

Kraków, 26.01.2026

Prof. dr hab. Aleksandra Gilis-Januszewska

Katedra i Klinika Endokrynologii

Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

**Recenzja pracy doktorskiej lek. med lek. med. Klaudii Gutowskiej
„Receptor końcowych produktów glikacji jako punkt wspólny szlaków
metabolicznych dla otyłości i jej powikłań”**

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska pod tytułem „Receptor końcowych produktów glikacji jako punkt wspólny szlaków metabolicznych dla otyłości i jej powikłań” lek. med. Klaudii Gutowskiej została przeprowadzona w II Katedrze i Klinice Położnictwa i Ginekologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

Badania prowadzone w ramach niniejszej pracy doktorskiej zostały sfinansowane z budżetu następujących projektów badawczych:

- Grant OPUS Narodowego Centrum Nauki 2018/31/B/NZ5/01556 „Epigenetyczna regulacja metabolizmu estrogenów w tkance tłuszczowej osób otyłych” Kierownik projektu: dr hab. Alina Kuryłowicz
- Grant z Funduszu Badań Własnych IMDIK PAN FBW/05/2020 „Rola długich niekodujących RNA (ang. long non-coding RNA, lncRNA) w patogenezie dysfunkcji tkanki tłuszczowej u osób otyłych” Kierownik projektu: dr hab. Alina Kuryłowicz

Rozprawa doktorska lekarz Klaudii Gutowskiej podejmuje ważny i aktualny temat badawczy poszukiwania markerów zapalenia metabolicznego w otyłości i związku z takimi powikłaniami jak cukrzyca typu 2, miażdżycy naczyń wieńcowych, czy ostre zespoły wieńcowe. Przedstawiona rozprawa doktorska przedstawia rolę receptora końcowych produktów zaawansowanej glikacji (RAGE), jako elementu łączącego szlaki metaboliczne otyłości i jej powikłań.

Przedstawione w niniejszej pracy wyniki wskazują na potencjalną rolę lncAGER-1 w regulacji ekspresji genu kodującego RAGE (AGER) w tkance tłuszczowej chorych z otyłością oraz na związek podwyższonej ekspresji AGER z nasileniem zapalenia metabolicznego i ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 2. W pracy wykazano również, że obecność allelu T polimorfizmu rs184003 AGER może predysponować do rozwoju miażdżycy naczyń wieńcowych i jej powikłania w postaci ostrego zespołu wieńcowego. W analizowanej grupie polskich pacjentów polimorfizmy rs184003 G/T i rs2070600 G/A w AGER nie wiązały się z występowaniem ostrego zespołu wieńcowego u pacjentów przed 50. rokiem życia.

Na osiągnięcie naukowe lekarz Klaudii Gutowskiej, stanowiące podstawę postępowania o nadanie stopnia doktora nauk medycznych, składa się cykl trzech, związanych z tematem pracy badawczej publikacji naukowych opublikowanych w czasopiśmie z listy Journal Citation Reports, :

Łączny współczynnik oddziaływania *Impact Factor* dla powyższego cyklu publikacji wynosi 12.5.

Znaczący udział doktorantki w powyższych publikacjach potwierdzają oświadczenia współautorów. We wszystkich publikacjach doktorantka jest pierwszym autorem. Wartość merytoryczna przedstawionych prac została pozytywnie oceniona przez recenzentów w procesie publikacyjnym.

Przedstawiona do recenzji praca obejmuje 95 stron, z podziałem na spis treści, wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską, wykaz użytych skrótów, wstęp, cele rozprawy doktorskiej, omówienie kolejnych publikacji, podsumowanie wyników oraz wnioski, piśmiennictwo, streszczenie pracy w języku polskim i angielskim.

Ponadto, do pracy załączono kopie publikacji wchodzące w skład rozprawy oraz oświadczenia współautorów publikacji.

We wstępie doktorantka w bardzo wyczerpujący sposób przybliżyła informacje dotyczące otyłości, zapalenia metabolicznego oraz znaczenia receptora końcowych produktów zaawansowanej glikacji (RAGE, ang. receptor for advanced glycation end products) w powstawaniu takich powikłań jak cukrzyca i miażdżycy.

Ta części pracy dowodzi przemyślanego doboru tematyki, zrozumienia badanego zagadnienia i uzasadnia sformułowanie celów pracy.

W kolejnej części doktorantka jasno określiła cele badawcze pracy jako:

Zbadanie roli szlaku receptora końcowych produktów zaawansowanej glikacji (RAGE) w rozwoju związanych z otyłością powikłań kardiometabolicznych u ludzi, w tym:

- a) Ocenę ekspresji genu kodującego RAGE (AGER) w tkankach tłuszczowych chorych z otyłością i współistniejącą cukrzycą typu 2 w odniesieniu do chorych z otyłością bez cukrzycy i osób o prawidłowej masie ciała a także roli długiego niekodującego RNA AGER-1 (lncAGER-1) w regulacji tego procesu.
- b) Zbadanie korelacji pomiędzy ekspresją kodującego receptor RAGE (AGER) a ekspresją genów kodujących adipokiny i cytokiny prozapalne w tkankach tłuszczowych chorych z otyłością w zależności od współwystępowania cukrzycy.
- c) Zbadanie związku między polimorfizmami zamiany pojedynczych nukleotydów (SNP) w AGER a wystąpieniem ostrych zespołów wieńcowych (ACS) w polskiej populacji pacjentów z miażdżycą naczyń wieńcowych.

Główna część pracy doktorskiej składa się z omówienia trzech publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe.

Pierwsza praca pogładowa pt. „Receptor for the Advanced Glycation End Products (RAGE) Pathway in Adipose Tissue Metabolism” przedstawia aktualny stan wiedzy dotyczący roli szlaku sygnałowego RAGE w dysfunkcji tkanki tłuszczowej w przebiegu otyłości i powiązanych powikłaniach metabolicznych. W pracy przedstawiono zaburzenia aktywności tkanki tłuszczowej w przebiegu otyłości oraz przedstawiono rolę końcowych produktów zaawansowanej glikacji (AGE, ang. advanced glycation end products) oraz szlaku RAGE i przedstawiono ich udział w regulacji aktywności tkanki tłuszczowej. Omówiono dane literaturowe dotyczące badań szlaku RAGE na modelach zwierzęcych i u ludzi analizujące znaczenie szlaku w rozwoju otyłości i towarzyszących jej powikłań. W formie tabularycznej i omówienia przedstawiono również możliwości terapeutyczne mające na celu ograniczenie puli AGE oraz hamowanie szlaku RAGE, jako potencjalną strategię w leczeniu otyłości i jej powikłań.

W drugiej pracy, oryginalnej pt.: „AGER-1 Long Non-Coding RNA Levels Correlate with the Expression of the Advanced Glycosylation End-Product Receptor, a Regulator of the Inflammatory Response in Visceral Adipose Tissue of Women with Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus” badano ekspresję genu receptora dla produktów zaawansowanej glikacji (AGER) oraz długiego niekodującego RNA AGER-1 (lncAGER-1, ang. long non-coding AGER-1) w tkance tłuszczowej w otyłości i cukrzycy typu 2, w korelacji z nasileniem stanu zapalnego. W pracy tej wykazano, że otyłość wiąże się z ze zwiększoną ekspresją mRNA AGER w podskórnej tkance tłuszczowej, która ulega obniżeniu w przypadku redukcji masy ciała. Taki sam trend zaobserwowano dla lncAGER-1, którego poziom dodatkowo korelował z ekspresją AGER w tkance tłuszczowej kobiet chorujących na otyłość i cukrzycę typu 2. Ponadto w tej grupie stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy poziomem mRNA AGER a ekspresją genów kodujących mediatory stanu zapalnego.

W trzeciej pracy, oryginalnej pt. „Advanced glycation end-product receptor gene (RAGE) polymorphism in patients with acute coronary syndrome – a case-control study in the Polish population” badano wpływ polimorfizmów pojedynczego nukleotydu (SNP, ang. single nucleotide polymorphism) w genie kodującym RAGE (rs2070600 G/A i rs184003 G/T) na predyspozycję do wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego oraz choroby niedokrwiennej serca w grupie polskich pacjentów. W pracy zaobserwowano wyższą częstość genotypów zawierających allel T (GT + TT) polimorfizmu rs184003 u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym. Dodatkowo nosiciele allelu T (rs184003) charakteryzowali się istotnie niższym stężeniem cholesterolu HDL (ang. high density lipoprotein) oraz wyższym stężeniem troponiny I w chwili wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego. Dla polimorfizmu rs2070600 nie wykazano istotnego związku z ryzykiem ostrego zespołu wieńcowego. W analizowanej populacji polimorfizmy rs184003 G/T i rs2070600 G/A w AGER nie wiązały się z występowaniem ostrego zespołu wieńcowego u pacjentów przed 50 rokiem życia.

Przedstawione wnioski wynikające z opublikowanych prac stanowią podsumowanie wyników. Wnioski te są zgodne z założonymi celami badawczymi.

Moje pytania i sugestie dotyczą prac oryginalnych;

W pracy „AGER-1 Long Non-Coding RNA Levels Correlate with the Expression of the Advanced Glycosylation End-Product Receptor, a Regulator of the Inflammatory Response in Visceral Adipose Tissue of Women with Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus” wykazano, że otyłość wiąże się ze zwiększoną ekspresją mRNA AGER w podskórnej tkance tłuszczowej, która ulega obniżeniu w przypadku redukcji masy ciała. Taki sam trend zaobserwowano dla lncAGER-1, którego poziom dodatkowo korelował z ekspresją AGER w tkance tłuszczowej kobiet chorujących na otyłość i cukrzycę typu 2. Jakich wyników moglibyśmy się spodziewać, gdyby można byłoby ocenić również tkankę tłuszczową trzewną po zabiegu bariatrycznym u pacjentek bez/z cukrzycą.

Podsumowując pragnę podkreślić, że cykl publikacji składający się na osiągnięcie naukowe oceniam bardzo pozytywnie. Przedstawiona praca doktorska lekarz lek. med. Klaudii Gutowskiej stanowi ważny, nowatorski i interesujący cykl publikacji. Praca została dobrze zaplanowana i przeprowadzona. Stanowi wartościowy wkład w rozwój wiedzy dotyczący roli receptora końcowych produktów glikacji jako punktu wspólnego szlaków metabolicznych dla otyłości i jej powikłań.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668).

W związku z powyższym wnioskuję do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. Aleksandra Gilis-Januszczyńska