



KLINIKA CHOROÓB WEWNĘTRZNYCH I CHOROÓB METABOLICZNYCH  
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku  
15-276 Białystok, ul. Marii Skłodowskiej- Curie 24a  
Tel. 85 831 7761  
Fax: 85 831 77 68  
e-mail: [klinmet@umb.edu.pl](mailto:klinmet@umb.edu.pl)

**Kierownik Kliniki Prof. dr hab. Irina Kowalska**

Białystok, 19.04.2023 r.

### **Recenzja**

**rozprawy doktorskiej Katarzyny Mac-Marcjanek**

**pt. „Zróżnicowanie profili ekspresji genu *SIRT1* oraz genów powiązanych z genem *SIRT1* w cukrzycy ciążowej (GDM)”**

Zgodnie z Zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) na rok 2023, hiperglikemia po raz pierwszy rozpoznana w trakcie ciąży powinna być klasyfikowana jako cukrzyca w ciąży, gdy spełnione są kryteria rozpoznania cukrzycy w populacji ogólnej lub cukrzyca ciążowa (GDM – *gestational diabetes mellitus*), kiedy stężenia glukozy w doustnym teście tolerancji glukozy spełniają kryteria zaproponowane przez IADPSG 2010/WHO 2013. Istotnym problemem zdrowotnym jest narastanie częstości występowania GDM w Europie, jak również w populacji polskiej i chociaż brak jest aktualnych danych epidemiologicznych, to częstość występowania GDM w Polsce szacuje się na 3-12%. Wiąże się to przede wszystkim z narastającą epidemią otyłości, która dotyczy również kobiet w wieku rozrodczym. Rozpoznanie GDM zwiększa ryzyko powikłań ciąży i powikłań położniczych dla matki, jak też zwiększa ryzyko makrosomii płodu i rozwoju otyłości oraz cukrzycy u dziecka w wieku późniejszym. Ponadto z danych epidemiologicznych wynika, że rozpoznanie GDM u kobiety w ciąży wiąże się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia cukrzycy typu 2 w późniejszych latach życia. Tak więc zrozumienie mechanizmów prowadzących do rozwoju GDM wydaje się być bardzo ważne, ponieważ może przyczynić się do wprowadzenia wczesnych metod prewencji. Jako główny cel Kandydatka przedstawiła „powiązanie zmian transkryptomicznych wyselekcjonowanych genów z mechanizmami molekularnymi cukrzycy ciążowej, a także powiązanie ekspresji tychże genów z cechami antropometrycznymi oraz parametrami biochemicznymi pacjentek w trzecim trymestrze ciąży”. Doktorantka podjęła się głównie oceny ekspresji genu *SIRT1* i genu dla *IL-6* w ciąży powikłanej GDM i ciąży fizjologicznej. Temat pracy uważam za aktualny i ważny.

Praca doktorska jest przedstawiona w formie trzech powiązanych tematycznie publikacji – dwóch prac oryginalnych i pracy przeglądowej. We wszystkich pracach Kandydatka jest pierwszym autorem. Łączny IF prac wchodzących w skład dysertacji doktorskiej wynosi 5,432. Pracę doktorską rozpoczyna oświadczenie Kandydatki dotyczące dodatkowej publikacji przedstawionej w dysertacji doktorskiej, która nie spełnia Uchwały Senatu Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w sprawie warunków ubiegania się o nadanie stopni naukowych lub tytułu naukowego, a która według Doktorantki stanowiła „punkt wyjścia” do dalszych badań w pracy doktorskiej i dlatego została przedstawiona w rozprawie doktorskiej. W dalszej części znajduje się kolejno wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską, wykaz pozostałych prac wchodzących w skład dorobku naukowego Kandydatki, spis treści, cel i założenia pracy, wstęp, omówienie prac wchodzących w skład dysertacji doktorskiej, podsumowanie, wnioski, streszczenie w języku polskim i angielskim, aneks zawierający oświadczenia pozostałych współautorów prac dotyczący ich udziału w powstawaniu publikacji oraz kopie opublikowanych prac. Dysertacja (bez kopii publikacji) jest opracowaniem liczącym łącznie 59 stron.

W rozdziale opisującym cel i założenia pracy Doktorantka opisuje cel pracy, ale również elementy zastosowanych metod badawczych. Całość tego rozdziału kończy Rycina 1, na której przedstawiony jest schemat badań przeprowadzonych przez Doktorantkę.

W rozdziale zatytułowanym jako Wstęp opisana jest epidemiologia GDM, jeden akapit poświęcony jest patogenezie GDM, a następnie Doktorantka opisuje rolę białek kodowanych przez geny objęte badaniami w pracy doktorskiej – sirtuinę 1 (SIRT1), receptor PPAR $\gamma$ , interleukinę 6 (IL-6). Opisując działanie SIRT1, Kandydatka wykorzystała ryciny z pracy poglądowej włączonej w skład dysertacji doktorskiej.

W kolejnej części Doktorantka przedstawia krótko wyniki prac włączonych do dysertacji doktorskiej. Pierwsza praca to praca poglądowa dotycząca SIRT 1 i znaczenia tego białka w zespole metabolicznym (**„SIRT1 and metabolic syndrome”, Przegląd Menopauzalny, 2011**). Poruszony jest również temat potencjalnych możliwości wykorzystania SIRT1 w leczeniu cukrzycy typu 2. Uwaga krytyczna dotycząca tej publikacji wiąże się z faktem, że dane w niej zamieszczone pochodzą sprzed ponad 10 lat i Kandydatka powinna krytycznie odnieść się do tego faktu.

Druga praca włączona do dysertacji doktorskiej to praca oryginalna **„Expression profile of diabetes-related genes associated with leukocyte Sirtuin 1 overexpression in gestational diabetes”** opublikowana w **International Journal of Molecular Sciences** w roku 2018. Do badań Kandydatka zakwalifikowała 122 pacjentki z GDM i 41 pacjentek z prawidłową tolerancją glukozy (NGT – normal glucose tolerance). U wszystkich badanych kobiet dokonano oceny ekspresji SIRT1 na poziomie mRNA w leukocytach krwi obwodowej, pobranej pomiędzy 24-28 tygodniem ciąży. U wszystkich badanych dokonano pomiarów antropometrycznych, wykonano OGTT, oznaczono

podstawowe parametry biochemiczne. Kandydatka wykazała zwiększoną ekspresję *SIRT1* u części pacjentek z GDM (n=30) w porównaniu do grupy kobiet w ciąży z NGT. W następnym etapie Doktorantka, z wykorzystaniem mikromacierzy DNA dedykowanej cukrzycy, zbadała zmianę ekspresji genów powiązanych z cukrzycą w grupie 16 pacjentek (GDM=9 z nadekspresją genu *SIRT1*, NGT=7). Spośród 11 genów o przynajmniej dwukrotnie zmienionej ekspresji w grupie GDM vs. NGT, Doktorantka wybrała 6 genów reprezentatywnych dla 6 różnych typów białek, które następnie przeanalizowała za pomocą metody RT-qPCR. Wykazała, że w grupie z nadekspresją *SIRT1* istotnie statystycznie różnią się 4 geny, w tym gen *IL-6* oraz liazę ATP-cytrynianowej (*ACLY*). Warty zaznaczenia jest fakt, że gen *IL-6* miał podwyższony poziom ekspresji również w grupie GDM bez nadekspresji genu *SIRT1*. Natomiast ekspresja genu *ACLY* różniła się pomiędzy grupami kobiet GDM w zależności od ekspresji genu *SIRT1* i była istotnie niższa u kobiet z GDM z nadekspresją *SIRT1*.

Kolejna praca oryginalna wchodząca w skład pracy doktorskiej to praca pt. „*Comparison of leukocyte IL6 expression in patients with gestational diabetes mellitus (GDM) diagnosed by the Polish Diabetes Association (PDA) 2011 and 2014 criteria*” opublikowana w **Endokrynologii Polskiej** w 2017 roku. Doktorantka podjęła się oceny ekspresji genu *IL-6* u kobiet z GDM w porównaniu do grupy kontrolnej i dodatkowo oceniła, jak zmiana kryteriów rozpoznania GDM według rekomendacji PTD 2011 vs. 2014 wpłynęła na uzyskane wyniki. Co ciekawe, już sama zmiana kryteriów diagnostycznych spowodowała różną liczebność grup badanych. I tak - wg kryteriów PTD 2011 - 113 pacjentek miało rozpoznaną GDM, a 32 – NGT, wg kryteriów PTD 2014 – 104 – GDM vs. 41-NGT. Wiązało się to również z różnymi wynikami dotyczącymi zarówno parametrów biochemicznych, jak też ekspresji genu *IL-6*, która różniła się istotnie statystycznie przy zastosowaniu kryteriów PTD 2011, natomiast nie różniła się pomiędzy grupami GDM vs. NGT przy użyciu kryteriów 2014. Jak słusznie wskazuje Doktorantka, uzyskane wyniki są również dowodem na to, jak ważne są przy porównywaniu wyników zastosowane kryteria diagnostyczne i charakterystyka grupy badanej.

W Podsumowaniu Kandydatka omawia wyniki uzyskane w pracach oryginalnych, poświęcając najwięcej uwagi pracy dotyczącej ekspresji genu *SIRT1*. Uwzględnia tu fakt, że uzyskane przez nią wyniki są odmienne od dotychczas opublikowanych w aspekcie cukrzycy typu 2 i zespołu metabolicznego. Doktorantka krytycznie potrafiła przedyskutować tę część wyników, co świadczy o dobrym przygotowaniu do pracy naukowej.

Pracę kończą wnioski podzielone na „wnioski ogólne” i „wnioski szczegółowe”. Nie zgadzam się z wnioskiem ogólnym nr 2, ponieważ stanowi raczej opis metody badania, a nie wniosek.

Podsumowując, przedstawiona do recenzji praca doktorska dotyczy ważnego tematu badawczego. Doktorantka zastosowała właściwe metody i narzędzia badawcze, a wyniki prac oryginalnych opublikowała w czasopiśmie naukowym o zasięgu międzynarodowym.

### Uwagi

1. Główna uwaga dotyczy przedstawienia w dysertacji doktorskiej pracy, która - zgodnie z oświadczeniem Kandydatki - nie spełnia Uchwały Senatu Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w sprawie warunków ubiegania się o nadanie stopni naukowych lub tytułu naukowego. Zdaniem recenzenta ta część pracy doktorskiej nie powinna podlegać recenzji.
2. Kolejna uwaga wiąże się z włączeniem do dysertacji doktorskiej pracy przeglądowej sprzed 12 lat. Jeśli włączenie tej pracy było niezbędne, to Doktorantka powinna krytycznie przedyskutować dane zawarte w tej publikacji z danymi z ostatnich lat.
3. Wydaje się, że pierwsza część dysertacji doktorskiej powinna mieć inną kolejność – pracę powinien rozpoczynać wstęp, następnie powinien być przedstawiony cel pracy, a w kolejnym rozdziale - metodyka badań.

#### 4. Uwagi redakcyjne

Str.8

Jest: „doustnych środków hypoglikemizujących” – proponuję: „doustnych leków przeciwhiperlikemicznych”.

Jest: „pacjentki wprowadzone do badań” – proponuję: „pacjentki zakwalifikowane do badań”.

Str.11

Jest: „epidemia otyłości i jej komplikacje” – proponuję: „epidemia otyłości i jej powikłania”.

Str.14 i 15

Ryciny – ryciny powinny być opisane w języku polskim.

Str.30

W opisie pracy włączonej do dysertacji doktorskiej nieprawidłowo jest podane czasopismo – praca została opublikowana w Endokrynologii Polskiej w 2017 roku, a nie w Archives of Medical Sciences w 2015 roku.

Powyższe uwagi nie wpływają na ogólną ocenę pracy doktorskiej. Wyniki uzyskane w pracach oryginalnych są bardzo interesujące i stanowią oryginalne rozwiązanie problemu naukowego.

## **Wniosek końcowy**

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska **mgr Katarzyny Mac-Marcjanek** jest spójnym tematycznie opracowaniem dotyczącym patogenezy GDM. W opinii recenzenta spełnia wszystkie warunki określone dla prac doktorskich w *Ustawie o stopniach i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki*. W związku z tym, przedkładam wniosek do **Rady Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi** o dopuszczenie **mgr Katarzyny Mac-Marcjanek** do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

*I. Kowalska*

Prof. dr hab. Irina Kowalska