

Przemysław Jarosz-Chobot MD PhD Prof.
Head of Dept. of Children's Diabetology
Faculty of Medical Sciences in Katowice
Medical University of Silesia
40-752 Katowice
Medykow 16, Poland

Katowice 14.03.2022

EVALUATION OF THE DOCTORAL DISSERTATION

Witold Bauer, Master of Engineering

entitled: AGE AT SEROCONVERSION, HLA GENOTYPES AND THE SPECIFICITY OF THE AUTOANTIBODIES IN THE PROGRESSION TO CLINICAL TYPE 1 DIABETES IN CHILDHOOD

The dissertation is focused on autoimmune, civilization disease - type 1 diabetes mellitus, one of the most common chronic diseases in children, adolescents, and young adults.

A consistent growing trend of new manifestations of type 1 diabetes has been documented in world registries since the 1970s. In post-communist countries, the annual incidence trend is high, with the highest in Poland at approximately 7%.

The etiopathogenesis of type 1 diabetes is still not fully understood, which does not allow for its cause-oriented treatment. The autoimmune character of the disorder, early diagnosis in childhood, the necessity of aggressive insulin therapy with intensive self-control still leads to many severe complications, despite modern therapeutic methods.

Moreover, type 1 diabetes mellitus -T1D, is often accompanied by other diseases. The clinical picture of T1D is an extremely difficult and daily challenge for the patient himself, his caregivers, and the whole health care system, also in social and economic terms.

Thus, bringing us closer to a better understanding of the etiopathogenesis, learning new biomarkers of risk for type 1 diabetes, are extremely important aspects in science.

The dissertation submitted for my review, includes two high-scoring scientific publications: a review and an original publication:

Publication I: Bauer, W.; Gyenesei, A.; Krętowski, A. The Multifactorial Progression from the Islet Autoimmunity to Type 1 Diabetes in Children. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22 (IF = 5.923; MNiSW = 140).

Publication II: Bauer, W.; Veijola, R.; Lempainen, J.; Kiviniemi, M.; Härkönen, T.; Toppari, J.; Knip, M.; Gyenesei, A.; Ilonen, J. Age at Seroconversion, HLA Genotype, and Specificity of Autoantibodies in Progression of Islet Autoimmunity in Childhood. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2019, 104, 4521-4530, doi:10.1210/jc.2019-00421. (IF = 5.399; MNiSW = 140).

In both publications, Witold Bauer MSc Eng. is the first author.

The above-mentioned papers, included in the cycle of the doctoral dissertation, are consistent in their subject matter. They also emphasize, reliability and proper sequence of the Candidate's scientific development. Professional design and development of the extensive original work (publication II) was previously built on a solid basis of literature collection on the topic and the current and extensive knowledge on the mechanisms, considered risk factors for type 1 diabetes (publication I).

In publication I, Witold Bauer, MSc Eng., develops the ability to provide an in-depth view of the complex and multifactorial causes of T1D. He sees the need to develop new, reliable, and cost-effective methods to predict the disease. He knows available, standard identification by means of HLA risk genotype screening and profiling of islet autoantibodies is insufficient and has "time" limitations. Identification is only possible at the stage of already developing disease, at the so-called first stage/phase where humoral autoimmunity has developed. Therefore, a significant contribution are and will be new methods that allow us to accurately predict the onset of the disease before its first signs - the presence of autoantibodies against islet cells. Such signals may be, among others, changes in the taxonomic composition of the intestinal microbiome, the study of which is currently a particularly interesting challenge for many scientists. They are being investigating in children as a potential biomarker of T1D, prior to islet autoimmunity.

Publication II, the doctoral dissertation, is based, as mentioned above, on an excellent knowledge of the subject and analyses the behaviour of islet autoantibodies in a large study group (more than 15,000 individuals) undergoing long-term follow-up. Well, in the youngest children, if IAA (anti-insulin antibody) is the first autoantibody present, the risk of progression to diabetes is particularly high, but also decreases rapidly if secondary autoantibodies have not developed within a few years, as the probability of their appearance decreases rapidly thereafter. In contrast, in children in whom the first autoantibody observed is GADA (glutamine decarboxylase antibody), the age at first seroconversion has no effect on the likelihood of developing type 1 diabetes, although in these individuals, too, secondary autoantibodies usually appear within a few years of first seroconversion. The presence of other autoantibodies allows, to some extent, an estimate of the rate of further disease progression based on the specificity of these autoantibodies. The level of risk associated with the HLA class II genotype influences the risk of disease caused by the expansion of autoimmunity in children with autoimmunity initiated by both IAA and GADA. In conclusion, this is an important step in understanding the etiopathogenesis and further evidence of the heterogeneity of T1D pathogenesis.

The fact that both papers were published in peer-reviewed journals of high scientific rank determines their unquestionable scientific value and, consequently, also the high position, in this respect, of their first author.

Witold Bauer, MSc Eng. should therefore be regarded as a scientist who has fully mastered the skills of scientific work.

Academic achievements of the Candidate up to now also correspond to the above statement. It is substantial. Witold Bauer MSc Eng. is the author and co-author of 18 original papers, 161 citations, H-index 9, IF 98.05 (November 2021).

The Candidate, the development of a series of works - the doctoral dissertation, has done with great attention to detail, clarity, which makes the work reads easily and promptly and arouses interest in its subject area. At this point, it is probably necessary to emphasize the great role and efforts of the supervisor Dr. Attila Gyenesei, under whose supervision this dissertation was written.

Conclusions:

The cycle of two studies presented to me for review by Witold Bauer, MSc Eng. I assess, without a doubt, as very high quality and bringing new cognitive content to medical science. At the same time, this cycle is an obvious documentary of practical scientific skills of the PhD Candidate.

Significance:

Each step towards explaining the heterogeneous, multifactorial processes of type 1 diabetes is crucial to the challenge of inhibiting the progression of the natural course of the disease. With new scientific information such as that presented by Witold Bauer, MSc Eng., primary prevention of T1D for individuals at high population risk will be possible and is getting closer. The multifaceted burden of a chronic, progressive disease like T1D is enormous, so the ability to stop it as early as possible is of unquestionable importance in current medicine.

Concluding, I state that the submitted PhD dissertation of Witold Bauer, MSc Eng. meets all the conditions with later amendments. I find it positive.

I propose to the Senate of the Medical University of Białystok to accept Witold Bauer, MSc Eng. to further stages of the PhD thesis.

At parallel, from the responsibility of reviewer and personal belief, I apply for awarding the cycle of doctoral thesis of Witold Bauer, MSc Eng., for careful, very well prepared substantial methodological technique as well as maturity and value of scientific publications of the cycle.



Przemysław Jarosz-Chobot, MD, PhD Prof.

Katowice, 14.03.2022

Prof. dr hab. n. med. Przemysław Jarosz-Chobot
Klinika Diabetologii Dziecięcej
Wydział Nauk Medycznych w Katowicach
Śląski Uniwersytet Medyczny
Ul. Medyków 16, 40-752 Katowice

Katowice 14.03.2022

OCENA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Magistra inżyniera Witolda Bauera

zatytułowanej: **WIEK W MOMENCIE SEROKONWERSJI, GENOTYPY HLA, SWOISTOŚĆ AUTOPRZECIWCIAŁ W PROGRESJI DO KLINICZNEJ POSTACI CUKRZYCY TYPU 1. U DZIECI**

AGE AT SEROCONVERSION, HLA GENOTYPES AND THE SPECIFICITY OF THE AUTOANTIBODIES IN THE PROGRESSION TO CLINICAL TYPE 1 DIABETES IN CHILDHOOD.

Rozprawa doktorska jest poświęcona autoimmunizacyjnej, chorobie cywilizacyjnej – cukrzycy typu 1., jednej z najczęstszych chorób przewlekłych u dzieci i młodzieży oraz młodych dorosłych.

Stały trend wzrostowy nowych ujawnień cukrzycy typu 1. jest dokumentowany w rejestrach światowych od lat siedemdziesiątych ubiegłego stulecia. W krajach postkomunistycznych, roczny trend zapadalności jest wysoki, w tym najwyższy w Polsce i kształtuje się na poziomie około 7%.

Nadal, nie jest w pełni poznana etiopatogeneza cukrzycy typu 1., co nie pozwala na jej leczenie przyczynowe. Autoimmunologiczny charakter choroby, wczesna, w dzieciństwie diagnoza, konieczność stosowania agresywnej insulinoaterapii z intensywną samokontrolą wciąż prowadzi do wielu, ciężkich jej następstw, mimo nowoczesnych rozwiązań terapeutycznych.

Ponadto, cukrzycy typu 1 -T1D, często towarzyszą inne jednostki chorobowe. Całość obraz klinicznego T1D stanowi wyjątkowo trudne i codzienne wyzwanie zarówno dla samego pacjenta, jego opiekunów jak i dla całego systemu opieki zdrowotnej, również pod względem socjalnym i ekonomicznym.

Każde więc, zbliżenie nas do lepszego zrozumienia etiopatogenezy, poznanie nowych biomarkerów ryzyka cukrzycy typu 1., są niezwykle ważnymi aspektami w nauce.

Rozprawa doktorska przedstawiona do mojej recenzji, obejmuje dwie wysoko punktowane publikacje naukowe: pogładową i oryginalną:

Publikacja I: Bauer, W.; Gyenesei, A.; Krętowski, A. The Multifactorial Progression from the Islet Autoimmunity to Type 1 Diabetes in Children. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22. (IF = 5.923; MNiSW = 140)

Publikacja II: Bauer, W.; Veijola, R.; Lempainen, J.; Kiviniemi, M.; Härkönen, T.; Toppari, J.; Knip, M.; Gyenesei, A.; Ilonen, J. Age at Seroconversion, HLA Genotype, and Specificity of Autoantibodies in Progression of Islet Autoimmunity in Childhood. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2019, 104, 4521–4530, doi:10.1210/jc.2019-00421. (IF = 5.399; MNiSW = 140).

W obu opracowaniach, mgr inż. Witold Bauer jest pierwszym autorem.

Powyżej wymienione prace, wchodzące w cykl rozprawy doktorskiej są spójne tematycznie. Podkreślają również, rzetelność i prawidłową kolejność rozwoju naukowego Kandydata. Profesjonalne zaprojektowanie i przygotowanie do szeroko zakrojonej pracy oryginalnej (publikacji II) było wcześniej zbudowane na mocnej podstawie zgromadzenia literatury tematu oraz aktualnej i szerokiej wiedzy dotyczącej mechanizmów, rozważanych czynników ryzyka cukrzycy typu 1. (publikacja I).

W publikacji I, mgr inż. Witold Bauer rozwija umiejętność głębokiego spojrzenia na złożone i wieloczynnikowe przyczyny T1D. Widzi potrzebę opracowania nowych, wiarygodnych i efektywnych kosztowo metod prognozowania choroby. Jest świadomy, że dostępna, standardowa identyfikacja za pomocą badań przesiewowym genotypów ryzyka HLA i profilowaniu autoprzeciwciał wyspowych jest niewystarczająca, ma ograniczenia „czasowe”. Identyfikacja jest możliwa tylko na etapie już rozwoju choroby, w tzw. pierwszym stadium/fazie, w którym doszło do rozwoju autoimmunizacji humoralnej. Stąd, znaczącym uzupełnieniem są i będą nowe metody pozwalające na dokładne przewidywanie początku choroby, zanim pojawią się jej pierwsze oznaki - obecności autoprzeciwciał przeciwko komórkom wysp. Takimi oznakami mogą być, między innymi, zmiany w składzie taksonomicznym mikrobiomu jelitowego, których opracowanie jest obecnie szczególnie interesującym wyzwaniem wielu naukowców. Badane są u dzieci jako potencjalny biomarker T1D, poprzedzający autoimmunizację wysp.

Publikacja II, rozprawy doktorskiej oparta jest, jak wspomniano wcześniej, na doskonałej znajomości badanego tematu i analizuje zachowania się przeciwciał wyspowych w dużej grupie badanej (ponad 15 000 osób) poddanej wieloletniej obserwacji. Otóż, u najmłodszych dzieci, jeśli IAA (przeciwciało przeciw insulinowe) jest pierwszym występującym autoprzeciwciałem, to ryzyko progresji do cukrzycy jest szczególnie duże, ale też szybko maleje, jeśli w ciągu kilku lat nie rozwinęły się autoprzeciwciała wtórne, ponieważ prawdopodobieństwo ich pojawienia się gwałtownie maleje w późniejszym okresie. Natomiast u dzieci, u których pierwszym obserwowanym autoprzeciwciałem jest GADA (przeciwciało przeciw dekarboksylazie glutaminowej), to wiek w momencie pierwszej serokonwersji nie ma wpływu na prawdopodobieństwo rozwoju cukrzycy typu 1., chociaż również u tych osób autoprzeciwciała wtórne pojawiają się zwykle w ciągu kilku lat od pierwszej serokonwersji. Obecność innych autoprzeciwciał pozwala do pewnego stopnia oszacować tempo dalszego rozwoju choroby na podstawie swoistości tych autoprzeciwciał. Poziom ryzyka związanego z genotypem HLA klasy II wpływa na ryzyko choroby spowodowane ekspansją autoimmunizacji u dzieci

z autoimmunizacją inicjowaną zarówno przez IAA, jak i GADA. Podsumowując jest to ważny etap w zrozumieniu etiopatogenezy i kolejny dowód na heterogeniczność patogenezy T1D.

Fakt, że oba artykuły, opublikowano w recenzowanych czasopismach o wysokiej randze naukowej wyznacza ich niepodważalną wartość naukową, a w konsekwencji, również wysoko pozycjonuje, w tym zakresie, ich pierwszego autora.

Mgr inż. Witolda Bauera należy więc, uznać za naukowca, który doskonale i w pełni opanował warsztat pracy naukowej.

Dotychczasowy dorobek naukowy Kandydata również odpowiada powyżej postawionemu stwierdzeniu. Jest znaczący. Mgr inż. Witold Bauer jest autorem i współautorem 18 prac oryginalnych, cytowanych 161, H-index 9, IF 98,05 (listopad 2021).

Kandydat, opracowanie cyklu prac - rozprawy doktorskiej, wykonał z dużą skrupulatnością, przejrzystością, co sprawia, że pracę czyta się łatwo i szybko oraz budzi zainteresowanie swoją tematyką. W tym miejscu zapewne należy podkreślić ogromną rolę i pracę promotora Dr Attila Gyenesei, pod którego opieką powstała niniejsza rozprawa.

Wnioski:

Przedstawiony mi do recenzji cykl dwóch prac mgr inż. Witolda Bauera oceniam, bez wątpliwości jako bardzo dobry i wnoszący nowe treści poznawcze w nauki medyczne. Jednocześnie cykl ten jest oczywistym dokumentem, praktycznych umiejętności naukowych Kandydata.

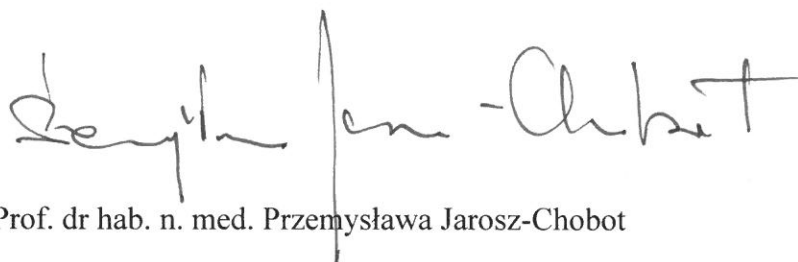
Znaczenie pracy:

Każdy krok na drodze do wyjaśnienia heterogennych, wieloczynnikowych mechanizmów rozwoju cukrzycy typu 1. jest kluczowy dla wyzwania jakim jest zahamowanie progresji naturalnego przebiegu choroby. Dzięki takim nowym naukowym informacjom, jak te, przedstawione przez mgr inż. Witolda Bauera, prewencja pierwotna T1D dla osób z wysokim ryzykiem populacyjnym będzie możliwa i jest coraz bliżej. Wieloaspektowy ciężar przewlekłej, postępującej choroby jaką jest T1D jest ogromny, stąd możliwość jej zahamowania, jak najwcześniej, ma niepodważalne znaczenie w dzisiejszej medycynie.

Podsumowując, stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny praca doktorska mgr inż. Witolda Bauera odpowiada wszystkim warunkom określonym w Ustawie z dnia 14.03.2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym w zakresie sztuki (Dz.U.nr.65 poz.595) z późniejszymi zmianami. Oceniam ją pozytywnie.

Wnoszę do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie mgr inż. Witolda Bauera do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie, z obowiązku recenzenta i osobistego przekonania **wnioskuję o wyróżnienie przedstawionego mi do recenzji cyklu prac rozprawy doktorskiej mgr inż. Witolda Bauera za sumienny, bardzo dobrze przygotowany merytorycznie warsztat metodologiczny oraz dojrzałość i wartość publikacji naukowych cyklu.**

A handwritten signature in black ink, reading 'Przemysław Jarosz-Chobot'. The signature is written in a cursive, flowing style with some stylized flourishes.

Prof. dr hab. n. med. Przemysław Jarosz-Chobot

Katowice, 14.03.2022