

Recenzja

pracy doktorskiej zatytułowanej: "The use of polygenic risk scores for type 2 diabetes in prediction of metabolic changes"

Autor: Luis Felipe Padilla Martinez

Ocena wyboru tematu badań

Otyłość cukrzyca to dwie niezakaźne choroby, które występują z bardzo dużą częstością w populacji. Ocenia się, że około miliard ludzi choruje na otyłość, a około pół miliarda na cukrzycę, przy czym otyłość gra rolę w patogenezie cukrzycy u ponad 80% tych ostatnich. Dlatego też zapobieganie i leczenie tych chorób jest niezwykle ważne nie tylko na poziomie chorego, ale też na poziomie zdrowia publicznego. Niezwykle ważną jawi się predykcja nie tylko otyłości i cukrzycy, ale także ich powikłań i zgonów z nimi związanych. U zidentyfikowanych osób wysokiego ryzyka można zastosować intensywną profilaktykę, która skutkować może mniejszą liczbą chorych, mniejszymi kosztami leków i opieki zdrowotnej, większą jakością i długością życia.

Oceniana rozprawa doktorska bada w tym aspekcie zależności pomiędzy genotypem a fenotypem. Celem pracy doktoranta była konstrukcja i ocena dwóch poligenowych wskaźników (skal) ryzyka (PRS), skonstruowanych przy użyciu polimorfizmów genów biorących udział w patogenezie cukrzycy i otyłości (Diabetes PRS i Obesity PRS), mających służyć jako narzędzie predykcji zmian wybranych zmian fenotypowych, takich jak zmiany stężenia glukozy i insuliny w surowicy, zmiany parametrów lipidowych i składu ciała. Predykcja taka, jeśli byłaby precyzyjna, mogłaby mieć duże znaczenie dla pacjentów, ale i dla systemu opieki zdrowotnej.

Z tego powodu wybrany temat pracy wydaje się być uzasadniony i ważny jako rozwiązanie problemu naukowego, ale także jako kolejny krok na drodze budowy narzędzia genetycznego pozwalającego na przewidywanie zmian fenotypowych u chorych ze stanem przedcukrzycowym.

Ogólna charakterystyka i ocena rozprawy

Oceniana rozprawa jest przygotowana w języku angielskim i posiada typowy układ pracy doktorskiej. Podzielona jest, jak przedstawia spis treści, na 9 rozdziałów, zawierających

liczne szczegółowe podrozdziały. Jednak numeracja pierwszych czterech rozdziałów w spisie treści (skrót, lista tablic i rycin, streszczenie po polsku i po angielsku) i w tekście jest pomyłkowo podana podwójnie jako I, II i znowu I i II. Oznacza to, że rozdziałów jest w rzeczywistości 11.

Pierwsza merytoryczna sekcja pracy to wstęp, w którym doktorant prezentuje skrót wiedzy o cukrzycy i otyłości, opisując także genomikę cukrzycy i dotychczasowe poligeniczne wskaźniki ryzyka, nie opisując jednak analogicznych zagadnień w zakresie otyłości, co wytwarza pewną nierównowagę pomiędzy opisem cukrzycy i otyłości. Rozdział ten jest dobrze napisany i czyta się go z przyjemnością.

Cele badania sformułowane są w postaci 3 punktów. Pierwszym celem jest przeprowadzenie systematycznego przeglądu literatury dotyczącego wcześniej opisywanych poligenowych wskaźników ryzyka, co recenzent uważa za trochę niezwykle, ponieważ mimo że przegląd literatury jest oczywiście konieczny przy planowaniu i wykonywaniu pracy oraz interpretacji wyników, to rzadko jest uważany za cel pracy. Pozostałe dwa cele to ocena wskaźników PRS skonstruowanych przez doktoranta oraz ocena polimorfizmów wybranych pojedynczych genów jako predyktorów zmian metabolicznych.

Rozdział opisujący materiał i metodykę jest względnie krótki. Opis badanej populacji jest ograniczony. Recenzent sądzi, że lepiej byłoby przenieść do tego rozdziału Tabelę 8, pokazującą elementy opisu grupy badanej, a także pierwszy paragraf drugiego rozdziału dyskusji. Również opis selekcji wariantów genetycznych, które włączono do skal ryzyka, selekcji polimorfizmów pojedynczych nukleotydów, opis genotypowania mógłby podawać więcej szczegółów.

Rozdział „Wyniki” ilustrowany jest przez 14 tablic i 7 rycin. Recenzent uważa pierwszą część, opisującą systematyczny przegląd literatury, za trochę niezwykłą z powodów opisanych powyżej, ale zamieszczenie jej jest zgodne z pierwszym celem pracy. Opis wyników jest jasny i zrozumiały, aczkolwiek z punktu widzenia klinicysty ich praktyczne znaczenie nie wydaje się być duże.

Dyskusja jest dobrze napisana, choć niezbyt długa. Porównuje uzyskane wyniki z wcześniejszymi badaniami. Dyskusja na temat „Obesity PRS” jest znacznie mniej obszerna niż dyskusja „Diabetes PRS”. Opisane są zalety i ograniczenia badania.

Recenzent prosi o nieodpowiadanie na powyższe opisy i komentarze, ale raczej o zastanowienie się nad nimi i wykorzystanie przy przyszłych publikacjach. Wszystkie ważne komentarze i wymagające odpowiedzi pytania zamieszczono poniżej:

Uwagi i pytania recenzenta:

1. Cel drugiego pracy powinien zawierać nie tylko ocenę, ale i skonstruowanie poligenowych skal ryzyka.
2. Dlaczego predykcja wystąpienia cukrzycy nie została uwzględniona w celach badania i nie została oceniona?
3. W związku z poprzednim pytaniem kolejne: czy doktorant planuje kolejną ocenę fenotypową populacji badanej za jakiś czas (np. 5-10 lat)?
4. Jakie były kryteria wyboru konkretnych polimorfizmów pojedynczych nukleotydów do osobnej oceny?
5. Czy doktorant planuje walidację wyników w innych populacjach?
6. Co doktorant zaproponowałby jako kontynuację swoich badań, jako przyszłe kierunki badań?

Powyższe uwagi nie umniejszają wartości przedstawionej pracy. Pomimo pewnych niedociągnięć, praca jest wartościowa i ważna w aspekcie oceny aktualnych problemów przy tworzeniu narzędzi genetycznych służących do oceny fenotypu i predykcji jego zmian.

Rozprawa stanowi oryginalne rozwiązanie problem naukowego, a doktorant wykazał się odpowiednią ogólną wiedzą teoretyczną w swojej dyscyplinie i umiejętnością samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Mając to na uwadze, oceniam przedstawioną rozprawę doktorską jako spełniającą warunki określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. Ustaw z roku 2022, poz. 574, z późniejszymi zmianami) i w oparciu o powyższą ocenę zwracam się do Wysokiego Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku z wnioskiem o dopuszczenie doktoranta do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z poważaniem

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Edward Franek', written in a cursive style.

Prof. dr hab. n. med. Edward Franek

Warszawa, 24.10.2022

Review

Of the Doctoral Thesis entitled:

The use of polygenic risk scores for type 2 diabetes in prediction of metabolic changes

Author: Luis Felipe Padilla Martinez

The legitimacy of the research

Obesity and diabetes are two non-communicable diseases that are extremely highly prevalent. It is assessed that about a billion of humans suffer from obesity, half of a billion have diabetes, and obesity plays role in the pathogenesis of diabetes in more than 80% of them. Therefore prophylaxis and treatment of those diseases is of great importance not only for the patients but also for the public health. Of utmost importance is also prediction of the incident obesity and diabetes, but also their complications and deaths. In identified high risk patients more intensive prophylaxis can be started, resulting in lower number of patients, lower medication and healthcare costs, higher quality of life and its longer duration.

The presented Doctoral Thesis investigates the intercorrelation of genom and phenotype. The candidate aimed to construct and evaluate two polygenic risk scores, Diabetes PRS and Obesity PRS, as a tool predicting chosen phenotype changes, like changes occurring in patients with prediabetes, like changes in glucose or insulin concentration, lipid parameters, or body composition. Such a prediction, if precise, may be of an outstanding value for the patients and for the healthcare system.

Therefore, the chosen topic should be considered as justified and important, as a solution of scientific problem, but also as a further step to build a genetic tool allowing prediction of metabolic phenotype changes in patients with prediabetes.

General characteristics and evaluation of the dissertation.

The assessed dissertation (prepared in English) has a typical design. The index shows that it is divided into 9 sections, many of which contain a number of detailed chapters. The numeration of the four first sections (abbreviations, list of Tables and Figures, abstract in english and in polish) is however mistakenly given in duplicate as I,II and again I,II, which means that the real number of section is 11.

The first substantive section of the assessed thesis is the Introduction, in which the candidate presents a brief outline of diabetes and obesity, describing also diabetes but not obesity genomics and previously constructed PRS's, which causes some imbalance between diabetes and obesity. This section is well written and reads very good.

The objectives of the study are formulated in three points. The first one is a systematic review of PRS's developed earlier for type 1 and type 2 diabetes. The reviewer regards this point as somewhat unusual, because although a review of the literature is always necessary to prepare and execute research as well as for interpretation of results, it is rarely regarded as an aim of the research. The next two aims refer to the evaluation of the type 2 diabetes PRS, obesity PRS and evaluation of selected SNP's as predictors of phenotype changes.

Materials and methods section is relatively short. The description of the examined population is limited. The reviewer would expect Table 8, which gives some details regarding the population to be inserted rather here and not in the results section. The same would regard the first paragraph of the Chapter 2 of the discussion. Also the description of genotyping and of the process of the selection of variants included into PRS's and selection of SNP's could be more detailed.

Results are illustrated with 14 Tables and 7 Figures. The reviewer regards the first part of this section (systematic review of the literature) again as somewhat unusual from the reasons explained earlier, but it is consistent with the first aim of the study. The description of the results is clear and understandable, although the results does not seem very practical from a clinical point of view.

Discussion is not too long although well written, comparing the results with former data. Again, Obesity PRS is discussed in much less detailed way as the Type 2 Diabetes PRS. The strengths and limitations of the study are described.

Please note that all those descriptions and comments above do not require any answer but rather reflection and can be used preparing the future publications. If anything was important enough to require answer or explanation, the comment was repeated below.

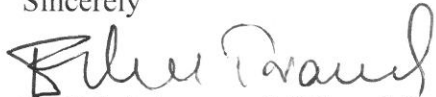
Reviewer's comments and questions:

1. In the second objective not only evaluation but also construction of T2D and obesity PRS should be mentioned.
2. Why prediction of incident diabetes was not included as an aim of the study and not examined?

3. In regard to the previous question - does the candidate plan to examine the phenotype of this population after some time (like 5-10 years)?
4. Why just these particular SNP's were chosen to separate assesment?
5. Would the candidate plan to validate the results in other population?
6. What would the candidate propose as a continuation of his work, what future directions of research?

This review indicates some weak points of the dissertation. However, they cannot be regarded as an important challenge to the positive assessment of the thesis. Despite some shortcomings, the work should be considered valuable and important from the point of view of contemporary problems related to genetic tools for phenotype assessment and prediction. The dissertation constitutes an original solution of an scientific problem, the candidate has demonstrated sufficient general theoretical knowledge in his discipline, as well as the ability to independently conduct scientific work. Bearing this in mind, in my opinion the assessed doctoral dissertation meets the requirements that has been set out in the article 187, Act of 20 July 2018 – Law on Higher Education and Science (with later changes, published in Dz. Ust 2022, poz. 574). Therefore I am asking the High Senate of the Medical University of Bialystok for admission of the candidate to further steps of the doctoral procedure.

Sincerely



Prof. dr hab. n. med. Edward Franek

Warszawa, 24.10.2022

