



Prof. dr hab. n. med. Elżbieta Bandurska – Stankiewicz
Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych
Collegium Medicum Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego

**RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ
LEK. GLADYS EMMANUELLA PUTRI WOJCIECHOWSKA
PREDICTING TYPE 2 DIABETES REMISSION AFTER SLEEVE GASTRECTOMY
USING CLINICAL DATA, CIRCULATING MICRORNA,
AND MACHINE LEARNING APPROACH**

Chirurgia bariatryczna jest skutecznym sposobem leczenia nadmiernej masy ciała u pacjentów z otyłością olbrzymią i leczenia chorób współistniejących z nią związanych, w tym cukrzycy typu 2 (T2D). Rękawowa resekcja żołądka (SG) jest najczęstszą metodą wśród zabiegów chirurgii bariatrycznej na całym świecie, w tym w Polsce. SG jest mniej skomplikowana, bezpieczniejsza i zapewnia porównywalne wskaźniki utraty masy ciała, w porównaniu z innymi procedurami. Jednak nie wszyscy pacjenci chorujący na T2D, poddawani zabiegowi doświadczają remisji po operacji. Dlatego też prawidłowa selekcja pacjentów, którzy najbardziej skorzystają na zabiegu, jest tak istotna w praktyce klinicznej. Większość modeli predykcyjnych została zbudowana głównie dla procedur innych niż SG i wykorzystywała głównie zmienne kliniczne. Rośnie zainteresowanie wykorzystaniem cząsteczek mikroRNA (miRNA) jako biomarkerów. Badania wykazały zróżnicowane zmiany profilu miRNA po operacji bariatrycznej oraz związku między miRNA, a utratą masy ciała po operacji. Jednak jak dotąd nie ma badań dotyczących wartości predykcyjnej stężenia miRNA dla remisji T2D po operacji bariatrycznej.

W świetle tych wstępnych rozważań, należy podkreślić celowość wybranego tematu przedstawionej do oceny pracy na stopień doktora nauk medycznych przez lek. Gladys Emmanuelli Putri Wojciechowskiej prowadzonej pod kierunkiem prof. dr hab. n. med. Adama Jacka Krętowskiego. Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska, której celem jest opracowanie modeli predykcyjnych z wykorzystaniem wyjściowych danych klinicznych i profilu ekspresji miRNA w celu przewidywania remisji cukrzycy typu 2 po operacji, jest cyklem dwóch prac spójnych tematycznie i czasowo opublikowanych w latach 2019 – 2022 na łamach międzynarodowych czasopism naukowych:

1. Praca poglądowa

Langi G, Szczerbinski L, Kretowski A. Meta-Analysis of Differential miRNA Expression after Bariatric Surgery. Journal of Clinical Medicine. 2019;8(8):1220.

doi:10.3390/jcm8081220

IF = 4.242; MNiSW = 140

2. Praca oryginalna

Wojciechowska G, Szczerbinski L, Kretowski M, Niemira M, Hady HR, Kretowski A. Exploring microRNAs as predictive biomarkers for type 2 diabetes mellitus remission after sleeve gastrectomy: A pilot study. Obesity. 2022;30(2):435-446.

doi:10.1002/oby.23342

IF = 5.002; MNiSW = 100

Łączny IF tych publikacji wynosi 9,244 a punktacja MNiSW 240.

W pierwszej chronologicznie ułożonej pracy poglądowej "Meta-Analysis of Differential miRNA Expression after Bariatric Surgery" doktorantka na podstawie aktualnego piśmiennictwa dokonała analizy 17 badań na modelach zwierzęcych i badaniach na ludziach z czterech baz danych (Ovid, Scopus, Web of Science i PubMed). Na podstawie tych badań zidentyfikowano 14 miRNA, które miały ten sam kierunek modulacji ekspresji po zabiegu chirurgicznym w co najmniej dwóch badaniach (obniżone: hsa-miR-93-5p, hsa-miR-106b-5p, hsa-let-7b-5p, hsa-let-7i-5p, hsa-miR-16-5p, hsa-miR-19b-3p, hsa-miR-92a-3p, hsa-miR-222-3p, hsa-miR-142-3p, hsa-miR-140-5p, hsa-miR-155-5p, rno-miR-320-3p; podwyższone: hsa-miR-7-5p, hsa-miR-320c). Analizę szlaków dla tych miRNA przeprowadzono przy użyciu zasobów baz danych ((DIANA-TarBase i KEGG), a ich przewidywane geny docelowe omówiono w odniesieniu do otyłości i jej chorób współistniejących. Na podstawie przeprowadzonych analiz autorka sformułowała wnioski dotyczące zidentyfikowanych 14 miRNA o konsekwentnie zmienionej ekspresji po operacji bariatrycznej, niezależnie od rodzaju próbki, typu operacji i czasu obserwacji po operacji. Do tych ustaleń należy jednak podchodzić ostrożnie. Cząsteczki miRNA zostały zidentyfikowane w 13 badaniach o wysoce zmiennym projekcie badania i małych rozmiarach próbek. Zgodność w zakresie metod profilowania miRNA ma kluczowe znaczenie dla lepszego badania porównawczego badań profilowania. Do tego czasu lepszą analizą byłoby porównanie wyników badań z podobnymi strategiami. Przyszłe badania powinny również mieć na celu profilowanie większej liczby uczestników i nieukierunkowane profilowanie próbek SAT. Ponadto potrzebne są dalsze badania profilujące w różnych populacjach i na mężczyznach, aby zbadać możliwość uogólnienia modulacji miRNA po operacji. Niezbędne są również badania dotyczące pacjentów z

SC, ponieważ ten rodzaj operacji staje się najczęściej stosowaną techniką w wielu krajach. Wreszcie, potrzebne są badania funkcjonalne, aby zrozumieć rolę tych miRNA w promowaniu utraty masy ciała i remisji chorób współistniejących związanych z otyłością po operacji bariatrycznej. Może to prowadzić do nowych celów w niechirurgicznym leczeniu otyłości i jej chorób współistniejących oraz dostarczyć nowych biomarkerów do przewidywania wyników chirurgii bariatrycznej.

Praca oryginalna „Exploring microRNAs as predictive biomarkers for type 2 diabetes mellitus remission after sleeve gastrectomy: A pilot study” włączona do cyklu publikacji przez doktorantkę ma charakter badawczy. W badaniu wykorzystano dane kliniczne i próbki surowicy pobranej na czczo od 46 pacjentów chorujących na T2D. Wykonano profilowanie cząsteczek miRNA w surowicy z wykorzystaniem panelu “Serum/Plasma miRCURY LNA miRNA Focus PCR Panel” (QIAGEN), dwóch pacjentów wykluczono z powodu hemolizy próbki. Status remisji określano 12 miesięcy po zabiegu SG. Sześciu pacjentów z niejasnym stanem remisji zostało wykluczonych z oceny skuteczności modelu. Budowa modelu została wykonana z pozostałymi 38 pacjentami. Doboru zmiennych dokonano przy użyciu różnych podejść, w tym metody LASSO, (ang. Least Absolute Shrinkage and Selection Operator). Modele prognostyczne zostały porównane, a następnie ocenione w grupie walidacyjnej. Łącznie 26 z 38 pacjentów osiągnęło remisję T2D po 12 miesiącach od zabiegu SG. Model predykcyjny zawierający tylko zmienne kliniczne błędnie sklasyfikował dwóch pacjentów, którzy zostali prawidłowo sklasyfikowani przy użyciu modelu zawierającego miRNA. Dwa modele zawierające tylko miRNA osiągnęły dokładność równą jeden, ale wypadły słabo w zestawie walidacyjnym. Najlepszym modelem miRNA był model mieszany (dokładność: 0,974) zawierający cztery cząsteczki miRNA (hsa-miR-32-5p, hsa-miR-382-5p, hsa-miR-1-3p i hsa-miR-21-5p) oraz cztery zmienne kliniczne (leki stosowane w leczeniu T2D, płeć, wiek i stężenie glukozy we krwi na czczo). Doktorantka w oparciu o przeprowadzone badania zidentyfikowała cztery cząsteczki miRNA (hsa-miR-32-5p, hsa-miR-382-5p, hsa-miR-1-3p i hsa-miR-21-5p) biorące udział w szlakach związanych z otyłością i insulinoopornością, które mogą uzupełniać modele kliniczne w przewidywaniu remisji T2D po SG. Jednak potrzebne są dalsze badania na znacznie większych grupach, aby potwierdzić przydatność tych miRNA w surowicy jako predykcyjnych biomarkerów. Te cztery cząsteczki miRNA w surowicy można również dokładniej zbadać, aby zrozumieć molekularne podtypy T2D, które odróżnią pacjentów z remisją i bez remisji.

Na podstawie włączonych do rozprawy publikacji lek. Gladys Emmanuella Putri Wojciechowska sformułowała następujące cztery wnioski:

1. Zidentyfikowano 4 miRNA w surowicy (hsa-miR-32-5p, hsa-miR-382-5p, hsa-miR-1-3p i hsa-miR-21-5p), które mogą przewidywać remisję T2D po 12 miesiącach od SG .
2. Cząsteczki miRNA są zaangażowane w szlaki związane z otyłością i insulinoopornością.

3. Badania biomarkerów mogłyby skoncentrować się na miRNA i zweryfikować je w większych kohortach, aby ocenić ich wartość prognostyczną.
4. Cząsteczki miRNA należy dalej badać, aby zrozumieć podtypy molekularne pacjentów z T2D z otyłością.

Odnosząc się do wniosków końcowych należy podkreślić, że doktorantka do sformułowanych przez siebie wniosków odnosi się dość krytycznie, podkreślając że uzyskane przez nią wyniki badań jedynie sugerują, że zidentyfikowane cztery cząsteczki miRNA w surowicy mogą być biomarkerami predykcyjnymi dla remisji T2D po zabiegu SG. W celu potwierdzenia ich potencjału diagnostycznego do zastosowania w praktyce klinicznej potrzebne są dalsze badania walidacyjne.

Recenzent pracy doktorskiej pragnie podkreślić, że jej zadaniem nie jest recenzowanie dwóch powyższych prac włączonych do rozprawy doktorskiej, ponieważ były już one oceniane przez międzynarodowych recenzentów czasopism naukowych o łącznym IF 9.244.

Ogółem osiągnięcia naukowe doktorantki to 7 prac oryginalnych i poglądowych w których jest głównym autorem lub współautorem o łącznym IF 62,889 i punktacji MNiSW 680 oraz 6 prezentacji na konferencjach naukowych.

Reasumując przedstawiona do oceny rozprawa doktorska lek. Gladys Emmanuelli Putri Wojciechowskiej spełnia wszystkie wymagania ustawowe stawiane pracy doktorskiej i wnoszę do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie lek. Gladys Emmanuella Putri Wojciechowska do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z poważaniem

Prof. dr hab. n. med. Elżbieta Bandurska – Stankiewicz

KIEROWNIK
Kliniki Endokrynologii, Diabetologii
i Chorób Wewnętrznych

prof. dr hab. n. med. Elżbieta Bandurska-Stankiewicz