T tego genu.

Trzecia praca cyklu pt.: "Prospective cohort study reveals MMP-9, a neuroplasticity regulator, as a prediction marker of cochlear implantation outcome in congenital deafness treatment" (IF 5.1, MNiSW 100) stanowi kontynuację prowadzonych wcześniej badań. Autorka ponownie badała warianty genetyczne metaloproteinazy MMP9 i neurotrofiny BDNF oraz poziomy MMP-9, BDNF i pro-BDNF w osoczu. Grupa badana dzieci głuchych prelingwalnie liczyła 61 osób, wszystkie zaimplantowane przed ukończeniem 2 roku życia. Analizowała związek pomiędzy funkcjonalnymi wariantami genów MMP9 oraz BDNF i ich białkami z rozwojem słuchowym dziecka ponownie mierzonym za pomocą kwestionariusza LittleEARS (LEAQ) przed aktywacją CI oraz w 8 i 18 miesięcy po aktywacji CI. Analizy statystyczne wykazały, że poziom MMP-9 w osoczu mierzony podczas implantacji u dzieci głuchych prelingwalnie był istotnie skorelowany z wynikiem LEAQ 18 miesięcy po aktywacji CI. Wykazała ponadto, że stosunek poziomów pro-BDNF/BDNF w osoczu mierzony podczas implantacji był istotnym predyktorem ogólnego wyniku LEAQ podczas obserwacji.

Następna praca pt.: "MMP-9 plasma level as biomarker of cochlear implantation outcome in cohort study of deaf children" opublikowana w czasopiśmie *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* (IF 2.6, MNiSW 70) stanowi dalszy wkład w poszukiwanie markera neuroplastyczności, pozwalającego przed wszczęciem implantu ślimakowego na identyfikację tych dzieci z wrodzoną głuchotą, które później byłyby zagrożone słabymi wynikami rehabilitacji mowy i języka. Badanie pokazuje, że dzieci urodzone z głuchotą, u których poziom MMP-9 w osoczu jest niższy niż 150 ng/ml w momencie wszczęcia implantu ślimakowego, mają duże szanse na osiągnięcie wysokiego wyniku w skali LEAQ po 18 miesiącach rehabilitacji mowy i języka. Wskazuje to, że poziom MMP-9 w osoczu podczas implantacji ślimakowej jest dobrym markerem prognostycznym dla wyników CI.

W piątej pracy cyklu pt.: „Neuroplasticity after cochlear implantation as assessed by the plasma level of mmp-9 and its genetic polymorphisms: a prospective study of congenitally deaf children” opublikowanej w *Journal of Hearing Science* (MNiSW 100) Habilitantka kontynuuje poszukiwanie biomarkerów neuroplastyczności w leczeniu głuchoty wrodzonej u dzieci. Ponownie wykazała, że u dzieci z głuchotą wrodzoną, u których poziom MMP-9 mierzony w osoczu podczas wszczęcia implantu ślimakowego był niższy niż 150 ng/ml, mogą uzyskać wysoki wynik LEAQ po 18 miesiącach rehabilitacji słuchu i mowy. Wskazuje to, że poziom MMP-9 w osoczu mierzony podczas wszczęcia implantu ślimakowego jest dobrym czynnikiem prognostycznym funkcjonalnych wyników implantacji ślimakowej w głuchocie wrodzonej.

Cykl zamyka praca opublikowana w czasopiśmie *International Journal of Molecular Sciences* (IF 5,6, MNiSW 140) pt.: "Longitudinal changes of BDNF and MMP-9 protein plasma levels in children after cochlear implantation". W tym badaniu grupa 59 dzieci poddanych implantacji została podzielona na

dwie podgrupy w zależności od ich wieku w momencie implantacji - poniżej lub powyżej 1 roku życia. Poziomy metaloproteinazy MMP-9 oraz BDNF i pro-BDNF w osoczu mierzono w 0, 8 i 18 miesięcy po aktywacji implantu ślimakowego. Rozwój słuchowy dziecka był oceniany za pomocą kwestionariusza LittleEARs Questionnaire (LEAQ). Grupa kontrolna składała się z 49 zdrowych dzieci odpowiednich wiekowo. Zidentyfikowano statystycznie wyższe poziomy BDNF po 0 miesiącach i po 18 miesiącach obserwacji w młodszej podgrupie w porównaniu do starszej oraz niższe wyniki LEAQ w młodszej podgrupie. Pomiędzy podgrupami wystąpiły znaczące różnice w zmianach poziomów BDNF od 0 do 8 miesięcy oraz w wynikach LEAQ od 0 do 18 miesięcy. Poziomy MMP-9 znacząco spadł od 0 do 18 miesięcy i od 0 do 8 miesięcy w obu podgrupach, a od 8 do 18 miesięcy tylko w starszej podgrupie. W przypadku wszystkich mierzonych stężeń białek stwierdzono istotne różnice między starszą podgrupą badaną a dopasowaną wiekowo grupą kontrolną.

Przedstawiony cykl publikacji opisuje dobrze zaplanowany i spójny logicznie projekt, który pozwolił na wytypowanie molekularnego biomarkera neuroplastyczności w leczeniu głuchoty wrodzonej za pomocą implantacji ślimakowej. Przedstawiony czynnik prognostyczny, MMP-9, pozwala na różnicowanie dzieci będące użytkownikami implantu ślimakowego pod względem poziomu rozwoju słuchowego po 18 miesiącach korzystania z procesora mowy implantu. Habilitantka wykazała, że ocena polimorfizmu MMP9 oraz pomiar stężenia MMP-9 w osoczu podczas implantacji są skutecznymi narzędziami do oceny ryzyka niepowodzenia rehabilitacji słuchu i mowy po aktywacji implantu. Znalazła narzędzie pozwalające na włączenie dzieci zagrożonych tym niepowodzeniem do bardziej efektywnego, spersonalizowanego programu terapeutycznego.

Poza omówionym cyklem łączny dorobek naukowy dr n. med. Moniki Matusiak to 28 publikacji naukowych o wartości sumarycznej IF=27,988 punktów i 1123 punktów MEiN. Indeks cytowań (IH) wg Web of Science wynosi 5, ogółem 159 cytowań, bez autocytowań 152.

Dr n. med. Monika Matusiak może pochwalić się stażami i współpracą z ośrodkami naukowymi w kraju i za granicą.

Dr n. med. Monika Matusiak pełniła funkcję głównego badacza (PI) w projekcie finansowanym z grantu NCN - SONATA 7 pt.: „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”. Była głównym wykonawcą lub wykonawcą grantów w tym NCBiR oraz KBN.

Pełniła funkcję promotora pomocniczego w doktoracie dr n. med. Beaty Dziendziel pt. „Wieloaspektowa analiza korzyści z operacyjnego leczenia otosklerozy”.

Dr n. med. Monika Matusiak spełnia wymogi zgodnie z podstawą prawną, którą stanowi art. 219 ustawy z 20.07.2018 prawo o szkolnictwie wyższym i nauce t.j. dz.U. z 2021 poz 478.

Posiada stopień doktora, posiada w dorobku osiągnięcia naukowe stanowiące znaczny wkład w rozwój wskazanej dyscypliny, w tym cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych opublikowanych w czasopismach naukowych lub w recenzowanych materiałach z konferencji międzynarodowych, które w roku opublikowania artykułu w ostatecznej formie były ujęte w wykazie sporządzonym zgodnie z przepisami wydanymi na podstawie art. 267 ust. 2 pkt 2 lit. B oraz wykazuje się istotną aktywnością naukową albo realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji.

Życzę Dr n. med. Monice Matusiak aby kontynuowała swoje prace badawcze, a uzyskując stopień samodzielnego pracownika nauki inspirowała do badań młodych naukowców.

Z przyjemnością zwracam się z wnioskiem do Rady Naukowej Instytutu Fizjologii i Patologii Słuchu w Warszawie o dopuszczenie Pani dr n. med. Moniki Matusiak do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia doktora habilitowanego.



Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
KATEDRA I KLINIKA OTOLARYNGOLOGII,
CHIRURGII GŁOWY I SZYI
kierownik

dr hab. n. med. Tomasz Zatoński prof. nadzw.