Prof. dr hab. med. Wojciech Młynarski
I Katedra Pediatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
ul. Sporna 36/50, 91-738 Łódź

Ocena

Rozprawy doktorskiej mgr Magdaleny Stefanowicz p.t.
„Wpływ insulin I wolnych kwasów tłuszczowych na ekspresję sirtuiny 1 w tkance tłuszczowej i mięśniach szkieletowych u zdrowych ochotników"

Patrząc z perspektywy lekarza klinicysty w ostatnich dziesięcioleciach obserwuje się stopniowy istotny wzrost częstości zachorowania na cukrzycę typu 2 we wszystkich grupach wiekowych. W patogenezie cukrzycy występują dwa bieguny: z jednej strony insulinooporność tkanek obwodowych i z drugiej defekt w insulinosekrecji komórek beta wysp trzustkowych. W przypadku insulinooporności wciąż nie wiemy jaka tkanka obwodowa powinna być celem interwencji klinicznej zwiększającej wrażliwość na insulinę i redukcję ryzyka cukrzycy typu 2.

Z perspektywy badań podstawowych i translacyjnych, zdefiniowanie molekularnych celów terapeutycznych w tkance tłuszczowej i mięśniowej korygujących dysregulację odpowiedzi tkanek na insulinę jest istotnym zagadnieniem badawczym. Dane literaturowe sugerują, że istotnym elementem wewnątrzkomórkowej regulacji zaangażowanym w odpowiedź tkanki na insulinę mogą być plejotropowe białka, sirtuiny.

I właśnie powiązaniu ekspresji sirtuiny 1 z insulinozależnym metabolizmem tkanek poświęcona jest niniejsza rozprawa doktorska.

Rada Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku powierzyła mi rolę recenzenta rozprawy doktorskiej Pani mgr Magdaleny Stefanowicz.

Rozprawę Pani mgr Stefanowicz otrzymałem w postaci cyklu 2 publikacji dotyczących roli sirtuiny 1 w insulinooporności tkanek, poprzedzonych wprowadzeniem i celami pracy oraz uzupełnionych streszczeniem w języku polskim

i angielskim. Dodatkowo, przedstawiono podpisane przez wszystkich współautorów formularze zgody na wykorzystanie publikacji w rozprawie doktorskiej Kandydatki.

We wprowadzeniu Autorka charakteryzuje krótko molekularny *signalling* pochodzący od receptora insulinowego, czynniki wpływające na efektywność biologiczną pobudzenia tego receptora. Ponadto, krytycznie przybliża czytelnikowi skomplikowany świat zależności pomiędzy tkanką tłuszczową i mięśniową w generowaniu zjawiska insulinooporności oraz udziału reakcji zapalnej w modulowaniu powyższych procesów. Taki sposób prezentacji świadczy o zrozumieniu Przez Autorkę złożonych zagadnień Świadczy również o dojrzałości Doktorantki jako pracownika naukowego i popularyzatora nauki.

Autorka założyła sobie bardzo ambitny cel pracy, którym była chęć scharakteryzowania funkcjonalnej ekspresji sirtuiny 1 w podskórnej tkance tłuszczoswej i tkance mięśni poprzecznie prążkowanych u ludzi. Przy czym cele szczegółowe obejmowały ocenę ekspresji SIRT1 w obu tkankach w zależności masy ciała, wrażliwości na insulinę, wpływu hiperinsulinemii i wysokiego stężenia wolnych kwasów tłuszczowych w kontekście ekspresji innych genów zaangażowanych w metabolizm glukozy i lipidów oraz reakcję zapalną.

Dokumentację realizacji założonych celów rozprawy doktorskiej stanowi cykl dwóch prac, na który składały się następujące publikacje:

1. Stefanowicz M, Strączkowski M, Karczewska-Kupczewska M. The role of SIRT1 in the pathogenesis of insulin resistance in skeletal muscle. Postepy Hig Med Dosw. 2015 Jan 16;69:63-8.
2. Stefanowicz M, Nikołajuk A, Matulewicz N, Karczewska-Kupczewska M. Adipose tissue, but not skeletal muscle, sirtuin 1 expression is decreased in obesity and related to insulin sensitivity. Endocrine. 2018 May;60(2):263-271.

Pierwsza praca ma charakter publikacji poglądowej, a druga jest oryginalnym doniesieniem naukowym.

Publikacja poglądowa, Stefanowicz et al. Postepy Hig Med Dosw. 2015, przybliża nam obecny stan wiedzy na temat roli sirtuin w patogenezie

insulinooporności, ze szczególnym uwzględnieniem SIRT1. Funkcja sirtuin jako plejotropowych białek cytoplazmatyczno-jądrowych jest ostatnio bardzo gorącym tematem badań podstawowych i klinicznych w patogenezie zaburzeń metabolizmu glukozy i lipidów. Autorka skupiła się na dyskusji udziału SIRT1 w patogenezie insulinooporności tkanek obwodowych. Można wiec uznać, że cytowana publikacja poglądowa jest rzeczywistym wstępem do badań eksperymentalnych Doktorantki.

Druga z publikacji, Stefanowicz et al. Endocrine. 2018, spełnia kryteria pracy oryginalnej i jednoznacznie dokumentuje pracę badawczą Pani Magister w zakresie realizacji ambitnych celów pracy. Na uwagę zasługuje nietuzinkowe zaplanowanie całego badania oraz adekwatnie dobrane metody analityczne, których jedynym ograniczeniem jest liczebność badanej grupy i to głównie w przypadku badania produktu białkowego ekspresji genu *SIRT1*. Wzorowo przeprowadzone analizy z krytyczną dyskusją uzyskanych wyników pozwoliły Doktorantce na zamknięcie pracy dwoma wnioskami sugerującymi, po pierwsze, że ekspresja *SIRT1* jedynie w tkance tłuszczowej podskórnej jest związana z insulinowrażliwością poprzez wpływ na ekspresję *SLC2A4* (GLUT4) i po drugie, że insulina w odmienny sposób może regulować ekspresję *SIRT1* w obu badanych tkankach afekt ten może być pochodną stężenia wolnych kwasów tłuszczowych.

Ogólnie, tak pod względem merytorycznej zawartości, poprawności zaplanowania badań, ich przeprowadzenia, jak również pod względem ogólnej formy i organizacji treści cykl prac oceniam wysoko.

Chociaż w całości rozprawa nie budzi wątpliwości w zakresie oryginalności tematyki badawczej, zastosowanej metodyki badań, czy interpretacji większości wyników tych badań, pragnę - z obowiązku recenzenta - zwrócić uwagę Doktorantki na pewną moją wątpliwość wartą dalszej dyskusji:

Pierwszy wniosek z pracy próbuje wytłumaczyć powiązanie ekspresji SIRT1 w tkance tłuszczowej z kliniczną wrażliwością na insulinę zależnością pomiędzy *SIRT1* a ekspresją *SLC2A4*. Jednakże, taką samą zależność *SIRT1-SLC2A4* Autorka obserwowała w tkance mięśniowej, przy czym ekspresja *SIRT1* w mięśniach nie korelowała ze wskaźnikiem M. W związku z powyższym wydaje się, że związek

ekspresji SIRT1 w adipocytach z insulinoopornością nie jest prostą pochodną ekspresji/funkcji transportera glukozy GLUT4.

Przytoczona powyżej uwaga, natury bardziej redakcyjnej, nie umniejsza w żadnym stopniu wartości merytorycznej rozprawy i mojej bardzo pozytywnej opinii o tej wyróżniającej się pracy Pani mgr Magdaleny Stefanowicz.

W podsumowaniu stwierdzam, że ta bardzo wartościowa rozprawa jest świadectwem, iż Doktorantka wykazała umiejętność samodzielnego rozwiązywania problemów naukowych i badawczych, wykazując potrzebną do tego wiedzę, jak i przygotowanie teoretyczne w zakresie zagadnień, których rozprawa dotyczy. Praca ta zawiera bez wątpienia wybitne elementy nowości naukowej, a przedstawione wyniki wskazują, że cele badawcze stawiane przez Doktorantkę zostały zrealizowane nawet z nadwyżką. Praca stanowi dowód, iż Autorka w kompetentny sposób zgromadziła wyniki swoich obserwacji oraz w dojrzały sposób je zweryfikowała. Wymiernym rezultatem badań jest publikacja oryginalna w czasopiśmie *Endocrine*.

Uwzględniając warsztat badawczy, wartości poznawcze i ogromne znaczenie praktyczne dociekań naukowych z prawdziwą przyjemnością przedkładam Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku wniosek o dopuszczenie Pani mgr Magdaleny Stefanowicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego oraz publicznej obrony pracy doktorskiej.

Jednocześnie, ze względu na nowatorskie obserwacje i koncepcje badawcze, leżące u źródeł ocenianej pracy, które pozwoliły na publikację wyników w renomowanym czasopismie z listy filadelfijskiej wnioskuję o wyróżnienie pracy.

Łódź, dnia 6 marca 2019 roku