

Warszawa, 29 czerwca 2026 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Anny Nowak-Szwed pt. „Wpływ terapii empagliflozyną na krążące niekodujące RNA związane ze szlakami sirtuinowymi u pacjentów po zawale mięśnia sercowego” przedłożonej Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w celu uzyskania stopnia doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne. Promotor rozprawy - dr hab. n. med. i n. o zdr. Ceren Eyileten Postula.

Przedstawiona rozprawa ma formę cyklu trzech publikacji naukowych poprzedzonych obszernym komentarzem autorskim. Całość obejmuje 94 strony i zawiera streszczenia w języku polskim i angielskim, wprowadzenie, cele pracy, omówienie wyników, piśmiennictwo, dokumentację etyczną oraz oświadczenia współautorów.

Cykl obejmuje następujące publikacje:

1. **Sirtuins and regulatory miRNAs as epigenetic determinants of empagliflozin-mediated recovery after acute myocardial infarction – *Cardiovascular Diabetology*** (IF 10,6; Q1) - praca oryginalna, w której Doktorantka jest pierwszą autorką.
2. **Integrative gene-metabolite network analysis of GLP-1 receptor agonists and related incretin pathways in cardiometabolic health – *npj Systems Biology and Applications*** (IF 3,5; Q1) - praca oryginalna, w której Doktorantka jest drugą autorką.
3. **MicroRNAs and long non-coding RNAs associated with sirtuin pathways in ischemia/reperfusion injury – *Cardiovascular Drugs and Therapy*** (IF 3,1; Q2) - praca pogładowa, w której Doktorantka jest pierwszą autorką.

Łączny dorobek publikacji wchodzących w skład rozprawy wynosi IF = 17,2 oraz 260 punktów MEiN. Na szczególne podkreślenie zasługuje również całkowity dorobek naukowy Doktorantki obejmujący 19 publikacji o łącznym IF 68,5 i wartości 1455 punktów MEiN.

Tematyka rozprawy dotyczy jednego z najbardziej aktualnych kierunków współczesnej kardiologii translacyjnej – molekularnych mechanizmów działania inhibitorów SGLT2 oraz możliwości wykorzystania niekodujących RNA i szlaków sirtuinowych do identyfikacji pacjentów odnoszących największe korzyści z leczenia empagliflozyną po zawale mięśnia sercowego. Mimo ogromnego postępu terapeutycznego osiągniętego dzięki inhibitorom SGLT2, mechanizmy odpowiedzialne za ich działanie kardioprotekcyjne tych leków pozostają tylko częściowo poznane. Szczególnie interesujące jest poszukiwanie biomarkerów umożliwiających indywidualizację terapii i rozwój medycyny spersonalizowanej. Doktorantka podjęła więc temat nowatorski, aktualny i posiadający potencjalnie istotne znaczenie kliniczne.

Głównym celem rozprawy była ocena roli krążących niekodujących RNA związanych ze szlakami sirtuinowymi u pacjentów po zawale mięśnia sercowego leczonych empagliflozyną oraz określenie ich potencjalnej przydatności jako biomarkerów odpowiedzi na leczenie. Cele szczegółowe zostały jasno sformułowane i obejmowały między innymi identyfikację regulatorowych miRNA, ocenę ekspresji miRNA i sirtuin w badaniu EMMY, ocenę wartości predykcyjnej biomarkerów oraz analizę bioinformatyczną i przegląd aktualnej wiedzy dotyczącej osi ncRNA–SIRT. Cele te są spójne, logiczne i odpowiadają aktualnym potrzebom nauki.

Najważniejszym elementem rozprawy jest pierwsza publikacja, oparta na materiale pochodzącym z randomizowanego badania klinicznego EMMY, obejmującego 227 pacjentów po zawale mięśnia sercowego leczonych empagliflozyną lub placebo. Autorka wykazała między innymi: istotne zwiększenie ekspresji SIRT6, obniżenie ekspresji SIRT4, możliwość wykorzystania panelu obejmującego SIRT2, SIRT4, miR-182-5p oraz miR-302a-3p do

przewidywania odpowiedzi na leczenie empagliflozyną mierzonej poprawą frakcji wyrzutowej lewej komory. Uzyskany model charakteryzował się bardzo wysoką wartością prognostyczną (AUC 0,890; czułość 81%; swoistość 90%), co stanowi jeden z najciekawszych wyników przedstawionego cyklu publikacji. Drugą publikację należy uznać za wartościowe rozszerzenie kontekstu biologicznego. Analiza sieci gen–metabolit pozwoliła na identyfikację wspólnych szlaków regulacyjnych nowoczesnych terapii kardiometabolicznych, co wzbogaca interpretację wyników części klinicznej. Trzecia publikacja stanowi kompleksowy przegląd aktualnej wiedzy dotyczącej zależności pomiędzy ncRNA a sirtuinami w urazie niedokrwienno-reperfuzyjnym. Opracowanie to dostarcza mocnego uzasadnienia biologicznego dla wyników uzyskanych w badaniu klinicznym. Na szczególne uznanie zasługuje połączenie metod klinicznych, molekularnych, bioinformatycznych i translacyjnych. Takie podejście pozwoliło stworzyć spójny program badawczy wykraczający poza klasyczną analizę biomarkerów.

Za najważniejsze osiągnięcia rozprawy uważam:

1. Wykazanie związku terapii empagliflozyną z modulacją ekspresji wybranych sirtuin i regulatorowych miRNA u pacjentów po zawale mięśnia sercowego.
2. Identyfikację panelu biomarkerów umożliwiającego przewidywanie odpowiedzi na leczenie empagliflozyną.
3. Wskazanie potencjalnej roli osi ncRNA–SIRT w rozwoju strategii medycyny spersonalizowanej w kardiologii.
4. Skuteczne połączenie danych eksperymentalnych, klinicznych i bioinformatycznych w jednym spójnym projekcie naukowym.

Wyniki mają charakter nowatorski i stanowią wartościowy wkład w rozwój kardiologii molekularnej oraz farmakogenomiki.

Praca prezentuje bardzo wysoki poziom naukowy, niemniej warto zwrócić uwagę na kilka kwestii:

1. Interesujące byłoby rozszerzenie analiz o twarde punkty końcowe, takie jak hospitalizacje z powodu niewydolności serca czy śmiertelność, co przy obecnej skuteczności leczenia i wielkości grupy badanej było jednak niemożliwe.
2. Badanie koncentruje się na wyselekcjonowanych cząsteczkach ncRNA i sirtuin, podczas gdy rzeczywiste sieci regulacyjne są znacznie bardziej złożone.
3. Wyniki dotyczące biomarkerów wymagają charakter wstępny i przed wdrożeniem do ewentualnej praktyki klinicznej wymagają niezależnej walidacji w zewnętrznych kohortach pacjentów.
4. Potencjalna użyteczność opisanego panelu biomarkerów wymaga oceny pod kątem kosztu-efektywności, dostępności i powtarzalności oznaczeń.

Powyższe uwagi mają charakter dyskusyjny i nie wpływają na bardzo wysoką ocenę rozprawy.

Doktorantka wykazuje znaczącą aktywność naukową. Poza publikacjami stanowiącymi podstawę rozprawy jest współautorką 16 dodatkowych prac naukowych, co daje łącznie 19 publikacji o sumarycznym IF 68,5. Na uwagę zasługuje również aktywność grantowa. Doktorantka była kierownikiem grantu PRELUDIUM Narodowego Centrum Nauki oraz studenckiego mini-grantu WUM. Wyniki badań były prezentowane na prestiżowych konferencjach międzynarodowych, w tym kongresach American Diabetes Association oraz European Association for the Study of Diabetes.

Przedstawiona przez lek. Annę Nowak-Szwed rozprawa doktorska pt. **„Wpływ terapii empagliflozyną na krążące niekodujące RNA związane ze szlakami sirtuinowymi u pacjentów po zawale mięśnia sercowego”** stanowi oryginalne rozwiązanie istotnego problemu naukowego, prezentuje wysoki poziom metodologiczny oraz wnosi wartościowy wkład do rozwoju nauk medycznych.

Stwierdzam, że rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce. W związku z powyższym wnoszę o

dopuszczenie lek. Anny Nowak-Szwed do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Biorąc pod uwagę bardzo wysoką jakość publikacji wchodzących w skład cyklu (dwie publikacje w czasopismach z kwartyłu Q1 oraz jedna z Q2), nowatorski charakter uzyskanych wyników, znaczący potencjał translacyjny pracy, aktywny udział Doktorantki jako pierwszego autora kluczowych publikacji, wnoszę o **wyróżnienie rozprawy doktorskiej**.

Recenzję sporządzono na podstawie uchwały Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z dnia 17 czerwca 2026 r. oraz pisma Przewodniczącej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych WUM z dnia 19 czerwca 2026 r.

Z poważaniem,

prof. dr hab. n. med. Łukasz Małek

