



UNIWERSYTET MEDYCZNY IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO
W POZNANIU

**KATEDRA I KLINIKA ENDOKRYNOLOGII, PRZEMIANY MATERII
I CHORÓB WEWNĘTRZNYCH**

Kierownik Katedry i Kliniki - Prof. dr hab. n. med. Marek Ruchała

ul. Przybyszewskiego 49
60-355 Poznań

endosk2@ump.edu.pl

tel. 61 869 13 30
fax. 61 869 16 82

Poznań, 20.01.2026r.

Prof. dr hab. n. med. Ewelina Szczepanek-Parulska
Katedra i Klinika Endokrynologii,
Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Przybyszewskiego 49
60-355 Poznań

Ocena rozprawy doktorskiej **lek. Klaudii Gutowskiej**
z II Katedry i Kliniki Położnictwa i Ginekologii
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego na podstawie rozprawy:
**„Receptor końcowych produktów glikacji jako punkt wspólny szlaków
metabolicznych dla otyłości i jej powikłań”**
(Promotorzy: Dr hab. n. med. Alina Kuryłowicz,
Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Czajkowski)

Otyłość jest chorobą ogólnoustrojową, której częstość występowania stale rośnie na całym świecie. Szacuje się, że około 650 milionów dorosłej populacji na świecie żyje z otyłością a prognozy przewidują, że w 2030r. ponad 3 miliardy osób będzie cierpieć na nadwagę lub otyłość. W Polsce trendy dotyczące choroby otyłościowej są także alarmujące i narastające: szacuje się, że za 10 lat co trzecia osoba w Polsce będzie chorować na otyłość. Na całym świecie choroba otyłościowa jest jednym z głównych czynników znacząco obniżających jakość życia, przyczyniających się do pogorszenia stanu zdrowia w populacji i rosnących nakładów finansowych w sektorze ochrony zdrowia. Około 5 mln osób rocznie umiera z powodu powikłań związanych bezpośrednio z otyłością, z czego 2/3 z tych zgonów

związanych jest chorobami nowotworowymi, chorobami serca i układu krążenia oraz cukrzycą. Choć BMI jest powszechnie stosowanym narzędziem przesiewowym w ocenie ryzyka zdrowotnego związanego z nadmierną masą ciała, jego wartość diagnostyczna jest ograniczona - nie pozwala bowiem na ocenę rozmieszczenia ani funkcji metabolicznej tkanki tłuszczowej. W kontekście pandemii otyłości, jaką obserwujemy, niezwykle wartościowe zarówno z poznawczego jak i klinicznego punktu widzenia wydaje się poszukiwanie szlaków i mechanizmów odgrywających rolę w rozwoju dysfunkcji tkanki tłuszczowej rozumianej jako narząd endokrynną, które mogą stanowić istotny marker prognostyczny oraz w dalszej perspektywie - punkt uchwytu interwencji terapeutycznych.

Przedmiotem recenzowanej rozprawy doktorskiej składającej się z cyklu trzech opublikowanych prac była analiza roli końcowych produktów zaawansowanej glikacji (AGE, *ang. advanced glycation end products*) i szlaku RAGE w etiopatogenezie wybranych powikłań choroby otyłościowej. Cykl prac obejmuje jedną pracę poglądową i dwie prace oryginalne. Tematykę podjętą przez Doktorantkę uważam za bardzo aktualną oraz istotną zarówno w aspekcie społecznym, jak i klinicznym oraz naukowym. Niewątpliwie wpisuje się ona w światowe trendy badawcze, choć w samym opracowaniu zabrakło mi nieco odważniejszego podkreślenia nowatorstwa prowadzonych badań i umiejscowienia prowadzonych w toku postępowania doktorskiego badań na tle prac innych autorów. Zagadnienia poruszane w ramach tej rozprawy doktorskiej są wycinkiem szerszych badań nad szeroko pojętą tematyką choroby otyłościowej, która koresponduje z doświadczeniem jak i wcześniejszą działalnością naukowo-badawczą oraz kliniczną Promotorów pracy. Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, pozytywnie oceniam dobór tematu rozprawy doktorskiej, a zespół badawczy uważam za w pełni przygotowany do wykonywania badań z tego obszaru wiedzy.

Przedstawione mi do oceny opracowanie liczy łącznie 95 stron i zawiera kolejno:

- stronę tytułową
- słowa kluczowe
- informację na temat źródeł finansowania prowadzonych badań
- podziękowania
- wykaz trzech publikacji stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej, z uwzględnieniem ich danych bibliometrycznych
- spis treści
- wykaz skrótów
- streszczenie w języku polskim i angielskim w sposób zwięzły podsumowujące najważniejsze założenia, uzyskane rezultaty i konkluzje płynące z trzech publikacji
- wstęp

- uzasadnienie połączenia prac w cykl publikacji
- założenia i cel pracy
- kopie opublikowanych prac
- podsumowanie i wnioski
- wnioski
- piśmiennictwo - łącznie 80 pozycji anglojęzycznych, cytowanych w omówieniu rozprawy,
- opinię komisji bioetycznej
- oświadczenia współautorów publikacji, potwierdzające zgodę na wykorzystanie publikacji jako część cyklu prac stanowiących podstawę do ubiegania się o stopień doktora nauk medycznych.

Prace wchodzące w cykl opublikowano w czasopismach z listy JCR o łącznym współczynniku oddziaływania (IF) 12,5 i punktacji Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego na poziomie 380 punktów, co jest wartością wysoką dla cyklu prac w ramach doktoratu. Wartość publikacji i sposób ich opracowania zostały już zatem wcześniej pozytywnie ocenione przez grono recenzentów i edytorów artykułów przed ich akceptacją do druku w czasopismach o zasięgu międzynarodowym. Publikacje w cyklu są powiązane tematycznie, stanowią spójną całość i spełniają kryteria cyklu prac będącego podstawą nadania stopnia doktora nauk medycznych w macierzystej jednostce. We wszystkich trzech publikacjach Doktorantka jest pierwszym autorem, co potwierdza Jej wiodący udział w przygotowaniu materiału i publikacji wyników badań.

Pierwsza praca zatytułowana "Receptor for the Advanced Glycation End Products (RAGE) Pathway in Adipose Tissue Metabolism" została opublikowana w International Journal of Molecular Sciences (wydawnictwo MDPI) w 2023r. (wartość IF = 4,9; punktacja MNiSW = 140). Ta praca pogładowa jest wyróżniającym się pozytywnie na tle innych zbliżonych tematycznie opracowań, stanowiącym podsumowanie aktualnej wiedzy na temat roli szlaku RAGE w rozwoju dysfunkcji tkanki tłuszczowej i powikłań otyłości. Jej treść świadczy o szerokiej wiedzy Doktorantki w temacie oraz ma istotne walory dydaktyczne. Zawiera ryciny i tabele, które ułatwiają zrozumienie patofizjologii opisywanych procesów i zorientowanie się w dotychczasowej wiedzy literaturowej w tym zakresie. Bogate jest także piśmiennictwo o jakie oparto pracę w liczbie 109 pozycji. We wstępie Autorzy prezentują założenia koncepcji (bliskiej mi jako endokrynologowi) tkanki tłuszczowej, która nie jest tylko magazynem nadmiarowej energii a pełni istotną rolę jako narząd dokrewny, wydzielający szereg hormonów i mediatorów, których zaburzona sekrecja ma istotne znaczenie w patofizjologii choroby otyłościowej i rozwoju jej powikłań. W dalszej kolejności zaprezentowano rolę AGE oraz szlaku RAGE i przedstawiono ich udział w modulacji aktywności wydzielniczej tkanki

tluszczowej. Przytoczono aktualny stan badań eksperymentalnych na zwierzętach oraz u ludzi w tym temacie. Pracę kończy prezentacja możliwych działań leczniczych mających na celu ograniczenie puli AGE oraz hamowanie szlaku RAGE.

Druga praca 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” podobnie jak pierwsza została opublikowana w czasopiśmie International Journal of Molecular Sciences (wydawnictwo MDPI) w tym samym roku (wartość IF = 4,9; punktacja MNiSW = 140), ale jest już pracą oryginalną. W pracy Autorzy podjęli się analizy ekspresji genu receptora dla produktów zaawansowanej glikacji (*AGER*) i długiego niekodującego RNA AGER-1 (*lncAGER-1*, ang. *long non-coding AGER-1*) w tkance tłuszczowej oraz ich korelacji z nasileniem stanu zapalnego. Bazuje to na hipotezie, iż ekspresja genu *AGER* w tkankach może być regulowana na drodze epigenetycznej, w tym przez długi niekodujący RNA AGER-1. Ekspresję genów kodujących *AGER*, wybrane adipokiny i *lncAGER-1* oceniano za pomocą metody PCR w czasie rzeczywistym w tkance tłuszczowej trzewnej (VAT) i podskórnej (SAT). Próbkę VAT i SAT pobrano od 62 kobiet z otyłością (BMI > 40 kg/m²; N = 24 z cukrzycą) i 20 kobiet o prawidłowej masie ciała (BMI = 20-24,9 kg/m²), natomiast kolejne 15 próbek SAT pobrano od pacjentów, którzy 18–24 miesiące wcześniej przeszli operację bariatryczną. Stężenia adipokin w tkankach zmierzono na poziomie białka przy użyciu metody ELISA. Otyłość była związana ze zwiększonym poziomem mRNA *AGER* w SAT w porównaniu z kobietami o prawidłowej masie ciała ($p = 0,04$), a chirurgiczna utrata masy ciała prowadziła do ich znacznego spadku w porównaniu z poziomami przed operacją ($p = 0,01$). Wykazano, że poziomy mRNA *AGER* w VAT były wyższe u kobiet z cukrzycą w porównaniu z kobietami bez cukrzycy ($p = 0,018$). Podwyższony poziom mRNA *AGER* w VAT u otyłych pacjentów z cukrzycą korelował z *lncAGER-1* ($p = 0,04$, $rs = 0,487$) oraz stężeniami mRNA interleukiny 1 β ($p = 0,008$, $rs = 0,525$) i rezystyny ($p = 0,004$, $rs = 0,6$). W pracy opublikowanej zastosowano liczne tabele i wykresy, które zwiększają czytelność uzyskanych wyników. Podsumowując, 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. Podobny trend zaobserwowano dla *lncAGER-1*, którego poziom dodatkowo korelował z ekspresją *AGER* w tkance tłuszczowej w grupie kobiet z otyłością i cukrzycą typu 2. Ponadto w tej grupie obserwowano dodatnią korelację pomiędzy poziomem mRNA *AGER* a ekspresją genów kodujących mediatory stanu zapalnego.

Trzecia praca zatytułowana „Advanced glycation end-product receptor gene (RAGE) polymorphism in patients with acute coronary syndrome – a case-control study in the Polish

population” jest pracą oryginalną i została opublikowana w czasopiśmie BMC Medical Genomics (wydawnictwo Springer Nature) w 2025r. (wartość IF = 2,7; punktacja MNiSW = 100). Miała ona na celu ocenę potencjalnego wpływu wybranych 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 (OZW) oraz choroby niedokrwiennej serca w populacji polskiej. Genotypowanie dwóch SNP RAGE przeprowadzono u 336 pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) w wywiadzie: 175 w wieku poniżej 50 lat, 161 w wieku powyżej 50 lat oraz 160 osób z grupy kontrolnej dopasowanej pod względem pochodzenia etnicznego, wieku i płci, przy użyciu metody RFLP. Częstości alleli porównano między grupami za pomocą testu Chi2 na tabeli kontyngencji 2 × 2. Rozkład genotypów analizowano przy założeniu trzech trybów dziedziczenia: dominującego, kodominującego lub recesywnego. Wartości zmiennych między badanymi grupami porównano za pomocą testu t-Studenta lub testu U Manna-Whitneya. W przypadku polimorfizmu rs184003 G/T częstość genotypów zawierających allel T (GT + TT) była znacznie większa u pacjentów z historią OZW niż u zdrowych osób z grupy kontrolnej dopasowanych pod względem wieku i płci (28,87% vs. 11,25%, $p < 0,0001$, OR = 3,2 [95% CI: 1,86-5,52]). Ponadto osoby posiadające ten allel miały niższy poziom cholesterolu lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL) (średnio 1,02 mmol/l vs. 1,14 mmol/l, $p = 0,01$) i wyższe średnie stężenie troponiny I w momencie wystąpienia OZW (32,2 ng/ml vs. 24,4 ng/ml, $p = 0,04$). Genotypy te były również znacznie rzadziej spotykane u pacjentów z OZW przed 50. rokiem życia niż u pacjentów, u których rozpoznano tę chorobę w późniejszym wieku (20,0% vs. 38,5%, $p = 0,0002$, OR = 0,4 [95% CI: 0,25-0,65]). Wyniki w pracy opublikowanej ujęto w tabeli, co ułatwia ich interpretację. W przypadku polimorfizmu rs2070600 G/A częstości genotypów i alleli nie różniły się znacząco między badanymi grupami i podgrupami. Co istotne, nie zaobserwowano istotnych korelacji między badanymi polimorfizmami a stopniem zwężenia tętnic wieńcowych w koronarografii. Autorzy wnioskują, iż SNP rs184003 w genie RAGE może odgrywać rolę w określaniu genetycznej podatności na wystąpienie choroby niedokrwiennej serca i OZW w populacji polskiej. Przeczą one jednak hipotezie, że badane SNP mają wpływ na występowanie OZW w młodym wieku.

Warto podkreślić, iż obie prace oryginalne powstały w zespołach interdyscyplinarnych, co pozytywnie świadczy o zdolności Doktorantki do kooperacji w ramach szerokiego grona specjalistów różnych dziedzin, których wspólnym obszarem działań naukowych jest choroba otyłościowa i jej powikłania. W obu pracach oryginalnych prezentacja wyników jest klarowna, a ich analiza wnikliwa. Krytyczny charakter prowadzonej dyskusji, bogato cytowane i aktualne piśmiennictwo oraz prawidłowość wyciąganych wniosków upoważniają mnie do stwierdzenia,

że Doktorantka posiada rozległą ogólną wiedzę teoretyczną dla osoby ubiegającej się o nadanie stopnia doktora w dyscyplinie nauk medycznych a także wykazuje umiejętność planowania i prowadzenia badań naukowych. W swoich pracach nakreśla też perspektywy kolejnych badań, które powinny być prowadzone celem pogłębienia wiedzy w tym obszarze. Co do konstrukcji opracowania, połączyłabym punkty „podsumowanie i wnioski” oraz „wnioski” w jeden punkt lub podzieliła na dwa, gdzie w podsumowaniu syntetycznie zalecałabym opisać uzyskane najważniejsze wyniki a we wnioskach już tylko konkluzje z nich wypływające.

Co warto podkreślić, opracowanie zostało przygotowane z należytą starannością i dostrzegłam jedynie bardzo nieliczne błędy edytorskie (np. w wykazie skrótów jest „płytkopochodnego”, a powinno być „płytkopochodny”, na s. 5 błąd w wykazie publikacji – praca druga została opublikowana w 2023r. choć przy podawaniu punktacji IF wskazano rok 2024), które nie mają jednak istotnego wpływu na odbiór merytoryczny treści zawartych w opracowaniu.

Podsumowując stwierdzam, że przedstawiony mi do oceny cykl publikacji składający się na rozprawę doktorską został bardzo dobrze zaplanowany i konsekwentnie zrealizowany. Całość pracy świadczy o tym, że Doktorantka potrafi postawić trudne pytania badawcze i konsekwentnie przeprowadzić przegląd literatury i badania naukowe w celu kompleksowego ich wyjaśnienia. Rozprawa stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, uzyskane wyniki przyczyniają się do rozwoju wiedzy teoretycznej ale mogą mieć też istotne przełożenie na praktykę kliniczną. Pozytywnie oceniając przedstawioną mi pracę stwierdzam, iż 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 tym mam zaszczyt wnieść do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wnioski o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego i do publicznej dyskusji nad rozprawą.

Poznań, 20.01.2026r.

Prof. dr hab. med. Ewelina Szczepanek-Parulska