



Gdańsk, 10.02.2023

Recenzja rozprawy doktorskiej Pana Ahsana Hameeda

Ocenę przygotowano w związku z pismem Pani prof. dr hab. Iriny Kowalskiej, Dziekan Wydziału Lekarskiego z dnia 29.12.2022, po wcześniejszej decyzji Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku z dnia 20.12.2022.

Informacje ogólne

Podstawą ubiegania się Pana Ahsana Hameeda o stopień naukowy doktora jest rozprawa na temat "*Application of metabolomics to understand the metabolic response evoked by the intake of high-carbohydrate or low-carbohydrate meal with cinnamon and capsicum by people at risk of type 2 diabetes development*" przygotowana w języku angielskim. Promotorem pracy jest dr hab. Michał Ciborowski, a promotorem pomocniczym jest dr hab. n. med. Edyta Adamska-Patrano z Centrum Badań Klinicznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku.

Podstawą rozprawy doktorskiej jest cykl trzech artykułów – dwóch prac przeglądowych i jednej oryginalnej pracy badawczej. Rozprawa ma typową strukturę, której podstawą są publikacje wchodzące w skład cyklu. Dodatkowo praca podzielona jest na następujące rozdziały: Spis publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej, Publikacje doktoranta, Wstęp, Cele badań, Materiał i metody, Wyniki i dyskusja oraz Wnioski. Na końcu pracy zamieszczono również streszczenie w języku angielskim i polskim, bibliografię, oświadczenia współautorów oraz zgodę Komisji Bioetycznej.

Obie prace przeglądowe zostały opublikowane w 2020 r., a oryginalna praca naukowa została opublikowana w 2022 r.; wszystkie opublikowane artykuły znajdują się na liście JCR. Łączny Impact Factor tych artykułów wynosi 18,1 (420 punktów MNiSW). We wszystkich artykułach zawartych w rozprawie Kandydat jest pierwszym autorem, a jego wkład w poszczególne publikacje waha się od 52% do 65%. Ponadto Pan Ahsan Hameed jest współautorem 3 abstraktów konferencyjnych i 19 artykułów nieuwzględnionych w niniejszej rozprawie - Impact Factor tych artykułów równy jest 64,61 (1166 punktów MNiSW). Według Scopus

(10.02.2023), index Hirscha doktoranta wynosi 10, a artykuły, których jest współautorem, mają 316 cytowań, w tym 35 cytowań dotyczy artykułów zawartych w tej rozprawie.

Ocena pracy doktorskiej

Częstotliwość występowania cukrzycy stale rośnie i obecnie choroba ta jest 7. najczęstszą przyczyną zgonów na świecie. Ponad 95% pacjentów z tą jednostką chorobową ma cukrzycę typu 2 (ang. Type 2 diabetes mellitus, T2DM) (dawniej nazywaną insulinoniezależną), która wynika z nieefektywnego wykorzystania insuliny przez organizm. Niekontrolowana cukrzyca prowadzi do poważnych uszkodzeń wielu układów organizmu, zwłaszcza nerwów i naczyń krwionośnych, i wiąże się z ryzykiem wystąpienia długotrwałych powikłań. Ten typ cukrzycy jest w dużej mierze wynikiem nadmiernej masy ciała i braku aktywności fizycznej.

Czynniki dietetyczne odgrywają kluczową rolę w zapobieganiu przyrostowi masy ciała, a w konsekwencji zapobiegają rozwojowi poważnych powikłań, w tym T2DM i chorób układu krążenia. Obecnie w celu kontroli masy ciała i redukcji masy ciała u pacjentów z nadwagą/otyłością z/ bez T2DM zaleca się stosowanie diety niskokalorycznej (ang. low-calorie diet, LCD), składającej się głównie z tłuszczów z ograniczoną zawartością węglowodanów. Zaobserwowano, że pokarmy pochodzenia roślinnego utrzymują zdrowie i dobre samopoczucie pacjentów, a zawarte w diecie składniki zapobiegają rozwojowi T2DM i/lub zmniejszają powikłania związane z T2DM. Jednym z przykładów takiej „żywności funkcjonalnej” są jagody, które bogate są polifenole zmniejszające ryzyko rozwoju wielu chorób, m.in. cukrzycy, otyłości czy nadciśnienia. Ostatnie doniesienia naukowe wskazują też, że inne rośliny funkcjonalne, a mianowicie cynamon i papryka, są bardzo korzystne dla zachowania zdrowia, ponieważ produkty te wykazują działanie przeciw otyłości i przeciwcukrzycowe.

Jednym z najważniejszych narzędzi do analizy zmian zachodzących w organizmie w odpowiedzi na różne czynniki, w tym składniki pokarmowe, jest analiza metabolomu. Badania metabolomiczne umożliwiają systematyczną analizę związków o małej masie cząsteczkowej w badanym układzie biologicznym i zapewniają wgląd w złożone przemiany metaboliczne u poszczególnych pacjentów. Zaobserwowano, że ludzki metabolom jest podatny na szybkie zmiany w odpowiedzi na posiłek. Dokładna analiza wpływu składników pożywienia na metabolizm człowieka oraz monitorowanie efektów biochemicznych „żywności funkcjonalnej” na poziomie małych cząsteczek może pomóc w zrozumieniu złożonych interakcji zachodzących w organizmie, zwłaszcza u pacjentów z ryzykiem rozwoju T2DM.

W pracy pana Ahsana Hameeda dwie publikacje wchodzące w skład cyklu to artykuły przeglądowe dotyczące aspektów związanych z rozwojem T2DM. W pierwszym artykule przeglądowym opisano zmiany w metabolizmie lipidów i aminokwasów obserwowane u pacjentów we wczesnym stadium T2DM. Praca ta została opublikowana w Journal of Clinical Medicine (IF: 4,9; punkty MNiSW: 140) i posiada 15 cytowań. Autorzy opisali zagadnienia związane z rozwojem T2DM oraz podsumowali aktualne badania metabolomiczne opisujące zmiany biochemiczne związane z rozpoznaniem cukrzycy. Autorzy podkreślili, że w literaturze opisano setki metabolitów, które są uważane za czynniki (biomarkery) prognostyczne lub czynniki ryzyka dla tego zaburzenia metabolicznego. Niniejszy przegląd prac stanowi również podstawę do odkrywania nowych biomarkerów wczesnej diagnozy i monitorowania postępu T2DM. Autorzy opisali również aktualny stan wiedzy na temat wczesnych zmian mikrobiomu jelitowego, który może być wykorzystany w diagnostyce cukrzycy. Łącznie autorzy opisali ponad 200 potencjalnych biomarkerów, które są związane głównie z metabolizmem aminokwasów, węglowodanów i lipidów. Analizy danych przedstawionych w poszczególnych pozycjach piśmiennictwa przedstawiono wielorako, najpierw podano ogólne informacje o poszczególnych grupach analitów, a następnie przedstawiono szczegółowy opis wybranych związków i ich udział w szlakach biochemicznych związanych z ryzykiem rozwoju cukrzycy. Uważam, że ta praca przeglądowa może stać się bardzo praktycznym źródłem wiedzy dla badaczy zajmujących się biochemiczną charakterystyką T2DM. **W świetle przedstawionych danych zwracam się z zapytaniem, czy Kandydat byłby w stanie stworzyć platformę metabolomiczną zawierającą określone metabolity, która mogłaby zostać wdrożona w rutynowych badaniach laboratoryjnych w celu monitorowania wczesnych biomarkerów T2DM. Jakie czynniki, jeśli w ogóle, związane z płcią, rasą itp. należałoby wziąć pod uwagę przy projektowaniu takiej platformy?**

Kolejny artykuł przeglądowy dotyczy klinicznych i nieklinicznych wyników badań dotyczących prozdrowotnego wpływu produktów zawierających jagody, które uważanych są za obiecującą ‘funkcjonalną żywność’ w profilaktyce T2DM i redukcji powikłań związanych z T2DM. Artykuł ukazał się w czasopiśmie Nutrients (IF: 6,7; punkty MNiSW: 140) i w chwili przygotowywania niniejszej oceny ma 20 cytowań. Autorzy pracy szczegółowo opisali dowody naukowe (ponad 300 publikacji) dotyczące wpływu spożycia jagód na zapobieganie lub opóźnienie rozwoju cukrzycy, a także dostarczyli aktualnych informacji dotyczących antyoksydacyjnego/przeciwcukrzycowego potencjału naturalnych składników jagód. Autorzy przedstawili szczegółowy skład metaboliczny 13 rodzajów jagód, w tym żurawiny, jagód Goji i jagód Acai, ich potencjalne mechanizmy działania i wpływ na metabolom opisany w

badaniach klinicznych na zwierzętach i ludziach, a także w badaniach in vitro/in vivo. Niniejsza praca oparta jest na nowych doniesieniach literaturowych, poddana wnikliwej analizie, a następnie przedstawiona w sposób umożliwiający czytelnikowi znalezienie syntetycznych i praktycznych informacji na ten wpływ jagód na profil metabolomiczny. W szczególności doceniam skrupulatną pracę wykonaną przez autorów w przygotowaniu tego artykułu przeglądowego. Moim zdaniem umiejętność napisania dobrej pracy przeglądowej jest jedną z podstawowych cech dobrego naukowca.

W ostatniej publikacji przedstawionej do cyklu, która jest oryginalną pracą badawczą, Kandydat dokonał oceny poposiłkowej odpowiedzi metabolomicznej na posiłki wysokowęglowodanowe i zawierające prawidłowe ilości węglowodanów w diecie u pacjentów szczupłych i otyłych ze skłonnością do rozwoju T2DM. Praca ta została opublikowana w 2022 roku w *Nutrients* (IF: 6,9; punkty MNiSW: 140). Autorzy przeprowadzili niecelowaną analizę metabolomiczną i porównali uzyskane wyniki wśród mężczyzn o prawidłowej masie ciała i z nadwagą/otyłością. W drugiej części badania autorzy przeprowadzili również niecelowane analizy metabolomiczne, aby zbadać wpływ spożycia papryki i cynamonu na posiłki wysokowęglowodanowe u osób podatnych na cukrzycę. W pracy w sposób przejrzysty przedstawiono przetwarzanie danych metabolomicznych, analizę statystyczną i identyfikację metabolitów. Szczegółowo opisano również analizę szlaków metabolicznych oraz interpretację biologiczną uzyskanych wyników. **Brakuje jednak informacji o zastosowanych w badaniu wzorcach (standardach) metabolitów, mimo że autorzy wspomnieli we wstępie oraz w części podsumowującej pracę, że takie wzorce stosowano.** Praca zawiera również szczegółowy opis profilu metabolomicznego u osób w obu badanych grupach (pacjenci szczupli i otyli). Autorzy podkreślili, że obserwowane różnice mogą wskazywać na zaburzenia w komórkowym metabolizmie lipidów i aminokwasów. **Jednak z analitycznego punktu widzenia, czy anality o bardzo krótkich czasach retencji (0,2-0,3 min) zawarte w Tabeli 2 i Tabeli 3 niniejszego manuskryptu powinny znaleźć się na ostatecznej liście zidentyfikowanych metabolitów?** Omówienie wyników uzyskanych w pierwszej części pracy zostało przeprowadzone w sposób bardzo szczegółowy, zawierała ono odwołania do najnowszej literatury i zakończone jest opisem przeprowadzonych badań. Jednak porównanie wyników uzyskanych w pierwszej części badania z wynikami drugiej części (Tabela 3 w niniejszym artykule) budzi moje obawy ze względu na fakt, że oba badania przeprowadzono na różnych grupach mężczyzn (różny wiek, stan zdrowia), a ponadto uczestnicy każdego z badań otrzymywali posiłek wysokowęglowodanowe o różnym składzie. **Prosiłabym Kandydata o wyjaśnienie zasadności**

porównania wyników uzyskanych z pierwszej części badania i wyników z drugiej części badania?

Praca pana Ahsana Hameeda wpisuje się w obecne trendy mające na celu poszukiwanie nowych biomarkerów wczesnych stadiów T2DM oraz wpływu diety i „żywności funkcjonalnej” na metabolizm pacjentów ze skłonnością do rozwoju tego typu cukrzycy. Przedstawione dane pozwoliły zaproponować nowe rozwiązania i podejście w tym obszarze badań. Uważam, że zidentyfikowane metabolity powinny zostać poddane analizom celowanym, a po walidacji odpowiednich metodyk badawczych, zaproponowane nowatorskie protokoły będą posiadać potencjał wdrożenia do praktyki klinicznej w celu monitorowania pacjentów ze skłonnością do cukrzycy i/lub chorujących na cukrzycę.

Podsumowując stronę redakcyjną i językową pracy, jest ona dobrze napisana, a nieliczne błędy stylistyczne czy redakcyjne nie wpływają na całokształt i wysoką wartość pracy. Publikacje stanowiące podstawę rozprawy, jak również tekst podsumowujący temat i stanowiący wstęp do samych artykułów tworzą spójną, logiczną całość. Bibliografia jest właściwie dobrana, wszystkie pozycje literaturowe są cytowane w tekście.

Wnioski

Przedstawiona do recenzji dysertacja uwzględnia ważne i stale rozwijające się tematy związane z profilaktyką i/lub leczeniem T2DM i jej powikłań, między innymi poprzez personalizację zaleceń dietetycznych i żywieniowych. Określone dodatki do żywności oraz przyprawy stosowane w diecie mogą wywierać pozytywny wpływ na redukcję masy ciała u osób otyłych oraz obniżanie ryzyka rozwoju T2DM. W niniejszej pracy przedstawiono zależność pomiędzy składem pokarmu i/lub spożyciem cynamonu i papryki oraz ich wpływem na metabolom osocza u osób z ryzykiem rozwoju cukrzycy. Wiedza uzyskana z przeprowadzonych badań metabolomicznych może ułatwić dopasowanie składu pokarmu u poszczególnych pacjentów, w zależności od ich stanu zdrowia, w ramach zindywidualizowanego programu żywieniowego. Pomimo tego, że dwie z trzech publikacji ujęte w cyklu to artykuły przeglądowe, a tylko jedna praca dotyczy badań oryginalnych, uważam, że wysoka jakość przeprowadzonych badań oraz szczegółowe omówienie uzyskanych danych metabolomicznych są wynikiem szczegółowej analizy tematyki badawczej przez Kandydata podczas pisania artykułów przeglądowych. Moim zdaniem szerokie podejście do tematu niecelowanych badań metabolomicznych wraz z analizą i biochemiczną interpretacją uzyskanych wyników w odniesieniu do różnych rozwiązań dietetycznych świadczą o dojrzałości naukowej Kandydata. Potwierdza to również bardzo

wysoki dorobek naukowy Pana Ahsana Hameeda, na który składają się 22 publikacje z łączną wartością IF 82,7 i 1588 punktami MNiSW.

Podsumowując, na podstawie przedstawionej rozprawy doktorskiej stwierdzam, że znacząco przyczynia się ona do rozwoju Dyscypliny Nauk Medycznych oraz w pełni spełnia wymogi merytoryczne i formalne stawiane pracy doktorskiej. Zwracam się do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie Pana Ahsana Hameeda do dalszych etapów procedury ubiegania się o stopień doktora.

Adiunkt
Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej
Anna Roszkowska
dr hab. Anna Roszkowska