

Wojskowy Instytut Medyczny



Warszawa, dnia 31 stycznia 2022 roku

Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Zieliński
Klinika Neurochirurgii, Centralny Szpital Kliniczny MON
Wojskowy Instytut Medyczny
ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa

OCENA OSIĄGNIĘĆ NAUKOWYCH

doktor Izabeli Małysz - Cymborskiej

w związku z postępowaniem o nadanie stopnia doktora habilitowanego
w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne

Po zapoznaniu się z całością otrzymanej dokumentacji dotyczącej osiągnięcia naukowego,
dorobku naukowego i osiągnięć dydaktycznych oraz organizacyjnych
doktor Izabeli Małysz - Cymborskiej
w związku z postępowaniem o nadanie stopnia doktora habilitowanego
w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne
przedstawiam swoją opinię:

Dane osobowe i dotychczasowy przebieg pracy zawodowej

Doktor Izabela Małysz – Cymborska ukończyła Wydział Biologii na Uniwersytecie Warmińsko-Mazurskim w Olsztynie w 2009 roku i po uzyskaniu stopnia magistra biologii rozpoczęła staż naukowy z zakresu biologii molekularnej w Zakładzie Mechanizmów Działania Hormonów w Oddziale Biologii Rozrodu w Instytucie Rozrodu Zwierząt i Badań Żywności Polskiej Akademii Nauk w Olsztynie. Po zakończeniu stażu kontynuowała pracę w/w jednostce jako doktorantka. W tym czasie uczestniczyła w realizacji dwóch grantów pod opieką naukową dr hab. Anety Andronowskiej oraz prof. Agnieszki Blitek i prof. Adama Zięcika. Równolegle realizowała własny grant finansowany przez Narodowe Centrum Nauki, zatytułowany „Wpływ egzogennych gonadotropin na syntezę prostaglandyn w jajowodzie świni”. W 2015 roku Habilitantka obroniła pracę doktorską pt.: Wpływ egzogennych gonadotropin na ekspresję enzymów szlaku syntezy prostaglandyn oraz systemu VEGF/VEGFR w jajowodzie świni w okresie poowulacyjnym” i decyzją Rady Naukowej IRZiBŻ PAN otrzymała stopień doktora nauk rolniczych w dyscyplinie zootechnika. Po uzyskaniu stopnia doktora rozpoczęła pracę w Katedrze Neurologii i Neurochirurgii Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie na etacie adiunkta. Głównym nurtem badań Habilitantki stało się modelowanie chorób neurologicznych i neurodegeneracyjnych u małych i dużych zwierząt. W 2016 roku podjęła współpracę z zespołem prof. Walczaka z Uniwersytetu Johna Hopkinsa w Baltimore w Stanach Zjednoczonych. W okresie kwiecień-maj 2016 roku odbyła staż naukowy w zakresie biologii komórki w Zakładzie Radiologii w Instytucie Inżynierii Komórkowej w/w jednostce. W tym samym roku nawiązała współpracę naukową z dr Joan Coates z Uniwersytetu Missouri a główna tematyka badań dotyczyła mielopatii degeneracyjnej u psów. W tym czasie realizowała trzy granty naukowe finansowane przez NCBR i jeden grant finansowany ze środków NCN.

Z tematyką grantów naukowych finansowanych ze środków NCN i NCBR realizowanych na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie wiąże się cykl publikacji, stanowiący osiągnięcie naukowe doktor Izabeli Małysz – Cymborskiej wynikające z art. 219 ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce z dnia 20 lipca 2018 (Dz. U. 2018, poz. 1668).

Ocena osiągnięcia naukowego zatytułowanego „Modelowanie chorób neurodegeneracyjnych człowieka oraz możliwości ich leczenia u dużych zwierząt”

Choroby ośrodkowego układu nerwowego (OUN) są jednym z najczęstszych schorzeń cywilizacyjnych. Prowadzą do szybkiego pogorszenia jakości życia pacjentów, kalectwa a także przedwczesnego zgonu. Koszty społeczne i ekonomiczne wynikające z rosnącej zachorowalności są bardzo wysokie. Pomimo znacznego rozpowszechnienia najczęściej występujących chorób OUN jakimi są: udar niedokrwienny mózgu, choroba Alzheimera, stwardnienie zanikowe boczne czy stwardnienie rozsiane możliwości ich skutecznego leczenia są ograniczone. Jest to wynikiem nadal nie do końca poznanej etiologii a także brakiem modeli zwierzęcych pozwalających na prowadzenie szczegółowych badań.

Dlatego też podjęta przez doktor Izabelę Małysz – Cymborską problematyka zastosowania modelowania chorób neurodegeneracyjnych człowieka oraz możliwości ich leczenia u dużych zwierząt na przykładzie indukcji modelu udaru niedokrwiennego i modelu stwardnienia rozsianego u świni domowej oraz ocena efektywności i bezpieczeństwa transplantacji komórek macierzystych w mielopatii degeneracyjnej u psów wydaje się mieć istotne znaczenie naukowe jak też praktyczne. Badania prowadzone przez Habilitantkę wpisują się również w trwające na ten temat dyskusje w środowisku naukowym jak i klinicznym.

Przedstawione do mojej oceny osiągnięcie naukowe doktor Izabeli Małysz – Cymborskiej jest zatytułowane **„Modelowanie chorób neurodegeneracyjnych człowieka oraz możliwości ich leczenia u dużych zwierząt”** i składają się na nie wyniki 4 prac oryginalnych, które zostały opublikowane w latach 2018-2021:

1. Golubczyk D, Kalkowski L, Kwiatkowska J, Zawadzki M, Holak P, Glodek J, Milewska K, Pomianowski A, Janowski M, Adamiak Z, Walczak P, **Małysz-Cymborska I. *Endovascular model of ischemic stroke in swine guided by real-time MRI.*** Sci Rep. 2020;10(1):1-10. (MNiSW₂₀₂₀ 140 pkt; IF₂₀₂₀ 3,998)
2. Kalkowski L, **Małysz-Cymborska I**, Golubczyk D, Janowski M, Holak P, Milewska K, Kedziorek D, Adamiak Z, Maksymowicz W, Walczak P. ***MRI-guided intracerebral convection-enhanced injection of gliotoxins to induce focal demyelination in swine.*** PLoS One. 2018 Oct 1;13(10):e0204650. (MNiSW₂₀₁₈ 40 pkt; IF₂₀₁₈ 2,766)

3. **Małysz-Cymborska I**, Golubczyk D, Kalkowski L, Burczyk A, Janowski M, Holak P, Olbrych K, Sanford J, Stachowiak K, Milewska K, Gorecki P, Adamiak Z, Maksymowicz W, Walczak P. *MRI-guided intrathecal transplantation of hydrogel-embedded glial progenitors in large animals*. Sci Rep. 2018 Nov 7;8(1):16490. (MNiSW₂₀₁₈ 40 pkt; IF₂₀₁₈ 4,011)

4. **Małysz-Cymborska I**, Golubczyk D, Kalkowski L, Kwiatkowska J, Zawadzki M, Głodek J, Holak P, Sanford J, Milewska K, Adamiak Z, Walczak P, Janowski M. *Intra-arterial transplantation of stem cells in large animals as a minimally-invasive strategy for the treatment of disseminated neurodegeneration*. Sci Rep. 2021 Mar 22;11(1):6581. (MNiSW₂₀₂₁ 140 pkt; IF₂₀₂₁ 3,998)

Wszystkie powyższe prace oryginalne wchodzące w skład jednotematycznego cyklu publikacji zostały przedstawione w czasopismach znajdujących się w bazie *Journal Citation Report* (JCR).

Ich punktacja zgodnie z rokiem opublikowania wynosi:

- według listy czasopism według MNiSW – 360 punktów
- łączny współczynnik oddziaływania Impact Factor (IF) – 14,773

Wszystkie publikacje stanowią opracowania zbiorowe. W publikacjach trzeciej i czwartej Habilitantka jest pierwszym autorem, w publikacji nr 1 ostatnim autorem i autorem korespondencyjnym a w publikacji nr 2 drugim autorem. W publikacjach nr 1, 3 i 4 Habilitantka opracowała projekt, prowadziła badania, zbierała dane i opracowywała uzyskane wyniki oraz uczestniczyła z pisaniu manuskryptu natomiast w publikacji nr 2 zajmowała się koordynacją badania i pisania pracy. Wskazuje to na znaczący udział doktor Izabeli Małysz – Cymborskiej w powstaniu wszystkich publikacji.

W indywidualnych oświadczeniach współautorzy wszystkich artykułów zgodnie uznali, że publikacje przedłożone przez Habilitantkę mogą zostać włączone do osiągnięcia naukowego w postępowaniu habilitacyjnym.

Ad. 1

Celem pracy było opracowanie modelu udaru niedokrwiennego u świni domowej rasy polska biała wielka z wykorzystaniem cewnika dotętniczego wprowadzanego do tętnicy szyjnej wspólnej proksymalnie do *rete mirabile*. Przez cewnik podawano dotętniczo roztwór trombiny zmieszany ze środkiem kontrastowym i oceniano zakres niedokrwienia mózgu w badaniu MR, które przeprowadzano w 1, 3, 7 i 30 dniu po wykonaniu procedury. Dynamikę zmian niedokrwiennych w mózgowiu monitorowano wykorzystując sekwencje T1-zależne po podaniu środka kontrastowego, obrazowanie dyfuzyjne (DWI i ADC). Lokalizację i wielkość obszaru objętego udarem potwierdzano w badaniach pośmiertnych.

Przeprowadzone badanie pozwoliło na opracowanie nowego modelu udaru niedokrwiennego u świń. Wyniki tej pracy wydają się mieć znaczenie praktyczne jako źródło wiedzy do badań nad patofizjologią i leczeniem udaru niedokrwiennego.

Ad 2.

Celem drugiej z prac stanowiących oryginalne osiągnięcie naukowe Habilitantki było modelowanie ogniskowego uszkodzenia mieliny OUN na przykładzie świni domowej. W prezentowanej pracy przedstawiono i omówiono wpływ powolnego wlewu dotętniczego roztworów gliotoksyn (lizolecytyny i bromku etydyny) o różnych stężeniach wzmocnionej konwekcją na powstawanie i zakres uszkodzenia o typie demielinizacji. Opracowany model uszkodzenia charakteryzował się dość dobrym zachowaniem cytoarchitektury i niewielkim odczynem zapalnym, co jak się wydaje, pozwala na wykorzystanie go do dalszych badań, w tym do terapeutycznej transplantacji komórek macierzystych.

Opracowanie to ma szczególnie istotne znaczenie dla klinicznego wykorzystania transplantacji komórek macierzystych w chorobach OUN o podłożu autoimmunologicznym.

Ad. 3 i 4

Celem tych dwóch prac była ocena skuteczności i bezpieczeństwa transplantacji komórek macierzystych drogą dooponową (publikacja nr 3) i drogą dotętniczą (publikacja nr 4) u psów chorych na mielopatię degeneracyjną, odpowiednik stwardnienia zanikowego bocznego.

W tym celu Habilitantka opracowała i przeprowadziła badanie polegające na podaniu psich komórek progenitorowych (cGRPs) znakowanych superparamagnetycznymi nanocząsteczkami żelaza (SPION) do przestrzeni podpajeczynówkowej kanału kręgowego

(publikacja nr 3) i psich komórek mezenchymalnych (cMSC) drogą dotętniczą, domózgowo. Zasiedlanie OUN przez przeszczepione komórki zostało potwierdzono *in vivo* przy użyciu techniki rezonansu magnetycznego oraz na podstawie badań pośmiertnych.

Oba badania wskazują, że w przyszłości transplantacja komórek macierzystych może być obiecującym rozwiązaniem w coraz powszechniej występujących chorobach neurodegeneracyjnych.

W podsumowaniu tego fragmentu mojej recenzji stwierdzam, że w swoim osiągnięciu naukowym Habilitantka wykazała się umiejętność samodzielnego i prawidłowego planowania i prowadzenia badań naukowych, wykorzystywała nowoczesne metody badawcze, umiejętnie dobrała metody statystyczne do opracowania wyników, na podstawie których precyzyjnie sformułowała wnioski odpowiadające założonym celom.

Prezentowane prace zarówno pod względem merytorycznym jak i metodologicznym zostały wykonane w sposób poprawny i zasługują na szacunek recenzenta. Umiejętność korzystania ze źródeł naukowych jak też właściwy dobór piśmiennictwa stanowią o walorach prac i dojrzałości naukowej Habilitantki.

Stwierdzam, że przedstawione do mojej oceny osiągnięcie naukowe zatytułowane „Modelowanie chorób neurodegeneracyjnych człowieka oraz możliwości ich leczenia u dużych zwierząt” stanowi oryginalny wkład Autorki w rozwój nauki. Na uwagę zasługuje, poza naukowym, również praktyczny aspekt osiągnięcia, gdyż wnioski z publikacji wchodzących w jego skład powinny w przyszłości pozwolić na jego zastosowanie praktyczne (kliniczne).

Ocena aktywności naukowej

1). Analiza bibliometryczna:

Zgodnie z załączoną analizą bibliometryczną wykonaną przez Bibliotekę Uniwersytecką Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie, po wyłączeniu publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe, doktor Izabela Małysz - Cymborska jest autorką lub współautorką 10 prac oryginalnych, cztery z tych prac zostały opublikowane przed uzyskaniem stopnia doktora (IF: 6,799) a kolejnych sześć już po uzyskaniu stopnia doktora (IF: 19,236). Spośród tych 10 prac Habilitantka jest pierwszą autorką w 4 publikacjach. Poza tym jest autorką dwóch prac przeglądowych o łącznym współczynniku IF: 7,242.

Dodatkowo doktor Izabela Małysz - Cymborska jest autorką lub współautorką trzech opublikowanych doniesień pokonferencyjnych i 46 wystąpień zjazdowych, zarówno krajowych jak i zagranicznych.

Załączona analiza bibliometryczna niestety nie pozwala na ustalenie procentowego wkładu Habilitantki w prace, których jest autorką lub współautorką.

Całkowita punktacja dorobku naukowego Habilitantki uwzględniając współczynnik oddziaływania IF, zgodnie z rokiem opublikowania czasopisma i zgodnie z danymi z Autoreferatu i załączoną Analizą Bibliometryczną Biblioteki Uniwersyteckiej w Olsztynie, wynosi 48,060 (MNiSW: 1115 pkt), a po wyłączeniu prac stanowiących osiągnięcie: 33,287 (MNiSW: 755 pkt). Jest to dorobek znaczący.

Liczba cytowań bez autocytowań wynosi 67, a indeks Hirscha (wg bazy SCOPUS) wynosi 6.

2.) Do ważnych osiągnięć naukowych Habilitantki, które mają też znaczenie praktyczne należą badania i publikacje doktor Izabeli Małysz - Cymborskiej dotyczące:

- Lokalizacji receptorów dla lutropiny (LH) i folitropiny (FSH) w jajowodzie świni oraz wpływ egzogennych gonadotropin na ich ekspresję, co ma istotne znaczenia dla przebiegu zapłodnienia i rozwój embrionalnego
- Obecności i roli beta-chemokin w ciałku żółtym świni, regulacji ekspresji tych czynników oraz wpływu układu immunologicznego na nią
- Badań modelowania ludzkiego guza mózgu na przykładzie królika

- Analizy znaczenia gleju w etiologii i przebiegu mielopatii degeneracyjnej jako modelu SLA u człowieka
- Zastosowania hydrożeli w terapii chorób neurodegeneracyjnych (zgłoszenie patentowe)
- Wykorzystania transplantacji progenitorowych komórek glejowych różnego pochodzenia w terapii chorób neurodegeneracyjnych

3.) Granty i projekty badawcze:

Habilitantka brała udział w realizacji czterech projektów badawczych a w jednym z nich była Kierownikiem projektu:

1. Projekty będące w toku:

- 07.2019 – obecnie Asystent (Post-doc) Endowaskularny model udaru u świń jako platforma do rozwoju terapii immunomodulacyjnych, OPUS, NCN, Katedra Neurochirurgii UWM, Olsztyn, Polska
- 01.2018 – 31.12.2018 Adiunkt (Post-doc) „Wykorzystanie potencjału regeneracyjnego mezenchymalnych komórek macierzystych”, Strategmed, NCBP, Katedra Neurochirurgii UWM, Olsztyn, Polska – obecnie wykonawca
- 07.2016 – 31.06.2019 Adiunkt w projekcie NanoTech4ALS „Monitorowana w MRI transplantacja ludzkich progenitorów glejowych umieszczonych w nośnikach hydrożelowych do kanału kręgowego zwierząt w leczeniu stwardnienia zanikowego bocznego” NCBR, Katedra Neurologii i Neurochirurgii UWM, Olsztyn, Polska – obecnie wykonawca

2. Projekty zrealizowane:

- 08.2015 – 12.2017 Adiunkt (Post-doc) „zastosowanie progenitorów glejowych w leczeniu ALS”, Strategmed, NCBR, Katedra Neurologii i Neurochirurgii, UWM, Olsztyn, Polska
- **02.2013 – 02.2016 Kierownik projektu „Wpływ egzogennych gonadotropin na syntezę prostaglandyn w jajowodzie świni”, Preludium 3, NCN, IRZiBŻ, PAN, Olsztyn**
- 03.2013 – 05.2015 Wykonawca (doktorant) Udział chemokin w regulacji funkcji ciała żółtego” OPUS, NCN, IRZiBŻ, PAN, Olsztyn

- 10.2010 – 06.2012 Wykonawca (doktorant) „Wpływ superowulacji na ekspresję szlaku sygnałowego VEGF w jajowodzie” IRZiBŻ, PAN, Olsztyn

Ponadto Habilitantka uczestniczyła w trzech projektach naukowych zrealizowanych w ramach działalności statutowej uczelni – UWM, Olsztyn

- 2020-2012 kierownik projektu statutowego „Opracowanie nowego modelu glejaka wielopostaciowego u szczura i świni z zachowaniem pełnej funkcjonalności układu odpornościowego”
- 2017-2019 główny wykonawca w projekcie „Charakteryzacja mielopatii degeneracyjnej i psów jako modelu ALS”
- 2017-2019 główny wykonawca w projekcie „Opracowanie właściwości fizykochemicznych i biokompatybilności hydrożeli przydatnych w intratekalnych przeszczepach komórek GRP”

4). Doktor Izabela Małyśz - Cymborska brała czynny udział w konferencjach krajowych i międzynarodowych. Jest autorką lub współautorką trzech opublikowanych doniesień pokonferencyjnych i 46 wystąpień zjazdowych, w 23 prezentowanych referatach była pierwszym autorem.

5). Habilitantka jest także recenzentem artykułów publikowanych w czasopiśmie z Listy Filadelfijskiej.

- Biomedicines (IF 4,757) – 1 recenzja
- Sciences Advances Journal (IF 13,117) – 1 recenzja
- Prostaglandins and other Lipid Mediators Journal (IF 2,283) – 1 recenzja
- Nanoscale Journal (IF 6,895) – 1 recenzja
- International Journal of Molecular Sciences (IF 4,556) – 1 recenzja
- Children Journal (IF 2,078) – 1 recenzja
- Journal of Clinical Medicine (IF 3,303) – 1 recenzja
- International Journal of Environmental Research and Public Health (IF 2,879) – 1 recenzja
- Life Journal (IF 2,991) – 1 recenzja

6). Habilitantka odbyła trzy naukowe staże zagraniczne i jeden staż krajowy.

7). Doktor Izabela Małysz – Cymborska jest laureatką licznych nagród.

- W 2018 i 2019 roku otrzymała Nagrodę Rektora macierzystej uczelni za najlepszy artykuł naukowy
- W 2018 roku otrzymała nagrodę Polskiego Towarzystwa Nauk Weterynaryjnych za publikację artykułu w czasopiśmie z listy JCR
- W 2017 roku – 1 miejsce za prezentacje ustną podczas konferencji Tissue Engineering & Regenerative Medicine TERMIS America, Charlotte, USA
- W 2015 roku wyróżnienie rozprawy doktorskiej UWM, Olsztyn
- W 2015 roku otrzymała Nagrodę Dyrektora Generalnego Instytutu Rozrodu Zwierząt i Badań Żywności Polskiej Akademii Nauk za wybitny wkład w popularyzację nauki.
- Była także stypendystką RIM WiM i Dyrektora Generalnego IRZiBŻ PAN w Olsztynie w 2013 roku

8). Aktywność dydaktyczna

- Jest promotorem pomocniczym w przewodzie doktorskim mgr Dominiki Głubczyk na Wydziale Lekarskim UWM w Olsztynie – od 2021 roku.
- Była promotorem pracy magisterskiej Adama Burczyka, studenta Wydziału Biologii UWM w Olsztynie (2017-2019)

9). Organizacja Konferencji Naukowych

- Dr Izabela Małysz – Cymborska była członkiem komitetu organizacyjnego dwóch konferencji międzynarodowych: International Conference on Regenerative Medicine w 2016 roku w Olsztynie (Stop ALS: Therapeutic Targets, Animal Models, Stem cells and clinical applications) oraz 2nd International Conference on Regenerative Medicine w 2017 roku w Olsztynie („Stem-cell-based therapies for neurological disorders: advancements and challenges”).

10). Informacja o współpracy z otoczeniem społecznym i gospodarczym

Doktor Izabela Małysz – Cymborska jest:

1. współautorką zgłoszenia patentowego nr EP17209876.6 – „Hydrogel comprising manganese, methods and uses thereof”

2. współautorką wniosku o zgłoszenie patentowe pt.: Sposób izolacji oraz hodowli pierwotnej in vitro niesortowanych psich progenitorów glejowych” 13.10.2020; P.435666

W podsumowaniu tej części mojej opinii stwierdzam, że doktor Izabela Małysz – Cymborska zasługuje na wysoką ocenę całokształtu swojej aktywności naukowej. Aktywność dydaktyczna i organizacyjna są także znaczące i zasługują na uznanie recenzenta. Potwierdzeniem wysokiej oceny aktywności naukowej są parametry bibliometryczne zawarte w Bibliografii Biblioteki Uniwersyteckiej UWM w Olsztynie.

WNIOSKI KOŃCOWE:

Doktor Izabela Małysz Cymborska spełnia warunki określone w art. 219 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668) stawiane osobom ubiegającym się o nadanie stopnia doktora habilitowanego. Stwierdzam jednoznacznie, że zarówno osiągnięcie naukowe jak też pozostała aktywność naukowa, dydaktyczna i organizacyjna predysponują doktor Izabelę Małysz - Cymborską do samodzielnej realizacji zadań i planów naukowo-badawczych w przyszłości. Uzyskane wyniki stanowią znaczący wkład Habilitantki w rozwój nauki i mają duże znaczenie praktyczne.

Jako recenzent w postępowaniu habilitacyjnym rekomenduję Wysokiej Radzie Naukowej Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie dopuszczenie doktor Izabeli Małysz – Cymborskiej do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

Grzegorz Zieliński

Prof. dr hab. n. med.
Grzegorz Zieliński
spec. neurochirurg
PWZ 2711701