

Kraków, 18.01.2022



UNIwersytet  
JAGIELLOŃSKI  
COLLEGIUM  
MEDICUM

**Recenzja osiągnięcia naukowego oraz działalności naukowej,  
dydaktycznej i organizacyjnej dr Izabeli Małysz-Cymborskiej  
w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie  
 nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.**

Dr Izabela Małysz-Cymborska przedstawiła do recenzji jako osiągnięcie naukowe zbiór 4 publikacji oryginalnych pt. „Modelowanie chorób neurodegeneracyjnych człowieka oraz możliwości ich leczenia u dużych zwierząt“. Prace stanowiące osiągnięcie naukowe Habilitantki ukazały się w czasopiśmie anglojęzycznych, są to prace oryginalne i znajdują się w bazie Journal Citation Index. Sumaryczny *Impact Factor* przedstawionych jako osiągnięcie naukowo-badawcze prac wynosi 14,773 a punktacja MNiSW to 360 pkt. Habilitantka przedstawiła jako Załącznik 6a oświadczenia wszystkich współautorów o indywidualnym wkładzie w recenzowane osiągnięcie naukowe.

Głównym celem badań prowadzonych przez dr Izabelę Małysz-Cymborską było opracowanie nowych sposobów modelowania chorób neurodegeneracyjnych występujących u człowieka w modelu dużych zwierząt doświadczalnych oraz testowanie nowych możliwości terapeutycznych z wykorzystaniem komórek macierzystych. Biorąc pod uwagę obecny stan wiedzy dotyczący chorób neurodegeneracyjnych, braki w dostępności modeli wykorzystujących duże zwierzęta i dobrze modulujących przebieg chorób, w tym neurologicznych, u ludzi oraz konieczność poszukiwania nowych możliwości leczenia tych schorzeń, wybór kierunku badań przedstawionych jako osiągnięcie naukowe jest bardzo zasadny.

Medycyna regeneracyjna jest bardzo szybko rozwijającą się dziedziną nauk medycznych. Wykorzystuje się w niej różnego typu komórki

Wydział Lekarski

Instytut Pediatrii

Katedra Immunologii Klinicznej  
i Transplantologii

Zakład Transplantologii

ul. Wielicka 265

PL 30-663 Kraków

tel.: +48(12) 659 15 93

fax: +48(12) 659 15 94

zt@cm-uj.krakow.pl



UNIwersytet  
JAGIELLOŃSKI  
COLLEGIUM  
MEDICUM

Wydział Lekarski

Instytut Pediatrii

Katedra Immunologii Klinicznej  
i Transplantologii

Zakład Transplantologii

ul. Wielicka 265

PL 30-663 Kraków

tel.: +48(12) 659 15 93

fax: +48(12) 659 15 94

zt@cm-uj.krakow.pl

jako narzędzie terapeutyczne np. komórki macierzyste zarodkowe lub indukowane komórki pluripotencjalne. Innym sposobem otrzymania komórek macierzystych dla medycyny regeneracyjnej jest ich wyodrębnienie z dojrzałych tkanek. W przedstawionym do oceny cyklu prac wykorzystane zostały świnię domowe jako baza do opracowania modelu udaru u człowieka oraz psy z mielopatią degeneracyjną (MD) z potwierdzoną mutacją w genie SOD-1 jako model stwardnienia zanikowego bocznego (SLA, ALS). W badaniach użyte zostały komórki macierzyste mesenchymalne oraz progenitory komórek glejowych. Doświadczenia były przeprowadzane z wykorzystaniem bardzo nowoczesnej techniki obrazowania MRI w czasie rzeczywistym.

Pierwsza w cyklu praca poświęcona jest opracowaniu modelu udaru niedokrwiennego u świni domowej. Ze względu na częstość występowania oraz brak skutecznych sposobów leczenia pacjentów po udarze, prace nad nowymi modelami tej choroby są bardzo ważne. Większość wykorzystywanych w chwili obecnej do badania nowych leków oraz sposobów leczenia udaru modeli opiera się o małe zwierzęta głównie myszy i szczury. Nie odwzorowują one jednak wystarczająco dobrze przebiegu udaru u człowieka ze względu na różnice anatomiczne. W pracy habilitantka wykorzystwała świnię domową, która pod względem anatomicznym jest zbliżona do człowieka. W celu wywołania udaru zastosowany został mikrocewnik, którym podany został roztwór trombiny w celu wyindukowania okluzji naczynia. Całą procedurę oraz kolejne badania wykonano pod kontrolą rezonansu magnetycznego. W wyniku przeprowadzonych doświadczeń habilitantka opracowała jeden z pierwszych na świecie, minimalnie inwazyjny model udaru niedokrwiennego u dużego zwierzęcia doświadczalnego, który bardzo dobrze odwzorowuje przebieg udaru u człowieka. Dzięki wykorzystaniu metody rezonansu magnetycznego w czasie rzeczywistym było możliwe obserwowanie okluzji naczynia po podaniu trombiny. W przypadku modeli inwazyjnych szereg obserwowanych zjawisk związanych z wywołaniem udaru może nie dotyczyć samego udaru a metody jego wywołania. Na przykład aktywacja układu immunologicznego i indukcja stanu zapalnego mogą być związana z wywołanym niedokrwieniem, ale również



UNIWERSYTET  
JAGIELLOŃSKI  
COLLEGIUM  
MEDICUM

Wydział Lekarski

Instytut Pediatrii

Katedra Immunologii Klinicznej  
i Transplantologii

Zakład Transplantologii

ul. Wielicka 265

PL 30-663 Kraków

tel.: +48(12) 659 15 93

fax: +48(12) 659 15 94

zt@cm-uj.krakow.pl

samą procedurą związane z indukcją modelu. W tym przypadku testowane nowe metody leczenia w tym przy użyciu komórek, mogą nie być odpowiednio skuteczne i dawać fałszywie negatywne lub nawet pozytywne wyniki. Zastosowanie mało inwazyjnej przezwaskularnej metody indukcji udaru pozwala uniknąć niepotrzebnej aktywacji układu immunologicznego związanej z samą procedurą.

W drugiej pracy habilitantka również wykorzystwała świnię domową tym razem w celu opracowania modelu stwardnienia rozsianego, choroby demielinizacyjnej centralnego układu nerwowego. Podobnie jak przy modelu udaru przeważająca większość modeli powstała z wykorzystaniem małych zwierząt doświadczalnych takich jak myszy i szczury. W opracowanym modelu habilitantka zastosowała znane substancje indukujące demielinizację a mianowicie lizolecytyne oraz bromek etydyny. Wykorzystała nową, innowacyjną technikę CED (dostarczania substancji wzmocnionej konwekcją), która umożliwia podanie substancji śródmiąższowo w tym substancji glejotoksycznych przy minimalnym uszkodzeniu tkanki. Wynika to z niskich prędkości iniekcji uzyskiwanych metodą CED. Cała procedura podania była monitorowana za pomocą rezonansu magnetycznego dzięki czemu podanie było bardzo precyzyjne i dotyczyło zdefiniowanych rejonów mózgu. W doświadczeniach wykorzystano różne dawki substancji glejotoskysycznych. Wykazano zależność indukcji demielinizacji od dawki oraz indukcję stanu zapalnego (barwienie mikrogleju). Wykazano także, że wysokie dawki bromku etydyny mogą powodować silne uszkodzenie tkanki i krwotok. Bazując na wynikach z analizy histopatologicznej oraz rezonansu magnetycznego, habilitantka wykazała, iż lizolecytyna lepiej nadaje się do indukcji demielinizacji u świń niż bromek etydyny. Opracowany przez habilitantkę model stwardnienia rozsianego z wykorzystaniem dużego, anatomicznie zbliżonego do człowieka zwierzęcia doświadczalnego jest istotnym i ważnym krokiem w procesie modelowania chorób demielinizacyjnych występujących u ludzi.

W trzeciej pracy habilitantka zajęła się oceną bezpieczeństwa oraz potencjalnej efektywności zastosowania progenitorów glejowych w leczeniu



UNIwersytet  
JAGIELLOŃSKI  
COLLEGIUM  
MEDICUM

Wydział Lekarski

Instytut Pediatrii

Katedra Immunologii Klinicznej  
i Transplantologii

Zakład Transplantologii

mielopatii degeneracyjnej u psów. Badania opublikowane w pracy mają dwuetapowy przebieg. W pierwszej części przeprowadzono badania modelowe z wykorzystaniem zdrowych świń, którym podano autologiczne macierzyste komórki mezenchymalne (auto MSC) lub komórki auto MSC zawieszono w hydrożelu hialuronowym. Wyniki wykazały bezpieczeństwo procedury oraz przewagę zastosowania hydrożelu. Bazując na tych wynikach przeprowadzono badania na psach ze stwierdzonym MD i mutacją genu SOD1, którym podano progenitory glejowe zawieszono w hydrożelu. Preparat komórkowy został podany do płynu mózgowo-rdzeniowego a dystrybucja znakowanych komórek była monitorowana za pomocą rezonansu magnetycznego w czasie rzeczywistym. Analizy wykonane po uśmierceniu zwierząt wykazały neutralność preparatu. Nie zaobserwowano ani zwiększenia, ani zmniejszenia stanu zapalnego w porównaniu z grupami kontrolnymi. Nie zaobserwowano także niekorzystanego działania preparatu na krążenie płynu mózgowo-rdzeniowego. W badaniu nie oceniano wpływu podanych komórek na MD a wyłącznie bezpieczeństwo ich zastosowania. Uzyskane wyniki jednoznacznie wskazują, iż podanie komórek w hydrożelu jest bezpieczne dla zwierząt doświadczalnych. Co istotne obrazowanie podania za pomocą rezonansu magnetycznego w czasie rzeczywisty, umożliwia bardzo precyzyjne lokalizowanie komórek do wybranych rejonów mózgu, co może się w przyszłości okazać kluczowe przy stosowaniu leków opartych o różnego typu komórki. Bardzo ważne w tej pracy było także wykazanie bezpieczeństwa zastosowanych komórek glejowych, ponieważ badań z tego typu komórkami jest niewiele w szczególności, jeśli chodzi o duże zwierzęta, które lepiej od gryzoni odwzorowują anatomicznie człowieka. Badania tego typu są kluczowe i niezbędne przed rozpoczęciem badań u pacjentów z ALS z wykorzystaniem progenitorów glejowych.

W ostatniej pracy habilitantka oceniła możliwość wykorzystania komórek macierzystych i progenitorowych w leczeniu MD u psów. Psie komórki glejowe podano zwierzętom z MD wykorzystując odpowiedni cewnik oraz rezonans magnetyczny w czasie rzeczywisty. Umożliwiło to precyzyjne podanie komórek do tętnicy środkowej mózgu. Niestety wyniki z wykorzystaniem komórek glejowych wykazały słabą penetrację do tkanki

ul. Wielicka 265

PL 30-663 Kraków

tel.: +48(12) 659 15 93

fax: +48(12) 659 15 94

zt@cm-uj.krakow.pl



UNIwersytet  
JAGIELLOŃSKI  
COLLEGIUM  
MEDICUM

Wydział Lekarski

Instytut Pediatrii

Katedra Immunologii Klinicznej  
i Transplantologii

Zakład Transplantologii

ul. Wielicka 265

PL 30-663 Kraków

tel.: +48(12) 659 15 93

fax: +48(12) 659 15 94

zt@cm-uj.krakow.pl

mózgowej. Dlatego w kolejnych doświadczeniach wykorzystano macierzyste komórki mezenchymalne. Pierwsze badania dotyczące wykonalności oraz bezpieczeństwa wykonano u zdrowych świń. Uzyskane wyniki potwierdziły możliwość wykonania procedury podania oraz jej bezpieczeństwo. Podanie komórek MSC u psów z MD również okazało się bezpieczne. Co więcej niektóre parametry świadczące o stanie zapalnym takie jak aktywacja komórek mikrogleju (IBA) jak i astrocytów (GFAP) okazały się statystycznie niższe w grupie traktowanej komórkami MSC niż w grupie kontrolnej.

Podsumowując osiągnięcie naukowe, Habilitantka opracowała i zoptymalizowała model udaru niedokrwienego oraz model stwardnienia rozsianego u dużych zwierząt. Jest to bardzo ważny aspekt osiągnięcia naukowego, ponieważ cały czas brakuje odpowiednich modeli chorób do testowania nowych możliwości terapeutycznych. Stosowanie bardzo powszechnych modeli z wykorzystaniem gryzoni często kończy się brakiem pozytywnych wyników w badaniach klinicznych. Z kolei wykorzystanie bardzo dobrego i zbliżonego do człowieka modelu z wykorzystaniem małp jest w większości krajów niemożliwe. Dlatego modele wykorzystujące podobną anatomicznie do człowieka świnię domową mogą w przyszłości stać się ważnym elementem w badaniach przedklinicznych. Innym ważnym aspektem, który przebiega z osiągnięcia naukowego jest bezpieczeństwo stosowania komórek macierzystych, zarówno progenitorów glejowych jak i macierzystych komórek mezenchymalnych. W swoich badaniach Habilitantka nie stwierdziła zdarzeń niepożądanych związanych z podaniem komórek zarówno w krótkiej jak i dłuższej perspektywie czasowej. Habilitantka wykazała także, że wykorzystanie rezonansu magnetycznego w czasie rzeczywistym zarówno przy tworzeniu modelu jak i przy terapeutycznym podaniu komórek jest bardzo istotne, jeśli chodzi o jakość i wiarygodność prowadzonych badań. Co więcej wykorzystanie rezonansu magnetycznego w czasie rzeczywistym może się okazać kluczowe przy podawaniu leków opartych o komórki w celu osiągnięcia skuteczności leczenia.



UNIwersytet  
JAGIELLOŃSKI  
COLLEGIUM  
MEDICUM

Wydział Lekarski

Instytut Pediatrii

Katedra Immunologii Klinicznej  
i Transplantologii

Zakład Transplantologii

Opisując cały dorobek naukowy Habilitantki trzeba podkreślić, że jest on znaczący. Dr **Izabela Małysz-Cymborska** posiada w swoim dorobku 16 publikacji znajdujących się w bazie JCI z czego w 5 jest pierwszym autorem, 3 prace jako publikacje pokonferencyjne oraz 46 doniesień zjazdowych. Łączny współczynnik oddziaływania wszystkich prac habilitantki wynosi ponad 48,06 punkty, liczba punktów ministerialnych 1115, indeks Hirsha - 6, liczba cytowań bez autocytowań ponad 90. Dorobek naukowo-badawczy dr Izabeli Małysz-Cymborskiej jest oryginalny, bogaty i wartościowy zarówno z punktu poznawczego, jak i aplikacyjnego. Prace opublikowane przez Habilitantkę wnoszą istotny wkład w rozwój medycyny regeneracyjnej i terapii komórkowych. Dr Izabela Małysz-Cymborska w czasie swojej dotychczasowej kariery naukowej wypracowała bardzo interesujący warsztat badawczy, a jej podejście do badań naukowych jest oryginalne i świadczy o uzyskaniu pełnej samodzielności.

Habilitantka była kierownikiem projektu Preludium finansowanego przez NCN. Od roku 2010 brała natomiast udział jako wykonawca w licznych projektach naukowych. Była głównym wykonawcą w trzech projektach finansowanych przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju, w tym w dwóch projektach STRATEGMED oraz NanoTech4ALS. Od 2019 roku jest głównym wykonawcą w projekcie NCN OPUS. Była głównym wykonawcą w zakończonym projekcie NCN OPUS oraz kierownikiem oraz wykonawcą w kilku projektach statutowych. Habilitantka jest współautorką dwóch zgłoszeń patentowych w tym jednego międzynarodowego. Habilitantka odbyła krótko- i średnioterminowe staże zagraniczne i krajowe. Pełni funkcje redaktora (1) oraz recenzenta (9) w czasopismach międzynarodowych.

Habilitantka posiada niewielkie doświadczenie dydaktyczne. Była promotorem jednej pracy magisterskiej oraz promotorem pomocniczym jednego doktoratu. Z autoreferatu nie wynika, czy prowadziła zajęcia ze studentami.

ul. Wielicka 265

PL 30-663 Kraków

tel.: +48(12) 659 15 93

fax: +48(12) 659 15 94

zt@cm-uj.krakow.pl



UNIwersytet  
JAGIELLOŃSKI  
COLLEGIUM  
MEDICUM

Podczas swojej kariery zawodowej Habilitantka udzielała się również organizacyjnie. Była współorganizatorem i członkiem komitetu organizacyjnego dwóch konferencji międzynarodowych. Otrzymała za działalność popularyzującą naukę nagrodę Dyrektora Instytutu Rozrodu Zwierząt i Badań Żywności PAN.

### Wniosek końcowy

W oparciu o całokształt działalności naukowej, dydaktycznej oraz organizacyjnej, a także na podstawie oceny osiągnięcia naukowego „Modelowanie chorób neurodegeneracyjnych człowieka oraz możliwości ich leczenia u dużych zwierząt “ stwierdzam, że dr Izabela Małysz-Cymborska spełnia wymagania stawiane kandydatom do uzyskania stopnia doktora habilitowanego zgodnie z art. 219 ust.1 pkt 2 i 3 ustawy z dn. 20 lipca 2018r – Prawo o szkolnictwie wyższy i nauce (Dz.U. z 2020 r. poz. 85) o wnoszę do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie o dopuszczenie **dr Izabeli Małysz-Cymborskiej** do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Wydział Lekarski

Instytut Pediatrii

Katedra Immunologii Klinicznej  
i Transplantologii

Zakład Transplantologii

Z poważaniem

PROF. DR HAB. M. MAJKA  
Zakładu Transplantologii  
Katedry Immunologii Klinicznej  
i Transplantologii UJCM  
  
Prof. dr hab. Marcin Majka

ul. Wielicka 265

PL 30-663 Kraków

tel.: +48(12) 659 15 93

fax: +48(12) 659 15 94

zt@cm-uj.krakow.pl