

Prof. dr hab. n. med. Agata Stanek
Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych,
Angiologii i Medycyny Fizykalnej
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego
Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze
ul. Batorego 15
41-902 Bytom

Bytom, 10.02.2021

**Ocena rozprawy doktorskiej lek. Marty Niwald
pt. „Analiza wybranych miRNA u pacjentów ze stwardnieniem
rozsiałym oraz wpływ treningu aerobowego na stan funkcjonalny
i jakość życia”**

Promotor: dr hab. n. med. Elżbieta Miller, prof. UM w Łodzi

Podstawę opracowania recenzji przez mnie stanowi otrzymane pismo Prodziekana ds. Nauki Wydziału Lekarskiego UM w Łodzi z dnia 12.01.2021 i przekazana rozprawa doktorska.

1. Ocena merytoryczna

Na podstawie art.187.1 ust. 3 ustawy z dnia 20.07.2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2020 poz.85 z późn.zm rozprawa doktorska Marty Niwald pt. „Analiza wybranych miRNA u pacjentów ze stwardnieniem rozsiałym oraz wpływ treningu aerobowego na stan funkcjonalny i jakość życia” ma formę spójnego tematycznie zbioru artykułów (jednego oryginalnego oraz pracy poglądowej, które zostały opublikowane w roku 2017 o łącznym współczynniku oddziaływania $IF=2,496$ i $MNiSW= 27$.

W pracach tych lek. Marta NIWALD jest pierwszym autorem. Potwierdza to wiodącą rolę Autorki w realizację badania.

Są to publikacje:

1. Marta Niwald, Justyna Redlicka, Elżbieta Miller „The effects of aerobic training on the functional status, quality of life, the level of fatigue and disability in patients with multiple sclerosis – a preliminary report” Aktualności Neurologiczne, 2017, 17(1), 15–22.

MNiSW = 7

2. Marta Niwald, Monika Migdalska-Sęk, Ewa Brzeziańska-Lasota, Elżbieta Miller „Evaluation of Selected MicroRNAs Expression in Remission Phase of Multiple Sclerosis and Their Potential Link to Cognition, Depression, and Disability” J Mol Neurosci., 2017, 63(3-4):275-282.

MNiSW=20 IF = 2,496

Rozprawa doktorska lek. Marty Niwald składa się z wprowadzenia, celów, listy prac wchodzących w skład zbioru, podsumowania metodologii oraz uzyskanych wyników, dyskusji, wniosków, załączonych publikacji, streszczenia w języku polskim i angielskim oraz zgody komisji bioetycznej i oświadczeń współautorów, a także wykazu dorobku Doktorantki. Całość rozprawy napisana jest w przejrzysty i zrozumiały sposób, a jednocześnie poruszający niezbędne zagadnienia związane z tematem pracy.

a) Trafność podjętej problematyki i jej oryginalność

Stwardnienie rozsiane to stale postępująca choroba układu nerwowego, która może prowadzić do niepełnosprawności. Dokładana przyczyna choroby nie jest znana. Przyjmuje się, że jest to schorzenie autoimmunologiczne o wieloczynnikowym podłożu. Głównymi mechanizmami powodującymi objawy stwardnienia rozsianego są zapalenie, demielinizacja i zwyrodnienie aksonów. Rehabilitacja, obok farmakoterapii, stanowi podstawową formę leczenia i ma na celu przywrócenie utraconej w wyniku choroby funkcji i poprawę lub utrzymanie obecnego stanu fizycznego pacjenta. W doniesieniach naukowych wykazano, że małe cząsteczki kwasu rybonukleinowego (RNA) mogą być odpowiedzialne za nawroty choroby.

Jednakże dotąd nie badano wybranych rodzajów miRNA w zależności od wieku, stanu funkcjonalnego, poznawczego i emocjonalnego pacjentów. Dlatego, w świetle powyższego, wybór tematu pracy Doktorantki uważam za aktualny i uzasadniony.

W pierwszej pracy pt. **„The effects of aerobic training on the functional status, quality of life, the level of fatigue and disability in patients with multiple sclerosis – a preliminary report”** oceniano wpływ treningu aerobowego na jakość życia i zmęczenie u chorych ze stwardnieniem rozsianym. Badaniu poddano 53 pacjentów z rozpoznaniem stwardnienia rozsianego (ICD G35.0) rozpoczynających 4-tygodniowy standardowy program kompleksowej rehabilitacji. Uczestników podzielono na dwie grupy: AT (aerobic training – trening aerobowy) (n = 21) – dodatkowo zastosowano trening aerobowy na cykloergometrze kończyn dolnych (3 razy dziennie po 10 minut z godzinną przerwą) – oraz non-AT (n = 32), czyli bez treningu aerobowego. W obu grupach w 1. dniu i po 4 tygodniach przeprowadzono badania oceny jakości życia na podstawie skali WHOQOL-BREF (World Health Organization Quality of Life), ocenę niewydolności ruchowej według Rozszerzonej Skali Niewydolności Ruchowej Kurtzkego (Expanded Disability Status Scale, EDSS) i ocenę ciężkości zmęczenia za pomocą Skali Ciężkości Stopnia Zmęczenia/Znużenia (Fatigue Severity Scale, FSS). Po zastosowanym treningu ocena jakości życia poprawiła się istotnie statystycznie w dwóch badanych aspektach jedynie w grupie AT – pod względem fizycznym i psychologicznym.

W drugiej pracy pt. **„Evaluation of Selected MicroRNAs Expression in Remission Phase of Multiple Sclerosis and Their Potential Link to Cognition, Depression, and Disability”** zbadano trzy zewnątrzkomórkowe cząsteczki miRNA (miRNA-301a, miRNA-326 i miRNA-155) u pacjentów w fazie remisji SR. Badanie to wykazało różnice w ekspresji wszystkich wybranych miRNA. Jej poziom różnił się u chorych na rzutowo-remisyjną postać SR w porównaniu do zdrowej grupy kontrolnej. Jednak istotna statystycznie różnica w tym porównaniu dotyczyła tylko ekspresji miR-155, której redukcja wystąpiła u wszystkich pacjentów z RR-SR. Natomiast kiedy wyniki przeanalizowano w dwóch etapach remisji choroby: fazie podostrej - czyli bezpośrednio po rzucie choroby oraz fazie stabilnej, w której w ciągu ostatnich

dwóch lat nie występował rzut, analiza porównawcza ujawniła znacząco wyższe wartości miRNA-301a i miRNA-155 w podostrej fazie remisji w porównaniu do fazy stabilnej. W pracy tej przedstawiono także możliwy związek między względnymi wyrażeniami miRNA-301a i miRNA-155 oraz długością trwania czasu remisji, który upłynął od rzutu choroby, a tym samym połączono różny poziom ekspresji miRNA z ostrością zapalenia. W pracy potwierdzono udział zarówno miRNA-155, jak i miRNA-301a w procesie zapalnym układu nerwowego. Uzyskane wyniki prezentują znaczący spadek miR-155 wśród pacjentów w fazie remisji. Stwierdzony spadek był znacznie bardziej wyrażony w stabilnej fazie remisji. Tak więc, uzyskane wyniki sugerują, że zarówno miRNA-301a, jak i miRNA-155 są czynnikami regulacyjnymi związanymi ze stanem zapalnym w SR i mogą być potencjalnymi markerami aktywności choroby. Nie wykazano natomiast żadnych korelacji między miRNA a stanem funkcjonalnym (mierzonym w skali EDSS) u pacjentów chorych na SR; w związku z powyższym miRNA-155, miRNA-326 lub miRNA-301a wydają się nie mieć powiązania ze stanem czynnościowym i stopniem niesprawności chorych na SR. Stopień niepełnosprawności w grupie pacjentów był dość podobny, plasował się w przedziale punktacji od 5,5 do 7,5 w skali EDSS. Analiza korelacji miRNA i BDI ujawniła dodatkowo korelacje dla miRNA 326 i miRNA-301a.

b) Ocena uzyskanych rezultatów i ich znaczenie dla nauki i praktyki

Rozprawa doktorska posiada nowatorski i praktyczny charakter, wnosząc nowe informacje na temat miRNA jako nowych markerów aktywności choroby oraz związku wybranych rodzajów miRNA z wiekiem, stanem funkcjonalnym, poznawczym i emocjonalnym oraz wpływu treningu aerobowego na stan funkcjonalny, jakość życia i zespół zmęczenia u chorych z stwardnieniem rozsianym. Wykazano, że po treningu aerobowym jakość życia i zadowolenie ze stanu zdrowia poprawia się, a zespół zmęczenia jest znamiennej mniej odczuwalny.

Ponieważ wyniki pracy mogą mieć szerokie implikacje w praktyce klinicznej, proszę Doktorantkę o ustosunkowanie się do następujących zagadnień:

- Czy Doktorantka dostrzega jakieś ograniczenia uzyskanych wyników?

- Czy pacjenci badani w obu pracach to byli Ci sami pacjenci?
- Szkoda, że nie powiązano markerów remisji choroby (ocenianych w drugiej pracy) z jakością życia, oceną ciężkości zmęczenia oraz odpowiedzią na trening tlenowy.
- W załączonych dokumentach nie przedstawiono zgody Komisji Bioetycznej nr RNN/776/14/KB (praca nr 1); przedstawiona zgoda nr RNN/95/19/KE dotyczy chorych po udarze mózgu i nie jest związana z powyższą rozprawą doktorską

c) Poprawność formalno-językowa, stylistyczna i interpunkcyjna

Doktorant posługuje się poprawnym słownictwem charakterystycznym dla prac naukowych, medyczny język angielski i polski jest prawidłowy. Praca doktorska napisana jest poprawnie pod względem formalno - językowym, stylistycznym i interpunkcyjnym.

2. Ocena metodologiczna

a) dobór literatury, umiejętności, wykorzystanie źródeł

Piśmiennictwo jest aktualne, ściśle związane z tematem pracy doktorskiej i umiejętnie zacytowane. Autorka posiada dużą znajomość literatury przedmiotu.

b) poprawność formułowania problemów i hipotez (założenia badawcze)

Cele i hipotezy badawcze zostały sformułowane prawidłowo, a wnioski każdej z prac odpowiadają ściśle postawionym celom pracy i znajdują podparcie w przedstawionych wynikach.

c) trafność doboru metod i narzędzi badawczych, umiejętności ich zastosowania

Opis metodyki prac zawiera wszelkie konieczne informacje niezbędne dla zorientowania się w sposobie przeprowadzania badania. Doktorantka zastosowała odpowiednie i nowoczesne metody diagnostyczne gwarantujące rzetelność i powtarzalność uzyskanych wyników oraz wykorzystała odpowiednie metody statystyczne.

d) poprawność układu pracy i struktury podziału treści

Układ pracy i struktura podziału treści pracy odpowiada standardom prac doktorskich. Rozprawa doktorska może mieć formę spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych lub przyjętych do druku w czasopismach naukowych, z ich opisem w języku polskim i angielskim (art. 187.1, ust. 3 i 4), i taką formę dysertacji wybrała Doktorantka.

3. Wniosek końcowy

Przystępując do oceny całości stwierdzam, praca doktorska lek. Marty NIWALD stanowi bardzo wartościowy i nowatorski dorobek naukowy. Autorka wykazała się znajomością piśmiennictwa z zakresu pracy, w sposób umiętny przeprowadziła eksperyment, którego wyniki starannie udokumentowała. Rozprawa posiada nowatorski i praktyczny charakter, wnosząc nowe informacje na temat miRNA jako nowych markerów aktywności choroby i związku wybranych rodzajów miRNA z wiekiem, stanem funkcjonalnym, poznawczym i emocjonalnym oraz wpływu treningu aerobowego na stan funkcjonalny, jakość życia i zespół zmęczenia u chorych z stwardnieniem rozsianym.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lek. Marty NIWALD spełnia warunki kryteriów wyznaczonych przez aktualnie obowiązujące przepisy określone art.187 ustawy z dnia 20.07.2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2020 poz.85 z późn.zm) w związku z czym zwracam się do Rady Nauk Medycznych Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o przyjęcie dysertacji pt. „Analiza wybranych miRNA u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym oraz wpływ treningu aerobowego na stan funkcjonalny i jakość życia” jako rozprawy doktorskiej, dopuszczenie jej Autorki do dalszych etapów przewodu na stopień doktora nauk medycznych.

