

Warszawski Uniwersytet Medyczny
I Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii
Uniwersyteckie Centrum Zdrowia Kobiety i Noworodka
ul. Starynkiewicza 1/3

Warszawa, 28.07.2022

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Ilony Juchnickiej, pt.

„Ocena przydatności miRNA i sfingolipidów w surowicy, jako biomarkerów we wczesnej diagnostyce cukrzycy ciążowej”, wykonanej pod kierunkiem Pana **dr hab. Mariusza Kuźmickiego (promotor)**.

Cukrzyca ciążowa (gestational diabetes mellitus-GDM) to zaburzenie metaboliczne polegające na nietolerancji węglowodanów rozpoznane po raz pierwszy w czasie ciąży. Mimo wieloletnich badań eksperymentalnych patogenezą GDM pozostaje niejasna. Główną rolę w rozwoju GDM przypisuje się zaburzeniom wydzielania insuliny i uszkodzonym komórkom β trzustki. W czasie ciąży narastająca insulinooporność jest zjawiskiem fizjologicznym wywołanym przyrostem tkanki tłuszczowej i podwyższonym poziomem hormonów, tj. progesteron, estrogen, prolaktyna i laktogen łożyskowy. Zwykle dochodzi do wzrostu wydzielania insuliny przez komórki β trzustki w celu utrzymania prawidłowej tolerancji glukozy. Jednak w GDM obserwuje się niewystarczającą kompensację dla narastającej insulinooporności.

Obecnie obserwujemy wzrost częstości występowania GDM, szczególnie w krajach wysokorozwiniętych. Nieprawidłowa tolerancja glukozy predysponuje do wielu powikłań okołoporodowych a także zwiększa ryzyko wystąpienia cukrzycy typu drugiego u kobiet z GDM oraz ryzyko zaburzeń metabolicznych u dzieci urodzonych z ciąż powikłanych cukrzycą. Stąd też niezwykle ważne wydaje się poszukiwanie klinicznie użytecznych biomarkerów GDM, które pozwoliłyby na wczesne wdrożenie profilaktyki, tj. odpowiednia dieta oraz częstsza, ostrożniejsza kontrola glikemii. Dlatego w opinii recenzenta wybór tematu dysertacji jest w pełni uzasadniony w aspekcie zarówno klinicznym jaki i naukowym.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska mgr Ilony Juchnickiej, opracowana pod kierunkiem Promotora dr hab. n. med. Mariusza Kuźmickiego, ma formę spójnego tematycznie

cyklu czterech prac naukowych opublikowanych w recenzowanych czasopismach medycznych:

Juchnicka I, Kuźmicki M. Influence of miRNAs in gestational diabetes mellitus development. *Ginekol Pol.* 2021;92(8):579-582. doi. 10.5603/GP.a2021.0121.

Juchnicka I, Kuźmicki M, Szamatowicz J. Ceramides and Sphingosino-1-Phosphate in Obesity. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 May 13;12:635995. doi:10.3389/fendo.2021.635995.

Juchnicka I, Kuźmicki M, Niemira M, Bielska A, Sidorkiewicz I, Zbucka-Krętowska M, Krętowski AJ and Szamatowicz J (2022) miRNAs as Predictive Factors in Early Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus. *Front Endocrinol.* 13:839344. doi: 10.3389/fendo.2022.839344.

Juchnicka I, Kuźmicki M, Zabielski P, Krętowski A, Błachnio-Zabielska A, Szamatowicz J. Serum C18:1-Cer as a Potential Biomarker for Early Detection of Gestational Diabetel. *J Clin Med.* 2022 Jan 13;11(2):384. doi: 10.3390/jcm11020384.

Doktorantka jest pierwszą autorką we wszystkich artykułach wchodzących w skład rozprawy a ich łączny IF wynosi 16,584, natomiast MNiSW wynosi 380. Ponadto dorobek naukowy Doktorantki obejmuje jeszcze jedną pracę, której jest współautorką (IF: 4,242; MNiSW: 140) oraz jedno streszczenie zjazdowe. Na podstawie zamieszczonych w rozprawie oświadczeń współautorów wnosimy, że Doktorantka wiodący udział w tworzeniu tych publikacji.

Rozprawa doktorska została napisana przez mgr Ilonę Juchnicką zgodnie z ogólnie przyjętymi wymogami i liczy łącznie 70 stron. Obejmuje kolejno: spis treści, wykaz publikacji Doktorantki, wprowadzenie, omówienie prac składających się na rozprawę doktorską, kopie publikacji stanowiących rozprawę doktorską, streszczenie w języku polskim, streszczenie w języku angielskim, piśmiennictwo, informacje o charakterze udziału współautorów i kopie oświadczeń współautorów, zgodę komisji bioetycznej. Całość została zredagowana starannie i przejrzyście.

Wprowadzenie stanowi treściwe i zwarte omówienie zagadnienia insulinooporności w cukrzycy ciążowej, powikłań związanych z chorobą oraz aktualnych rekomendacji diagnostycznych. W dalszej części Doktorantka przedstawia zagadnienie miRNA oraz

sfingolipidów. Warto podkreślić, że piśmiennictwo użyte do opracowania wstępu stanowi 50 pozycji, z których 43 są pracami z ostatnich 10 lat.

Cele naukowe pracy zostały precyzyjnie sformułowane. Doktorantka wyodrębniła 3 cele szczegółowe opatrzone krótkim komentarzem.

W podrozdziale zatytułowanym 'Materiał i metody' Autorka opisuje zasady rekrutacji pacjentek do badań z kryteriami wykluczenia. Badanie miało charakter prospektywny, wyselekcjonowanie grup nastąpiło po zakończonej rekrutacji pacjentek do projektu a analizowany materiał stanowiła surowica pobrana przed rozwinięciem cukrzycy ciążowej. Na szczególne podkreślenie zasługuje bogata metodologia. Do badań nad profilem miRNA zastosowano nowoczesną technologię Nanostring natomiast stężenie sfingolipidów zostało oznaczone z wykorzystaniem ultrawysokosprawnej chromatografii cieczowej połączonej ze spektrometrem masowym.

Najistotniejszymi wynikami otrzymanymi przez Doktorantkę jest wyższe stężenie C18:1-Cer oraz zwiększona ekspresja miR-16-5p, miR-142-3p i miR-144-3p w surowicy pacjentek w pierwszym trymestrze ciąży, u których w drugim trymestrze została zdiagnozowana cukrzyca ciążowa porównując do zdrowych kobiet w ciąży. Uzyskane wyniki są nowatorskie i dostarczają cennych informacji na temat zmian zachodzących przed jawną cukrzycą ciążową.

Dyskusja zawarta w pracach oryginalnych prowadzona jest ostrożnie, Autorka wyjaśnia zasadność uzyskanych wyników, zwracając uwagę na konieczność prowadzenia dalszych badań. Ten sposób prowadzenia dyskusji oraz dostrzeżenie ograniczeń prowadzonych badań, takich jak walidacja na małej grupie, świadczy o dużej dojrzałości naukowej Doktorantki.

Na podstawie analizy uzyskanych wyników mgr Ilona Juchnicka sformułowała 5 wniosków, które odpowiadają na postawione wyjściowo cele.

Podsumowując, rozprawa doktorska mgr Ilony Juchnickiej „Ocena przydatności miRNA i sfingolipidów w surowicy, jako biomarkerów we wczesnej diagnostyce cukrzycy ciążowej” nie wykazuje istotnych uchybień merytorycznych. Co więcej, uważam temat rozprawy za ważny a uzyskane wyniki stanowią istotne uzupełnienie dotychczasowej wiedzy w temacie cukrzycy ciążowej.

Podsumowując stwierdzam, że rozprawa doktorska mgr Ilony Juchnickiej, pt. „Ocena przydatności miRNA i sfingolipidów w surowicy, jako biomarkerów we wczesnej diagnostyce

cukrzycy ciężowej”, spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim określone w aktualnie obowiązujących przepisach prawa (art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz.U. z 2022r. Poz. 574). W związku z powyższym mam zaszczyt przedłożyć Wysokiemu Senatowi Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku wniosek o dopuszczenie Panią magister Ilonę Juchnicką do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Podpis recenzenta

Pisk *Łucyńska*