

Katedra Diagnostyki Laboratoryjnej i Molekularnej
Zakład Biochemii Farmaceutycznej i Diagnostyki Molekularnej
Laboratorium Diagnostyki Molekularnej
Zespół Laboratoriów BRaIN
tel/fax:+48 42 677-91-30
e-mail: ewa.balcerczak@umed.lodz.pl
prof. dr hab. Ewa Balcerczak

Łódź, 30.10. 2024 r.

Ocena

Rozprawy doktorskiej: „Zaburzenia epigenetyczne w chorobie zwyrodnieniowej stawów” lekarza Dariusza Szali na stopień doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne.

Recenzję przygotowano w związku z decyzją Rady Naukowej Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego z dnia 17.10.2024 r. i pismem z dnia 24.10.2024, Prorektora ds. Kolegium Nauk Medycznych prof. Artura Mazura.

Przedstawiony do recenzji cykl publikacji poświęcony jest ocenie znaczenia zaburzeń epigenetycznych, do których należą zmiany w ekspresji miRNA w patogenezie choroby zwyrodnieniowej stawów oraz ich potencjału jako biomarkerów diagnostycznych.

Praca została wykonana w pod kierunkiem Pani profesor Izabeli Zawlik oraz doktora Damiana Filipa.

Założenia pracy wpisują się w jeden ze współczesnych, istotnych klinicznie, nurtów naukowych jakim jest zrozumienie wpływu mikroRNA na patogenezę choroby zwyrodnieniowej stawów będącej powszechnym schorzeniem układu mięśniowo-szkieletowego, wynikające z interakcji czynników genetycznych i środowiskowych.

Stosowane obecnie narzędzia diagnostyki nie są bowiem wystarczająco czułymi badaniami stąd konieczność poszukiwania nowych markerów.

Rozprawę doktorską stanowi cykl trzech publikacji (w tym jednej przeglądowej). Do rozprawy zostały dołączone oświadczenia współautorów, z których jasno wynika na czym polegała rola Doktoranta w każdej z publikacji składających się na cykl.

Łączna wartość Impact Factor dla prezentowanych publikacji wynosi 8,6.

W skład rozprawy wchodzi poniższe publikacje:

1. Kopańska M., Szala D., Czech J., Gabło N., Gargas K., Trzeciak M., Zawlik I., Snela S.: MiRNA expression in the cartilage of patients with osteoarthritis. *Journal of Orthopaedics Surgery and Research (J Orthop Surg Res)*. 2017 Jun 13;12(1):90, IF2020=3.0 MEiN=70 pkt

2. Szala D., Czech J., Skrzypa M., Kopska M., Hanf-Osetek D., Gargas K., Guzik G., Snela S., Zawlik I.: MiRNA expression profile in serum of osteoarthritis patients. *Journal of Education, Health and Sport*. 2019;9(11):11-30. eISSN 2391-8306. MEiN=40 pkt

3. Szala, D.; Kopańska, M.; Trojniak, J.; Jabłoński, J.; Hanf-Osetek, D.; Snela, S.; Zawlik, I. The Role of MicroRNAs in the Pathophysiology of Osteoarthritis. *Int. J. Mol. Sci.* 2024, 25, 6352, IF2022=5,6 ; MEiN=140 pkt

W krótkim Wstępie omówiono wybrane aspekty teoretyczne obejmujące: jednostkę chorobową oraz cząsteczki mikroRNA.

Celem pracy doktorskiej było określenie profilu ekspresji miRNA w chrząstce i surowicy od chorych z ChZS z wykorzystaniem metody qRT-PCR; określenie zależności pomiędzy profilem miRNA a BMI, wiekiem, stadium choroby, współistniejącymi zaburzeniami i stylem życia oraz ocena znaczenia klinicznego miRNA poprzez analizę czy zmiany w ekspresji miRNA mogą być wykorzystane jako wskaźniki diagnostyczne w ChZS.

Cele zostały zrealizowane a wyniki omówione w 3 publikacjach.

W publikacji *"MiRNA Expression in the Cartilage of Patients with Osteoarthritis"* oceniono profil ekspresji miRNA w chrząstce stawowej u pacjentów z ChZS w porównaniu z grupą kontrolną. Do badań wybrano 22 miRNA na podstawie wcześniejszych badań i baz danych. Badania wykazały istotne różnice w ekspresji miRNA między pacjentami z ChZS a grupą kontrolną. Spośród analizowanych miRNA, cztery (hsa-miR-138-5p, hsa-miR-146a-5p, hsa-miR-335-5p i hsa-miR-9-5p) wykazały ponad dwukrotny wzrost ekspresji u pacjentów z ChZS w porównaniu z grupą kontrolną. Zmiany w ekspresji tych miRNA nie były jednak istotnie związane z parametrami klinicznymi.

W publikacji *„MiRNA expression profile in serum of osteoarthritis patients”* przeprowadzono szczegółową analizę ekspresji 20 miRNA w surowicy pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów w porównaniu do grupy osób zdrowych. Analiza wykazała różnice w poziomie ekspresji dla 15 cząsteczek w surowicy osób chorych. Zaobserwowano, że ekspresja miR-146a-5p oraz miR-98-5p była podwyższona, natomiast miR-222-3p, miR-22-3p, miR-27a-3p i miR-93-5p wykazywały wyraźne obniżenie w stosunku do surowicy osób zdrowych. Pomimo zidentyfikowanych różnic w ekspresji miRNA, brak korelacji z cechami klinicznymi

pacjentów sugeruje, że zmiany te mogą nie odzwierciedlać bezpośredniego związku z postępem choroby.

W publikacji: *“The MicroRNAs in the Pathophysiology of Osteoarthritis.”* Doktorant wraz z współautorami dokonał kompleksowej analizy roli miRNA w patogenezie choroby zwyrodnieniowej stawów. Omówiono szeroki zakres zagadnień, od mechanizmów molekularnych związanych z rozwojem ChZS, przez szczegółową analizę konkretnych miRNA, po ich potencjalne zastosowania terapeutyczne. W pierwszej części artykułu Doktorant omówił mechanizmy molekularne, które odgrywają rolę w rozwoju ChZS z uwzględnieniem miRNA, które regulują ekspresję genów na poziomie posttranskrypcyjnym, co ma kluczowe znaczenie dla procesów zapalnych, metabolizmu chrząstki oraz apoptozy chondrocytów. W drugiej części została dokonana szczegółowa analiza konkretnych miRNA, takich jak miR-140, miR-146a, miR-9-5p, miR-10a-5p, miR-22, miR-27b, miR-149-5p, miR-128, miR-210, miR-335-5p oraz miR-485-5p. Każda z cząsteczek została dokładnie omówiona pod kątem funkcji i potencjalnych zastosowań diagnostycznych i terapeutycznych.

Z obowiązku recenzenta zwracam uwagę, na drobne błędy edytorskie. Proszę również o odpowiedź czy planowane są dalsze badania, przybliżenie kryteriów doboru pacjentów do grupy badana oraz wyjaśnienie dlaczego między grupami badanymi a kontrolnymi były duże różnice w liczebności.

Lekarz Dariusz Szala w sposób prawidłowy zaplanował, zaprojektował i przeprowadził badania których wyniki z sukcesem upublicznił oraz zaprezentował w postaci cyklu publikacji składających się na recenzowaną pracę doktorską. Uzyskane wyniki pracy doktorskiej są dowodem na możliwości zastosowania wybranych miRNA w szeroko pojętej diagnostyce choroby zwyrodnieniowej stawów, po przeprowadzeniu dalszych badań naukowych.

Należy podkreślić że są to jedne z pierwszych doniesień naukowych dotyczących polskiej populacji.

Podsumowując, praca została przygotowana w sposób właściwy, a pojedyncze błędy edytorskie nie wpływają na jej ostateczną, wysoką ocenę.

Z ogromną przyjemnością stwierdzam zatem, że rozprawa doktorska dr Dariusza Szali spełnia warunki określone w art.187 ust 1 i 2 ustawy z dnia 20.lipca 2018 roku Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018 r., poz. 1668 ze zm.). Wnoszę do Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego o dopuszczenie rozprawy lekarza Dariusza Szali do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia naukowego doktora.

Wnioskuje również o wyróżnienie rozprawy doktorskiej Pana Dariusza Szali stosowną nagrodą ze względu na wysoką wartość naukową uzyskanych wyników jak i możliwość ich praktycznego wykorzystania.

z poważaniem,

prof. dr hab. Ewa Balcerczak