

Prof. Dr hab. n. med. Andrzej Kędzia

Poznań

2.12.2024.

Klinika Diabetologii, Auksoologii i Otyłości Wieku Rozwojowego

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Ocena rozprawy doktorskiej lekarz Anny Fedorczak pt. Analiza stężeń sirtuiny 1 u dzieci zdrowych oraz u dzieci z niedoborem wzrostu o różnej etiologii.

Promotor: dr hab. n. med. Renata Stawerska

Praca została wykonana w Klinice Endokrynologii i Chorób Metabolicznych Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki W Łodzi

Przedstawiona mi do recenzji praca dotyczy bardzo ciekawego i słabo poznanego czynnika SIRT1, oddziałującego na przekaz wewnątrzkomórkowego sygnału wzrostowego. Podstawą pracy są 3 artykuły:

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

Publikacje te ukazały się w latach 2023 – 2024, w renomowanych czasopismach anglojęzycznych takich jak: *International Journal of Molecular Sciences*, *Frontiers in Endocrinology* i *Biomedicines*. Punktacja Impact Factors wynosi od 3,9 do 5,6 a suma łączna jest równa 14,7 punktów IF. We wszystkich pracach stanowiących cykl, doktorantka jest pierwszym autorem. Łączna punktacja według MNiSW wynosi 340 punktów.

W krótkim wstępie do omawianych prac, Doktorantka przedstawiła rolę enzymu sirtuiny 1 (SIRT1). Zwróciła uwagę na jej wpływ na przekaz sygnału wzrostowego osi GH – IGF-1. Wpływ ten zachodzi na poziomie transdukcji pomiędzy kinazą JAK2 a białkami STAT. SIRT1 wywiera działanie blokujące syntezę insulinopodobnego czynnika wzrostowego-1 (IGF-1). Wykazano także, że sirtuina 1 bierze udział w podwzgórzowej aktywacji receptora dla hormonu wzrostu a także wpływa na chondrogenezę. Stężenie SIRT1 jest zależne od dostępności do pożywienia i wobec jego niedoborów, wydaje się ograniczać szybkość zachodzenia niektórych, mniej ważnych w danej chwili procesów metabolicznych.

W cyklu prac Autorka przedstawiła aktualny stan wiedzy na badany przez nią temat. Następnie podjęła próbę przeanalizowania u zdrowych dzieci wpływu różnych parametrów na stężenie SIRT1 oraz chciała wykazać związek pomiędzy sposobem żywienia a SIRT1. Dokonała także porównania stężeń SIRT1 u dzieci z prawidłowym wzrostem i niskorosłych pacjentów z deficytem hormonu wzrostu oraz u dzieci z idiopatycznym niedoborem wzrostu. Na koniec przeprowadziła także ocenę korelacji pomiędzy stężeniem SIRT1 a GH, IGF-1 i IGFBP-3.

Publikacja 1. Involvement of Sirtuin 1 in the Growth Hormone/Insulin-like Growth Factor 1 signal transduction and its Impact on growth processes in children

Doktorantka dokonała przeglądu literatury dotyczącej wpływu Sirtuin 1 na oś GH – IGF-1 oraz jej wpływu na regulację podwzgórzową osi. Analizując piśmiennictwo zwróciła uwagę na inne aspekty działania tego enzymu, na przykład na regulację metabolizmu, cyklu komórkowego, apoptozę, stres oksydacyjny oraz mechanizmy naprawcze DNA i procesy starzenia. Co ważne, dokonała próby wytłumaczenia powiązań pomiędzy osią GH – IGF-1 a deficytami kalorycznymi. Zauważyła zaangażowanie w ten proces takich modulatorów jak GHRH, AgRP,

POMC oraz greliny. W pracy tej podkreśliła rolę SIRT 1 w utrzymaniu homeostazy ustroju poprzez zahamowanie syntezy IGF-1 wobec konieczności zachowania energii dla najważniejszych procesów biochemicznych organizmu. Tak więc, w oparciu o dokonany przegląd literatury, wykazała potencjalną możliwość regulacji wzrastania przez SIRT 1. Takie przedstawienie, na podstawie piśmiennictwa, możliwych działań czynnika SIRT 1 dało podstawę do precyzyjnego ustalenia przyszłych kierunków wykonywanych badań.

Publikacja 2. Sirtuin 1 serum concentration in healthy children – dependence on sex, age, stage of puberty, body weight and diet.

W pracy tej Doktorantka postanowiła dokonać analizy wpływu różnych czynników na stężenie SIRT1 u zdrowych dzieci. Pomimo, że badany enzym bierze udział w regulacji podwzgórzowej ekspresji kisspeptyny, nie udało się wykazać zależności w stosunku do płci czy statusu pokwitaniowego. Stężenie to wydaje się być także niezależne od wieku, wzrostu czy stężenia IGF-1. Bardzo ciekawe jest poczynione przez Doktorantkę spostrzeżenie dotyczące związku diety warzywno-owocowej i wysoko białkowej z podwyższeniem stężenia SIRT1. Autorka podkreśliła prozdrowotne znaczenie takiej diety dla osób starszych, otyłych czy dotkniętych niektórymi chorobami przewlekłymi.

Publikacja 3. Relationship between serum Sirtuin 1 and Growth Hormone/Insulin-like Growth Factor 1 concentrations in children with Growth Hormone Deficiency and Idiopathic Short Stature.

W tej publikacji wykazano, że stężenie SIRT1 nie różni się u pacjentów niskorosłych z deficytem hormonu wzrostu od niskorosłych bez przyczyny patologicznej (ISS). Co jeszcze ciekawsze, podobne stężenia występowały wśród niskorosłych z częściowym GHD i ISS a u chorych z ciężkim deficytem GH były znacznie wyższe. Jest to bardzo ciekawa obserwacja zwłaszcza jeśli odniesiemy ją do dzieci zdrowych, u których wykazano niższe stężenie tego enzymu. Odkrycie to może sugerować, że u części pacjentów z częściową somatotropinową niedoczynnością przysadki przyczyna niskorosłości nie jest do końca zdiagnozowana. Wymaga to z pewnością dalszych badań. Bardzo ważnym odkryciem jest wykazanie ujemnej korelacji pomiędzy SIRT1 i IGF-1 a także ujemnej korelacji stężenia SIRT1 ze stanem odżywienia. Podziw recenzenta wzbudziło bardzo umiejętne użycie danych zaczerpniętych z literatury, do wyjaśnienia tego pozornie sprzecznego zjawiska. Doktorantka zwróciła uwagę

na korzystną rolę SIRT1 w metabolizmie głodzenia, polegającą na pogodzeniu zwiększonego uwalniania GH i zwiększonego oddziaływania hiperglikemicznego ze zmniejszoną ekspresją IGF-1 w wątrobie i związanym z tym ograniczeniem działania hipoglikemicznego. Działanie takie jest mechanizmem homeostatycznym pozwalającym na oszczędzanie glukozy. W pracy słusznie zwrócono uwagę na trudne do zrozumienia dodatnie korelowanie stężenia SIRT1 z maksymalnym wydzielaniem hormonu wzrostu w testach stymulacyjnych u dzieci z GHD. Doktorantka zasugerowała rozsądne i logiczne wytłumaczenie tego zjawiska.

Autorka dokonała podsumowania tego cyklu prac w postaci jasnych i precyzyjnych wniosków wynikających z przeprowadzonych badań. Po pierwsze wykazała brak zależności stężenia SIRT1 od płci, wieku, stadium dojrzewania, wzrostu i stężeń IGF-1. Po drugie wskazała na znaczenie diety owocowo-warzywnej i mlecznej na wzrost stężenia tego enzymu u osób zdrowych. Bardzo ważnym wnioskiem wysnutym z przeprowadzonych badań jest zauważenie zwiększonego stężenia SIRT1 u niskorosłych i brak związku z wydzielaniem hormonu wzrostu. Istotną obserwacją zawartą we wnioskach jest stwierdzenie ujemnej zależności pomiędzy głębokością niedoboru wzrostu a stężeniem IGF-1 i proporcją molowa stężeń IGF-1 i IGFBP-3.

Analiza uzyskanych wyników została przeprowadzona w sposób rzetelny. Interpretacja wyników, w odniesieniu do piśmiennictwa, wskazuje na dużą wiedzę doktorantki i umiejętność krytycznego poprowadzenia dyskusji. Wnioski zostały sformułowane w sposób precyzyjny, odpowiadają postawionym celom, oddając wyniki przeprowadzonych badań. Cykl prac pani lek. med. Anny Fedorczak wnosi nową wiedzę na temat funkcjonowania osi wzrostowej GH – IGF-1 a także możliwości regulacyjnych pełnionych przez sirtuinę 1, wiążącą tą oś z procesami metabolicznymi i odżywianiem. Odkrycia doktorantki umożliwiają nowe spojrzenie na te wzajemne powiązania.

Z obowiązku recenzenta zmuszony jestem zwrócić uwagę na fakt, że zarówno w wynikach jak i w dyskusji podane są tytuły tylko części z publikacji. Ponadto w wykazie skrótów brakuje wielu pozycji. Żadna z tych uwag nie ma jednak najmniejszego wpływu na przedstawioną ocenę cyklu publikacji.

Przedstawioną mi do recenzji rozprawę doktorską pani lek. Anny Fedorczak oceniam pozytywnie. Stwierdzam, że spełnia ona kryteria określone w art. 187 ustawy 1 i 2,

Dziennik Ustaw z dn.20 lipca 2018 roku „Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce” (Dz.U. 2022 poz.574) i uzasadnia nadanie stopnia naukowego doktora nauk medycznych. W związku z powyższym składam wniosek do Rady Naukowej Instytutu „Centrum Zdrowia Matki Polki” o dopuszczenie lek. Anny Fedorczak do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ze względu na doniosłość przeprowadzonych badań, wnoszenie nowej wiedzy zarówno naukowej jak i klinicznej oraz opublikowanie prac w powszechnie cenionych czasopismach z listy filadelfijskiej, wnioskuję o wyróżnienie rozprawy doktorskiej.