

Lublin, 29 października 2024 r.

Dr hab. n. med. Marta Tarczyńska, prof. UM

Katedra Ortopedii, Klinika Ortopedii i Traumatologii

Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Ośrodek Ortopedii Arthros

20-093 Lublin, ul. Chodźki 31 lokal 55

e-mail: martatarczyn@o2.pl

Recenzja

pracy doktorskiej pt.:

„Zaburzenia epigenetyczne w chorobie zwyrodnieniowej stawów”

autorstwa

Dariusza Szali

Promotor: **prof. dr hab. n. med. Izabela Zawlik**

Choroba zwyrodnieniowa stawów (ChZS) to schorzenie stanowiące jeden z najczęstszych problemów narządu ruchu, szczególnie dotykające osoby starsze. Mimo wielu prób odpowiedzi mechanizmy choroby zwyrodnieniowej kolan wciąż nie są w pełni poznane. Przedstawiona do recenzji praca doktorska Dariusza Szali zatytułowana „Zaburzenia epigenetyczne w chorobie zwyrodnieniowej stawów” jest kompleksowym opracowaniem, które próbuje przybliżyć czytelnikowi ten obszar wiedzy dostarczając istotnych informacji na temat molekularnych podstaw patogenezy artrozy stawów kolanowych. Autor koncentruje się na zaburzeniach epigenetycznych, w szczególności na roli mikroRNA (miRNA), które mogą regulować ekspresję genów i wpływać na przebieg ChZS.

Temat przedstawionej do recenzji pracy doktorskiej Pana Dariusza Szali wpisuje się zatem w cele współczesnej medycyny, która pragnie wśród wielu innych celów poznać patomechanizm uszkodzeń chrzęstnych w przebiegu choroby zwyrodnieniowej, by móc skuteczniej przeciwdziałać ich następstwom.

Praca doktorska jest logicznie ustrukturyzowana, co ułatwia śledzenie toku myślowego Autora. Rozpoczyna się od przeglądu literatury na temat zarówno ChZS, jak i zaburzeń epigenetycznych, ze szczególnym uwzględnieniem miRNA. Autor umiejętnie prezentuje szerokie tło teoretyczne, a następnie płynnie przechodzi do opisu swoich badań omawiając cykl publikacji będących podstawą dysertacji. Przegląd literatury ukazuje duże doświadczenie Doktoranta w analizie naukowej oraz podkreśla rolę miRNA w regulacji procesów zapalnych i degradacyjnych chrząstki stawowej. Część teoretyczna jest bardzo dobrze opracowana, dzięki czemu wprowadza czytelnika na tyle dalece w złożoność procesów epigenetycznych w kontekście choroby zwyrodnieniowej stawów, że nie budzi wątpliwości cel badań, którym była analiza zmian ekspresji miRNA u pacjentów z ChZS i ocena możliwości ich zastosowania jako biomarkerów diagnostycznych.

Metodologia dysertacji i cyklu prac, wcześniej już recenzowanych, jest prawidłowo zaplanowana i zgodna ze standardami badań molekularnych. Lekarz Dariusz Szala wykorzystał analizę ekspresji miRNA przy użyciu techniki qRT-PCR, co jest uznanym narzędziem do badania małych cząsteczek RNA. Badania przeprowadzono na próbkach chrząstki stawowej i surowicy pacjentów, co umożliwia porównanie

poziomów miRNA w tkankach i krwi obwodowej. Doskonałe opanowanie narzędzi analitycznych i przejrzyste opisy metodologii świadczą o rzetelności badań oraz o profesjonalnym podejściu do analizy danych. Należy również docenić staranność w opisie metod i materiałów, co umożliwia powtórzenie badań przez innych naukowców.

Wyniki pracy przedstawione są w sposób przystępny i zrozumiały, w opinii recenzenta konstrukcja tego rozdziału oraz jasne formułowanie myśli są niewątpliwie atutem przedstawionego do recenzji opracowania. Tabele i wykresy przedstawione w pracy są czytelne i dobrze opisane, co dodatkowo ułatwia interpretację wyników.

Uzyskane dane wskazują na istotne różnice w ekspresji wybranych miRNA między pacjentami z ChZS a grupą kontrolną. Szczególnie interesujące są dane dotyczące miR-146a-5p, które wykazuje zwiększoną ekspresję zarówno w chrząstce, jak i surowicy pacjentów, co sugeruje jego potencjalną rolę w patogenezie ChZS. Inne miRNA, takie jak miR-138-5p, miR-335-5p i miR-9-5p, również okazały się znaczące, co potwierdza doniesienia z literatury naukowej. Pomimo braku jednoznacznych korelacji między poziomami miRNA a czynnikami demograficznymi i klinicznymi, wyniki wskazują na ich potencjalne zastosowanie w diagnostyce molekularnej ChZS.

Wnioski płynące z pracy są spójne i logicznie uzasadnione, Autor wskazuje na możliwość wykorzystania wybranych miRNA jako markerów diagnostycznych i prognostycznych w ChZS. W szczególności podkreślona rola miR-146a-5p jako wskaźnika stanu zapalnego i postępującej degeneracji chrząstki stanowi interesujący aspekt, mający potencjalne implikacje kliniczne. Wyniki pracy mogą stanowić podstawę do dalszych badań nad zastosowaniem miRNA w diagnostyce i leczeniu ChZS, co jest ważnym kierunkiem w medycynie personalizowanej.

W opinii recenzenta pomimo istotnych wyników, praca ma pewne ograniczenia, takie jak relatywnie mała liczba pacjentów w badanej grupie (36 próbek surowicy i 29 próbek chrząstki) co ogranicza możliwość wyciągania daleko idących wniosków i wskazuje na potrzebę przeprowadzenia dalszych badań na większych grupach pacjentów, co Autor dysertacji także podkreśla. Wyniki badań wskazują na zmiany w ekspresji wybranych miRNA, jednakże brak korelacji z danymi klinicznymi pacjentów

nie w pełni wyjaśnia bezpośrednio powiązanie miRNA z progresją choroby. Wymaga to dalszej weryfikacji, aby jeszcze lepiej zrozumieć rolę miRNA w patogenezie ChZS. Warto także rozważyć dalsze analizy funkcjonalne, które pozwolą na zbadanie wpływu poszczególnych miRNA na procesy degeneracyjne zachodzące w chrząstce. Badania takie mogłyby pomóc w określeniu potencjalnych celów terapeutycznych i lepiej wyjaśnić mechanizmy, za pomocą których miRNA wpływają na homeostazę chrząstki. Recenzent pragnie jednak podkreślić, że powyższe uwagi/komentarze nie umniejszają wysokiej ocenie dysertacji.

Podsumowując praca doktorska lekarza Dariusza Szali jest wartościowym oryginalnym Jego dorobkiem. Dostarcza nowych informacji w kontekście zrozumienia molekularnych podstaw i roli miRNA w patogenezie choroby zwyrodnieniowej stawów. Dobrze przemyślana struktura pracy, dogłębne studium literatury i rzetelne wyniki badań świadczą o wysokim poziomie naukowym opracowania, przede wszystkim są spójne z hipotezami badawczymi. Wyniki te mogą stanowić podstawę do dalszych badań nad wykorzystaniem miRNA w diagnostyce i leczeniu ChZS, a także do opracowania nowych strategii terapeutycznych. Z punktu widzenia klinicznego, wykorzystanie miRNA w diagnostyce mogłoby znacząco przyczynić się do wczesnego wykrywania ChZS oraz monitorowania postępów terapii. Zastosowanie miRNA jako narzędzi diagnostycznych mogłoby także pomóc w ocenie ryzyka wystąpienia powikłań oraz w lepszym zrozumieniu wpływu czynników środowiskowych na progresję choroby. Szczególnie miR-146a-5p wydaje się obiecującym biomarkerem, który może przyczynić się do opracowania skuteczniejszych metod diagnostycznych i terapeutycznych.

Biorąc pod uwagę powyższe, uważam, że Rozprawa doktorska Pana Dariusza Szali spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz. 595 z późn. zm.) w związku z art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz. 1669 z późn. zm.).

Zwracam się do zatem do Rady Naukowej Kolegium Nauk Medycznych Rzeszowskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie Pana Dariusza Szali do dalszych, przewidzianych prawem, etapów przewodu doktorskiego.

W końcowej opinii pragnę również podkreślić, że omawiana dysertacja doktorska poza spełnianiem wszystkich wymagań stawianych pracom doktorskich zarówno pod względem merytorycznym, jak i praktycznym prezentuje bardzo wysoki poziom wiedzy. Wyniki przedstawione w pracy mają charakter innowacyjny oraz potencjał do dalszego rozwoju, tym samym mogą stanowić fundament dla nowych badań naukowych, klinicznych oraz wdrożeń w praktyce lekarskiej, co czyni ją pozycją wyjątkową. Praca zasługuje na bardzo wysoką ocenę oraz uznanie w środowisku naukowym. W związku z powyższym wnioskuję o jej wyróżnienie.

Dr hab. n. med. Marta Tarczyńska, prof. UM

