

Kraków 22.05.2025 r.

Prof. dr hab. n. med. Małgorzata Wójcik
Klinika Endokrynologii Dzieci i Młodzieży,
Katedra Pediatrii, Instytut Pediatrii
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum
w Krakowie

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Pani lek. Katarzyny Jakubek-Kipy

pt. „Rola leptyny i chemeryny w patogenezie otyłości i cukrzycy typu 1 u dzieci”

Wykonana na wniosek Rady Dyscypliny Collegium Medicum

Uniwersytetu Rzeszowskiego (uchwała z dn. 23.04.2025 r.)

Obecnie na całym świecie w populacji dziecięcej obserwuje się zwiększenie częstości występowania otyłości i cukrzycy typu 1. Obie choroby cechują złożone, nie do końca poznane patomechanizmy. W obu chorobach mamy także do czynienia z zaburzeniami regulacji metabolizmu glukozy oraz lipidów co w konsekwencji doprowadza do rozwoju chorób serca i naczyń, które wpływają na istotne pogorszenie stanu zdrowia oraz stanowią bezpośrednie zagrożenie życia. W ostatnich latach wiele uwagi poświęcono roli hormonów tkanki tłuszczowej w rozwoju tych zaburzeń, szczególnie na ich wczesnym, bezobjawowym etapie. Leptyna i chemeryna, które stały się przedmiotem badań stanowiących przedmiot recenzowanej Rozprawy Doktorskiej wydają się mieć istotne znaczenie w rozwoju i przebiegu zmian patologicznych związanych z cukrzycą typu 1 oraz otyłością u dzieci i młodzieży. Doktorantka słusznie zwróciła uwagę, że zrozumienie tych zagadnień jest kluczowe dla zapewnienia dzieciom zdrowego startu w dorosłe życie oraz minimalizacji ryzyka powikłań zdrowotnych w przyszłości. Badania, które stanowiły podstawę prac

wchodzących w skład cyklu publikacji Doktorantki doskonale wpisują się w aktualne kierunki badawcze. Ich wyniki są bardzo istotne, mają dużą wartość poznawczą, stanowią uzupełnienie dotychczasowej wiedzy, a w przyszłości być może będą stanowić podstawę do opracowania nowych standardów diagnostycznych i terapeutycznych.

Informacje o recenzowanej Rozprawie Doktorskiej

Recenzowana Rozprawa Doktorska w dyscyplinie nauki medyczne jest oparta o cykl 3 powiązanych tematycznie artykułów napisanych w języku angielskim i opublikowanych w recenzowanych, uznanych czasopismach naukowych.

Wszystkie prace mają charakter oryginalny, a Doktorantka jest ich pierwszą autorką. Łączna punktacja Ministerstwa wynosi 220 pkt, a współczynnik oddziaływania (Impact Factor) 7,5.

Rozprawa wraz z załącznikami liczy 70 stron i jest podzielona na części zgodnie z zasadami przygotowania zwięzłego opracowania, do którego zostały włączone publikacje wchodzące w jej skład. Układ pracy jest czytelny, logiczny i bezpośrednio wynika jej charakteru. Główną część stanowią rozdziały: *Wstęp, Cele pracy doktorskiej, Materiał i metody, Treść publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej, Wyniki, Dyskusja i Wnioski*. Całość uzupełniona jest streszczeniami w językach polskim i angielskim oraz wykazem skrótów i wykazem publikacji wchodzących w skład cyklu. Do pracy dołączono także stosowne dokumenty, w tym opinie Komisji Bioetycznej oraz oświadczenia współautorów publikacji. Ponadto przedstawiono wykaz pozostałego dorobku naukowego Doktorantki. Rozprawę uzupełnia wykaz starannie dobranej literatury liczący 90 pozycji.

Merytoryczna ocena Rozprawy Doktorskiej

Wspólnym celem trzech publikacji wchodzących w skład Rozprawy była analiza roli leptyny i chemeryny w patogenezie otyłości i cukrzycy typu 1 u dzieci.

Realizacja celu głównego została dokonana poprzez cele szczegółowe, które Doktorantka realizowała w badaniach opisanych w poszczególnych pracach oryginalnych wchodzących w skład recenzowanej Rozprawy Doktorskiej.

1. Celem szczegółowym publikacji 1 była ocena stężenia leptyny i bioleptyny w surowicy krwi dzieci z DM1 oraz określenie korelacji między ich poziomem a wybranymi parametrami kontroli cukrzycy, takimi jak: ciężkość kwasicy ketonowej przy rozpoznaniu choroby, poziom

hemoglobiny glikowanej (HbA1c), profil lipidowy oraz wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*, BMI).

2. Celem szczegółowym publikacji 2 była ocena statusu metylacji promotora genu receptora leptyny u dzieci z otyłością.
3. Celem szczegółowym publikacji 3 była ocena stężenia chemeryny w surowicy krwi dzieci z DM1 oraz określenie korelacji jej poziomu z wybranymi parametrami kontroli cukrzycy, takimi jak: poziom HbA1c, profil lipidowy oraz BMI.

W obszernym „Wstępie” Doktorantka szczegółowo i starannie przedstawiła aktualny stan wiedzy dotyczący przedmiotu badań. Na podkreślenie zasługuje staranność w doborze źródeł oraz ich liczba. Z uwagi na złożone, nie do końca jeszcze poznane mechanizmy działania i interakcji adipokiny, w tym leptyny oraz chemeryny, informacje zawarte w publikacjach bywają nieprecyzyjne i pozostają ze sobą w sprzeczności. Z tego powodu w celu lepszego zrozumienia problemu wyjaśnienia wymagają cytowane sformułowania zawarte we „Wstępie” (strona 8):

„Oddziaływanie leptyny na metabolizm glukozy odbywa się poprzez stymulację sygnalizacji insuliny, zwiększenie wrażliwość tkanek obwodowych na insulinę (...)”

vs

„Podwyższony poziom leptyny wiąże się również z insulinoopornością i cukrzycą typu 2”

Cel naukowy rozprawy został zrealizowany poprzez przeprowadzenie szeregu eksperymentów polegających na oznaczaniu wybranych substancji oraz ekspresji genów w materiale pobranym od uczestników badania, a następnie analizie związków uzyskanych wyników z danymi medycznymi, w tym parametrami antropometrycznymi oraz informacjami związanymi bezpośrednio z przebiegiem choroby.

Publikacje 1 i 3 pt. *Bioleptin as a useful marker of metabolic status in children with diabetes mellitus type 1* oraz *Role of chemerin in the metabolic regulation of type 1 diabetes in children* zawierają wyniki badania prowadzonego na grupie 94 dzieci w wieku $11,53 \pm 4,37$ lat (58 chłopców i 36 dziewczynek z DM1 oraz 14 dzieci zdrowych). W grupie dzieci z cukrzycą 40 pacjentów miało nowo rozpoznaną cukrzycę, 40 długotrwałą DM1 (zdefiniowaną jako trwającą dłużej niż rok). W grupie pacjentów z długotrwałą DM1, 20 dzieci miało dobrą kontrolę metaboliczną, co oznaczało poziom HbA1c $<7\%$, 20 złą – poziom HbA1c $>7\%$. .

Doprecyzowania i wyjaśnienia wymagają przyjęte kryteria podziału na podgrupy i ich źródła tj. definicja długotrwałej cukrzycy oraz definicja dobrej i złej kontroli metabolicznej. Dla

lepszego zrozumienia pracy istotne byłoby także podanie informacji czy stwierdzone różnice dotyczące średniego wieku oraz BMI pomiędzy grupą z nowo rozpoznaną cukrzycą, a grupą chorujących długo mogły mieć wpływ na uzyskane wyniki ? Korzystne byłoby także przeprowadzenie analizy związku stężeń badanych parametrów biochemicznych z BMI-Z score (SDS), który u dzieci jest bardziej wiarygodny i lepiej odzwierciedla rzeczywisty stan niż surowy BMI.

Publikacja 2 pt. *Methylation status of leptin receptor gene promoter in obese children*. Zawiera wyniki badania przeprowadzonego na materiale pobranym od 50 dzieci z otyłością. W badanym materiale nie stwierdzono różnic w metylacji w dwóch badanych wyspach CpG w regionie promotora genu receptora leptyny. Jednak jak zauważyła Doktorantka, krytycznie odnosząc się do własnych wyników, metylacje analizowano w leukocytach krwi obwodowej, natomiast w dostępnej literaturze fakt występowania metylacji potwierdzono wówczas, gdy materiałem badanym był tkanka tłuszczowa lub ślina.

Omówienie prac wchodzących w skład cyklu zostało podsumowane w trzech wnioskach. Z uwagi na rozbudowane cele korzystne byłoby rozwinięcie poszczególnych wniosków oraz zmiana ich kolejności, tak aby precyzyjnie odpowiadały postawionym celom badawczym.

Należy podkreślić, że wszystkie prace wchodzące w skład cyklu stanowiącego Rozprawę Doktorską są publikacjami oryginalnymi, mają charakter nowatorski i przedstawiają interesujące wyniki oraz poprawnie, starannie sformułowane wnioski. Ich publikacja w języku angielskim stwarza okazję do rozpowszechnienia w szerokim gronie odbiorców. Wszystkie prace zostały opublikowane w recenzowanych czasopismach, zatem ich autorzy z pewnością mieli już okazję odnieść się do krytycznych uwag recenzentów oraz nanieść stosowne poprawki. Uwagi i pytania zawarte w niniejszej recenzji wynikają jedynie z chęci lepszego zrozumienia prezentowanych, istotnych informacji. Jako recenzent z dużą przyjemnością zapoznałam się z wynikami badań Doktorantki, uważam że stanowią one istotny wkład w rozwój nauki.

Podsumowanie

Recenzowana Rozprawa Doktorska Pani lek. Katarzyny Jakubek - Kipy stanowi samodzielne, oryginalne rozwiązanie problemu naukowego. Została przygotowana w sposób przemyślany, zrealizowana konsekwentnie, a jej wyniki mają dużą wartość naukową i użytkową. Doktorantka posiada odpowiedni poziom wiedzy teoretycznej oraz umiejętności

samodzielnego prowadzenia badań naukowych. Rozprawa Spełnia zatem warunki określone w art. 187 ust. 1-4 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j. Dz.U. z 2018 r., poz. 1668). Niniejszym wnioskuję do Wysokiej Rady Dyscypliny Collegium Medicum Uniwersytetu Rzeszowskiego o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów obrony Rozprawy Doktorskiej, według stosownych wymagań i przepisów prawa.

Z uwagi na znaczącą wartość prac włączonych do Rozprawy Doktorskiej wnioskuję o jej wyróżnienie.

Prof. dr hab. n. med. Małgorzata Wójcik