

Recenzent;
Profesor dr hab. n. med.
Stanisław Niemczyk
specjalista chorób wewnętrznych, nefrologii,
endokrynologii, geriatry i transplantologii
klinicznej

Zgodnie z decyzją Rady Doskonałości Naukowej z dnia 30.06 2020r. i Uchwałą Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Medyczne Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie z dnia 22.09 2020r. przedstawiam ocenę dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego Pani dr n. med. Małgorzaty Marchelek – Myśliwiec w celu przeprowadzenia postępowania habilitacyjnego.

Pani dr n. med. Małgorzata Marchelek-Myśliwiec jest pracownikiem Kliniki Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie.

Dyplom lekarza uzyskała w 2000 na Wydziale Lekarskim Pomorskiej Akademii Medycznej tej Uczelni, uzyskała również w 2005 r. stopień doktora nauk medycznych na podstawie rozprawy pod tytułem: Próba zastosowania osoczowego pomiaru stężenia Neuropeptydu Y jako markera stanu nawodnienia i suchej masy ciała u chorych przewlekle dializowanych. Promotorem pracy był prof. dr hab. n. med. Kazimierz Ciechanowski.

Jest specjalistą chorób wewnętrznych, nefrologii, transplantologii klinicznej i medycyny sportowej.

Cały okres Jej aktywności zawodowej jest związany z Kliniką Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie, w tej chwili jest adiunktem w tej klinice.

Podstawą ubiegania się o nadanie stopnia doktora habilitowanego przez dr n. med. M. Marchelek-Myśliwiec jest cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych, zgodnie z art. 219 ust. 1. pkt 2b Ustawy z dnia 20 lipca 2018 – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce. Tytuł cyklu; Molekularne markery zaburzeń metabolicznych tkanki kostnej i tłuszczowej z uwzględnieniem czynników wzrostu fibroblastów u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Osiągnięcie naukowe (dzieło) zostało udokumentowane cyklem pięciu prac (w tym czterech oryginalnych i jednej przeglądowej) w recenzowanych czasopismach znajdujących się w bazie Journal Citation Report, o łącznej punktacji Impact Factor: 10,343, Sumaryczna punktacja MNiSW to 190 pkt., w czterech z nich jest pierwszym a w jednej drugim autorem.

Dołączone oświadczenia dowodzą znaczącej roli Pani dr M. Marchelek-Myśliwiec w powstaniu dzieła. Prace były opublikowane w pismach fizjologicznych, endokrynologicznym, biochemicznym i nefrologicznym o punktacji od 1.573 do 2,523 (praca przeglądowa), punktacja MNiSW od 40 do 70 pkt.

Tytuł dzieła świetnie pokazuje zawarte w artykułach treści. Tematycznie są jednolite, powiązane ze sobą, wzajemnie się pogłębiają i uzupełniają, dowodzą dużej ciekawości badawczej, dobrego warsztatu naukowego i głębokiej znajomości tematu.

Tytuły prac:

1. Association between plasma concentration of Klotho protein, osteocalcin, leptin adiponectin and bone mineral density in patients with chronic kidney disease.
2. Bone metabolism parameters in haemodialysis patients with chronic kidney disease and in patients after kidney transplantation.
3. Chronic kidney disease is associated with increased plasma levels of fibroblast growth factors 19 and 21.
4. FGF 19 subfamily members: FGF19 and FGF21.
5. Association of FGF 19, FGF21 and FGF23 with carbohydrate metabolism parameters and insulin resistance in patients with chronic kidney disease.

Celem badań było określenie powiązań zaburzeń metabolicznych głównie kostnych u chorych wraz z postępem choroby nerek ze zmianami kostnymi oraz zbadanie szczególnej roli markerów z rodziny FGF 19, mających ważny wpływ na przebieg choroby nerek i stan chorego. Szczególna uwaga w pracach koncentruje się na zmianach kostnych. Chorzy z przewlekłą chorobą nerek (PChN) mają zmniejszoną gęstość kości już we wczesnych fazach tego schorzenia. Patofizjologia zmian kostnych jest złożona i trudna do interpretacji na podstawie badań nieinwazyjnych, a taka musi pozostać, gdyż biopsja kości i ocena histologiczna jest praktycznie niedostępna i uważana za zbyt inwazyjną, chociaż byłaby złotym standardem w ustalaniu nasilenia i rodzaju zaburzeń i wyznaczaniu terapii. Poszukuje się więc nowych markerów celem nieinwazyjnej oceny metabolizmu tkanki kostnej. W tym kontekście prace Pani dr M. Marchelek-Myśliwiec mają ważne znaczenie.

Pierwszą pracą z cyklu publikacji jest praca oryginalna pt. Association between plasma concentration of Klotho protein, osteocalcin, leptin adiponectin and bone mineral density in patients with chronic kidney disease. W pracy tej podjęto próbę oceny związków stężenia białka Klotho, FGF

23 i adipocytokin; leptyny, adiponektyny a także osteokalcyny z gęstością kości u osób z PChN w okresie przedializacyjnym.

Wnioski przedstawione w powyższej publikacji dowodzą, że podwyższone stężenie osteokalcyny jest najbardziej czułym markerem zmniejszonej gęstości kości u pacjentów z PchN a osteokalcyna negatywnie koreluje z gęstością kości i filtracja kłębuszkową. Utrata masy kostnej była większa w obszarze szyjki kości udowej w porównaniu do odcinka lędźwiowego kręgosłupa. Są to ważne klinicznie spostrzeżenia autorki, mające kliniczne implikacje.

Kolejną pracą oryginalną z cyklu pt. Bone metabolism parameters in hemodialysis patients with chronic kidney disease and in patients after kidney transplantation. Praca wydaje się być kontynuacją pierwszej a dotyczyła też chorych dializowanych i po transplantacji nerki. Badania koncentrowały się na odpowiedzi; czy udana transplantacja nerki przekłada się na wyniki badań laboratoryjnych i obrazowych w postaci korzystniejszego profilu metabolicznego i większej masy kostnej w stosunku do chorych dializowanych. Wyniki badania wykazały, że hemodializoterapia i przeszczepienie nerki są związane z podwyższonym stężeniem leptyny, FGF23 i Białka Klotho jak i ze zmniejszoną gęstością kości w obszarze szyjki kości udowej. Stwierdzono korelację pomiędzy stężeniem leptyny i adiponektyny a gęstością kości w grupie osób zdrowych w odróżnieniu od grup badanych. U pacjentów po przeszczepieniu nerki nie wystąpiła spodziewana redukcja stężeń: FGF23 i białka Klotho. Okazało się zatem, że usunięcie czynnika zmian patologicznych czyli ciężkiej niewydolności nerek nie wywołało zamierzonych efektów leczniczych. Są to bardzo ważne spostrzeżenia wskazujące mechanizmy zaburzeń, ma to znaczenie praktyczne w terapii tych zaburzeń.

Trzecia praca z cyklu; Chronic kidney disease is associated with increased plasma levels of fibroblast growth factor 19 and 21, dotyczyła białek z rodziny FGF 19, które pełnią rolę hormonów, zaangażowanych także w metabolizm węglowodanów. Klasyfikowane są one jako związki o późnym działaniu, tzw. ang. late-acting hormones, doniesienia na ten temat są nieliczne, dowodzi to nowatorskiego podejścia autorki. Analizowano skład masy ciała, parametry biochemiczne związane z gospodarką węglowodanową i lipidową oraz stężenia FGF 19 i 21 w czterech grupach pacjentów: kontrolnej, u osób z PChN w okresie przed dializacyjnym, u pacjentów hemodializowanych oraz po transplantacji nerki. W grupie pacjentów z PChN w okresie przedializacyjnym były istotnie statystycznie podwyższone stężenia FGF 19 i FGF21. Leczenie nerkozastępcze (hemodializa i transplantacja nerki) powodowały redukcję stężeń FGF 19 i FGF 21.

FGF21 opisywany był jako biomarker przewlekłej choroby nerek, może jest w większym stopniu czynnikiem przyczyniającymi się do zaostrzenia przebiegu choroby i powstania jej powikłań w

postaci zdarzeń sercowo-naczyniowych, podobnie jak FGF23. W przypadku FGF19 do 2019 roku przeprowadzono badania jedynie u chorych hemodializowanych. Prace autorki dotyczyły również innych grup chorych z PchN.

Praca 4. jest pracą poglądową pt. FGF 19 subfamily members: FGF19 and FGF21. Ostatnia, piąta w cyklu badawczym praca, pt. Association of FGF 19, FGF21 and FGF23 with carbohydrate metabolism parameters and insulin resistance in patients with chronic kidney disease, dotyczy także innych zaburzeń w tym insulinooporności związanej z rodziną FGF19, zaburzeń lipidowych i wpływu leczenia nerkozastępczego u chorych bez cukrzycy. Wyniki badań wykazały związek FGF z metabolizmem węglowodanów i insulinoopornością w grupie chorych z przewlekłą chorobą nerek w okresie przeddializacyjnym oraz związek z funkcją nerek. FGF 19 negatywnie korelował z GFR. FGF21 pozytywnie korelował z wartościami HOMA-IR insuliny i a także beztłuszczową masą ciała. Wnioski mogą mieć klinicznie znaczenie praktyczne.

Podsumowanie cyklu, najważniejsze wnioski:

- a. Najbardziej czułym markerem zmniejszonej gęstości kości w grupie chorych z PChN jest osteokalcyna, wniosek o potencjalnym praktycznym znaczeniu.
- b. U pacjentów w okresie przeddializacyjnym stężenie czynników wzrostu fibroblastów: FGF 19 i 21 jest istotnie statystycznie podwyższone. Leczenie nerkozastępcze powoduje redukcję ich stężeń. FGF 19 ujemnie koreluje z funkcją nerek wyrażoną poprzez szybkość procesu przesączania kłębuszkowego.
- c. U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w okresie przed dializacyjnym oraz po przeszczepieniu nerki (bez występującej cukrzycy) FGF 21 dodatnio koreluje z parametrami gospodarki węglowodanowej, reprezentowanymi przez wskaźnik insulinooporności HOMA oraz beztłuszczową masę ciała.

Wnioski mają potencjalnie kliniczne znaczenie i mogą wytyczać kierunki dalszych badań i są ważnym osobistym dorobkiem naukowym Pani dr M. Marchelek-Myśliwiec

Poza wyżej wymienionym cyklem prac, który jest podstawą do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego, dorobek naukowy habilitantki stanowią prace oryginalne, poglądowe, opisy przypadków. Tematyka prac badawczych dotyczy : chorób genetycznych będących przyczyną przewlekłej choroby nerek, klinicznych problemów związanych z leczeniem nerkozastępczym, klinicznej nefrologii, transplantologii i interny. Dowodzą one wszechstronności habilitantki, ciekawości klinicznej, kreatywności i umiejętności pracy naukowej w tym współpracy w zespole oraz kreatywności.

Analza bibliometryczna publikacji M. Marchelek-Myśliwiec wskazuje na udział w 18 pracach oryginalnych impaktowanych suma pkt IF 30,827 (wartości od 0,790 do 2,882 i tylko jedna praca z pkt MNiSW za 100 pkt w Pol. Arch. Med. Wewn.) i 670 MNiSW, opisy przypadków 8 prac, w tym dwie w czasopismach impaktowanych (suma IF 3,364), 5 prac przeglądowych w czasopismach z IF (IF-13,705) i 11 prac przeglądowych bez IF oraz 3 rozdziały w książkach. Łączna ilość pkt. poza dziełem IF 47,896, MNiSW 1227, ma udział w 4 streszczeniach ze zjazdów międzynarodowych i 28 krajowych . H-INDEKS 4, cytowań , bez autocytowań 56 (Web of Science).

Zgłasza 1 miesięczny staż naukowy z 2005r z Kliniki Nefrologii z Monachium.

Podaje kilka przykładów współpracy naukowej w ramach publikowanych prac (Zakłady Biochemii, mikrobiologii i Immunologii oraz Fizjologii i Histologii macierzystej uczelni).

W 2010 roku została współwykonawcą grantu NCN nr 402564040 pt. Kości a następstwa metaboliczne przewlekłej choroby nerek: ocena związku metabolizmu tkanki kostnej z występowaniem wtórnej nadczynności przytarczyc i zespołu MIA.

Brak innych informacji o udziałach w innych projektach badawczych.

Powstała z grantu publikacja, pt. Insulin resistance and brain-derived neurotrophic factor levels in chronic kidney disease. Celem pracy było zbadanie stężeń BDNF u chorych z przewlekłą chorobą nerek w stadium III-IV, leczonych zachowawczo. Na podstawie wyników badań stwierdzono, że płęć żeńska i rozpoznanie nadciśnienia tętniczego były związane z niższym stężeniem BDNF u chorych z przewlekłą chorobą nerek bez cukrzycy w wywiadzie. Nie udowodniono korelacji między stężeniem BDNF a eGFR, HOMA-IR i HOMA-beta. Inna praca z Grantu dotyczyła zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej i metabolizmu kości pt. The association of the Klotho polymorphism rs9536314 with parameters of calcium-phosphate metabolism in patients on longterm hemodialysis. Celem było zbadanie związku polimorfizmu genu Klotho rs9536314 ze stężeniem FGF23 w osoczu. Badaniu poddano 114 chorych hemodializowanych, jego wyniki nie potwierdziły związku polimorfizmu badanego genu ze stężeniem wapnia, fosforu, parathormonu i FGF23 w osoczu.

Pani dr M. Marchelek-Myśliwiec wyróżnia wśród swoich prac spoza dzieła 4 publikacje, w których jest współautorem, 2. najwyżej punktowane (po ponad 4pkt IF) to prace eksperckie i przeglądowe.

Wg habilitantki prowadzi badania w grupie pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i koncentruje się na badaniach dotyczących wysiłku fizycznego i dietetyką (posiada specjalizację z medycyny sportowej).

Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę:

-realizuje róże form zajęć kliniczno-dydaktycznych – wykłady, seminaria, ćwiczenia kliniczne w Klinice Nefrologii, Transplantologii Chorób Wewnętrznych.

-prowadzi zajęcia ze studentami III roku z przedmiotu: propedeutyka chorób wewnętrznych oraz zajęcia z przedmiotów: transplantologia oraz nefrologia dla V roku kierunku lekarskiego.

Prowadzi także seminarium z przedmiotu fakultatywnego – Medycyna sportowa dla kierunku lekarskiego.

Jest opiekunem Koła Nefrologicznego Studentów PUM.

Była kierownikiem 3. specjalizacji oraz promotorem pomocniczym dwóch zakończonych przewodów doktorskich i jednego w trakcie.

Otrzymała 6 Nagród Rektora PUM w tym dydaktyczną.

Dorobek naukowy oraz dydaktyczny i organizacyjny dr n. med. Małgorzaty Marchelek- Mysliwiec jest duży, znacznie przekraczający typowe wymagania do uzyskania tytułu doktora habilitowanego nauk medycznych. Wyniki jej prac mają potencjalnie praktyczne znaczenie klinicznie i nowatorski charakter. Wskazują kierunki dalszych badań. Indywidualny dorobek autorski habilitantki nie budzi wątpliwości. Działalność naukowa habilitantki jest wielokierunkowa.

Działając zgodnie z Ustawą z dnia 20 lipca 2018 – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce-wnioskuję do Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Medyczne Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie o podjęcie Uchwały o nadaniu Pani dr n. med. Małgorzacie Marchelek – Mysliwiec stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych.

Profesor Stanisław Niemczyk

Prof. dr hab. n. med. Stanisław Niemczyk
SPECJALISTA CHOROBY WĘWNETPZNYCH
ENDOKRYNOLOG, NEFROLOG, GERIATRA
TRANSPLANTOLOG KLINICZNY
TEL. 501 34 30 33
5193350