

Prof. Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz, MD, PhD
Poznan University of Medical Sciences
Department of Internal Medicine and Diabetology

Review of Witold Brauer's doctoral dissertation

Age at Seroconversion, HLA Genotypes, and the Specificity of the Autoantibodies in the progression to clinical Type 1 Diabetes in childhood

Supervisor: Dr. Attila Gyenesei

Centre for Bioinformatics and Data Analysis,
Medical University of Bialystok

The dissertation is based on two publications with a summary IF 11.322. The main paper is the original article entitled 'Age at Seroconversion, HLA Genotypes, and Specificity of Autoantibodies in Progression of Islet Autoimmunity in Childhood,' published in the Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2019, 104: 4521-4530 (IF 5,399). The second publication in the series is a review, 'The multifactorial Progression from the Islet Autoimmunity to Type 1 Diabetes in Children', published in the International Journal of Molecular Sciences 2021, 22 (IF 5,923). The Ph.D. candidate has the achievements of 18 publications with a total IF 102.364 with a citation index of over 160, with an index h= 9, which proves that the results of scientific research are regularly published.

The scientific value of the dissertation is demonstrated by the fact that the research results were published in a good journal with a high impact factor.

The subject matter undertaken by Witold Brauer is fascinating in terms of cognitive research and has important clinical implications. The study aimed to assess the risk factors of type 1 diabetes and investigate the mechanisms of developing this autoimmune disease.

In the doctoral dissertation under review, the study involved an impressive number of over 15,000 children with a type 1 diabetes risk genotype, participants in the DIPP (DIabetes Prediction Prevention) study. The DIPP study in Finland enrolled newborns from 1994-2017 with an increased risk of HLA-related type 1 diabetes mellitus between 1994 and 2017. The Median follow-up was seven years. Serum autoantibodies were

assessed up to 2 years of age every 3-6 months and then every 6-12 months. In case of a positive result, monitoring of autoantibodies was performed at a 3-month interval. The autoantibodies evaluated were: IAA (autoantibodies to insulin), GADA (autoantibodies to glutamic acid decarboxylase), IA-2A (autoantibodies to islet antigen-2), ZnT8A (autoantibodies to zinc transporter 8).

The studies revealed the presence of at least one autoantibody in 1086 children, including 437 girls. The most frequently documented autoantibodies were GADA (45.5%) and IAA (42.5%). 463 children, including 208 girls with multiple autoantibodies, developed clinically overt type 1 diabetes. The youngest children with IAA had an almost 10-fold higher risk of autoantibody type multiplication and a significantly higher risk of rapid progression to type 1 diabetes.

The median age to reveal autoantibodies for IAA was 1.76 years, and for GADA 3.03 years; 2.98 years for IA-2A, and 1.99 years for ZnT8A.

The project carefully developed all stages of the study and applied modern methods to achieve the goal.

The results obtained by Witold Brauer, especially in the context of the thematically complementary publication of the results of the prospective TEDDY (The Environmental Determinants of the Diabetes in the Young) study, provide valuable data that give a better understanding of the mechanisms of the natural history of type 1 diabetes. The more we know, the greater the lack of knowledge we remain. This deficiency is diminished by the results of Witold Bauer's research.

We know that the genetic predisposition to type 1 diabetes is mainly related to the HLA system; in children with a risky genotype, the development of autoantibodies to insulin tends to build up before two years of age, increasing the risk of other autoantibodies. If the second autoantibody is IA-2A, the risk of rapid progression to clinical manifestation of type 1 diabetes increases. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase are associated with the slower progression of the autoimmune process. Still, at the same time, it is more often found as the first autoantibody to seroconvert against beta-islet cell structures in children after two years of age. Interestingly, in girls compared to boys, the first autoantibody was GADA, and higher levels of GADA were observed at 3 and 12 months. The sequence of autoantibody appearance appears to be important in the pathway to clinically evident type 1 diabetes. The younger age of seroconversion and the shorter time to reveal the next autoantibody, the higher risk of clinical manifestation of type 1 diabetes. An essential prognostic value is identifying

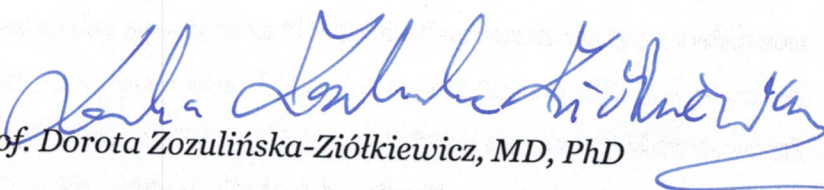
factors that define rapid progression and a short time from seroconversion to the clinical presentation of type 1 diabetes.

In part describing the research constituting the original publication in the series of publications forming the basis of the doctorate, the given number of the study group is 15,329 children, while in the publication 15,253 and consistently different numbers of people in the given seroconversion data. It is not clear what causes these differences, raising this question. Luckily, it does not influence the obtained results and conclusions.

To sum up, the doctoral dissertation submitted for review, which consists of two publications, including one original thesis and one review paper, contains data of great scientific and practical importance. The obtained results and conclusions constitute a significant contribution to the current knowledge on the etiopathogenesis of type 1 diabetes.

Considering all the work and scientific achievements of Witold Brauer, MA, I claim that the Candidate contributes to the progress in the field of research on type 1 diabetes through his research, analysis, and inference. Thus, he meets the conditions required for doctoral dissertations. The value of the topic undertaken, the methodology used, and above all, exciting results with critical clinical implications make the work distinction.

Therefore, I am addressing the High Senate of the Medical University of Białystok to admit Witold Brauer, MA, to the further stages of the doctoral dissertation.


Prof. Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz, MD, PhD

Poznań, 20.01.2022 r.

Prof. dr hab. med. Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu.

Recenzja

**rozprawy przygotowanej na stopień doktora nauk medycznych
przez mgr inż. Witolda Bauera**

pt. Age at Seroconversion, HLA Genotypes, and the Specificity of the Autoantibodies
in the progression to clinical Type 1 Diabetes in childhood

Promotor: Dr Attila Gyenesei

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Rozprawa na podstawie cyklu dwóch publikacji o sumarycznym IF 11,322. Pracą wiodącą jest praca oryginalna pt. Age at Seroconversion, HLA Genotypes, and Specificity of Autoantibodies in Progression of Islet Autoimmunity in Childhood, opublikowana w Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2019, 104:4521-4530 (IF 5,399 i MNiSW 140). Druga publikacja w cyklu to praca poglądowa pt. The multifactorial Progression from the Islet Autoimmunity to Type 1 Diabetes in Children opublikowana w czasopiśmie International Journal of Molecular Sciences 2021, 22 (IF 5,923 i MNiSW 140). Doktorant ma dorobek liczący 18 publikacji o łącznym IF 102,364 z indeksem cytowań ponad 160, z indeksem H = 9 świadczący o systematyczności publikacyjnej wyników prowadzonych badań naukowych.

O wartości naukowej rozprawy świadczy fakt opublikowania wyników badań w dobrym czasopiśmie o wysokim współczynniku oddziaływania.

Podjęta przez Doktoranta tematyka jest niezwykle ciekawa pod względem badań poznawczych i ma ważne implikacje kliniczne. Celem prowadzonych badań była ocena czynników ryzyka cukrzycy typu 1 i zbadanie mechanizmów rozwoju tej autoimmunologicznej choroby.

W będącej przedmiotem oceny rozprawie doktorskiej badaniami objęto imponującą liczbę ponad 15 tysięcy dzieci z ryzykownym dla cukrzycy typu 1 genotypem, uczestników badania DIPP (DIabetes Prediction Prevention). Do prowadzonego w

Finlandii badania DIPP włączono w latach 1994-2017 noworodki ze zwiększonym ryzykiem, pozostającym w związku z układem HLA, cukrzycy typu 1. Mediana czasu obserwacji wynosiła 7 lat. Autoprzeciwciała w surowicy oceniano do 2 roku życia co 3-6 miesięcy, a dalej co 6-12 miesięcy. W przypadku pozytywnego wyniku, monitorowanie autoprzeciwciał prowadzono w interwale 3-miesięcznym. Ocenianymi autoprzeciwciałami były: IAA (przeciw-insulinowe), GADA (przeciw dekarboksylazie kwasu glutaminowego), IA-2A (przeciw antygenowi wyspowemu -2), ZnT8A (przeciw transporterowi cynkowemu 8).

W badaniach stwierdzono obecność co najmniej jednego autoprzeciwciała u 1086 dzieci, w tym 437 dziewczynek. Najczęściej udokumentowanym autoprzeciwciałem było GADA (u 45,5 %) i IAA (u 42,5%). 463 dzieci, w tym 208 dziewczynek z obecnością wielu autoprzeciwciał rozwinęło jawną klinicznie cukrzycę typu 1. Dzieci najmłodsze ze stwierdzonym autoprzeciwciałem IAA miały prawie 10-krotnie większe ryzyko mutiplicacji rodzaju autoprzeciwciał i istotnie większe ryzyko szybkiej progresji do cukrzycy typu 1.

Mediana wieku dla ujawnienia autoprzeciwciał dla IAA wynosił 1,76 lat, dla GADA 3,03 lat; 2,98 lat dla IA-2A i 1,99 lat dla ZnT8A.

W projekcie starannie opracowano wszystkie etapy badania i zastosowano nowoczesne metody pozwalające na realizację celu.

Wyniki uzyskane przez Doktoranta, zwłaszcza w kontekście komplementarnych tematycznie publikacji wyników prospektywnego badania TEDDY (The Environmental Determinants of the Diabetes in the Young) stanowią cenne dane dające lepsze zrozumienie mechanizmów naturalnej historii cukrzycy typu 1. Czym więcej wiemy tym w większym niedosycie wiedzy pozostajemy. Ten niedosyt umniejszony zostaje wynikami badań dr Bauera.

Wiemy, że predyspozycja genetyczna do cukrzycy typu 1 związana przede wszystkim z układem HLA; że u dzieci z ryzykownym genotypem pojawienie się przed 2 rokiem życia autoprzeciwciał przeciw insulinowych (IAA) z tendencją narastania zwiększa ryzyko pojawienia się innych autoprzeciwciał. Jeżeli drugim autoprzeciwciałem jest IA-2A zwiększone jest ryzyko szybkiej progresji do klinicznego ujawnienia cukrzycy typu 1. Autoprzeciwciała przeciw dekarboksylazie kwasu glutaminowego (GADA) kojarzą się z wolniejszą progresją procesu autoimmunologicznego, ale równocześnie częściej stwierdzane jest jako pierwsze w serokonwersji autoprzeciwciała przeciw strukturom komórek beta wysp trzustki u dzieci po 2 roku życia. Ciekawym spostrzeżeniem jest, że

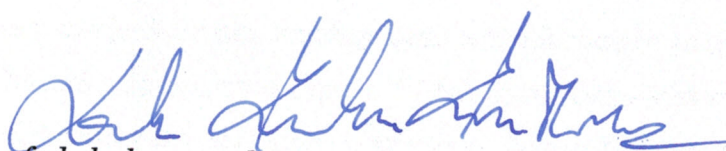
u dziewczynek w porównaniu z chłopcami pierwszym autoprzeciwciałem było GADA i w 3 i 12 miesiącu obserwowano wyższe poziomy GADA. W drodze prowadzącej do jawnej klinicznie cukrzycy typu 1 istotną wydaje się być sekwencja pojawiania się autoprzeciwciał. Młodszy wiek serokonwersji i krótszy czas upływający do ujawnienia kolejnego autoprzeciwciała istotnie zwiększają ryzyko klinicznego ujawnienia cukrzycy typu 1. Niezwykle ważnym prognostycznie jest wskazanie czynników definiujących szybką progresję i krótki czas od serokonwersji do ujawnienia klinicznego cukrzycy typu 1.

W części opisującej badania stanowiące publikację oryginalną w cyklu publikacji stanowiących podstawę doktoratu podana liczba grupy badanej wynosi 15 329 dzieci, natomiast w publikacji 15 253 i konsekwentnie różne liczby osób w podanych danych serokonwersji. Nie jest wyjaśnione co warunkuje te różnice, a rodzi właśnie takie pytanie. Nie ma to szczęśliwie wpływu na uzyskane wyniki i wnioski.

Podsumowując, przedłożona do recenzji rozprawa doktorska, na którą składają się dwie publikacje, w tym jedna praca oryginalna i jedna praca pogładowa, zawiera dane o dużym znaczeniu naukowym i praktycznym. Uzyskane wyniki i wnioski stanowią istotny wkład do dotychczasowej wiedzy na temat etiopatogenezy cukrzycy typu 1.

Biorąc pod uwagę całość pracy i osiągnięć naukowych mgr Witolda Brauera uważam, że Kandydat poprzez swoje badania, analizy oraz wnioskowanie przyczynia się do postępu w dziedzinie badań nad cukrzycą typu 1. W ten sposób spełnia warunki wymagane od dysertacji doktorskich. Wartość podjętego tematu, zastosowana metodyka, a przede wszystkim interesujące wyniki mające ważne implikacje kliniczne czynią pracę godną wyróżnienia.

Wnoszę więc do Wysokiego Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie mgr Witolda Brauera do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Prof. dr hab. n. med. Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz