

**OCENA ŚRÓDOKRESOWA
–ZA OKRES OD 01.10.2021 DO 30.09.2023
MID-TERM ASSESSMENT FOR PERIOD 01.10.2021 – 30.09.2023**

FILIP KARUGA

.....
(imię / imiona i nazwisko doktoranta)
(name/s and surname of PhD student)

1. Tytuł rozprawy doktorskiej (w języku dysertacji) / Original title of doctoral dissertation

Rola miRNA wazliwych na hipoksje (miRNA 181a i miRNA 199a) oraz SIRT1 w rozwoju cukrzycy u pacjentów z obturacyjnym bezdechem sennym.

The role of hypoxia-sensitive miRNA181a, miRNA 199a and SIRT1 in diabetes mellitus development in obstructive sleep apnea patients.

2. Komisja Ewaluacyjna ds. Oceny Śródkresowej Doktoranta Międzynarodowej Szkoły Doktorskiej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (UM) w dyscyplinie: NAUKI MEDYCZNE w składzie:/ Evaluation Commission for Mid-term Assessment the PhD student at UM International Doctoral School in the discipline: MEDICAL SCIENCES, consists of:

No.	Tytuł / stopień naukowy, imię, nazwisko / Scientific title / degree, Name, Surname	Rola / Role
1.	prof. dr hab. n. med. Anna Woźniacka	Przewodniczący Komisji / Head of the Commission
	Uniwersytet, Wydział, Instytut/University, Faculty, Institute: UNIwersYTET MEDYCZNY W ŁODZI DYREKTOR MIĘDZYNARODOWEJ SZKOŁY DOKTORSKIEJ	
2.	prof. dr hab. n. med. Jakub Fichna	Członek Komisji z UM / Member from UM
	Uniwersytet, Wydział, Instytut/University, Faculty, Institute: UNIwersYTET MEDYCZNY W ŁODZI WYDZIAŁ LEKARSKI, ZAKŁAD BIOCHEMII	
3.	dr hab. n. med. Robert Pływaczewski	Członek Komisji spoza UM / Member from outside UM
	Uniwersytet, Wydział, Instytut / University, Faculty, Institute: Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie	
4.	mgr inż. Łukasz Duda	Obserwator – doktorant / Observer – PhD student
	Uniwersytet, Wydział/University, Faculty: UNIwersYTET MEDYCZNY W ŁODZI	

Ocena końcowa doktoranta FILIPA KARUGI
/ Final assessment of PhD student

Pozytywna / Positive

Uzasadnienie końcowej oceny Komisji,
/ Justification of Commission's final assessment result

Na podstawie przedłożonej do oceny dokumentacji dotyczącej działalności kształcenia w Międzynarodowej Szkole Doktorskiej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi komisja pozytywnie ocenia doktoranta.

Temat podjętej rozprawy jest ważny i trafny z następujących powodów:

1. aspekt kliniczny – obturacyjny bezdech senny (OBS) prowadzi do wielu powikłań, m.in. metabolicznych. Cukrzyca 2 typu występuje od 15 do 30% chorych na OBS;

a) podjęta w pracy ocena związków pomiędzy miRNA zależnymi od hipoksji oraz SIRT1 w rozwoju cukrzycy u chorych na OBS pozwoli na potwierdzenie wyników wcześniejszych badań na zwierzętach (miRNA181a i miRNA199a zmniejszały ekspresję SIRT1).

b) analiza miRNA oraz SIRT 1 po jednej nocy oraz 3-miesiącach stosowania CPAP u chorych na OBS z cukrzycą oraz bez cukrzycy pozwoli ocenić wpływ leczenia na regulację metabolizmu glukozy.

c) wykazanie roli miRNA181a i miRNA199a oraz SIRT1 jako markerów związanych z nasileniem hipoksji/hipoksemii u chorych na OBS (precyzyjne fenotypowanie chorych na OBS w celu skutecznego leczenia choroby i zapobiegania powikłaniom).

2. Aspekt epidemiologiczny: obturacyjny bezdech senny (OBS) jest to chorobą powszechną – na podstawie pracy Young z 1993 r. przyjmuje się, że częstość występowania choroby w populacji dorosłych wynosi 4% wśród mężczyzn i 2% wśród kobiet. Wyniki innych prac sugerują, że łagodna postać choroby (AHI \geq 5) może dotyczyć od 3 do 28% a postać umiarkowana (AHI \geq 15) od 1 do 14 % populacji. Niestety w większości przypadków OBS jest rozpoznawany i leczony z wieloletnim opóźnieniem, kiedy chorobie towarzyszą liczne powikłania.

Upowszechnianie wiedzy na temat OBS i powikłań choroby wśród lekarzy innych specjalizacji powinno wpłynąć na szybsze i częstsze kierowanie chorych z podejrzeniem choroby do ośrodków zajmujących się zaburzeniami oddychania w czasie snu a także na rozwój bazy diagnostyczno-leczniczej.

Ocena metodologiczna:

Metodologia pracy jest bardzo dobra:

1. Polisomnografia jest wykonywana u wszystkich badanych (badanie referencyjne w potwierdzeniu lub wykluczeniu OBS).

2. Ocena miRNA i SIRT 1 w 3 grupach – po ok. 30 osób - chorych na OBS, OBS z cukrzycą 2 typu oraz w grupie kontrolnej (bez OBS i bez cukrzycy) – umożliwi analizę związków pomiędzy nasileniem OBS (wyrażonym przez: AHI, ODI, T90, SaO₂, SaO₂min. itp.) z miRNA oraz SIRT1.

3. Badanie miRNA i SIRT 1 za pomocą nowoczesnych technik (PCR, ELISA) w 4 punktach: badanie wstępne, po PSG, po 1nocy z CPAP oraz po 3 miesiącach leczenia CPAP – pozwoli na porównanie wpływu „doraźnego” (1noc) i przewlekłego (3miesiące) stosowania CPAP na ekspresję genów i stężenie białka SIRT1.

Wyniki

Wstępne wyniki (21 chorych na OBS i 11 badanych z grupy kontrolnej) wykazały większą ekspresję miRNA181a-1 i miRNA199a u chorych na OBS w porównaniu z grupą kontrolną. Dla miRNA181a-1 obserwowano tendencję do ujemnej korelacji z ekspresją genu SIRT1.

On the basis of the documentation submitted for evaluation regarding the activity of education at the International Doctoral School of the Medical University of Lodz, the committee assess the doctoral student positively.

The topic of the assessed doctoral dissertation is important for the following reasons:

1. clinical aspect - obstructive sleep apnea (OSA) is chronic, heterogeneous disease leading to cardiovascular and metabolic complications. Type 2 diabetes occurs in 15 to 30% of patients with obstructive sleep apnea.

a) The assessment of the relationships between hypoxia-dependent miRNAs and SIRT1 in the development of diabetes in OSA patients will confirm the results of previous animal studies (miRNA181a and miRNA199a reduced the expression of SIRT1).

b) miRNA and SIRT 1 analysis after one night and 3 months of CPAP use in OSA patients with and without diabetes will allow to assess the impact of treatment on the glucose metabolism regulation.

c) demonstrating the role of miRNA181a, miRNA199a and SIRT1 as markers associated with the severity of hypoxia/hypoxemia in OSA patients (precise phenotyping of OSA patients for more effective treatment of the disease and prevention of complications).

2. Epidemiological aspect: obstructive sleep apnea (OSA) is a prevalent disease - based on Young's study (1993), it is assumed that the incidence of the disease in the adult population is 4% among men and 2% among women. The results of other studies suggest that the mild form of the disease (AHI \geq 5) may affect from 3 to 28% of the population, and the moderate form (AHI \geq 15) from 1 to 14% of the population. Unfortunately, in most cases, OSA is diagnosed and treated with a delay of many years, when the disease is accompanied by frequent and severe complications.

Promoting knowledge about OSA and its complications among doctors of other specialties should result in faster and more frequent referral of patients suspected of the disease to centers dealing with sleep-related breathing disorders, as well as in the development of a diagnostic and treatment base.

Methodological assessment:

The work methodology is very good:

1. Polysomnography is performed in all subjects (reference test to confirm or exclude OSA).

2. Assessment of miRNA and SIRT 1 in 3 groups - approximately 30 people each - patients with OSA, OSA with type 2 diabetes and in the control group (without OSA and without diabetes) - will enable the analysis of the relationships between the severity of OSA (expressed by: AHI, ODI, T90, SaO₂, SaO₂min. etc.) with miRNA and SIRT1.

3. Testing of miRNA and SIRT 1 using modern techniques (PCR, ELISA) in 4 points: initial test, after PSG, after 1 night with CPAP and after 3 months of CPAP treatment - will allow for comparison of the "acute" (1 night) and chronic (3 months) of CPAP use on gene expression and SIRT1 protein concentration.

Results:

Preliminary results (21 patients with OSA and 11 subjects from the control group) showed higher expression of miRNA181a-1 and miRNA199a in patients with OSA compared to the control group. For miRNA181a-1, a tendency towards negative correlation with SIRT1 gene expression was observed.

**Opinia dotycząca jakości opieki naukowej i wsparcia w prowadzeniu
działalności naukowej**
**/ Opinion concerning scientific guidance and support in conducting scientific
activities**

Promotor / Supervisor PROF. dr hab. n.med. PIOTR BIAŁASIEWICZ
BARDZO DOBRA/VERY GOOD

Ocena prezentacji osiągnięć doktoranta i dyskusja naukowa
/ Assessment of Presentation of Achievements and scientific discussion

FILIP KARUGA Prezentacja osiągnięć i dyskusja naukowa / Presentation of Achievements and scientific discussion	Ocena / Assesment
Prezentacja osiągnięć doktoranta / PhD student's Presentation of Achievements	BARDZO DOBRA/DOBRA/ DOSTATECZNA/NEGATYWNA* VERY GOOD/GOOD/ SATISFACTORY/UNSATISFACTORY *
Dyskusja naukowa / Scientific discussion	BARDZO DOBRA/DOBRA/ DOSTATECZNA/NEGATYWNA* VERY GOOD/GOOD/ SATISFACTORY/UNSATISFACTORY *

* niepotrzebne skreślić/ delete as appropriate