

Dr hab. n. med. Katarzyna Hojan
Zakład Terapii Zajęciowej
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

*Recenzja rozprawy doktorskiej lek. med. Marty Niwald
pt. "Analiza wybranych miRNA u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym
oraz wpływ treningu aerobowego na stan funkcjonalny i jakość życia"
w dyscyplinie nauk medycznych z Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Promotor dr hab. n. med. Prof. UM Elżbieta Miller*

Rozprawa doktorska Pani lek. med. Marty Niwald dotyczy badań nad ekspresją wybranych cząstek miRNA oraz wpływem treningu aerobowego na stan funkcjonalny, zespół zmęczenia i jakość życia u pacjentów z rozpoznaniem stwardnieniem rozsianym. Prowadzone dotychczas liczne badania próbują zidentyfikować poszczególne miRNA oraz ich związek z różnymi chorobami. MiRNA są istotne dla prawidłowego rozwoju fizjologicznych procesów i dla utrzymania homeostazy komórek, natomiast zmiany w ekspresji i funkcji miRNA mogą być związane z rozwojem niektórych stanów patologicznych, w tym onkologicznych, zakaźnych, zaburzeń neurodegeneracyjnych i neurozapalnych oraz chorób autoimmunologicznych w tym stwardnienia rozsianego. Z drugiej strony badania ostatnich lat wskazują, że regulacja miRNA jest kluczowa dla procesu neurogenezy, rozwoju oligodendrocytów, neurytów, jak również tworzenia osłoni mielinowej. Dotychczasowe wyniki badań, dotyczących tego zagadnienia, nie są jednoznaczne, niektóre wskazują na neuroprotektoryjny wpływ niektórych miRNA, inne zaś rolę w procesach neurodegeneracyjnych toczących się w OUN, w tym również w przebiegu stwardnienia rozsianego. Mając dotychczasowe wyniki badań klinicznych oraz doniesień literaturowych dotyczące tego tematu, Doktorantka podjęła się przeprowadzenia badań oceniających ekspresję cząstek miRNA u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, których wyniki mogłyby mieć znaczenie w procesie diagnostyczno-terapeutycznym tej grupy pacjentów. w zależności od wieku, stanu funkcjonalnego, poznawczego i emocjonalnego tych pacjentów. Dodatkowo Autorka zbadala wpływ treningu aerobowego na stan funkcjonalny, jakość życia i stopień zmęczenia tej grupy chorych

Podjęty przez Doktorantkę temat jest ważny i interesujący, ponieważ dotyczy właściwości nowego sposobu analizy miRNA u chorych ze stwardnieniem rozsianym, ciekawy z punktu widzenia badań podstawowych i bardzo obiecujący ze względu na możliwe praktyczne zastosowanie wyników badań w codziennej pracy klinicznej. Ta nowoczesna i atrakcyjna tematyka jest od lat z powodzeniem rozwijana w zespole promotora rozprawy, Profesor Elżbiety Miller, a Doktorantka aktywnie włączyła się w ten nurt badań.

Rozprawa doktorska stanowi monotematyczny cykl dwóch artykułów, z których jeden został opublikowany we wiodącym czasopiśmie naukowym (Journal of Molecular Neuroscience). Cykl artykułów poprzedza ponad 13-stronicowy komentarz napisany w języku polskim. Stanowi on zwięzłe wprowadzenie do tematyki rozprawy. Autorka opisała podstawowe właściwości miRNA w aspekcie chorób autoimmunologicznych w tym stwardnienia rozsianego, a następnie dokonała przeglądu literaturowego dotyczącego właściwości ekspresji wybranych cząstek miRNA i ich zastosowań w praktyce klinicznej. Przegląd ten jest dobrze udokumentowany, odwołuje się do ponad 26 publikacji oryginalnych i przeglądowych. W kolejnej części wprowadzenia Doktorantka w sposób skrótowy opisuje problem niepełnoprawności u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym i zastosowanie kinezyterapii w tej grupie chorych. Wydaje się, że w tej części wprowadzenia Doktorantka mogła szerzej opisać właściwości ćwiczeń fizycznych dla funkcjonowania fizycznego, poznawczego oraz zespołu zmęczenia u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. W dalszej części Autorka przedstawiła cele i hipotezy badawcze pracy doktorskiej. Następnie przedstawiono materiał prowadzonych badań, które stanowili pacjenci ze stwardnieniem rozsianym, rozpoznany na podstawie kryteriów McDonald'a w modyfikacji Polmana, którzy byli hospitalizowani w Klinice Rehabilitacji Neurologicznej Miejskiego Centrum Medycznego im. Dr. Karola Jonschera w Łodzi. Wszyscy uczestnicy badań wyrazili pisemną zgodę na ich udział. Na prowadzenie badań uzyskano zgodę właściwej Komisji Bioetycznej, których potwierdzenie (skan) Doktorantka umieściła w końcowych stronach rozprawy. W badaniach obejmujących ocenę ekspresji miRNA uczestniczyło 36 pacjentów ze stwardnieniem rozsianym o przebiegu rzutowo-remisyjnym, których podzielono na dwie grupy: 23 pacjentów w fazie remisji (minimum 2 lata bez rzutu choroby) i 13 pacjentów w fazie podostrej (1-2 miesiące po leczeniu metyloprednizolonem z powodu zaostrzenia objawów choroby). Natomiast w badaniach dotyczących zastosowania treningu aerobowego wzięło udział łącznie 53 pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, spośród których wydzielono grupę AT (n = 21), która została poddana, oprócz tradycyjnej kompleksowej rehabilitacji dodatkowo treningowi

aerobowemu na cykloergometrze kończyn dolnych oraz grupę NON-AT (n= 32) bez treningu aerobowego.

Ocenę ekspresji miRNA przeprowadzono w Zakładzie Biomedycyny i Genetyki Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Bardzo krótko, lecz wystarczająco Autorka scharakteryzowała wykorzystywane tam metody badawcze, oraz wyszczególniła zastosowane korelacje względnych poziomów ekspresji badanych miRNA z wiekiem pacjentów i innymi parametrami określającymi ich stan psychofizyczny tj. występowaniem lub brakiem depresji zgodnie ze skalą Depresji Becka, funkcjami poznawczymi wg Montrealskiej skali funkcji Poznawczych (Montreal Cognitive Assessment - MoCA) oraz stopniem niepełnosprawności ruchowej według Rozszerzonej Skali Niewydolności Ruchowej Kurtzkego (Expanded Disability Status Scale - EDSS). Kompleksowy program rehabilitacji u pacjentów był realizowany w Oddziale Rehabilitacji przez okres 4 tygodni z przerwami weekendowymi. Pacjenci z grupy AT, oprócz standardowej rehabilitacji, wykonywali pięć razy w tygodniu ćwiczenia na cykloergometrze kończyn dolnych (Kettler RX 7) – 3 razy dziennie przez 10 minut, z 60-minutowymi przerwami. Trening rozpoczynano od obciążenia 25 W/min i stopniowo było podwyższane o 12,5 W/min. Trening był dostosowany do indywidualnych możliwości chorego na podstawie skali odczuwalnego zmęczenia. W badaniu brano pod uwagę całkowitą odczuwalną wielkość obciążenia i zmęczenia. W obu grupach usprawnianych, w 1. dniu i po 4 tygodniach rehabilitacji, przeprowadzono ocenę jakości życia na podstawie skali WHOQOL-BREF (World Health Organization Quality of Life) z uwzględnieniem sprawności fizycznej, stanu psychicznego, funkcjonowania socjalnego i funkcjonowania w środowisku oraz ocenę ciężkości zmęczenia za pomocą Skali Ciężkości Stopnia Zmęczenia/Znużenia (Fatigue Severity Scale - FSS) i ocenę stanu neurologicznego wg skali niewydolności ruchowej Kurtzkego (EDSS). Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej z wykorzystaniem pakietu Statistica z zastosowaniem klasycznych testów. Zastosowana metodyka badań i dyskusja wyników nie budzą zastrzeżeń, tym bardziej że podlegały już ocenie recenzentów w czasopiśmie. Ogólnie uważam, że komentarz, a zwłaszcza opracowane w punktach wnioski wyników bardzo ułatwiają śledzenie i porównywanie rezultatów opisanych w załączonych publikacjach.

Zasadnicza część rozprawy, czyli publikacje wraz z dyskusją (w komentarzu) zwracają uwagę na interdyscyplinarny charakter prowadzonych badań, obejmujących syntezę badań podstawowych z umiejętnością zastosowania wybranych testów funkcjonalnych oraz jakości życia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Taka różnorodność stosowanych technik jest

bardzo dużym atutem pracy, pozwalającym na dogłębną analizę rezultatów badań labolatoryjnych i wyciągnięcie wniosków na temat wpływu stwierdzanych w nich zmian z wynikami badań funkcjonalnych chorych. Biegłość w wykorzystywaniu technik zarówno usprawniania pacjentów i badania funkcjonalnego świadczy o bardzo dobrym przygotowaniu Doktorantki do pracy badawczej, o Jej umiejętnościach i doświadczeniu. Pozostając przy części doświadczałnej rozprawy (badań genetycznych) należy też zwrócić uwagę na bardzo ważną i cenną we współczesnej nauce umiejętność nawiązywania i prowadzenia efektywnej współpracy z badaczami reprezentującymi różne dziedziny i techniki badawcze, gdzie bardzo istotne jest wzajemne porozumienie i dzielenie się własnym doświadczeniem.

Rozprawa doktorska została napisana przejrzysto i poprawnie od strony językowej. Z obowiązku recenzenta wspomnę o drobnych błędach edytorskich (różna jakość i wielkość czcionki) w części opisowej prowadzonych badań oraz błędy w sposobie cytowań w bibliografii wymagają korekty. Poza tym w tekście można sporadycznie znaleźć „literówki”. Wymienione wyżej drobne błędy nie wpływają na moją wysoką ocenę recenzowanej rozprawy. W mojej opinii tytuł rozprawy jest właściwy i wymienia zakres prowadzonych badań przez Doktorantkę. Praca doktorska Pani lek. med. Marty Niwald stanowi wyczerpujące studium złożonego problemu naukowego, dotyczącego kompleksowego ujęcia funkcjonowania pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, co znakomicie udokumentowane zostało wynikami uzyskanymi różnymi technikami badawczymi. Publikacje Doktorantki znajdują już oddźwięk w środowisku naukowym, co potwierdza fakt, iż artykuł zagraniczny wchodzący w skład rozprawy ma 12 cytowań. Należy dodać, że dorobek publikacyjny Autorki wykracza poza artykuły składające się na rozprawę doktorską.

Biorąc pod uwagę tematykę i zakres przeprowadzonych badań oraz dużą wartość naukową otrzymanych rezultatów z całym przekonaniem stwierdzam, że recenzowana rozprawa spełnia wszystkie wymagania stawiane rozprawom doktorskim i wnoszę do Wysokiej Rady Nauk Medycznych Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie Panią lek. med. Martę Niwald do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Poznań, 22 luty 2021 roku

9714785 | dr hab. n. med. Katarzyna Hojma
specjalista rehabilitacji medycznej
tel. 602 500 957

