

Klinika Kardiologii, Lipidologii
i Chorób Wewnętrznych
z Oddziałem Intensywnego
Nadzoru Kardiologicznego
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
ul. Żurawia 14
15-540 Białystok



Department of Cardiology, Lipidology,
and Internal Medicine with Intensive
Cardiac Care Unit

Medical University of Białystok
Zurawia Street 14
15-540 Białystok

Kierownik: Prof. dr hab. n. med. Anna Tomaszuk-Kazberuk

Białystok, 24.07.2026r.

Prof. Anna Tomaszuk-Kazberuk

Recenzja rozprawy na stopień doktora w dziedzinie nauk medycznych
i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne

Lekarz Anna Nowak-Szwed

**pt. „Wpływ terapii empagliflozyną na krążące niekodujące RNA związane ze szlakami
sirtuinowymi u pacjentów po zawale mięśnia sercowego”**

Niekodujące RNA odgrywają istotną rolę w regulacji ekspresji genów zaangażowanych w odpowiedź komórkową na uszkodzenie niedokrwienne i reperfuzyjne mięśnia sercowego. Wiele danych wskazuje, że ncRNA uczestniczą w regulacji aktywności szlaków sygnałowych zależnych od sirtuin, zwłaszcza SIRT1 i SIRT3, które odpowiadają za utrzymanie homeostazy komórkowej. Dzieje się tak poprzez regulację stresu oksydacyjnego, procesów zapalnych, funkcji mitochondrialnych oraz apoptozy kardiomiocytów. U pacjentów po zawale mięśnia sercowego obserwuje się zaburzoną ekspresję wybranych miRNA, które poprzez bezpośrednie hamowanie ekspresji SIRT1 nasilają procesy starzenia komórek, zaburzenie funkcji śródbłonna oraz remodeling pozawałowy mięśnia sercowego. Zależności pomiędzy niekodującymi RNA a szlakami sirtuinowymi są w chwili obecnej intensywnie badane. Ich poznanie może przyczynić się do wyznaczenia nowych biomarkerów diagnostycznych i prognostycznych oraz skuteczniejszej terapii, regeneracji mięśnia sercowego i ograniczenia niekorzystnego remodelingu pozawałowego.

Przedłożona mi do recenzji rozprawa doktorska dotyczy zagadnienia o istotnym znaczeniu klinicznym i patofizjologicznym. Praca podejmuje próbę kompleksowej oceny wpływu terapii empagliflozyną na krążące niekodujące RNA związane ze szlakami

sirtuinowymi u pacjentów po zawale mięśnia sercowego. Zakres tematyczny rozprawy wpisuje się w aktualne kierunki badań nad wpływem empagliflozyny na populację pacjentów po zawale serca oraz stanowi potencjalny wkład w lepsze zrozumienie mechanizmów zachodzących po zastosowaniu empagliflozyny.

Podjęty temat jest oryginalny i posiada wymiar praktyczny. Dlatego też pracę doktorską uważam za cenną i ciekawą. Temat uznaję za aktualny i mający znaczenie kliniczne, zwłaszcza w czasie, kiedy wskazania do stosowania empagliflozyny w kardiologii bardzo się rozszerzyły.

Rozprawa doktorska jest oparta o spójny cykl 2 prac oryginalnych i 1 przeglądowej opublikowanych w międzynarodowych czasopismach naukowych indeksowanych w bazie PubMed oraz znajdujących się na liście Journal Citation Reports. Doktorantka jest pierwszą Autorką w 2 publikacjach, a w jednej drugą Autorką.:

1. Sirtuins and regulatory miRNAs as epigenetic determinants of empagliflozin-mediated recovery after acute myocardial infarction. Nowak-Szwed A., Eyileten C., Wicik Z., Ahmadova S., Palatini J., Siller-Matula J., von Lewinski D., Sourij H., Postuła M. *Cardiovascular Diabetology*, 2025; 24:1–20. PMID: 41462250, IF 10,6; MEiN: 140;
2. Integrative gene–metabolite network analysis of GLP-1 receptor agonists and related incretin pathways in cardiometabolic health. Wicik Z., Nowak-Szwed A., Eyileten C., Sourij H., von Lewinski D., Kistkins S., Borkowska J., Postuła M. *npj Systems Biology and Applications*, 2025. PMID: 41274923, IF 3,5; MEiN: 20;
3. MicroRNAs and long non-coding RNAs associated with sirtuin pathways in ischemia/reperfusion injury. Nowak-Szwed, A., Eyileten, C., Wicik, Z., Ahmadova, S., von Lewinski, D., Sourij, H. & Postula, M., *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 2026. PMID: 41849042. IF 3,1; MEiN: 100;

Dla wymienionego cyklu publikacji łączna wartość IF według Journal Citation Reports na rok każdej z publikacji wynosi 17,2. Sumaryczna liczba punktów MNiSW wynosi 260.

Rozprawa zawiera następujący układ: wykaz stosowanych skrótów, streszczenie w języku polskim, streszczenie w języku angielskim, wstęp uzasadniający połączenie wskazanych publikacji w jeden cykl, jak i komentujący osiągnięcie naukowe Kandydatki na tle dotychczasowego stanu wiedzy, założenia i cel pracy, kopie opublikowanych prac,

podsumowanie i wnioski, piśmiennictwo, opinia Komisji Bioetycznej lub Etycznej, oświadczenia wszystkich współautorów publikacji określające indywidualny wkład (udział merytoryczny i procentowy) każdego z nich w ich powstanie.

Chcę podkreślić, że precyzyjnie określono cel pracy, opisano materiał i metodykę badań. Omówiono publikacje wchodzące w skład rozprawy, podsumowano wyniki badań, zamieszczono wnioski oraz przedstawiono wykaz adekwatnego piśmiennictwa.

Rozprawa obejmuje 94 strony. Całość została zredagowana przejrzyście i starannie. Tytuł pracy odzwierciedla treść rozprawy. Wstęp obejmuje m.in. informacje dotyczące badań wskazujących na to, że regulacja ekspresji genów w chorobach układu sercowo-naczyniowego zależy między innymi od działania niekodujących RNA, w tym mikroRNA oraz długich niekodujących RNA. Cząsteczki te stanowią regulatory posttranskrypcyjne zdolne do modulowania ekspresji białek zaangażowanych w procesy związane z uszkodzeniem mięśnia sercowego oraz przebudową mięśnia sercowego. Coraz więcej dowodów naukowych wskazuje, że mogą one wpływać na patofizjologię chorób układu sercowo-naczyniowego. Autorka z dużą swobodą omawia zagadnienie, opisuje wyniki dostępnych prac, umiejętnie wskazuje luki w obecnej wiedzy. Ten fragment świadczy o dobrej znajomości tematu przez Doktorantkę. Piśmiennictwo w poszczególnych pracach cyklu jest starannie dobrane i odnosi się bezpośrednio do poruszanej w rozprawie problematyki.

Celem badania była ocena roli krążących ncRNA związanych ze szlakami sygnałowymi SIRT u pacjentów po zawale mięśnia sercowego leczonych empagliflozyną oraz analiza ich użyteczności jako nowych biomarkerów predykcji odpowiedzi na lek. Założenie to wynikało z danych klinicznych wskazujących na kardioprotekcyjne działanie inhibitorów SGLT2 oraz danych przedklinicznych sugerujących udział SIRT i ncRNA w regulacji procesów związanych z urazem niedokrwienno-reperfuzyjnym.

W badaniu pierwszym wykorzystano próbki osocza pochodzące od pacjentów uczestniczących w randomizowanym badaniu klinicznym EMMY (*Empagliflozin in acute myocardial infarction: the EMMY trial*) (Tripolt et al., 2020; von Lewinski et al., 2022). Metodyka badań została szczegółowo przedstawiona w poszczególnych publikacjach. Metody statystyczne zostały dobrane prawidłowo.

Artykuł 1.

W badaniu klinicznym o charakterze translacyjnym, przeprowadzonym u pacjentów po ostrym zawale mięśnia sercowego, Autorka potwierdziła, że terapia empagliflozyną w porównaniu do placebo, wiąże się z istotnymi zmianami w ekspresji sirtuin oraz miRNA.

Terapia empagliflozyną była związana ze wzrostem ekspresji SIRT6 i spadkiem ekspresji SIRT4, co wskazuje na wpływ na szlaki związane z funkcją mitochondrialną, stresem oksydacyjnym i przeżyciem komórkowym. Wykazano również, że wyjściowe poziomy SIRT2, SIRT4, miR-182-5p oraz miR-302a-3p u pacjentów w ostrej fazie po zawale mięśnia sercowego, są niezależnymi markerami predykcyjnymi zmiany frakcji wyrzutowej lewej komory. Panel biomarkerów obejmujący te cząsteczki wykazywał wyższą wartość predykcyjną niż pojedyncze markery, co wskazuje na ich potencjał w stratyfikacji pacjentów pod względem odpowiedzi na leczenie.

Artykuł 2.

Druga praca oryginalna wchodząca w skład cyklu publikacji rozszerzyła interpretację wyników części klinicznej poprzez analizę wspólnych sieci molekularnych związanych z inhibitorami SGLT2 oraz terapiami inkretynowymi. Publikacja obejmuje analizę bioinformatyczną i została włączona do cyklu jako praca rozszerzająca kontekst molekularny nowoczesnych terapii kardiometabolicznych. W badaniu tym przeanalizowano sieci interakcji związane z działaniem inhibitorów SGLT2 oraz leków inkretynowych w chorobach układu sercowo-naczyniowego. Wykazano, że nowoczesne terapie kardiometaboliczne działają w obrębie częściowo wspólnych szlaków regulacyjnych obejmujących procesy zapalne, metabolizm energetyczny, odpowiedź na stres komórkowy oraz funkcję układu sercowo-naczyniowego. Wyniki te wskazują, że działanie empagliflozyny należy interpretować w szerszym kontekście systemowych mechanizmów kardioprotekcyjnych.

Artykuł 3.

Trzecia publikacja, o charakterze przeglądowym, podsumowuje aktualny stan wiedzy dotyczący roli ncRNA regulujących szlaki sirtuinowe w uszkodzeniu niedokrwienno-reperfuzyjnym mięśnia sercowego. Publikacja dostarcza mechanistycznego tła biologicznego dla wyników uzyskanych w części klinicznej. Przegląd ten wykazał, że osie ncRNA-SIRT wpływają na kluczowe procesy związane z uszkodzeniem kardiomiocytów. Jednocześnie w związku z ograniczoną ilością danych pochodzących z badań klinicznych, wskazał na lukę w tym obszarze nauki.

Całość przedstawionych wyników wskazuje, że oś ncRNA-SIRT stanowi istotny element regulacji odpowiedzi mięśnia sercowego na uszkodzenie niedokrwienno-reperfuzyjne oraz może być modulowana przez empagliflozynę. Szlaki te integrują sygnały związane z metabolizmem, stanem zapalnym, funkcją mitochondriów i odpowiedzią na stres, wpływając na funkcję mięśnia sercowego po uszkodzeniu niedokrwienno-reperfuzyjnym. Z perspektywy translacyjnej, wyniki te wskazują na potencjał krążących ncRNA i SIRT jako biomarkerów

predykcyjnych oraz narzędzi wspierających personalizację terapii. Moim zdaniem niezwykle ważne jest to, że wyniki mogą przyczynić się do rozwoju spersonalizowanego leczenia oraz poprawy rokowania w chorobach układu krążenia. Z badań wynika także, że integracja danych klinicznych, molekularnych i bioinformatycznych może wspierać rozwój spersonalizowanych terapii po zawale serca.

Doktorantka wysnuła następujące wnioski: terapia empagliflozyną u pacjentów po zawale serca wiąże się z modulacją ekspresji wybranych sirtuin, w tym wzrostem ekspresji SIRT6 oraz obniżeniem ekspresji SIRT4; wyjściowe poziomy SIRT2, SIRT4, miR-182-5p oraz miR-302a-3p wykazują potencjał predykcyjny względem funkcji skurczowej lewej komory po 26 tygodniach leczenia empagliflozyną; łączny panel biomarkerów obejmujący SIRT2, SIRT4, miR-182-5p i miR-302a-3p charakteryzuje się najwyższą trafnością predykcyjną i może stanowić podstawę dalszych badań nad stratyfikacją pacjentów pod względem odpowiedzi na leczenie po zawale mięśnia sercowego; analizy bioinformatyczne wskazują, że nowoczesne terapie kardiometaboliczne, w tym inhibitory SGLT2, działają w obrębie sieci molekularnych związanych z metabolizmem, stanem zapalnym oraz odpowiedzią na stres komórkowy.

Wnioski zostały przedstawione w sposób przejrzysty i nawiązujący do sformułowanych wcześniej celów rozprawy doktorskiej.

Przy okazji chciałabym zadać Doktorantce następujące pytania:

1. Jakie są najważniejsze praktyczne implikacje dotyczące Pani badań?
2. Na jakie procesy patofizjologiczne empagliflozyna działa najsilniej?

W pracy występują drobne potknięcia stylistyczne i interpunkcyjne. Nie wpływa to w żadnym razie na moją pozytywną ocenę pracy doktorskiej.

Podsumowując, przedstawiona do recenzji rozprawa jest ciekawa i stanowi oryginalne dokonanie Doktorantki oraz świadczy o Jej dojrzałości naukowej i klinicznej. Praca integruje aspekty kliniczne, molekularne oraz bioinformatyczne w celu identyfikacji szlaków empagliflozyna-ncRNA-SIRT zaangażowanych w procesy związane z zawałem mięśnia sercowego, ze szczególnym uwzględnieniem ich znaczenia klinicznego i potencjalnych zastosowań translacyjnych. Chciałabym podkreślić, że uzyskane wyniki stanowią cenne źródło wiedzy o mechanizmie działania empagliflozyny u chorych po zawale serca.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ust. 1 Ustawy z dnia 20 lipca 2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce. Mam zatem zaszczyt i przyjemność zwrócić się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu

Medycznego z prośbą o dopuszczenie Lek. Anny Nowak-Szwed do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Chciałabym też poprosić o nagrodzenie tej rozprawy doktorskiej. Prośbę swoją motywuję tym, że temat pracy wpisuje się w aktualne kierunki badań nad mechanizmami działania empagliflozyny, rozprawa ma wysoką wartość merytoryczną oraz wysoką punktację, łączna punktacja cyklu 3 publikacji Impact Factor według Journal Citation Reports na rok każdej z publikacji wynosi 17,2. Sumaryczna liczba punktów według wykazu czasopism naukowych MNiSW wynosi 260.