

Rzeszów 7 listopada 2022 r.

**Ocena dorobku naukowego lek. Magdaleny Łukawskiej-Tataczuk
w postępowaniu o nadanie stopnia doktora nauk medycznych**

Wstęp

Lek. Magdalena Łukawska-Tataczuk studia na kierunku lekarskim w Warszawskim Uniwersytecie Medycznym ukończyła w roku 2014. W roku 2022 ukończyła rezydenturę z chorób wewnętrznych w Klinice Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii i Diabetologii CSK MSWiA w Warszawie i uzyskała tytuł specjalisty chorób wewnętrznych. Obecnie w dalszym ciągu pracuje w tejże Klinice jako starszy asystent. W 2018 r. podjęła studia doktoranckie w Warszawskim Uniwersytecie Medycznym. W roku 2020 uzyskała grant naukowy Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego na realizację projektu pt. „Związek podwyższonego miana przeciwciał przeciwtarczycowych z wybranymi parametrami układu sercowo-naczyniowego u pacjentów z cukrzycą typu 1”. Zwieńczeniem tego projektu jest rozprawa doktorska będąca przedmiotem niniejszej recenzji. Jest Autorką i współautorką 8 publikacji, z których pięć (2 poglądowe i 3 oryginalne) stały się podstawą postępowania o nadanie tytułu doktora nauk medycznych.

I. Ocena merytoryczna pracy

Cykl prac pt. „Ocena związku markerów aktywności immunologicznej z wybranymi parametrami układu sercowo-naczyniowego u kobiet z cukrzycą typu 1 i chorobą Hashimoto – wnioski z cyklu publikacji” będący podstawą postępowania o nadanie tytułu doktora nauk medycznych, stanowi spójną całość tematyczną. Lek. Magdalena Łukawska-Tataczuk jest pierwszą Autorką wszystkich prac wchodzących w skład cyklu. Tematem tych prac jest wpływ współistnienia innej choroby na podłożu autoimmunologicznym – w tym przypadku choroby Hashimoto (HT) – na układ sercowo-naczyniowy kobiet z cukrzycą typu 1 (T1DM).

Pierwsze dwie prace z cyklu są pracami poglądowymi wprowadzającymi w tematykę prac oryginalnych. Pierwsza z nich omawia dotychczas poznane mechanizmy molekularne, które biorą udział w rozwoju niewydolności serca, a które różnią się w zależności od typu cukrzycy oraz przedstawia wynikające z nich nowe implikacje terapeutyczne. Druga praca jest analizą doniesień, które sugerują istotny udział autoimmunizacji w rozwoju powikłań

cukrzycowych. Z analiz tych wynika, że patogeneza dysfunkcji serca w cukrzycy, zwłaszcza u pacjentów z T1DM, wciąż nie jest wystarczająco dobrze poznana, a postulowany udział czynników immunologicznych wymaga potwierdzenia w dalszych badaniach.

Trzecia z prac, a pierwsza oryginalna, jest poświęcona analizie zależności pomiędzy obecnością przeciwciał przeciw peroksydazie tarczycowej (aTPO) w przebiegu HT, a grubości kompleksu błony wewnętrznej i środkowej tętnicy szyjnej wspólnej (cIMT) u młodych kobiet z T1DM. Badaniem objęto 102 kobiety, w tym 72 z T1DM i 30 kobiet bez cukrzycy (grupa kontrolna). W pracy tej Autorzy wykazali, że pomimo klinicznej eutyreozy, grubość cIMT była istotnie większa u kobiet z T1DM i dodatnim mianem przeciwciał aTPO niż w grupie chorych z T1DM bez HT i kobiet w grupie kontrolnej. Czynnikiem znamienne związanym z rozwojem subklinicznej miażdżycy w badanej grupie okazała się być nie tylko obecność przeciwciał aTPO, ale też czas ekspozycji na nie, nasilenie HT oceniane wielkością dawki przyjmowanej lewotyroksyny, obraz USG tarczycy sugerujący obecność HT, stężenie fT3, stosunek fT3/fT4 i dodatni wywiad rodzinny w kierunku HT.

Czwarta praca w cyklu została poświęcona analizie czy autoimmunizacja tarczycy w przebiegu HT ma związek z obniżeniem regionalnego i/lub globalnego odkształcenia lewej komory (GLS, ang. global longitudinal strain) u młodych, bezobjawowych kobiet z T1DM. Badaniem objęto łącznie 88 młodych kobiet, w tym 59 z T1DM i 29 bez cukrzycy. U każdej z nich wykonano echokardiografię standardową, tkankową echokardiografię dopplerowską (TDI, ang. tissue doppler imaging) oraz ocenę przy użyciu techniki śledzenia markerów akustycznych obrazów dwuwymiarowych (2D STE, ang. two-dimensional speckle tracking echocardiography). Wykazano, że GLS u kobiet z T1DM z obecnością HT w porównaniu z grupą T1DM bez autoimmunizacji tarczycy było nieznamiennie mniejsze, natomiast istotnie mniejsze w porównaniu z grupą kontrolną. Niższe wartości GLS stwierdzono w większości segmentów w grupie T1DM z obecnością HT w porównaniu z T1DM bez HT i grupą kontrolną, jednakże statystycznie znamienne różnice stwierdzono tylko w projekcji dwujamowej pomiędzy grupami T1DM aTPO+ i T1DM aTPO- i w projekcji czterojamowej pomiędzy grupami T1DM aTPO+, a grupą kontrolną. Analiza regresji logistycznej wykazała, że dłuższy czas trwania HT, wyższe dawki lewotyroksyny oraz obniżona echogeniczność w badaniu USG tarczycy były istotnie związane z redukcją GLS.

Piąta praca w cyklu (a trzecia oryginalna) przedstawia wyniki pilotażowego badania oceniającego stężenia wybranych markerów: sirtuiny 1, wisfatyny i interleukiny 27 (IL-27) w

surowicy krwi młodych kobiet z T1DM w odniesieniu do wybranych parametrów układu sercowo-naczyniowego i współwystępowania HT. Do badania włączono 50 kobiet z T1DM w stanie eutyreozy (28 z HT i 22 bez współistnienia chorób o podłożu autoimmunologicznym) oraz 30 kobiet z grupy kontrolnej. Badanie przeprowadzono w oparciu o hipotezę, że utrata kardioprotekcji, obserwowana u kobiet z cukrzycą w okresie przedmenopauzalnym, może wynikać ze wzajemnych interakcji pomiędzy czynnikami epigenetycznymi, metabolicznymi i immunologicznymi. Stężenie sirtuiny 1, wisfatyny i IL-27 w surowicy oceniano za pomocą testu ELISA. Nie stwierdzono istotnych różnic w stężeniach badanych markerów w surowicy krwi pomiędzy grupami, jednakże uzyskane wyniki wykazały, że u kobiet z T1DM i HT stężenia sirtuiny 1 i IL-27 są istotnie dodatnio skorelowane ze sobą, z objętością tarczycy oraz ze względną grubością ściany lewej komory (RWT). Wyniki te mogą sugerować ich udział w przebudowie serca i tarczycy u kobiet z T1DM i HT. Zależności tych nie wykazano dla wisfatyny, nie obserwowano ich również w grupie kontrolnej.

Trafność problematyki badawczej i jej oryginalność

W cukrzycy typu 1 obserwuje się podwyższone ryzyko powikłań na tle miażdżycy, a incydenty sercowo-naczyniowe, w tym zawał serca, czy udar mózgu, są główną przyczyną przedwczesnego zgonu u osób z T1DM. Choroby sercowo-naczyniowe (zawał serca, udar mózgu) występują w populacji chorych na T1DM kilkakrotnie częściej niż u równolatków bez cukrzycy. W dużym, populacyjnym badaniu przeprowadzonym w Szwecji, osoby, które rozwinęły cukrzycę typu 1 w młodym wieku miały wielokrotnie wyższe ryzyko zawału serca i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych niż rówieśnicy bez cukrzycy (Rawshani A, Sattar N, Franzén S, i wsp. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study. Lancet 2018; 392(10146): 477-486.). Cukrzycy typu 1 często towarzyszą też inne choroby na podłożu autoimmunologicznym, z których najczęstszą jest HT. Stąd poszukiwanie czynników, które potencjalnie modulują ryzyko sercowo-naczyniowe u osób z T1DM, w tym związane z HT, jest jak najbardziej interesującą, a przy tym oryginalną tematyką badawczą.

Uzyskane rezultaty i ich znaczenie dla nauki i praktyki

Wyniki badań przedstawione przez kandydatkę do tytułu doktora nauk medycznych w pracach oryginalnych wskazują, że autoimmunizacja tarczycy w przebiegu HT u młodych kobiet z T1DM może się wiązać z subkliniczną miażdżycą oraz odcinkowym pogorszeniem

funkcji skurczowej mięśnia sercowego, nawet pomimo eutyreozy. Prawdopodobnie większe znaczenie w tym przypadku ma czas ekspozycji na przeciwciała przeciwarczycowe i stopień zaawansowania HT niż sama obecność przeciwciał anty-TPO. Uzyskane wyniki sugerują też, że obecność przeciwciał anty-TPO u kobiet z T1DM jest prawdopodobnie jedynie markerem zaburzonej równowagi immunologicznej, która może odgrywać ważną rolę w patogenezie miażdżycy lub rozwoju dysfunkcji serca w tej grupie chorych, natomiast nie jest niezależnym czynnikiem ryzyka pogrubienia cIMT lub obniżenia GLS. Z kolei sirtuina 1 i IL-27 wykazują istotny związek z przebudową serca i tarczycy u kobiet z T1DM i HT, czego nie wykazano w przypadku wiskatyny. Nie wykazano też związku pomiędzy badanymi markerami, a grubością cIMT u kobiet z T1DM. Uzyskane wyniki wskazują na potrzebę dalszych badań w celu lepszego zrozumienia związku pomiędzy czynnikami immunologicznymi i środowiskowymi a dysfunkcją układu sercowo-naczyniowego u kobiet z T1DM.

Poprawność językowo-stylistyczna

Rozprawa doktorska jest napisana poprawnym językiem, bez błędów stylistycznych, czy interpunkcyjnych, także pod wszystkimi innymi względami formalnymi napisana jest bardzo dobrze, w związku z tym nie mam zastrzeżeń do strony formalno-lingwistycznej dysertacji doktorskiej.

II. Ocena metodologiczna pracy

Prace będące podstawą postępowania o nadanie tytułu doktora nauk medycznych tworzą spójną tematycznie całość prezentując w pracach poglądowych teoretyczne podstawy dla przeprowadzonych i opublikowanych później wyników badań własnych. Wykaz tych prac jest umieszczony na stronie 6. rozprawy. Ich łączny impact factor (IF) wynosi 8,583, a ilość punktów MEiN 320. Warto podkreślić bardzo wysoki procentowy wkład pracy kandydatki do tytułu doktora nauk medycznych, który w poszczególnych pracach wynosił od 70% do 80%.

Układ pracy nie odbiega od standardów przewidzianych dla dysertacji doktorskich. Po stronie tytułowej umieszczona jest lista słów kluczowych, na kolejnej stronie podana jest informacja, że badania wchodzące w skład pracy doktorskiej zostały przeprowadzone i sfinansowane w ramach Grantu Naukowego Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego przyznanego w dn. 27.05.2020 r., po nim następują podziękowania, wykaz bibliograficzny dorobku oraz wykaz prac stanowiących cykl publikacji.

Na kolejnych stronach znajdują się: wykaz skrótów (rozdział 1), streszczenie w języku polskim (rozdział 2) i angielskim (rozdział 3). Kolejny rozdział jest uzasadnieniem doboru prac stanowiących cykl publikacji a także prezentacją uzyskanych wyników w odniesieniu do dotychczasowego stanu wiedzy. Rozdział piąty przedstawia hipotezy badawcze i cel pracy. Rozdział 6 zawiera kopie opublikowanych prac wchodzących w skład cyklu. Pierwsza część rozdziału siódmego jest podsumowaniem treści prac poglądowych i wyników uzyskanych w pracach oryginalnych wchodzących w skład cyklu prac będących podstawą postępowania o nadanie tytułu doktora nauk medycznych. Druga część rozdziału siódmego zawiera wnioski sformułowane przez Autorkę w oparciu o uzyskane wyniki.

Kolejne rozdziały zawierają: wykaz literatury odnoszącej się do tematyki cyklu prac (77 pozycji), zgodę Komisji Bioetycznej oraz pisemne oświadczenia współautorów o indywidualnym wkładzie w poszczególne publikacje.

Podsumowując, układ pracy i struktura podziału treści są prawidłowe, sformułowane cele badawcze, dobór metod i narzędzi badawczych, jak też ich zastosowanie nie budzi zastrzeżeń, wyniki są przedstawione i omówione w sposób logiczny i spójny, i podsumowane są wnioskami zgodnymi z uzyskanymi wynikami.

III. Ocena dorobku

Lek. Magdalena Łukawska-Tataczuk wykazuje się dużą dociekliwością i aktywnością badawczą. Jej głównymi polami zainteresowań są:

- patogeneza i diagnostyka powikłań cukrzycowych, a w szczególności neuropatii układu autonomicznego;
- autoimmunologiczne zapalenia tarczycy i rola autoimmunizacji w utrzymywaniu się objawów choroby Hashimoto, pomimo adekwatnej substytucji hormonalnej;
- znaczenie czynników epigenetycznych w rozwoju cukrzycy i chorób tarczycy..

Oprócz 5 prac wchodzących w skład cyklu, kandydatka do tytułu doktora nauk medycznych jest też Autorką i współautorką trzech innych prac odnoszących się do szeroko pojętej neuropatii cukrzycowej, w tym związku pomiędzy zespołem stopy cukrzycowej, a innymi powikłaniami cukrzycy. Łączny IF wszystkich publikacji lek. Magdaleny Łukawskiej-Tataczuk wynosi 15,515, a punktacja MEiN 380, co jest najlepszą rekomendacją wartości naukowej opublikowanych prac.

IV. Wniosek końcowy

Wartość naukową Rozprawy na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu lek. Magdaleny Łukawskiej-Tataczuk oceniam bardzo wysoko, ponieważ przedstawione prace nie budzą wątpliwości co do ich wartości naukowej o czym świadczy łączny IF 9,202 (przy uwzględnieniu zmiany IF dla Biomolecules w 2022 r.) i punktacja MEiN 380 pkt.

Doktorantka wykazała się przy tym wysokimi umiejętnościami w prezentacji tematyki Rozprawy. W sposób jasny i precyzyjny nakreśliła tło, zakres tematyczny, hipotezy badawcze i cele przeprowadzonych badań. Prawidłowo też przeprowadziła omówienie ich wyników w nawiązaniu do innych pozycji piśmiennictwa, podsumowując swoje prace i uzyskane wyniki krytyczną ich analizą i wnioskami zgodnymi z uzyskanymi wynikami.

W podsumowaniu stwierdzam, że **Rozprawa doktorska pt: „Ocena związku markerów aktywności immunologicznej z wybranymi parametrami układu sercowo-naczyniowego u kobiet z cukrzycą typu 1 i chorobą Hashimoto - wnioski z cyklu publikacji” spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668)**. Doktorantka opanowała metody badawcze wykorzystane w przedstawionych pracach i wykazała, że posiada wiedzę teoretyczną i specjalistyczną w wymaganym zakresie, a praca stanowi oryginalne podejście do problemu naukowego. W związku z powyższym zwracam się do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. Magdaleny Łukawskiej-Tataczuk do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Doceniając bardzo wysoką jakość przedstawionej Rozprawy oraz jej innowacyjność wnioskuję jednocześnie o jej wyróżnienie.

Dr hab. n. med. Mariusz Dąbrowski, prof. UR