

Znak: LDZ LKL

Katowice, 3.03.2024r.

Recenzja osiągnięcia naukowego 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” w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego dr n. med. Moniki Matusiak w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne”.

Katedra i Klinika  
Laryngologii  
Wydział Nauk  
Medycznych  
w Katowicach

40-027 KATOWICE  
ul. Francuska 20-24  
[laryngologia@spskm.katowice.pl](mailto:laryngologia@spskm.katowice.pl)

KIEROWNIK  
prof. dr hab. n. med. J. Markowski  
tel.: (+48 32) 25 91 460

SEKRETARIAT  
tel.: (+48 32) 25 91 460

[laryngologia@spskm.katowice.pl](mailto:laryngologia@spskm.katowice.pl)

### Dane biograficzne

Kandydatka w 2000r. uzyskała dyplom lekarza na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. W 2006r. uzyskała stopień doktora nauk medycznych na podstawie rozprawy doktorskiej: „Ocena częstości występowania wirusów brodawczaka ludzkiego w przewlekłych stanach zapalnych i nowotworach uszu” (promotor: prof. dr hab. med. Bogdan Rydzewski). W 2009r. uzyskała tytuł specjalisty w zakresie otorynolaryngologii. W 2022r. uzyskała tytuł specjalisty w zakresie audiologii i foniatryi. Od 2009r. zatrudniona jako lekarz starszy asystent w Instytucie Fizjologii i Patologii Słuchu w Warszawie w Klinika Oto-Ryno-Laryngochirurgii. Ponadto w 2006r. uzyskała dyplom magistra filozofii na Wydziale Nauk Społecznych, Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu za pracę: „Percepcja słuchowa a słuchowa kontrola mówienia. Hipoteza dwóch systemów słuchowych i jej empiryczne testowanie”.

### Osiągnięcie naukowe

Jako osiągnięcie naukowe Kandydatka wskazała cykl powiązanych tematycznie 6 artykułów naukowych, zgodnie z art. 219 ust. 1 pkt. 2 Ustawy z 2018r., które powstały po uzyskaniu stopnia doktora. Tytuł cyklu publikacji to: „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”.



HR EXCELLENCE IN RESEARCH

Łączna punktacja sześciu prac, wchodzących w skład osiągnięcia wynosi: MNiSW = 530, a sumaryczny IF = 16,796.

Zasadniczym celem badań Kandydatki zgłoszonych jako osiągnięcie naukowe było wykazanie wartości badania polimorfizmów MMP9 i BDNF oraz stężenia białek MMP - 9 i BDNF w osoczu krwi jako biomarkerów wyników funkcjonalnych leczenia głuchoty wrodzonej za pomocą wszczepienia implantu ślimakowego. Badania Kandydatki są pierwszą w literaturze światowej próbą 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.

Osiągnięcie naukowe stanowią następujące publikacje:

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.

W pracy tej Autorka przedstawia wyniki retrospektywnego badania weryfikującego hipotezę, 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. Wyniki pracy sugerują, 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. Oznacza to, że w przypadku dziecka będącego nosicielem wariantu C/C rs 3918242 MMP9 może być zasadne rozważenie wcześniejszej implantacji u tych dzieci, co może pozwolić na zredukowanie opóźnienia w rozwoju słuchowym.

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.

W tej publikacji kandydatka na podstawie badania grupy 121 dzieci podzielonej w zależności od wieku w dniu aktywacji implantu potwierdziła wyniki analizy w grupie ograniczonej do dzieci z głuchotą DFNB 1-zależną. W podgrupie starszej wykazano, iż nosiciele wariantu C/C rs3918242 MMP9 uzyskali wyższe wyniki pomiaru rozwoju słuchowego (badanie kwestionariuszem LEAQ) we wszystkich interwałach czasowych, poza pomiarem w czasie aktywacji implantu. Nie stwierdzono wpływu rs 1 839242 MMP9 na rozwój słuchowy w młodszej podgrupie, ani wpływu rs6265 BDNF na wyniki rozwoju słuchowego w żadnej z badanych grup.

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; 59:2190-2203, doi:10.1007/s12035-022-02732-7. Praca oryginalna, IF = 5.1, MNiSW = 100.

Jest to kolejna interesująca publikacja, w której Kandydatka ponownie wykazała zależność wyniku rozwoju słuchowego od nosicielstwa rs1 839242 MMP9 lub stężenia MMP-9 w osoczu w grupie dzieci, które miały za sobą dłuższy okres deprywacji słuchowej a 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 sprzężanie różnych mechanizmów molekularnych do odpowiedzi synaptycznej na stymulację dostarczoną przez implant. 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.

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; 24(4):3714. Doi: 10.1007/s00405-023-07924-y Praca oryginalna, IF = 2.6, MNiSW = 70.

W publikacji tej Kandydatka przeanalizowała zmiany stężeń MMP-9, BDNF, pro-BDNF w osoczu od implantacji ślimakowej do 18 miesiąca po aktywacji procesora mowy. Wykazała statystycznie istotną różnicę pomiędzy średnimi stężeniami MMP-9 mierzonych w osoczu krwi podczas implantacji ślimakowej, której towarzyszy brak istotnej statystycznie różnicy w wynikach LEAQ mierzonych w tym czasie.

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. Praca oryginalna IF = 0, MNiSW = 100.

W tej publikacji Kandydatka wykazała istotniejszą rolę 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 w tej pracy Kandydatka oceniła liczebność nosicieli wariantów genetycznych badanych polimorfizmów MMP9. Stwierdziła, iż większość stanowią dzieci charakteryzujące się wariantem C/C rs1839242 MMP9, natomiast będące nosicielami wariantu C/T tego polimorfizmu — stanowią 19,1%.

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.

W kolejnej pracy Autorka skupiła się na wpływie wieku dziecka w momencie implantacji, czyli długości okresu deprivacji słuchowej poprzedzającej aktywację procesora mowy oraz na stężenia MMP-9, BDNF, pro-BDNF w osoczu krwi. W podgrupie dzieci młodszych nie wykazała istotnej zmiany stężenia MMP-9 pomiędzy 8 i 18 miesiącem po aktywacji implantu, natomiast w podgrupie dzieci starszych stwierdziła istotną zmianę w tych interwałach czasowych. Wykazała odmienne zaangażowanie MMP-9 w regulację molekularną plastyczności

synaptycznej po implantacji ślimakowej u dzieci po dłuższym okresie deprivacji słuchowej. Ponadto stwierdziła różny poziom BDNF oznaczanego w czasie implantacji — u dzieci zaimplantowanych w młodszym wieku stwierdziła istotnie wyższy średni poziom tego białka w osoczu. Drugim aspektem tej publikacji jest porównanie stężeń osoczowych badanych białek w interwale 18 miesięcy po aktywacji procesora mowy z poziomami tych samych białek badanych u zdrowych dzieci. 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.

Reasumując: Kandydatka jest pierwszym autorem we wszystkich wymienionych 6 publikacjach. Jej udział w badaniach jest rzeczywisty i najważniejszy. Habilitantka wniosła główny wkład w opracowanie założeń i koncepcji badania, uczestniczyła w pozyskaniu środków finansowych, opracowaniu wyników badań i analizie statystycznej, analizie piśmiennictwa, przygotowała manuskrypt i dokonywała jego rewizji, w tym w jego ostatecznej wersji, prowadziła korespondencję z recenzentami.

Prace składające się na osiągnięcie naukowe są powiązane tematycznie i dotyczą najważniejszego osiągnięcia współczesnej laryngologii i audiologii jakim jest leczenie całkowitej głuchoty za pomocą systemu implantów ślimakowych.

Przeprowadzone przez Kandydatkę analizy i doświadczenia pozwoliły po raz pierwszy w nauce światowej na wytypowanie molekularnego biomarkera neuroplastyczności w leczeniu głuchoty wrodzonej za pomocą implantacji ślimakowej. Uzyskane wyniki wskazują na 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 rs391 8242 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.

Osiągnięcie naukowe w ocenie bibliometrycznej posiada bardzo wysoki współczynnik oddziaływania (IF) wynoszący 16,796 a sumaryczna punktacja MNiE wynosi 530 pkt. Prace

zostały opublikowane w prestiżowych, wiodących w świecie czasopismach o zasięgu międzynarodowym. Wszystkie prace wchodzące w skład osiągnięcia naukowego są cenne dla praktyki klinicznej i wnoszą istotny aspekt poznawczy.

### **Tematyka i ocena dorobku z poza cyklu habilitacyjnego**

Poza przedstawionym powyżej cyklem prac stanowiącym podstawę ubiegania się o stopień doktora habilitowanego dorobek Kandydatki obejmuje także prace dotyczące badań nad zachowaniem słuchu w leczeniu częściowej głuchoty za pomocą implantacji ślimakowej. Prace te zostały wykonane 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 Kandydatka był współbadaczem. Wyniki zostały opublikowane w recenzowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym a wkład Habilitantki obejmował przygotowanie manuskryptów, gromadzenie i analizę danych oraz analizę piśmiennictwa.

Należy podkreślić dorobek Kandydatki w dziedzinie biologii molekularnej u chorych z głuchotą zwieńczony dwoma monografiami opublikowanymi po uzyskaniu stopnia doktora: 1. Matusiak M., Skarżyński H. Genetic biomarkers of neuroplasticity in the treatment of children with prelingual deafness with cochlear implantation. W: *Methods of Partial Deafness Treatment*, red. H. Skarżyński, P.H. Skarżyński. London: Taylor & Francis Group; 2021, 31–35. ISBN 978-1-003-16487-6. 2. Matusiak M., Skarżyński H. Genetyczne biomarkery neuroplastyczności w leczeniu głuchoty prelingwalnej za pomocą wszczepienia implantu ślimakowego. W: *Implanty słuchowe. Wskazania i wyniki*. Warszawa Instytut Fizjologii i Patologii Słuchu; 2021, 99-103. ISBN 83–89087-57-X.

Habilitantka wielokrotnie wygłaszała wykłady na zaproszenie w kraju i zagranicą m.in. na European Symposium of Pediatric Otorhinolaryngology (ESPO), Liverpool, 2023, World Congress of Audiology (WCA), Warszawa, 2022, European Symposium on Pediatric Cochlear Implantation (ESPCI), Lizbona, 2017, European Symposium on Pediatric Cochlear Implantation (ESPCI), Rotterdam, 2023 za który otrzymała wyróżnienie „Best Abstract”.

Jest członkiem Polskiego Towarzystwa Otolaryngologów Chirurgów Głowy i Szyi oraz Sekcji Audiologiczno-Foniatrycznej tego Towarzystwa. Od 2021r. jest członkiem Komisji Bioetycznej przy Instytucie Fizjologii i Patologii Słuchu.

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

### **Podsumowanie dorobku naukowego**

Habilitantka przed uzyskaniem stopnia doktora opublikowała 5 artykułów o łącznej punktacji MNiSW 33 pkt. Po uzyskaniu stopnia doktora Habilitantka opublikowała łącznie 11 prac, w tym 9 w czasopismach posiadających IF i 2 artykuły w czasopismach bez IF o łącznej punktacji: MNiSW = 1090 i IF = 11,192. ( z wyłączeniem publikacji ujętych w cyklu). Tak więc po uzyskaniu stopnia naukowego doktora Habilitantka istotnie zwiększyła swój dorobek. Obecny dorobek naukowy Habilitantki obejmuje: 25 oryginalnych publikacji pełnotekstowych, z tego 10 w czasopismach z IF, w tym 8 jako pierwszy autor oraz 1 publikację poglądową pełnotekstowe w czasopismach z IF. Wartość sumaryczna wskaźnika IF dla publikacji oryginalnych pełnotekstowych jako pierwszy autor: 16,796. łącznie: IF = 27,988. łączn punktacja MNiSW = 1123. Indeks Hirscha = 5

### **Działalność dydaktyczna i organizacyjna**

Kandydatka potrafi organizować zespoły badawcze i nimi kierować, czego dowodem jest współrealizacja 7 projektów instytucjonalnych w tym grantów NCN, NCBiR, KBN, Fundacji UAM i projektów badawczych Instytutu Fizjologii i Patologii Słuchu. Jest wykładowcą i moderatorem sesji otochirurgicznych na żywo m.in. 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 współprowadziła ponad 60 edycji tych warsztatów. Brała czynny udział w transmisjach operacji otochirurgicznych ze Światowego Centrum Słuchu IFPS organizowanych przez sieć LION. Była wykładowcą na kursach otochirurgii CMKP organizowanych przez Instytut Fizjologii i Patologii Słuchu oraz w kursie szkoleniowym ORLIAC w Światowy Centrum Słuchu IFPS w Kajetanach. Była promotorem pomocniczym w 1

doktoracie i recenzentem 1 pracy magisterskiej. Jest opiekunem specjalizacji z otorynolaryngologii 3 lekarzy.

### **Wniosek końcowy**

Dr n. med. Monika Matusiak jest pionierem w skali światowej wprowadzenia badań molekularnych jako biomarkerów wyników funkcjonalnych leczenia głuchoty wrodzonej za pomocą wszczepienia implantu ślimakowego. Dr n. med. Monika Matusiak wykazała istnienie czynników molekularnych istotnie wpływających na funkcjonalne wyniki implantacji ślimakowej tzn.: metaloproteinazy macierzowej 9 i neurotrofiny BDNF.

Reasumując – osiągnięcia naukowe Pani dr Moniki Matusiak spełniają wymogi określone w artykule 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018r.: „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce” (Dz. U. z 2022r., poz. 574 ze zm.).

Moja recenzja w postępowaniu w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego Pani dr Monice Matusiak jest jednoznacznie POZYTYWNA.

W związku z tym mam zaszczyt wnioskować do Rady Naukowej Instytutu Fizjologii i Patologii Słuchu w Warszawie o dopuszczenie Pani dr Moniki Matusiak do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego.



prof. dr hab. n. med. Jarosław Markowski  
specjalista otorynngolog  
specjalista audiolog i foniatra  
PWZ 1362850