

Prof. zw. dr hab. med. Grzegorz Dzida  
Kierownik Kliniki Chorób Wewnętrznych  
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Ocena rozprawy doktorskiej lek. Joanny Jarosz-Popek :

*„Integracja sieci niekodujących RNA powiązanych z SGLT2  
oraz krążącymi mikroRNA jako biomarkerów  
w zawale mięśnia sercowego i cukrzycy typu 2”*

Imponujący wręcz rozwój współczesnej diabetologii koncentruje się na zapobieganiu przewlekłym powikłaniom cukrzycy poprzez redukcję ryzyka sercowo-naczyniowo-nerkowego. Jedną z możliwości terapeutycznych w redukcji tego ryzyka jest zastosowanie leków z grupy inhibitorów SGLT2 – flozyn. Te leki mające wybiórczo blokować jeden z wymienników sodowo-glukozowych w odcinku proksymalnym pętli nefronu wykazały niespodziewanie znacznie szersze oddziaływanie pozaglikemiczne i stały się obecnie lekami pierwszego wyboru w niewydolności serca redukując istotnie ryzyko sercowo-naczyniowo-nerkowe. Mechanizmy wzbudzane przez tę grupę leków skutkujące tą protekcją stanowią przedmiot wielu dociekań badawczych. W ten nurt wpisuje się przedstawiona mi do recenzji dysertacja. stąd z wielkim zainteresowaniem zapoznałem się z rozprawą dokorską lek. Joanny Jarosz-Popek. Temat rozprawy wybrany przez Doktorantkę i jej Promotorów uważam za bardzo aktualny.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska ma układ typowy dla tego rodzaju dysertacji i składa się ze 191 stron wydruku komputerowego ilustrowanych 12 rycinami i zawiera 8 tabel.

Pragnę zaznaczyć, że strona edytorska pracy jest wzorowa. Dysertacja została przygotowana z wielką starannością, jest przejrzysta a treść ujęta syntetycznie, co znacznie ułatwia lekturę i skupienie na zasadniczych elementach projektu badawczego.

Dysertację rozpoczyna spis treści oraz wykaz zastosowanych w tekście skrótów, po których następują streszczenia w języku polskim i angielskim. Następnie w rozdziale wstępnym Doktorantka omawia podstawowe zagadnienia związane z pozawałowym remodelingiem mięśnia serca, wpływie współistnienia cukrzycy typu 2 oraz potencjałe diagnostycznym miRNA oraz ewentualnych implikacjach klinicznych. Doktorantka uzasadnia wybór kierunku badawczego i tematyki pracy.

Głównym celem przedstawionej rozprawy doktorskiej była ewaluacja potencjału biomarkerowego wyselekcjonowanych krążących miRNA w kontekście określenia stanu metabolicznego (zdefiniowanego obecnością T2DM), zaawansowania remodelingu lewej komory serca oraz ostrych zespołów wieńcowych. Analizy te osadzono w paradygmacie patofizjologicznym szlaku SGLT2 oraz w kontekście klinicznym 26-tygodniowej interwencji terapeutycznej z zastosowaniem empagliflozyny. Precyzuje również 7 celów szczegółowych.

Projekt badania, jego schemat oraz przyjęta metodologia zostały skrupulatnie przedstawione. Doktorantka przedstawia również 7 hipotez badawczych, które następnie weryfikuje.

Stosowne zgody na badanie wydały komisje bioetyczne a źródłem finansowania był grant naukowy Młodego Badacza WUM

Badania przeprowadzono wśród pacjentów z badania klinicznego EMMY (Impact of EMPagliflozin on Cardiac Function and Biomarkers of Heart Failure in Patients With Acute MYocardial Infarction; NCT03087773).

Analizę uzyskanych danych przeprowadzono używając właściwie dobranych narzędzi statystycznych i bioinformatycznych.

Rozdział 9 prezentuje wyniki badań, w rozbiciu na poszczególne zagadnienia i obejmuje 30 stron.

W rozdziale 10. Doktorantka konfrontuje uzyskane wyniki z danymi literaturowymi. Dyskusję przeprowadziła ze świadomością ograniczeń badań własnych równocześnie podaje argumenty podkreślające nowatorski charakter badań . Wskazuje Ona również dalsze kierunki badań w tym zakresie.

Po omówieniu wyników i dyskusji lek. Joanna Jarosz-Popek słusznie formułuje 10 wniosków końcowych odpowiadających założonym celom szczegółowym pracy.

Przedstawiona rozprawa potwierdza, że krążące miRNA są obiecującymi markerami integrującymi informacje o stanie metabolicznym, uszkodzeniu mięśnia sercowego i przebudowie lewej komory po ostrych zespołach wieńcowych. Największą wartość kliniczną translacyjną ma nie pojedyncze oznaczenie miRNA, lecz interpretacja ich zmienności w czasie w kontekście fenotypu pacjenta oraz klasycznych parametrów kliniczno-laboratoryjnych. Wyniki pracy wspierają dalszy rozwój biomarkerów opartych na ncRNA jako elementu medycyny precyzyjnej w kardiologii, zwłaszcza u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi i współistniejącą cukrzycą typu 2.

Jako recenzent chciałbym podczas publicznej obrony rozprawy uzyskać opinię Doktorantki na temat ewentualnego efektu klasy leków z grupy inhibitorów SGLT2 Szczególnie odnośnie porównania wyników badań CVOT dla empagliflozyny (EMPAREG-OUTCOME) i erugliflozyny (VERTIS. Czy półroczny okres obserwacji wyczerpuje możliwość wykrycia zmian w tym zakresie?

Pracę kończą dołączone aneksy oraz zestawienie piśmiennictwa obejmującego 168 dobrze cytowanych pozycji literaturowych. Strona edytorska i metodologiczna przedstawionej rozprawy, jak wspomniałem wyżej, nie budzi żadnych zastrzeżeń.



Reasumując, całość rozprawy oceniam bardzo dobrze. Temat pracy jest aktualny i interesujący. Cel pracy został w osiągnięty w oparciu o prawidłowo dobraną bogatą i nowoczesną metodykę. Wnioski kończące pracę dowodzą, że cel badania został realizowany.

Oceniana praca stanowi własny dorobek naukowy Autorki i świadczy o umiejętności samodzielnego zaprojektowania i przeprowadzenia badań w oparciu o nowoczesne (innowacyjne wręcz) instrumentarium badawcze, stanowiąc oryginalne rozwiązanie istotnego problemu naukowego i klinicznego. Warto również podkreślić, że pracę realizowano we współpracy międzyuczelnianej i międzynarodowej. Uzyskane wyniki wnoszą element nowości do współczesnego stanu wiedzy oraz istotny aspekt kliniczny z perspektywą zastosowania w praktyce.

#### *Wniosek końcowy:*

Rozprawa doktorska lek. Joanny Jarosz-Popek spełnia warunki obowiązującej Ustawy ( art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668 z późn. zm. ) odnośnie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne, bowiem:

1. Rozprawa stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego;
2. Doktorantka wykazała ogólną wiedzę teoretyczną w dyscyplinie medycyna;
3. Doktorantka wykazała się umiejętnością samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

Mam zaszczyt i przyjemność zwrócić się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z wnioskiem o dopuszczenie lek. Joanny Jarosz-Popek do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie ze względu na aktualność wybranej tematyki , oraz doniosłość i nowatorski charakter uzyskanych wyników a także realne perspektywy publikacji w pismach o wysokim współczynniku oddziaływania zwracam się do Wysokiej Rady Dyscypliny z wnioskiem o wyróżnienie dysertacji.



