

Prof. dr hab. med. Zbigniew Siudak

Kierownik Katedry Chorób Wewnętrznych i Medycyny Rodzinnej

Instytut Nauk Medycznych

Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach

Kielce, 29.06.2026 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Joanny Jarosz-Popek zatytułowanej

"Integracja sieci niekodujących RNA powiązanych z SGLT2 oraz krążącymi mikroRNA jako biomarkerów w zawale mięśnia sercowego i cukrzycy typu 2"

napisanej pod kierunkiem Prof. dr hab. n. med. Marka Postuły oraz promotora pomocniczego dr hab. n. med Ceren Eyiletlen Postuły

W związku z otrzymaniem zaproszenia przez Radę Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, podjąłem się recenzji przedstawionej przez lek. Joannę Jarosz-Popek rozprawy doktorskiej dotyczącej integracji sieci niekodujących RNA powiązanych z SGLT2 oraz krążącymi mikroRNA jako biomarkerów w zawale mięśnia sercowego i cukrzycy typu 2.

Zawał serca nadal pozostaje incydentem sercowo-naczyniowym obciążonym wysokim ryzykiem niekorzystnej przebudowy strukturalnej lewej komory serca a współwystępowanie cukrzycy istotnie implikuje gorsze rokowanie tej grupy pacjentów. Flozyny, w tym empagliflozyna, wykazują udowodnione w badaniach klinicznych działanie kardioprotekcyjne. Pomimo dobrze udokumentowanych efektów klinicznych, mechanizmy molekularne, leżące u podstaw ich protekcyjnego wpływu na miokardium w bezpośrednim okresie po zawale serca, nie zostały dotychczas w pełni poznane i wymagają dalszej eksploracji. W to miejsce jako czynnik integrujący idealnie wpisują się cząsteczki miRNA. Stanowią one obiecującą klasę biomarkerów nowej generacji, łączących wysoką czułość diagnostyczną z bezpośrednią funkcją regulatorową. Profilowanie krążących miRNA pozwala nie tylko na identyfikację specyficznych fenotypów klinicznych, ale również na odzwierciedlenie stopnia aktywacji wewnątrzkomórkowych szlaków sygnałowych odpowiedzialnych za remodeling serca.

Przedłożona do recenzji przez lek. Joannę Jarosz-Popek rozprawa doktorska to monografia licząca 191 stron z 168 pozycjami bibliografii, zawiera 12 rycin i 7 tabel. Układ pracy jest typowy. Badania do doktoratu przeprowadzono w Katedrze i Zakładzie Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Doktorantka uzyskała stosowne zgody komisji bioetycznej na prowadzenie badań i rekrutację pacjentów (szczegółowa analiza badania klinicznego EMMY). Wnioski z poszczególnych analiz są przedstawione prawidłowo i odpowiadają na założone i przedstawione wcześniej przez Doktorantkę cele badawcze. Warto zwrócić w tym miejscu uwagę na końcowe rozdziały dotyczące ograniczeń pracy oraz perspektywy i ocena wpływu uzyskanych wyników z pracy doktorskiej na przyszłość. Umiejętność krytycznego podejścia do własnych danych i wyników a także umiejętność odniesienia ich do możliwości wykorzystania ich i kierunku kolejnych badań w przyszłości świadczy o dojrzałości naukowej Doktorantki.

Autorka wykazała między innymi, że:

1. U pacjentów po zawale serca obecność cukrzycy wiąże się z odmiennym profilem ekspresji krążących miRNA.
2. MiR-210-5p może być interpretowany jako marker zaburzonej odpowiedzi na hipoksję i stres metaboliczny u pacjentów z cukrzycą po zawale serca a MiR-195-5p wydaje się odzwierciedlać przewlekły komponent metaboliczno-naczyniowy związany z cukrzycą i podwyższonym HbA1c.
3. MiR-1-5p jest najsilniej związany z ciężkością zawału serca w badanej kohorcie. Wyższa wyjściowa ekspresja miR-1-5p u pacjentów z LVEF $\leq 40\%$ wskazuje, że cząsteczka ta może odzwierciedlać uszkodzenie kardiomiocytów oraz wczesną dysfunkcję lewej komory.
4. Panel wielomarkerowy obejmujący wysokie miR-1-5p, niskie eGFR i wysokie NT-proBNP poprawia identyfikację pacjentów z LVEF $\leq 40\%$ w porównaniu z pojedynczymi markerami.
5. Obserwowane zmiany ekspresji miRNA w trakcie 26 tygodni leczenia empagliflozyną są biologicznie spójne z potencjalnym działaniem kardioprotekcyjnym inhibitorów SGLT2, ale nie stanowią definitywnego dowodu przyczynowego efektu leku.
6. Krążące miRNA mają potencjał jako biomarkery stratyfikacji ryzyka po zawale serca, jednak ich zastosowanie kliniczne wymaga dalszej walidacji w większych, niezależnych i zróżnicowanych populacjach oraz standaryzacji procedur przedanalizy, izolacji RNA i normalizacji i oznaczeń.

Jako recenzent powinienem w tym miejscu wypunktować niedociągnięcia i błędy prowadzonych badań. Wobec powyższego ze względu na moją ogólną pozytywną ocenę doktoratu,

pozwolę sobie jedynie na kilka uwag i spostrzeżeń, do których Doktorantka będzie mogła się odnieść podczas publicznej obrony pracy doktorskiej.

- 1) Proszę o doprecyzowanie czy w badaniu brali udział pacjenci po ACS – ostrym zespole wieńcowym czy po zawale serca?. Zgodnie z protokołem badania EMMY byli to chyba jednak pacjenci z zawałem serca a w pracy zamiennie Doktorantka używa terminu ACS, który nie jest jednak równoważny.
- 2) Chciałbym zauważyć, że w protokole badania kryteria rozpoznania zawału serca nie są tożsame z tymi zdefiniowanymi w wytycznych ESC czy w Uniwersalnej Definicji Zawału Serca.
- 3) Czy uzyskane wyniki można ekstrapolować na inne floszyny? Innymi słowy czy mamy tutaj do czynienia z efektem klasy leku czy jednak ze względu na badania kliniczne jest to efekt specyficzny dla empaglifloszyny?
- 4) Czy do badania mogli być włączeni pacjenci już z wyjściową EF<40%? Innymi słowy czy stratyfikacja ciężkości zawału serca w badaniu nie jest zakłócona przez istniejącą przed zawałem niewydolność krążenia?
- 5) W opisie metodyki badania brakuje mi informacji na jakiej zasadzie udzielono zgody na wykorzystanie populacji badania EMMY do analiz. Czy Doktorantka uczestniczyła w badaniu klinicznym EMMY czy udzielono dostępu do danych na innej zasadzie?
- 6) Jak praktycznie już teraz wykorzystać wyniki badania albo jak Doktorantka widzi możliwości wykorzystania ich w niedalekiej przyszłości?
- 7) Nie znalazłem publikacji wyników w bazie Pubmed. Zachęcam do ich upublicznienia ze względu na dużą wartość i potencjalne znaczenie kliniczne.

Doktorantka posiada niewątpliwie specjalistyczną wiedzę na temat roli i znaczenia mikro RNA. Oceniam ten aspekt na bardzo dobry.

Skrupulatnie wykonane badania świadczą nie tylko o wiedzy teoretycznej ale także o umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej przez Doktorantkę. Oceniam ten aspekt na bardzo dobry.

Stwierdzam także, że zaprezentowana rozprawa na stopień doktora jest oryginalnym i nowatorskim osiągnięciem naukowym przygotowanym przez lek. Joanna Jarosz-Popek i spełnia warunki określone ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2024 r. poz. 1571). Autorka jest niewątpliwie ekspertem w zakresie prowadzonych badań potwierdzonych niniejszą monografią, wcześniejszymi publikacjami oraz uzyskanymi grantami. Oceniam ten aspekt na bardzo dobry.

Moja całościowa ocena rozprawy doktorskiej w postaci monografii lek. Joanny Jarosz-Popek jest bardzo dobra.

Niniejszym mam zaszczyt przedstawić Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie lek. Joanny Jarosz-Popek do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie wnioskuję o wyróżnienie pracy.

Prof. dr hab. med. Zbigniew Siudak