



Oddział Kliniczny Pediatrii, Otyłości Dziecięcej i Chorób
Metabolicznych Kości, Katedry Pediatrii i Endokrynologii Dziecięcej
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Kierownik: Dr hab. n. med. Paweł Matusik prof. SUM

Katowice 18.04.2025r.

Recenzja rozprawy doktorskiej

pt. „Analiza stężeń sirtuiny 1 u dzieci zdrowych oraz u dzieci z niedoborem wzrostu o różnej etiologii”

lek. Anny Fedorczak

Wstęp

Jedną z najczęstszych przyczyn kierowania pacjentów pediatrycznych do endokrynologa dziecięcego jest niedobór wzrostu. Pomimo dużego postępu w zakresie diagnostyki i leczenia niektórych przyczyn niedoboru wzrostu (SNP, zespół Turnera, Zespół Prader-Willi, SGA, ciężki niedobór IGF-1) w dalszym ciągu znaczna część pacjentów diagnozowana jest jako idiopatycznie niski wzrost (ISS), co w polskich warunkach nie daje żadnych możliwości terapeutycznych mimo tego, że te dzieci w dużej liczbie przypadków nie osiągają prawidłowego wzrostu ostatecznego. Z drugiej strony część decyzji diagnostycznych i w związku z tym terapeutycznych jest podejmowanych na podstawie arbitralnie przyjętych punktów odcięcia dla stężeń hormonu wzrostu (GH) mimo całej złożoności procesów regulujących aktywność osi GH/IGF-1. Współczesna diagnostyka biochemiczna i molekularna daje jednak możliwość pogłębiania wiedzy na temat patogenezy zaburzeń wzrastania.

Jedną z substancji które w ostatnim czasie wzbudziły zainteresowanie badaczy jest sirtuina 1 (SIRT1), która jak wydaje się jest zaangażowana w liczne procesy powiązane z modulacją wzrastania (1. transdukcja sygnałów GH w hepatocytach, 2. Wpływ na podwzgórzową interakcję GH i receptor GH, 3. chondrogenеза chrząstki wzrostowej). Tym niemniej doniesienia o jej roli w tych procesach są nieliczne a ich wyniki niejednoznaczne. Dlatego też, podjęcie tematu badawczego zakończonego rozprawą doktorską pt. „Analiza stężeń sirtuiny 1 u dzieci zdrowych oraz u dzieci z niedoborem wzrostu o różnej etiologii” jest jak najbardziej zasadne i zasługuje na uznanie.

Informacje o recenzowanej Pracy Doktorskiej

Przedłożona do recenzji praca doktorska liczy wraz z załącznikami 79 stron i jej główną składową jest cykl trzech publikacji stanowiących podstawę postępowania o nadanie stopnia doktora nauk medycznych, które są poprzedzone spisem treści, wykazem skrótów, streszczeniami w języku polskim i angielskim oraz wykazem publikacji.

1. Fedorczak A, Lewiński A, Stawerska R. Involvement of sirtuin 1 in the growth hormone/insulin-like growth factor 1 signal transduction and its impact on growth processes in children. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(20):15406. doi:10.3390/ijms242015406. **Praca przeglądowa**, IF 5.6, punktacja MNiSW 140

2. Fedorczak A, Lewiński A, Stawerska R. Sirtuin 1 serum concentration in healthy children - dependence on sex, age, stage of puberty, body weight and diet. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2024;15:1356612. doi:10.3389/fendo.2024.1356612. **Praca oryginalna**, IF 5.2, punktacja MNiSW 100

3. Fedorczak A, Kowalik D, Kopciuch J, Głowacka E, Mikołajczyk K, Tkaczyk M, Lewiński A, Stawerska R.. Relationship between serum sirtuin 1 and growth I hormone/insulin-like growth factor 1 concentrations in children with growth hormone deficiency and idiopathic short stature. *Biomedicines*, 2024;12(7):1433. doi:10.3390/biomedicines12071433. **Praca oryginalna**, IF 3.9, punktacja MNiSW 100

We wszystkich pracach doktorantka jest pierwszą autorką. Prace ukazały się w recenzowanych czasopismach z dziedziny nauk medycznych w latach 2023 – 2024 po uprzednim procesie wnikliwej oceny przez niezależnych recenzentów. Łączna punktacja Impact Factor (IF) wynosi 14.7 a punktacja MNiSW to 340 punktów.

Poza zasadniczym cyklem publikacji rozprawa opatrzona jest komentarzem Doktorantki w którym, w krótkim wstępie podsumowała obecny stan wiedzy na temat etiopatogenezy zaburzeń wzrastania u dzieci i roli SIRT1 w tym procesie. Ponadto zwróciła uwagę na potencjalną rolę SIRT1 regulacji innych procesów metabolicznych takich jak chociażby regulacja głodu i sytości w zależności od dostępu do składników odżywczych co może także pośrednio wpływać na procesy wzrostowe.

Następnie Doktorantka przedstawia cele badawcze:

1. Przegląd literatury dotyczącej SIRT1 z uwzględnieniem jej udziału w transdukcji sygnału wzrostowego oraz potencjalnym wpływie na proces wzrastania u dzieci. (publikacja 1.)
2. Analiza wpływu wybranych parametrów (wiek, płeć, stadium dojrzewania płciowego, wzrost, masa ciała) na stężenie SIRT1 u zdrowych dzieci. (publikacja 2.)
3. Próba oceny zależności stężenia SIRT1 w surowicy od sposobu odżywiania dzieci zdrowych. (publikacja 2.)

4. Porównanie stężenia SIRT1 w surowicy krwi u dzieci zdrowych oraz u dzieci z niskorostnością z grup: z niedoborem hormonu wzrostu (GHD) i z idiopatycznym niedoborem wzrostu (ISS). (publikacja 3.)
5. Poszukiwanie korelacji pomiędzy nasileniem niedoboru wzrostu a stężeniem SIRT1 w całej analizowanej grupie oraz w poszczególnych podgrupach dzieci niskorostłych (GHD i ISS). (publikacja 3.)
6. Analiza wzajemnych relacji pomiędzy stężeniem SIRT1 w surowicy a stężeniem GH (ocenianym w testach stymulacyjnych), IGF-1 i IGFBP-3 oraz stanem odżywienia wyrażonym wartością BMI w badanej grupie pacjentów. (publikacja 3.)

W kolejnej części komentarza przedstawiona została charakterystyka grup badanych, których analizy dokonano na potrzeby publikacji 2. i 3. Doktorantka szczegółowo opisuje kryteria włączenia i wyłączenia z badania. Następnie uzyskujemy szczegółowe informacje na temat metodologii prowadzonych badań, na które składała się dokładna ocena antropometryczna i analizy biochemiczne w zakresie oceny osi GH/IGF-1 i stężeń SIRT1.

Analiza statystyczna została przeprowadzona w oparciu o właściwie dobrane testy. Na przeprowadzenie badania Doktorantka uzyskała stosowną zgodę Komisji Bioetycznej przy ICZMP w Łodzi.

W kolejnych dwóch podrozdziałach komentarza (5.4, 5.5) Doktorantka przedstawia wyniki uzyskane i opublikowane w poszczególnych pracach i poddaje je merytorycznej dyskusji.

Publikacja 1.

W pierwszej publikacji Doktorantka dokonała obszernego przeglądu literatury na temat obecnej wiedzy dotyczącej fizjologicznego wpływu SIRT1 na oś GH/IGF-1. Podczas analizy piśmiennictwa opisała także inne obszary działania tego enzymu, na przykład wpływ modulujący metabolizm poprzez działania na regulację systemu sytość/głód, cykl komórkowy, apoptozę, stres oksydacyjny oraz mechanizmy naprawcze DNA i procesy starzenia. Bardzo ciekawą częścią pracy jest dyskusja, będąca próbą wyjaśnienia zależności regulacji GH/IGF1 w powiązaniu z deficytem energetycznym przy udziale modulatorów osi sytość głód jak AgRP, POMC czy grelina. Analiza piśmiennictwa dokonana przez Doktorantkę i wykazanie potencjalnego wpływu SIRT 1 na regulację procesu wzrastania stała się przyczynkiem do dalszych zaplanowanych przez nią badań.

Publikacja 2.

W pierwszej pracy oryginalnej cyklu Doktorantka dokonała analizy wpływu czynników opisujących proces wzrastania i dojrzewania na stężenie SIRT 1 w populacji dzieci zdrowych. Pomimo pewnych podstaw płynących z analiz dokonanych w publikacji 1. Doktorantka nie wykazała zależności stężenia SIRT1 od wieku, płci, stopnia dojrzałości płciowej, parametrów antropometrycznych i stężenia IGF1 i molowego stosunku IGF1/IGFBP3. Wykazała natomiast bardzo ciekawą zależność pomiędzy spożyciem, warzyw i owoców oraz produktów mlecznych a stężeniem SIRT1. Ponadto grupa dzieci z większym spożyciem wymienionych produktów

spożywczych była szczuplejsza od pozostałych. Wydaje się więc, że stężenie SIRT1 może być powiązane także ze stanem odżywienia i jakością diety.

Publikacja 3.

W ostatniej publikacji cyklu Doktorantka dokonała porównania stężeń SIRT1 w podgrupach dzieci z ISS GHD i zdrowych. Wykazała znamienne wyższe wartości SIRT1 w obu podgrupach pacjentów z niedoborem wzrostu. Tym niemniej, stężenie SIRT1 nie różnicowało znamienne grupy ISS vs pGH. Ponadto stwierdziła znamienne negatywne korelacje SIRT1 ze stężeniem IGF-1 i stanem odżywienia opisanym za pomocą BMI SDS. Kolejnym elementem analizy było dokonanie podziału grupy badanej na 3 podgrupy poprzez wydzielenie pacjentów z ciężkim niedoborem GH (sGHD) definiowanym jako max GH w testach < 7 ng/ml. W tym przypadku różnica stężeń SIRT1 ISS vs pGH uzyskała znamienność statystyczną. Natomiast stężenie SIRT1 w podgrupie sGH było zaskakująco niższe niż w pGHD, zbliżone do ISS jednak ta różnica nie uzyskała znamienności statystycznej. było znamienne niższe w grupie ISS niż u dzieci z pGHD. Należy podkreślić, że Doktorantka w oparciu o swoje wyniki badań i dane literaturowe bardzo umiejętnie stara się wyjaśnić na pozór dość sprzeczne wyniki własnych badań. Z drugiej strony uzyskane wyniki badań są spójne z wynikami uzyskanymi w zakresie stanu odżywienia i opisanymi w publikacji 2.

Uzyskane przez Doktorantkę wyniki badań zostały zinterpretowane w rzetelny i merytorycznie poprawny sposób. Natomiast prowadzenie dyskusji świadczy o dużej wiedzy doktorantki w zakresie dostępnych w literaturze danych w obszarze prowadzonych przez nią badań. Dyskusja zawarta w poszczególnych pracach a także umieszczona w komentarzu jest prowadzona we właściwy sposób z uwzględnieniem krytycznych komentarzy adresowanych do dostępnego piśmiennictwa jak i własnych wyników badań co świadczy o dużej dojrzałości naukowej Doktorantki.

Komentarz do cyklu prac kończą wnioski wyciągnięte na podstawie uzyskanych wyników przeprowadzonych badań:

1. Stężenia SIRT1 w surowicy u zdrowych dzieci nie różnią się w zależności od płci, wieku, stadium dojrzewania, parametrów aukuologicznych i poziomów IGF-1.
2. Większa częstość spożywania owoców, warzyw oraz produktów mlecznych wiąże się ze zwiększonym stężeniem SIRT1 w surowicy u dzieci zdrowych.
3. U niskorosłych dzieci, niezależnie od wydzielania GH, stężenie SIRT1 w surowicy jest podwyższone.
4. Istnieje istotna ujemna korelacja pomiędzy SIRT1 a: poziomem IGF-1, stosunkiem molowym IGF-1/IGFBP-3 oraz nasileniem niedoboru wzrostu. SIRT1 może stanowić jeden z mechanizmów, poprzez które wydzielanie IGF-1 jest zmniejszone u niskorosłych dzieci.

Sposób sformułowania wniosków końcowych jest właściwy i w pełni odzwierciedla uzyskane wyniki badań. Ponadto świadczy o tym, że Doktorantka wykazuje się bardzo cenną umiejętnością rozważnego ich formułowania bez skłonności do nadinterpretacji uzyskiwanych w toku badań danych.

Komentarz Doktorantka kończy spisem dobrze dobranego i aktualnego piśmiennictwa.

Uwagi do pracy

Pomimo, że oceniana rozprawa doktorska ma wysoki poziom merytoryczny i stanowi oryginalny i rzetelny wkład w rozwój wiedzy na temat modulacji procesów wzrastania w okresie rozwojowym chciałbym z obowiązku recenzenta zwrócić uwagę na kilka elementów.

1. W opisie grupy dzieci zdrowych brakuje informacji na temat powodów hospitalizacji podczas których dokonywano przewidzianych w metodologii pracy analiz.
2. Uważam że należałoby w części metodologia umieścić wzór kwestionariusza częstości spożycia, który był wykorzystany do oceny jakości diety grupy badanej opisanej w publikacji 1.
3. Wydaje się, że z uwagi na dość rozbieżne wyniki stężeń SIRT1 po podziale grupy badanej na trzy podgrupy (ISS, pGHD i sGHD) wskazane jest przeprowadzenie po pierwsze analizy korelacji max stężeń GH w testach stymulacyjnych (które stanowiło podstawę podziału na wspomniane podgrupy) ze stężeniem SIRT1 oraz w następnym kroku wykonanie analizy wieloczynnikowej z wykorzystaniem wskaźników stanu odżywienia takich jak chociażby BMI SDS dla CA i HA. Wiąże się to z faktem że stan odżywienia korelował ujemnie ze stężeniem SIRT1 co być może było związane z faktem że stężenie SIRT1 w podgrupie sGH było najniższe, podczas gdy pacjenci z tej podgrupy mieli najwyższe wartości BMI SDS.

Należy podkreślić, że Doktorantka ma pełną świadomość ograniczeń dotyczących przeprowadzonych badań (związanych głównie ze stosunkowo małą liczebnością populacji badanej oraz możliwością nakładania się pacjentów z grup ISS i pGHD z uwagi na arbitralną metodologię diagnozowania niedoboru hormonu wzrostu) i słusznie wskazuje na dalsze kierunki ich kontynuacji.

Moje drobne uwagi w żaden sposób nie obniżają wartości przedłożonej do recenzji rozprawy doktorskiej.

Lekarz Anna Fedorczał samodzielnie zaprojektowała badanie. Postawiła sobie jasne cele, które zrealizowała przez rzetelną analizę uzyskanych wyników oraz prawidłowo przeprowadzoną ich interpretację, poddając swoje wyniki konfrontacji z dostępną literaturą medyczną w tym zakresie i co najważniejsze opublikowała swoje wyniki badań w renomowanych czasopismach medycznych. Cykl prac opublikowany przez Doktorantkę wnosi nową wiedzę w obszarze badań nad rolą sirtuiny 1 w regulacji osi GH/IGF1 i stanowi przyczynek do dalszych badań w tym zakresie.

Wniosek końcowy

Przedstawioną do recenzji rozprawę doktorską Lekarz Anny Fedorczak pt. "Analiza stężeń sirtuiny 1 u dzieci zdrowych oraz u dzieci z niedoborem wzrostu o różnej etiologii" oceniam pozytywnie i stwierdzam, że spełnia ona warunki określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce t.j. Dz. U. z 2023 r. poz. 742 z późn. Zm. – jeżeli postępowanie rozpoczęło się po 01.10.2029.

W związku z powyższym zwracam się do Rady Naukowej Instytutu „Centrum Zdrowia Matki Polski” w Łodzi o dopuszczenie Lekarz Anny Fedorczak do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z uwagi na nowatorski wkład z zakresu badań nad poznaniem roli sirtuiny 1 (SIRT1) na proces wzrastania w populacji pediatrycznej wnioskuję o wyróżnienie w/w pracy doktorskiej.

Kierownik

Oddziału Klinicznego Pediatrii, Otyłości Dziecięcej
i Chorób Metabolicznych Kości
Katedry Pediatrii i Endokrynologii Dziecięcej

Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Kierownik
Oddziału Klinicznego Pediatrii, Otyłości Dziecięcej
i Chorób Metabolicznych Kości
Katedry Pediatrii i Medycyny Rodzinnej
Wydziału Nauk Medycznych w Katowicach
dr hab. n. med. Paweł Matusik prof. SUM

Dr hab. n. med. Paweł Matusik prof. SUM