



**Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej
im. M. Mossakowskiego Polskiej Akademii Nauk**

Pracownia Badań Mikroskopowo-Elektronowych
dr hab. n.med. Małgorzata Frontczak-Baniewicz, prof. IMDiK
Tel: (+48) 22 60 86 585
e-mail: mbaniewicz@imdik.pan.pl

Warszawa, 25.01.2022

Recenzja dorobku naukowego oraz osiągnięcia naukowego p.t.:
„Modelowanie chorób neurodegeneracyjnych człowieka oraz możliwości ich
leczenia u dużych zwierząt.”
w postępowaniu habilitacyjnym dr n. rol. Izabeli Małysz-Cymborskiej

Sylwetka i kariera naukowa Habilitantki

Dr Izabela Małysz-Cymborska urodziła się 21 września 1985 roku w Chełmie. Studiowała na Wydziale Biologii Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie. W 2009 roku uzyskała tytuł magistra biologii, po czym rozpoczęła staż naukowy w Zakładzie Mechanizmów Działania Hormonów w Oddziale Biologii Rozrodu Instytutu Rozrodu i Badań Żywności Polskiej Akademii Nauk w Olsztynie, gdzie swoją pracę kontynuowała jako doktorantka. W tym czasie uczestniczyła w realizacji dwóch grantów: MNiSW „*Wpływ superowulacji na ekspresję szlaku sygnałowego VEGF w jajowodzie świni*” oraz OPUS NCN „*Udział chemokin w regulacji funkcji ciałałka żółtego*”. Celem badań prowadzonych przez Habilitantkę przed uzyskaniem stopnia doktora było określenie wpływu inseminacji oraz egzogennych hormonów gonadotropowych (hCG, eCG) na ekspresję i syntezę prostaglandyn i systemu VEGF w jajowodzie świni w okresie poowulacyjnym. Wyniki prac prowadzonych przed uzyskaniem stopnia doktora zamieszczone zostały w 4 publikacjach czasopism z Listy Filadelfijskiej. W 3 z nich Habilitantka była pierwszym autorem.

W 2015 roku na podstawie wyników prowadzonych badań Pani Izabela Małysz-Cymborska uzyskała stopień naukowy doktora nauk rolniczych w Oddziale Biologii Rozrodu, Instytutu Rozrodu i Badań Żywności Polskiej Akademii Nauk w Olsztynie, po obronie rozprawy doktorskiej pt. *Wpływ*

egzogennych gonadotropin na ekspresję enzymów szlaku syntezy prostaglandyn oraz systemu VEGF/VEGFR w jajowodzie świni w okresie poowulacyjnym.

Po uzyskaniu stopnia doktora Habilitantka prowadziła badania nad: i) obecnością i rolą wybranych czynników w układzie rozrodczym samicy świni, ii) możliwościami terapeutycznymi wykorzystania komórek macierzystych oraz biomateriałów w leczeniu chorób neurodegeneracyjnych, iii) modelowaniem chorób neurologicznych u małych i dużych zwierząt. Wyniki wszystkich prowadzonych badań zostały zamieszczone w publikacjach.

Habilitantka wyniki swoich badań przedstawiała również na licznych konferencjach międzynarodowych.

Godne podkreślenia jest, że dr Izabela Małysz-Cymborska od początku swojej działalności łącznie uczestniczyła w 7 projektach badawczych, jako wykonawca lub kierownik. Aktywnie uczestniczy również w redakcji czasopisma Applied Sciences Journal.

W trakcie pracy naukowej Habilitantka odbyła 3 staże zagraniczne i staż krajowy. Jest autorką 2 zgłoszeń patentowych.

Ocena dorobku naukowego

Całkowity dorobek naukowy Habilitantki (wg. analizy bibliometrycznej przygotowanej przez Bibliotekę Uniwersytecką UWM w Olsztynie z dnia 25.06.2021 r.) składa się z 16 prac naukowych (opublikowanych w czasopismach z Listy Filadelfijskiej), 1 rozdziału w monografii naukowej, a także opublikowanych 3 abstraktów, komunikatów, streszczeń, plakatów, wystąpień zjazdowych.

Liczba cytowań wg bazy Web of Science Core Collection wynosi 90 a wg bazy Scopus 93. **Liczba cytowań** wg. Bazy Google Scholar 123. **Indeks Hirscha** z dnia 25.06.2021 roku wg danych przedstawionych w powyższych bazach wynosi 6. Liczba punktów Impact Factor wynosi 48,060 a punktów MNiSW - 1135.

Habilitantka publikuje wyniki swoich badań w wiodących czasopismach naukowych o wysokim współczynniku oddziaływania (IF) i wysokiej punktacji ministerialnej.

Ocena osiągnięcia naukowego zgodnie z art. 219 ustawy „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce”

Osiągnięcie naukowe pt. ”Modelowanie chorób neurodegeneracyjnych człowieka oraz możliwości ich leczenia u dużych zwierząt” jest rezultatem współpracy Habilitantki z Katedrą Neurochirurgii Wydziału Lekarskiego UWM w Olsztynie oraz Uniwersytetem Johna Hopkinsa w Baltimore, w USA.

Osiągnięcie naukowe składa się z cyklu 4 powiązanych ze sobą tematycznie artykułów opublikowanych w latach 2018-2021 w czasopiśmie naukowych o sumarycznym IF wynoszącym 14, 783 oraz liczbie punktów MNiSW również 460. W pracach wchodzących w skład osiągnięcia naukowego w prowadzonym przewodzie habilitacyjnym dr Izabela Małysz-Cymborska, jest autorem wiodącym (autor pierwszy lub korespondencyjny) w 3 z 4 artykułów.

Do wniosku o przeprowadzenie postępowania w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego dołączone zostały oświadczenia współautorów precyzujące ich udział w przedłożonych publikacjach. Zgodnie z informacjami Habilitantki, potwierdzonymi w oświadczeniach współautorów, jej udział w przedstawionych publikacjach był wiodący/znaczący i polegał na zaplanowaniu i wykonaniu eksperymentów, oraz przygotowaniu manuskryptów prac.

Celem prowadzonych i opisanych w publikacji: Golubczyk Dominika, Kalkowski Łukasz, Kwiatkowska Joanna, Zawadzki Michał, Holak Piotr, Głodek Joanna, Milewska Kamila, Pomianowski Andrzej, Janowski Mirosław, Adamiak Zbigniew, Walczak Piotr, Małysz-Cymborska Izabela pt. *Endovascular model of ischemic stroke in swine guided by real-time MRI* badań było opracowanie modelu udaru niedokrwiennego u świni domowej. W zaproponowanym modelu do umieszczonego w tętnicy szyjnej wspólnej mikrocewnika wprowadzono trombinę i zwizualizowano okluzję za pomocą rezonansu magnetycznego w czasie rzeczywistym. Skuteczność metody potwierdziły najpierw badania behawioralne, a następnie patomorfologiczne, które wykazały ubytki neurologiczne w uszkodzonych regionach mózgu. Przedstawiony przez Habilitantkę model wewnątrznaczyniowego udaru niedokrwiennego jest pierwszym zoptymalizowanym modelem u dużych zwierząt. Wyniki przedstawionych w publikacji badań dowiodły, że istnieje możliwość indukowania udaru niedokrwiennego u świń. Zastosowanie modelu

zaproponowanego w publikacji pozwala na prowadzenie badań mających na celu zrozumienie patofizjologii udaru mózgu, a przede wszystkim badań nad możliwością stosowania nowych leków.

W publikacji Kalkowski Łukasz, Małysz-Cymborska Izabela, Gołubczyk Dominika, Janowski Mirosław, Holak Piotr, Milewska Kamila, Kędziorek Dorota A., Adamiak Zbigniew, Maksymowicz Wojciech, Walczak Piotr pt. *MRI-guided intracerebral convection-enhanced injection of gliotoxins to induce focal demyelination in swine* przedstawiono wyniki badań, których celem było opracowanie modelu ogniskowej demielinizacji w mózgu świni domowej, z zastosowaniem dostarczania gliotoksyn, pod kontrolą MRI. Uzasadnienie opracowania nowego modelu stwardnienia rozsianego u świni domowej oparto na fakcie anatomicznego i histologicznego podobieństwa mózgu świni do mózgu człowieka. Istniejące modele tej choroby przewidują zastosowanie gryzoni. W proponowanym modelu zwierzęta umieszczono w skanerze MRI do śródmiąższowego kierowania gliotoksyny do korony promienistej, z monitorowaniem dystrybucji toksyny w czasie rzeczywistym na skanach T1 i monitorowaniem rozwoju zmian w ciągu siedmiu dni przy użyciu skanów T1 i T2. Indukcję zmian potwierdzono w badaniu MRI T2-zależnym i badaniu histopatologicznym, umożliwiając w ten sposób ustalenie optymalnych dawek gliotoksyn. Wyniki wykazały, że demielinizacja ogniskowa pod kontrolą MRI u świń zapewnia wywołanie zmian ogniskowych z dużą precyzją. Opracowany nowy model ogniskowej demielinizacji może być wykorzystany do dalszych badań i rozwoju nowatorskich podejść terapeutycznych.

W kolejnych 2 publikacjach wchodzących w skład cyklu prezentującego osiągnięcie naukowe Habilitantki przedstawiono wyniki badań pod wspólnym tytułem: *Modelowanie opcji terapeutycznych w leczeniu SLA u psów*. Choroby ośrodkowego układu nerwowego, takie jak stwardnienie zanikowe boczne (SLA), wymagają szerokiego dostarczania i dystrybucji środków terapeutycznych. Pod tym względem droga dooponowa wydaje się odpowiednia, ale do tej pory nie było dostępnej metody pozwalającej na optymalizację tej techniki podawania leków, przy jednoczesnym zapewnieniu bezpieczeństwa i skuteczności w klinicznie istotnym otoczeniu.

W publikacji Małysz-Cymborska Izabela, Gołubczyk Dominika, Kalkowski Łukasz, Burczyk Adam, Janowski Mirosław, Holak Piotr, Olbrych Katarzyna, Sanford Joanna, Stachowiak Kalina, Milewska Kamila, Górecki Przemysław, Adamiak Zbigniew, Maksymowicz Wojciech, Walczak Piotr pt. *MRI-guided intrathecal transplantation of hydrogel-embedded glial progenitors in large animals* opisano wyniki badań nad efektywnością i bezpieczeństwem transplantacji komórek macierzystych drogą dooponową u psów chorych na mielopatię degeneracyjną. Zastosowano interwencyjne podejście, oparte na MRI, którego celem było dostarczenie osadzonych w hydrożelu glejowych komórek progenitorowych. Glejowe komórki progenitorowe stosowane jako środek terapeutyczny zostały zatopione w hydrożelu na bazie kwasu hialuronowego do wstrzykiwania, aby wspomóc ich przeżycie i zapobiec sedymentacji lub usunięciu. Interwencyjny i kontrolny rezonans magnetyczny oraz badanie histopatologiczne wykazały udane i przewidywalne umieszczenie osadzonych komórek oraz bezpieczeństwo zabiegu. Badanie wykazało, że hydrożel zastosowany do zabezpieczenia komórek podczas transplantacji umożliwia ich pozostanie w miejscu podania, stanowiąc jednocześnie ochronę przed odrzuceniem przeszczepu przez biorcę.

W ostatniej publikacji Małysz-Cymborska Izabela, Golubczyk Dominika, Kalkowski Łukasz, Kwiatkowska Joanna, Zawadzki Michał, Głodek Joanna, Holak Piotr, Sanford Joanna, Milewska Kamila, Adamiak Zbigniew, Walczak Piotr, Janowski Mirosław pt. *Intra-arterial transplantation of stem cells in large animals as a minimally-invasive strategy for the treatment of disseminated neurodegeneration* przedstawiono wyniki badań, których celem była ocena wykonalności i bezpieczeństwa przeszczepu prekursorów glejowych (GRP) i mezenchymalnych komórek macierzystych (MSC) u psów cierpiących na chorobę podobną do SLA, mielopatię zwyrodnieniową (DM). Eksperyment odbywał się pod kontrolą MRI. Wyniki badań pokazały, że transplantacja drogą dotętniczą jest bezpieczna dla obu typów komórek. Przeszczep prekursorów glejowych (GRP) skutkował niskim stopniem zasiedlenia, jednakże transplantacja komórek MSC dowiodła ich doskonałej akumulacji w mózgowiu. Zmiany w ekspresji IBA-1, GFAP oraz MCT2 po podaniu MSC wskazują na możliwy efekt terapeutyczny zastosowania tych komórek w leczeniu chorób neurodegeneracyjnych. Procedura

transplantacji zarówno u świń, jak i u psów okazała się bezpieczna. Interwencyjny i kontrolny rezonans magnetyczny dowiódł, że procedura jest wykonalna i bezpieczna. Analiza ekspresji genów po transplantacji wykazała redukcję poziomu czynników zapalnych, co może wskazywać na obiecującą strategię terapeutyczną w leczeniu chorób neurodegeneracyjnych.

Działalność dydaktyczna, organizacyjna i popularyzująca naukę

Dr Izabel Małysz-Cymborska była promotorem pracy magisterskiej na Wydziale Biologii UWM w Olsztynie, a obecnie pełni funkcję promotora pomocniczego pracy doktorskiej na Wydziale Lekarskim UWM w Olsztynie.

Habilitantka była również członkiem komitetu organizacyjnego 2 konferencji międzynarodowych International Conference on Regenerative Medicine.

W 2015 roku uzyskała Nagrodę Dyrektora Generalnego Instytutu Rozrodu Zwierząt i Badań Żywności PAN za wybitny wkład w popularyzację nauki.

Wniosek końcowy

Po zapoznaniu się z dostarczoną mi dokumentacją uważam, że przedstawione osiągnięcie naukowe i całokształt dorobku naukowego, organizacyjnego i dydaktycznego dr n. rol. Izabeli Małysz-Cymborskiej spełniają wymogi ustawowe określone dla osób ubiegających się o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne, zgodnie z przepisami prawa: art. 219 Ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce z dnia 20 lipca 2018 r. Dz.U. z dnia 30 sierpnia 2018 r., poz. 1668 ze zm.

Wniosuję do Rady Naukowej Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie o dopuszczenie dr n. rol. Izabeli Małysz-Cymborskiej do dalszych etapów procedury związanej z nadaniem tego stopnia.

dr hab. n. med. Małgorzata Frontczak-Baniewicz prof. IMDiK PAN

