

Prof. dr hab. med. Łukasz Wicherek

Szkoła Zdrowia Publicznego CMKP

ul. Kleczewska 61/63

01-826 Warszawa

29.12.2023

Recenzja

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Mateusza Kunysza pt. „**Ocena wybranych markerów epigenetycznych u pacjentek w ciąży powikłanej cukrzycą ciążową**”, która powstała pod kierunkiem promotora prof. dr hab. med. Doroty Darmochwał Kolarz. Praca została zrealizowana w Katedrze Położnictwa i Ginekologii Instytut Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego. Wykorzystano w niej dane kliniczne i wyniki oznaczenia koncentracji miRNA w surowicy ciężarnych hospitalizowanych w pododdziale Perinatologii Kliniki Ginekologii, Położnictwa i Perinatologii Klinicznego Szpitala Wojewódzkiego nr 2 w Rzeszowie. Na przeprowadzenie tych badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Rzeszowskim nr 4/02/2020. Autor jest doktorantem w Szkole Doktorskiej Uniwersytetu Rzeszowskiego. Rozprawa doktorska składa się z 105 stron tekstu zawierającego liczne tabele i ryciny. Rozpoczyna się spisem wykorzystanych w tekście skrótów.

W rozdziale wstęp doktorant przedstawił dane dotyczące sposobu rozpoznawania cukrzycy w ciąży i cukrzycy ciążowej, kryteria rozpoznania i epidemiologię. Omówione zostały dokładnie czynniki ryzyka cukrzycy. Autor wskazał na związek etiopatogenezy cukrzycy z wieloma czynnikami i po kolei je omówił. Zwraca uwagę sposób prezentacji tych danych, zawierają one liczne tabele, a tekst został napisany zrozumiałym językiem. Omówiono dokładnie powikłanie matczyne i płodowe. Ponadto przedstawiono sposób leczenia cukrzycy w ciąży. Informacje zostały podane tak szczegółowo, że mogą stanowić poradnik dla lekarza. Na kolejnych stronach doktorant przystępuje do omawiania zagadnień epigenetycznych. Na początku definiuje epigenetyczne mechanizmy regulacyjne. Szczegółowo omawia rolę miRNA. Wskazuje na potencjał diagnostyczny, jaki mogą mieć cząsteczki miRNA przedostające się do płynów ustrojowych np. osocza. W kolejnym podrozdziałach Doktorant przedstawia szczegółowo następujące miRNA: miR16-5p., miR-222-3p, miR-21-5p Wskazuje

jaką rolę może odgrywać ten fragment miRNA w progresji chorób nowotworowych. Mogą one też być związane z etiopatogenezą cukrzycy ciążowej. Fragment miR-16-5p działa na geny, które mają istotny wpływ na kontrolę proliferacji i apoptozy komórek β trzustki i modyfikuje funkcję następujących genów CUL4A, SMAD1, EGFR, ACTB, RRP12 i DAB2. Natomiast Poziomy miR-222-3p wykazywały również ujemną korelację z ekspresją receptora estrogenowego i GLUT4. Fragment miR-21 posiada miejsca wiążące dla wielu docelowych genów, takich jak STAT3, p53, AP-1, Ets/PU1, C/EBP α , NFI. miR-21-5p w komórkach β trzustki wpływa na zwiększenie wydzielania insuliny w odpowiedzi na stymulację glukozą i przyczynia się do utrzymania tolerancji glukozy. Po takiej dokładnej prezentacji tych danych autor płynnie przechodzi do prezentacji celów i hipotezy badawczej. Wstęp został napisany prawidłowo. Zawiera wiele szczegółowych informacji, ale są one potrzebne. Po takiej prezentacji łatwo zrozumieć ideę hipotezy zerowej i słuszność wyboru akurat tych fragmentów miRNA. Podobnie jak przedstawiane wyżej dane o cukrzycy, tekst o miRNA ma znaczną wartość dydaktyczną. Jest bogaty w treść i sposób prezentacji jest zrozumiały i prosty. Może być wykorzystany do celów dydaktycznych. Osiągnięcia genetyki molekularnej nie są łatwe do zrozumienia przez lekarzy praktyków, a od nich zależy czy będą one klinicznie wykorzystywane.

Przedstawiona hipoteza pracy doktorskiej dotyczy wykazania zależności między wybranymi miRNA (16-5p, 222-3p, 21-5p) i cukrzycą w ciąży, a także powiązania z wybranymi cechami klinicznymi badanych grup pacjentek. Jest ona interesująca i zgodna z aktualnymi trendami w badaniach naukowych.

Rozdział Materiał i Metody zawiera wszystkie potrzebne dane. Sposób ich prezentacji potwierdza doświadczenie w realizowaniu badań naukowych przez doktoranta. Na tej podstawie można stwierdzić, że jest też doświadczonego lekarzem.

Prezentacja wyników rozpoczyna się od danych klinicznych w grupie 42 chorych z cukrzycą ciążową i 30 ciężarnych z grupy kontrolnej (bez cukrzycy). Wyniki zaprezentowano na licznych wykresach i rycinach. Dokładnie przedstawiono dane dotyczące przebiegu ciąży i dane dotyczące noworodków. Kolejne wykresy przedstawiają różnice w przyroście masy w ciąży i BMI ciężarnych. Dokładnie scharakteryzowano wartość wskaźnika HOMA w obu grupach. Zbadano też poziom insuliny. W podsumowaniu tej części rozdziału wyniki zwrócono też uwagę na rodność i odsetek cięć cesarskich w obu grupach. Kolejne podrozdziały zawierają dane dotyczące koncentracji badanych fragmentów miRNA: 16-5p, 222-3p i 21-5p w obu grupach ciężarnych. Zaprezentowano też wykresy przedstawiające potencjalne korelacje

pomiędzy masą ciała, BMI a badanymi cząstkami miRNA (16-5p i 21-5p). Natomiast koncentrację miR-222-3p zbadano względem występowania stanu przedrzucawkowego. Doktorant zaobserwował dodatnią korelację między ekspresją miR-16-5p, a BMI pacjentek oraz między ekspresją miR-16-5p, a wskaźnikiem insulinooporności HOMA-IR. Ponadto autor nie stwierdził różnic istotnych statystycznie w obu badanych grupach w kontekście ekspresji miR-222-3p. Doktorant zaobserwował dodatnią korelację między ekspresją miR-21-5p, a stężeniem glukozy na czczo. Wyżej wymienione wyniki sugerują potencjalną rolę ekspresji miR-21-5p w monitorowaniu leczenia u pacjentek z GDM.

W rozdziale dyskusja rzeczowo omówiono otrzymane wyniki z najnowszymi danymi z innych ośrodków. Zakres cytowanych prac wskazuje na znaczną wiedzę doktoranta w tym zakresie. Jest z pewnością doświadczonym naukowcem. Wątek dydaktyczny, który charakteryzował wstęp jest też widoczny też w konstrukcji treści zawartych w dyskusji. Jest ona uporządkowana. Doktorant łączy wiedzę praktyczną z teoretyczną i umiejętnie prezentuje swojej wyniki. Przedstawia taki zakres wiedzy by w sposób jasny i klarowny zaprezentować tezę. Warto podkreślić tę cechę doktoranta. Jest ona potrzebna w pracy klinicznej, ale w pracy naukowej jeszcze ważniejsza.

Na podstawie wzorowo przeprowadzonej analizy naukowej Doktorant sformułował kilka interesujących wniosków: miR-222-3p może być potencjalnym markerem diagnostycznym w GDM, ekspresja miR-21-5p może być przydatna w monitorowaniu leczenia u pacjentek z GDM. Wykazał też rolę ekspresji miR-16-5p w patogenezie cukrzycy ciążowej i możliwą rolę miR-222-3p w etiopatogenezie stanu przedrzucawkowego.

Kolejne strony tej rozprawy to streszczenie w języku polskim i angielskim. Bibliografię stanowi 132 pozycje piśmiennictwa. Rozprawę kończą spisy tabel i rycin i załączniki.

Przedstawiona do recenzji rozprawa lek. Mateusza Kunysza pt. „**Ocena wybranych markerów epigenetycznych u pacjentek w ciąży powikłanej cukrzycą ciążową**” spełnia wszystkie wymogi stawiane przed rozprawami doktorskimi i wnoszę do Rady Dyscypliny Nauk Medyczny Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego o dopuszczenie doktoranta do dalszych etapów postępowania tego przewodu doktorskiego (zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z 19 stycznia 2018 roku w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzania czynności w przewodzie doktorskim).

NACZELNY LEKARZ
Kasy Rolniczego
Ubezpieczenia Społecznego

Prof. dr hab. med. Łukasz Wicherek
9194217