

dr hab. n med. Maciej Stukan

Oddział Ginekologii Onkologicznej, Szpitale Pomorskie Sp. z o.o. Gdynia

Zakład Propedeutyki Onkologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Ilony Juchnickiej

Do recenzji otrzymałem rozprawę doktorską pt. **”Ocena przydatności miRNA i sfingolipidów w surowicy, jako biomarkerów we wczesnej diagnostyce cukrzycy ciążowej”** autorstwa mgr Ilony Juchnickiej. Promotorem pracy jest dr hab. n med. Mariusz Kuźmicki.

Dziękuję bardzo Senatowi Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku za zaufanie i wyznaczenie mnie do przeprowadzenia recenzji w/w rozprawy doktorskiej.

Ocena prac wchodzących w cykl publikacji rozprawy doktorskiej:

1. Ginekol Pol 2021;97:579-582

Doktorantka razem z promotorem, opisali przegląd literatury na temat znaczenia miRNA w genecie cukrzycy ciężarnych. Praca jest dobrze napisana, mimo trudnego, wysokospecjalistycznego tematu czytelnik zapoznając się z kolejnymi akapitami tekstu nie ma problemu ze zrozumieniem całej treści. Wnioski wynikają z treści pracy i są trafnym podsumowaniem przeprowadzonego przeglądu literatury.

Uwagi:

- a. Nie przedstawiono metodologii wyszukiwania i selekcji artykułów, które później stanowiły podstawę do opisu wyników przeglądu tematycznej literatury. Przez to nie można powieścić takiej pracy, a przedstawiona treść jest w odczuciu czytelnika subiektywna.
- b. Szkoda, że w streszczeniu nie zawarto żadnych wyników i wniosków przeprowadzonego przeglądu literatury. Streszczenie jest jakby wycinkiem z wstępu do pracy i opisem celu pracy. Czytelnik chciałby otrzymać w streszczeniu skondensowane i najważniejsze wyniki przeprowadzonej pracy. Rozumiem, że kryteria czasopisma Ginekologia Polska mogą dopuszczać zaprezentowaną formę streszczenia, dlatego jest to „mała” uwaga nie mająca wpływu na zawartość merytoryczną pracy.



2. Front. Endocrinol 2021;12:635995

Doktorantka jako pierwsza autorka razem z dwoma współautorami, w przeglądzie literatury opublikowanym w międzynarodowym czasopiśmie Front. Endocrinol (IF 5,5), opisała szczegółowo metabolizm ceramidów i sfingolipidów oraz ich znaczenie w otyłości. Zawarta treść jest wyskospecjalistyczna, przedstawia aktualną wiedzę na temat molekularnych mechanizmów i interakcji odbywających się w tkance tłuszczowej, największym narządzie endokrynologicznym człowieka. Praca stanowi teoretyczne podsumowanie i kompendium wiedzy tematycznej i może posłużyć innym naukowcom do planowania przyszłych projektów naukowych. Na szczególną uwagę zasługuje fakt, że mimo, iż Doktorantka jest pracownikiem Kliniki Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej, to tematyka przedstawiona w tej pracy ma znaczenie szersze niż tylko ginekologia. Otyłość i wtórne do niej choroby to problem aktualny i ważny w każdej dziedzinie medycyny i dotyczy znacznej, niestety coraz większej populacji ludzi. Praca ma charakter interdyscyplinarny i sądzę, że specjaliści innych dziedzin medycyny mogą skorzystać z zawartych tam informacji.

Uwagi:

- a. Podobnie jak w pierwszej pracy z cyklu publikacji rozprawy doktorskiej, w streszczeniu nie zawarto żadnych wyników i wniosków przeprowadzonego przeglądu literatury. Jest to ponownie jakby wstęp z artykułu pełno-tekstowego. W obecnych czasach, przy olbrzymiej ilości informacji, także medycznych, czytelnik chciałby otrzymać informacje skondensowane w streszczeniu, mimo, że autorzy poświęcili tej pracy wiele godzin i dużo wysiłku. Jest to oczywiście tylko „mniejszy” komentarz nie mający wpływu na ocenę całej pracy wykonanej w tym artykule.

3. Front. Endocrinol. 2022;13:839344

W oryginalnej pracy opublikowanej w czasopiśmie z IF 5,5, Doktorantka jako pierwsza autorka i jej współautorzy, przeprowadzili prospektywne badanie zmian mikroRNA (miRNA) w surowicy kobiet z cukrzycą ciążową (GDM) w porównaniu z grupą kontrolną ciężarnych, u których GDM nie zdiagnozowano. Na uwagę zasługuje fakt, że badanie było tak zaplanowane, aby surowicę krwi pozyskać od pacjentek już w 1 trymestrze ciąży, czyli na etapie, kiedy nie ma jeszcze GDM. Ma to wielki sens kliniczny, ponieważ intencją Autorów było znalezienie takich zmian miRNA, które mogłyby stać się wczesnym markerem ryzyka rozwinięcia się GDM, określanym jeszcze na etapie bezobjawowym. Dla klinicysty, dla ciężarnych, oraz dla płodów, a później dzieci, wykrycie takiego markera może mieć olbrzymie znaczenie kliniczne, ponieważ pozwoliłoby na wdrożenie środków prewencyjnych, lub bardziej intensywnego badania w kierunku GDM i tym samym niedopuszczenie do rozwoju objawowej GDM ze wszystkimi konsekwencjami tego rozpoznania dla ciężarnej, płodu i późniejszego noworodka i dziecka. Z radością przeczytałam, że Autorzy uzyskali bardzo ciekawe wyniki, czyli już na w 1 trymestrze określili takie czynniki, które mają dobrą wartość diagnostyczną dla predykcji rozwoju GDM w 2 trymestrze. Przy AUC aż 0,868, miRNA-16-5p może być tym poszukiwanym markerem. Wykazano, że także inne dwa typy miRNA mogą mieć takie znaczenie, i określono dla nich wartości AUC, które były pomiędzy 0,75 i 0,78.

Dyskusja jest przeprowadzona wzorowo. Pozwala czytelnikowi dowiedzieć się, że oznaczenia miRNA nie są takie proste i oczywiste jak klasyczne inne markery. Istnieje wiele zmian miRNA w zależności od wielu czynników, m.in. rasy, miejsca zamieszkania, płci, czynników zewnętrznego środowiska, które mogą modyfikować zmiany epigenetyczne (do takich należy miRNA). Konieczne są więc dalsze badania w tym temacie.

Podobnie jak pracy poglądowej nr 2, znaczenie odkryć dokonanych przez Doktorantkę i współpracowników, może mieć daleko większe i szersze znaczenie niż tylko dla przewidywania GDM. Cytując dyskusję przeprowadzoną w artykule, okazało się, że wysoka ekspresja miRNA-16-5p utrzymuje się także po ciąży i koreluje z wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych. Zmiany epigenetyczne stwierdzone w czasie ciąży mogą mieć charakter stały. Wynika z tego, że potencjalnie, na podstawie jednego badania krwi przeprowadzonego w 1 trymestrze ciąży, u młodych, bezobjawowych kobiet, możemy określić grupy ryzyka późniejszego zachorowania na cukrzycę typu 2 i choroby sercowo-naczyniowe. Może mieć to olbrzymie znaczenie w określeniu dla tych kobiet optymalnego programu profilaktyki tych chorób, zaczynając już od młodego wieku. Na etapie ciąży zdecydowana większość kobiet jest pod opieką lekarską. Jest to czas, który można wykorzystać także do określenia ryzyka innych chorób, które klasycznie są rozpoznawane w starszym wieku. Jest to o tyle ważne, że pewna część kobiet nie uczęszcza na kontrolne, profilaktyczne wizyty do lekarza internisty.

4. J Clin Med. 2022;11:384

W oryginalnej pracy opublikowanej w czasopiśmie z IF 4,2 Doktorantka jako pierwsza autorka i jej współautorzy, przeprowadzili prospektywne badanie, którego celem było określenie wczesnego czynnika predykcji (biomarkera) cukrzycy ciążowej. Manuskrypt jest bardzo dobrze napisany, zgodnie z zasadami „dobrej publikacji”. Czytelnik jest wprowadzany w tematykę stopniowo, od ogólnie znanej i stosowanej wiedzy, przez wykazanie braków wiedzy medycznej lub narzędzi klinicznych, do wytłumaczenia dlaczego badacze podjęli właśnie taki temat. Kolejne etapy tekstu są zrozumiałe i logicznie z siebie wynikają. Metodologia pracy jest wzorowa, grupy jednoznacznie określone, dobrze dobrane, kolejne etapy pracy szczegółowo opisane. Z tak perfekcyjnie zaplanowanego badania, czytelnik wie, że w dalszej części artykułu pozna „mocne” wyniki, którym trudno będzie cokolwiek zarzucić. I faktycznie są one przedstawione w formie pisemnej i w tabelach, dobrze i czytelnie opisanych. Mimo trudnego tematu, ten artykuł to wielka, czysta Nauka (przez wielkie N) i bardzo gratuluję Doktorantce i jej współautorom tej publikacji.

Doktorantka i współautorzy przebadali stężenia kilku sfingolipidów już w 1 trymestrze u ciężarnych, bez jakichkolwiek czynników ryzyka cukrzycy ciężarnych (GDM). W późniejszym etapie ciąży, w tym, którym zazwyczaj diagnozuje się GDM, ponownie badali stężenia sfingolipidów, oraz innych bardziej klasycznych czynników. Narzędzia statystyczne, pozwoliły na jednoznacznie wyłonienie jednego czynnika, którego stężenia, już w 1 trymestrze były istotnie inne u ciężarnych, u których później zdiagnozowano GDM, niż u tych bez GDM. Sfingolipid C18:1-Cer okazał się być tym biomarkerem, który może w przyszłości posłużyć jako test predykcji wystąpienia cukrzycy ciążowej, przy możliwości wykonania badania już w 1 trymestrze. Prawdą jest, że parametr AUC o wartości 0,702, wskazuje na to, że wartość diagnostyczna tego markera jest akceptowalna (J Thorac Oncol 2010;5"1316-1316). Chciałoby się, aby AUC było co najmniej 0,8. Jednak, jak autorzy zauważyli, są to wstępne wyniki na małej grupie pacjentek. Można się spodziewać, że przy większych grupach pacjentek, będzie można odnotować dokładniejszą ocenę tego markera.

Uważam, że wyniki uzyskane przez Doktorantkę i współautorów, powinny być zwalidowane w badaniach wieloośrodkowych. Planując takie badanie, proponowałbym w przyszłości spróbować stworzyć model predykcyjny, czyli narzędzie biorące pod uwagę kilka różnych czynników dla dokładniejszego przewidywania GDM. Można testować razem stężenie C18:1-Cer, S1P, miRNA-16-5p, insuliny, oraz czynników klinicznych (wiek, wywiad położniczy, dieta) i innych.

Podsumowanie.

Wszystkie prace są napisane profesjonalnym, medycznym językiem angielskim. Czyta się je bardzo dobrze. Prace są więc bardzo dobrym „materiałem” dla odbiorców z całego świata.

Cykl publikacji stanowi jedną spójną całość. Tematyka koncentruje się na wczesnej diagnostyce cukrzycy ciężowej, jednak ma także wymiar znacznie szerszy, interdyscyplinarny, ponieważ badane i wykrywane biomarkery mogą mieć znacznie w przewidywaniu rozwoju tak ważnych, cywilizacyjnych chorób jak cukrzyca, choroby sercowo-naczyniowe i otyłość.

Na podstawie opisanych danych, wkład pracy Doktorantki w w/w prace był znaczący i istotny, a w przeliczeniu procentowego udziału na IF, współczynnik ten wynosi 10,1. Publikacje ukazały się w recenzowanych czasopismach międzynarodowych. Eksperti kierunkowi jako recenzenci oraz edytorzy czasopism docenili pracę Doktorantki i współautorów. Jest to wielkie osiągnięcie, bez wątpliwości zasługuje na uznanie społeczności naukowej i spełnia warunki merytoryczne do przyznania Doktorantce tytułu doktora nauk medycznych.

Jednocześnie pragnę pogratulować Promotorowi, dr hab. n med. Mariuszowi Kuźmickiemu, za profesjonalne ukierunkowywanie pracy naukowej Doktorantki i za Jego wkład pracy w powstanie tak dobrej Nauki.

Cykl publikacji składający się na rozprawę doktorską oceniam pozytywnie i wnioskuję do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie Doktorantki Ilony Juchnickiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego i o nadanie Jej stopnia doktora nauk medycznych.

Z wyrazami szacunku,



dr hab. n med. Maciej Stukan

dr hab. med. Maciej Stukan
specjalista ginekologii onkologicznej
specjalista położnictwa i ginekologii
7569860