



RPU/7023/2023
Data: 2023-08-25
UMB

Recenzja

rozprawy doktorskiej mgr Agnieszki Bielskiej, zatytułowanej:

“Analiza profilu mikroRNA i identyfikacja potencjalnych biomarkerów diagnostycznych w surowicy u pacjentów ze stabilną chorobą niedokrwienną serca jako powikłanie cukrzycy typu 2”

Liczba chorych na cukrzycę w Polsce i na świecie od wielu lat systematycznie wzrasta. Jest ona obecnie jedną z najczęstszych chorób na świecie. Choruje na nią już ponad pół miliarda ludzi, a w ciągu najbliższych kilkudziesięciu lat liczba populacja ta przekroczy liczbę jednemu miliarda (1,31 miliarda w roku 2050 wg prognozy GBD 2021 Diabetes Collaboration, Lancet; June 22 2023). Z tego powodu, ale także z powodu ciężkości cukrzycy, a zwłaszcza jej powikłań, WHO ogłosiła tę chorobę pierwszą niezakaźną pandemią.

Powikłania cukrzycy pojawiają się u większości chorych wraz z czasem jej trwania. Są one powodem olbrzymich kosztów obciążających systemy opieki zdrowotnej na całym świecie. Są także przyczyną obniżenia jakości życia, inwalidyzacji chorych i zgonów. Walka z cukrzycą rozumiana jest dzisiaj nie jako walka o obniżenie glikemii, ale przede wszystkim jako zapobieganie rozwojowi oraz progresji powikłań.

Najbardziej chyba obciążającym powikłaniem cukrzycy są choroby serca, zarówno choroba wieńcowa, jak i niewydolność tego narządu. Dlatego też szczególnie ważne jest ich wczesne rozpoznanie i leczenie, mające na celu zapobieganie poważniejszym konsekwencjom zdrowotnym pojawiającym się wraz z ich progresją. Doktorantka w swojej pracy zajęła się przede wszystkim problemem wczesnej diagnostyki choroby niedokrwiennej serca w cukrzycy. Obecnie choroba niedokrwienna serca rozpoznawana jest zwykle w momencie pojawienia się objawów, co jest rozpoznaniem jak na obecne standardy późnym. Mimo braku wytycznych, jak w razie wczesnego rozpoznania na etapie subklinicznym należy postępować, zagadnienie podjęte przez doktorantkę wydaje się zatem być bardzo ważne klinicznie.

Prezentowana rozprawa składa się z części opisowej, ustrukturyzowanej w typowy układ pracy doktorskiej (podzielonej na Wstęp, Cele pracy, Materiał i metody, Wyniki,

Dyskusja, Wnioski, Streszczenia w językach polskim i angielskim, oraz Piśmiennictwo) oraz z załączonych dwóch publikacji:

Pracy oryginalnej pt: Serum miRNA Profile in Diabetic Patients With Ischemic Heart Disease as a Promising Non-Invasive Biomarker (Bielska A, Niemira M, Bauer W, Sidorkiewicz I, Szalkowska A, Skwarska A, Raczkowska J, Ostrowski D, Gugala K, Dobrzycki S, Krętowski A. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 May 18;13:888948. doi: 10.3389/fendo.2022.888948. eCollection 2022)

oraz pracy poglądowej pt: Recent Highlights of Research on miRNAs as Early Potential Biomarkers for Cardiovascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. (Bielska A, Niemira M, Krętowski A. *Int J Mol Sci*. 2021 Mar 19;22(6):3153. doi: 10.3390/ijms22063153)

Prace te mają IF odpowiednio 6,055 i 6,208.

Praca oryginalna, na której w dużej mierze opiera się tekst polski rozprawy, miała na celu identyfikację profilu ekspresji mikroRNA, który byłby charakterystyczny dla chorych z cukrzycą i chorobą wieńcową, oraz określenie jego przydatności diagnostycznej.

Dodatkowym celem było określenie funkcji biologicznej znalezionych miRNA poprzez identyfikację potencjalnie regulowanych przez nie genów docelowych.

Aby te cele osiągnąć, z grupy 600 pacjentów, u których wykonano koronarografię, wyodrębniono na podstawie określonych kryteriów włączenia i wyłączenia, łącznie 69 chorych, których podzielono na 4 grupy: z cukrzycą; z lub bez choroby niedokrwiennej serca, oraz bez cukrzycy; z lub bez choroby niedokrwiennej serca. U wszystkich chorych wykonano profilowanie ekspresji miRNA, określając poziom krążących miRNA i znajdując 6 miRNA charakterystycznych dla chorych z cukrzycą i chorobą niedokrwinną serca. Określono również potencjalne geny docelowe tych miRNA oraz korelowano ich poziomy z danymi klinicznymi. Na podstawie uzyskanych wyników wyciągnięto wnioski, w których wymieniono wyżej wspomniane sześć miRNA, z czego dwa (miR-615-3p i miR-3147) miały najwyższą ekspresję i użyte razem w modelu regresji logistycznej różnicowały chorych z chorobą niedokrwinną lepiej niż każde miRNA osobno, a także stwierdzono, że wytypowane miRNA i regulowane przez nie geny uczestniczą w ścieżkach i procesach prowadzących do dysfunkcji układu krążenia i do patologii naczyniowej, której wynikiem jest choroba niedokrwienność.

Praca została dopuszczona przez Komisję Bioetyczną Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

Druga praca jest pracą poglądową, według tytułu omawiającą potencjalną rolę mikroRNA jako markerów sercowo-naczyniowych powikłań cukrzycy typu 2. Praca jest obszerna i na 23 stronach omawia nie tylko powikłania sercowo-naczyniowe, ale również rolę miRNA w nefropatii i neuropatii cukrzycowej. Przytacza najnowsze prace dotyczące tego tematu, pokazując potencjalne cząsteczki miRNA, które mogą być dalej walidowane i być może mogące być w przyszłości używane w rutynowej diagnostyce powikłań cukrzycy typu 2.

Wszyscy współautorzy obu prac wyrazili zgodę na ich wykorzystanie przez Doktorantkę w pracy doktorskiej i określili jej udział w ich powstawaniu na przekraczający 50%.

Recenzentowi trudno było w opublikowanych pracach znaleźć większe błędy lub niekonsekwencje. Byłoby to zresztą dziwne, biorąc pod uwagę wysoki IF tych publikacji, które musiały już przejść recenzje przedpublikacyjne. Jedynym niedopatrzaniem jest, jak mi się wydaje, niezamieszczenie graficznego przedstawienia analizy ROC dla czułości i swoistości cząsteczek miR-615-3p i miR-3147 łącznie. Ten parametr najlepiej przecież wg wyników pracy i wniosków różnicuje chorych z cukrzycą i chorobą niedokrwienną i warto byłoby właśnie ten parametr pokazać. Szkoda także, że czułość i swoistość nie została nigdzie podana jako liczby odsetkowe, co jest najczęstszą formą pokazywania tych parametrów.

Recenzent chciałby także zasugerować prospektywną walidację ww. parametru u osób, u których nie wykonano jeszcze koronarografii, a dopiero jest ona planowana. Ciekawe byłoby także jego zwalidowanie u chorych z cukrzycową chorobą innych łożysk naczyniowych – naczyń mózgowych, naczyń kończyn dolnych.

Niezależnie od tych drobnych uwag, opinia recenzenta o pracy jest bardzo dobra. Temat wczesnego wykrywania subklinicznych jeszcze powikłań cukrzycy, czy nawet tylko zwiększonej predyspozycji do nich jest bardzo ciekawy. Metodyka użyta w pracy jest bardzo dobra, podobnie jak wybór mikroRNA jako nowoczesnych biomarkerów. Rozprawa stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, wykazuje ogólną wiedzę teoretyczną doktorantki i potwierdza umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

W oparciu o powyższą ocenę uważam, że oceniana przeze mnie praca spełnia wymogi określone w artykule 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce (Dz.U. z 2023 r, poz. 742 ze zmianami). Niniejszym przedstawiam zatem Wysokiemu Senatowi Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku wniosek o dopuszczenie mgr Agnieszki Bielskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego oraz o wyróżnienie pracy.


Prof. dr hab. n. med. Edward Franek

Warszawa, 06.07.2023