

Warszawa dn. 07.03.2024

Biuro Dokumentacji i Informacji Naukowej

Instytut Fizjologii i Patologii Słuchu

ul. Mokra 17, Kajetany, 05-830 Nadarzyn

tel. (22) 276 95 36

Recenzja

Dotyczy rozprawy habilitacyjnej dr n. med. Moniki Matusiak pt.: „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.

Ocena cyklu publikacji naukowych

Przedłożona mi do recenzji praca habilitacyjna Pani doktor nauk medycznych Moniki Matusiak pt.: „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.” jest cyklem publikacji dotyczących możliwości zastosowania molekularnego biomarkera neuroplastyczności mózgu w leczeniu głuchoty wrodzonej za pomocą implantacji ślimakowej. Cykl prac stanowi sześć oryginalnych artykułów naukowych, powiązanych tematycznie, poświęconych poszukiwaniu czynników molekularnych (MMP-9, BDNF), leżących u podstaw neuroplastyczności, odgrywającej znamienne rolę w procesie rehabilitacji słuchu i mowy po implantacji ślimakowej. Artykuły zostały opublikowane w piśmiennictwie polskim i zagranicznym, cztery z nich z łącznym IF 16,796. Wszystkie artykuły znajdują się w wykazie czasopism naukowych ogłoszonym przez Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego i spełniają wymagania warunkujące nadanie stopnia doktora habilitowanego, zgodnie z przepisami wydanymi na podstawie art. 267 ust. 2 pkt 2 lit. B Ustawy o Szkolnictwie Wyższym i Nauki.

Przeprowadzona przez Habilitantkę analiza badawcza dotyczy poszukiwania biomarkerów molekularnych neuroplastyczności mózgu, oceny wartości polimorfizmów genów MMP9 oraz

BDNF i białek MMP-9 i BDNF w osoczu krwi, jako biomarkerów wyników funkcjonalnych które mogą być odpowiedzialne za rozwój mowy i słuchu po implantacji ślimakowej u dzieci.

Istnieją znamienne różnice w rozwoju mowy czynnej i biernej po implantacji ślimakowej wśród dzieci. Wiadomo jest, że wśród czynników wpływających na ten proces można wymienić wiek implantacji, współistnienie chorób przewlekłych, etiologię niedosłuchu, czynniki socjoekonomiczne. Jednak poza wymienionymi, należy rozważyć udział procesów molekularnych zachodzących w macierzy zewnątrzkomórkowej, które jak już wiadomo mogą determinować plastyczność synaptyczną w ośrodkowym układzie nerwowym. Wśród czynników plastyczności synaptycznej wymieniana jest metaloproteinaza matrycowa 9 (MMP-9) oraz neurotrofina BDNF (neurotroficzny czynnik wzrostowy pochodzenia mózgowego) i te czynniki wybrała Habilitantka do analizy. Zaobserwowano, że poziom MMP-9 w mózgu nie posiadającym doświadczeń sensorycznych jest niski, a wraz ze wzrostem dostępu do bodźców sensorycznych ekspresja tego białka rośnie. Z kolei białko BDNF o udokumentowanej roli w plastyczności synaptycznej jest substratem dla MMP-9. Patologiczna neuroplastyczność, czyli zaburzenie procesu plastyczności synaptycznej jest opisywana w genecie padaczki. Obecnie w fazie badań są inhibitory MMP-9, które mogą znaleźć zastosowanie w leczeniu padaczki pourazowej.

Habilitantka przeanalizowała retrospektywnie nosicielstwo wariantów genetycznych *MMP9* i *BDNF* w kierunku predyspozycji do lepszych wyników rehabilitacji mowy i słuchu u dzieci z głębokim obustronnym niedosłuchem czuciowo-nerwowym (u wszystkich dzieci stwierdzono obecność dwóch patogennych recesywnych wariantów w *locus* DFNB1), u których przed ukończeniem 2 roku życia aktywowano implant ślimakowy. Kolejne prace przedstawiały wyniki badań prospektywnych analizy grupy dzieci z głuchotą prelingwalną, u których oceniono rozwój słuchowy oraz stężenia białek MMP-9, BDNF i pro-BDNF w osoczu krwi obwodowej i poszerzono panel badanych polimorfizmów *MMP9* i *BDNF*. W publikacjach zaobserwowano, prognostyczną wartość badania stężenia MMP9 w osoczu w trakcie implantacji ślimakowej dla wyników oceny rozwoju słuchowego po 18 miesiącach korzystania z procesora mowy implantu. Nosicielstwo wariantu C/C rs3918242 *MMP9* predysponuje dzieci z głuchotą prelingwalną do lepszej odpowiedzi na stymulację elektryczną dostarczoną przez implant. Stwierdzono także udział MMP-9 w regulacji odpowiedzi neuronalnej na wszczepienie implantu ślimakowego u dzieci po 1 roku życia, nie stwierdzono takiej zależności u dzieci przed ukończonym 1 rokiem życia.

Temat badań podjętych przez Habilitantkę jest istotny klinicznie, dotyczy rozwijania przez dzieci po implantacji ślimakowej umiejętności słuchu i mowy, ma zastosowanie kliniczne w praktyce i może wytyczać drogę opieki i rehabilitacji dzieci z wrodzoną głuchotą po implantacji

μ

ślimakowej. Pozwala poprzez monitorowanie poziomu MMP-9 w surowicy przed implantacją ślimakową głuchego dziecka przewidzieć jego szanse na szybką i sprawną rehabilitację słuchu oraz mowy. Poprzez zidentyfikowanie grupy dzieci gorzej rokujących, może uzasadniać wykonanie zabiegu wcześniej lub prowadzenie intensywnej rehabilitacji aby podnieść jej skuteczność. Dodatkowo poprzez badania prowadzone and nowymi lekami, które obniżają poziom MMP-9 w surowicy (np. inhibitor MMP-9 marimastat, PKL-021) może wpływać na skuteczność rehabilitacji słuchu i mowy, hamować nieprawidłowe dojrzewania drogi słuchowej przez implantowaniem.

Przeprowadzone badanie jest oryginalne, konsekwentnie zaprojektowane i zrealizowane. Autorka osiąga zamierzony cel. Identyfikuje mowy biomarker neuroplastyczności tkanki nerwowej, czynnik prognostyczny, który może mieć kluczowe znaczenie dla skutecznej rehabilitacji słuchu i mowy dzieci po implantacji ślimakowej w przyszłości. Wskazuje na to, że badanie polimorfizmu rs3918242 *MMP9* oraz pomiar stężenia MMP-9 w osoczu podczas implantacji mogą stać się skutecznymi narzędziami do oceny ryzyka niepowodzenia rehabilitacji słuchu i mowy po aktywacji implantu. Wyciąga trzy wnioski z przedstawionego postępowania badawczego, pozostające w związku z przeprowadzoną analizą naukową. Podaje istotne kliniczne, naukowe oraz badawczo-rozwojowe zastosowanie przeprowadzonego badania.

Ocena dorobku naukowego i zawodowego

Przedstawiony przez Habilitantkę Autoreferat jest skonstruowany typowo, przedstawia swoje wykształcenie, wykaz prac będących przedmiotem wniosku habilitacyjnego, omawia szczegółowo osiągnięcia naukowe związane z wnioskiem habilitacyjnym, przedstawiając pokrótce przedmiot badań. W następnej części Autoreferatu omawia pozostałe osiągnięcia naukowo-badawcze pozostające poza cyklem badawczym postępowania habilitacyjnego. Przedstawia tutaj dwa podstawowe wątki prowadzonych badań. Pierwszy dotyczy zachowania słuchu i poprawy rozumienia mowy po leczeniu częściowej głuchoty. Drugi jest poświęcony anatomicznemu wymiarowi ślimaka jako czynnika wpływającego na zachowanie słuchu w leczeniu częściowej głuchoty. Przedstawia także prace dotyczące zastosowania urządzeń wszczepialnych w leczeniu różnych form niedosłuchu, dotyczące epidemiologii niedosłuchu oraz dotyczące wpływu COVID na system słuchowy. Dorobek naukowy Habilitantki jest spójny i jednolity. Skupia się ona w swojej pracy naukowej na zaburzeniach słuchu i implantacji ślimakowej w głuchocie i szeroko analizuje ten problem.

Habilitantka jest absolwentką II Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (2000r), następnie otrzymała dyplom magistra filozofii na Wydziale Nauk Społecznych Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu. Już wtedy temat

podjęty w pracy magisterskiej wskazywał na zainteresowanie problemem percepcji słuchowej. Podobnie obroniona w 2009 r. praca doktorska była związana z patologią ucha środkowego i zakażeniem wirusem brodawczaka ludzkiego u pacjentów z nowotworami i przewlekłym procesem zapalnym. Równolegle uzyskała ona tytuł specjalisty w zakresie otorynolaryngologii (2009r.), a następnie tytuł specjalisty w zakresie audiologii i foniatrii (2022r).

Habilitantka omawia swoje osiągnięcia dydaktyczne, organizacyjne oraz popularyzujące naukę. Wśród tych aktywności należy wymienić między innymi udział w charakterze wykładowcy i moderatora sesji otochirurgicznych *Window Approach Workshops* organizowanych przez Światowe Centrum Słuchu IFPS w Kajetanach, poświęconych technikom chirurgicznym wszczepiania implantów ślimakowych. Jest także opiekunem specjalizacji z otorynolaryngologii trzech lekarzy. Była promotorem pomocniczym pracy doktorskiej dr n. med. Beaty Dziendziel pt. „Wieloaspektowa analiza korzyści z operacyjnego leczenia otosklerozy” oraz recenzentem jednej pracy magisterskiej. Działalność dydaktyczna Habilitantki jest także ściśle związana z działalnością naukową i zawodową i dotyczy chirurgicznego leczenia niedosłuchu.

Jest laureatką wyróżnienia za najlepszy abstrakt na Europejskim Sympozjum Implantacji Ślimakowej u Dzieci w Rotterdamie w 2023r. dla pracy dotyczącej badań nad poszukiwaniem biomarkerów neuroplastyczności.

Habilitantka była głównym badaczem grantu uzyskanego w konkursie Sonata 7 NCN oraz wykonawcą w dwóch grantach naukowych (NCBiR oraz KBN) i dwóch grantach studenckich. Brała również udział w dwóch projektach badawczych realizowanych w Instytucie Fizjologii i Patologii Słuchu w Warszawie.

Jest członkiem Polskiego Towarzystwa Otolaryngologów Chirurgów Głowy i Szyi oraz Sekcji Audiologiczno-Foniatrycznej tego Towarzystwa, Komisji Bioetycznej przy IFPS oraz Państwowej Komisji Egzaminacyjnej w dziedzinie otorynolaryngologii. Brała również udział w licznych konferencjach krajowych i zagranicznych.

Łącznie Habilitantka jest autorką 25 prac oryginalnych w tym dwóch opublikowanych w suplementach czasopism, 20 publikacji powstało po doktoracie, jest pierwszym autorem 8 publikacji oryginalnych pełnotekstowych, w tym 7 z nich powstało po doktoracie, 10 publikacji oryginalnych pełnotekstowych w czasopismach z IF (w tym 10 powstało po doktoracie), 4 z tego jako pierwszy autor oraz jednej publikacji przeglądowej z IF. Łączny IF wynosi 27,988, a dla publikacji oryginalnych 16,796. Indeks Hirscha 5.

Dorobek naukowy Habilitantki jest bogaty i jednolity tematycznie, związany z problemem głuchoty i jej chirurgicznego leczenia. Śledząc przebieg edukacji i kariery zawodowej Kandydatki można zauważyć konsekwencję oraz zdolność do organizacji życia zawodowego i naukowego w zwarty sposób. Habilitantka poszerza swoją wiedzę w obszarze nauki poświęconym zaburzeniom słuchu i mowy. Świadczą o tym liczne szkolenia, kursy i staże, w tym zagraniczne. Prowadzi badania korzystając umiejętnie z pozyskiwania środków finansowych poprzez udział w grantach naukowych jako wykonawca oraz główny wykonawca. Efektem tej działalności są artykuły naukowe.

W czasie piętnastu lat pracy w Instytucie Fizjologii i Patologii Słuchu w Warszawie wykorzystuje potencjał wiodącego w Polsce ośrodka, w którym pracuje, zajmującego się leczeniem głuchoty i implantacją ślimakową i skupia się na praktycznym zastosowaniu swojej wiedzy. W zaprojektowanym badaniu naukowym poszukuje skutecznie czynnika mogącego być praktycznym biomarkerem w prowadzeniu rehabilitacji dzieci głuchych po implantacji ślimakowej.

Reasumując, po szczegółowej analizie przedłożonych mi do recenzji osiągnięć naukowych dr n. med. Moniki Matusiak uważam, że spełniają one warunki określone w ustawie z dnia 20 lipca 2018 r.- Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, stosownie do art. 221 ust. 8 p.s.w.n. oraz do art. 219 ust. 1 pkt 2. Zwracam się w związku z tym z wnioskiem do Wysokiej Rady o dopuszczenie dr n. med. Moniki Matusiak do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

Prof. dr hab. med. Magdalena Dutsch-Wicherek
SPECJALISTA DZIECIOTRYNOLARYNGOLOG
SPECJALISTA
OTOLARYNGOLOG DZIECIĘCY
989710 990608654