

prof. dr hab. Adam Maszczyk

Katowice, 10.04.2024r.

Akademia Wychowania Fizycznego w Katowicach
Katedra Teorii i Praktyki Sportu
Zakład Statystyki, Metodologii i Informatyki
40-065 Katowice, Mikołowska 72a
Tel: 604 641 015

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

autor: mgr Katarzyna Świtała

pt. " Związek pomiędzy obecnością wariantów polimorficznych w genach kodujących receptor dopaminy D2 (DRD2), jelitowe białko wiążące kwasy tłuszczowe 2 (FABP2) oraz neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego (BDNF) a efektami potreningowymi obserwowanymi u kobiet realizujących 12-tygodniowy trening"

1. WSTĘP

Recenzja pracy doktorskiej jest bardzo ważnym elementem rozwoju naukowego młodego badacza. Wymagania ustawowe nakładają głównie na Autora rozprawy doktorskiej aby praca ta stanowiła oryginalne rozwiązanie problemu naukowego. Pod tym kątem będzie zatem recenzowana niniejsza praca doktorska.

Rozprawa doktorska Pani mgr Katarzyny Świtały pt.: *"Związek pomiędzy obecnością wariantów polimorficznych w genach kodujących receptor dopaminy D2 (DRD2), jelitowe białko wiążące kwasy tłuszczowe 2 (FABP2) oraz neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego (BDNF) a efektami potreningowymi obserwowanymi u kobiet realizujących 12-tygodniowy trening"* napisana została w Akademii Wychowania Fizycznego i Sportu w Gdańsku pod kierunkiem promotorki dr hab. Agaty Leońskiej-Duniec, prof. AWFIS i promotorki pomocniczej dr Moniki Michałowskiej-Sawczyn.

2. PRZEDMIOT I CEL ROZPRAWY

Na podstawie analizy danych literaturowych do najbardziej obiecujących genów markerowych biorących udział w regulacji masy ciała i metabolizmu oraz potencjalnie wpływających na efektywność treningu fizycznego zaliczono m.in. geny kodujące: demetylazę 2-oxoglutaranową, leptynę, receptor leptyny, receptor dopaminergiczny D2, jelitowe białko wiążące kwasy tłuszczowe 2, termogeninę 1, neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego oraz receptor melanokortyny 4. Mając na uwadze rolę biologiczną produktów genów, do dalszych badań eksperymentalnych wybrano polimorfizmy pojedynczego nukleotydu zlokalizowane w genach *FABP2* (Publikacja 1), *DRD2* (Publikacja 2) i *BDNF* (Publikacja 3), które wydawały się być istotne w kontekście różnicowania odpowiedzi potreningowej w organizmie człowieka.

Podstawowym celem pracy, jak pisze autorka, było określenie korelacji pomiędzy częstością genotypów i alleli opisywanych w wybranych siedmiu punktach polimorficznych (rs1799883 w genie *FABP2*; rs1076560, rs12364283, rs1799732, rs1800497 i rs1800498 w genie *DRD2*; rs6265 w genie *BDNF*) a potreningową odpowiedzią mierzoną w zakresie zmian masy i składu ciała oraz wybranych wskaźników biochemicznych u kobiet realizujących 12-tygodniowy program treningowy. Dodatkowym celem było ustalenie, czy wybrane polimorfizmy mogą być wykorzystywane jako markery genetyczne umożliwiające określenie predyspozycji do rozwoju otyłości oraz niekorzystnych właściwości metabolicznych z nią związanych. Ostatnim założeniem było określenie korelacji pomiędzy częstością współwystępowania genotypów i frekwencji haplotypów wybranych polimorfizmów genu *DRD2* oraz określenie ich wpływu na kształtowanie potreningowej reakcji adaptacyjnej.

Pracę stanowi zatem jednotematyczny cykl trzech publikacji, określających korelacje pomiędzy częstością genotypów i alleli opisywanych w wybranych siedmiu punktach polimorficznych, a potreningową odpowiedzią mierzoną w zakresie zmian masy i składu ciała oraz wybranych wskaźników biochemicznych u kobiet realizujących 12-tygodniowy program treningowy.

3. OCENA ROZPRAWY

Oceniając rozprawy o charakterze badawczym, należy mieć na uwadze fakt w aspekcie jego wartości naukowej. Wartość naukowa badań doktorantki jest związana z jego wkładem w badania nad związkami pomiędzy obecnością wariantów polimorficznych w genach kodujących receptor dopaminy D2 (DRD2), jelitowe białko wiążące kwasy tłuszczowe 2 (FABP2) oraz neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego (BDNF), a efektami potreningowymi obserwowanymi u kobiet realizujących 12-tygodniowy trening. Tekst składa się z trzech artykułów o charakterze eksperymentalnym.

Wartość naukowa dysertacji w tym wypadku polega na zastosowaniu nowoczesnych metod biologii molekularnej w naukach o kulturze fizycznej. Należy zwrócić uwagę, że prace eksperymentalne dotyczące podłoża genetycznego reakcji adaptacyjnych organizmu wywołanych zaaplikowanym treningiem wciąż należą do rzadkości w Polsce i na świecie. Przeprowadzone dotąd nieliczne badania dotyczące wybranych markerów genetycznych koncentrują się głównie na ich związku z konkretnymi jednostkami chorobowymi, a uzyskiwane wyniki są często niejednoznaczne. Zatem istnieje potrzeba przeprowadzenia interwencji eksperymentalnych, w celu opisanie nowych związków między poszczególnymi miejscami polimorficznymi, aktywnością fizyczną, a parametrami związanymi z otyłością w różnych populacjach. Wykonana analiza piśmiennictwa nie wykazała artykułów dotyczących wpływu wybranych polimorfizmów genu FABP2, DRD2 i BDNF na zmiany masy i składu ciała oraz wybranych wskaźników biochemicznych wywołanych zaaplikowanym treningiem u osób zdrowych. Z związku z tym niniejsze badania mają nowatorski charakter i wpisują się w najnowszy trend.

Publikacja 1 Leońska-Duniec Agata, Świtała Katarzyna, Ahmetov I. Ildus, Pickering Craig, Massidda Myosotis, Buryta Maciej, Mastelarz Andrzej, Maculewicz Ewelina. **FABP2 Ala54Thr polymorphism and post-training changes of body composition and biochemical parameters in Caucasian women**. Genes, 2021, 12(7):954; DOI: 10.3390/genes12070954; IF: 4,141; MNiSW: 100 pkt., stwierdza, iż w badanym miejscu polimorficznym zlokalizowanym w genie FABP2 (rs1799883) rozkład częstości genotypów (Ala54/Ala54 - 47,62%, Ala54/Thr54 - 47,62%, Thr54/Thr54 - 4,76%) nie pozostawał w równowadze Hardy'ego-Weinberga ($p=0,031$).

Zastosowany 12-tygodniowy trening aerobowy w wybranej grupie kobiet wpłynął na zmiany parametrów antropometrycznych (BM, BMI, FM, %FM, FFM i TBW) oraz biochemicznych (HDL i BG). Analiza częstości poszczególnych genotypów w obrębie polimorfizmu rs1799883 w genie FABP2 na odpowiedź potreningową nie wykazała istotności statystycznej dla żadnego badanego parametru (brak interakcji genotyp FABP2 x trening). Natomiast model dominujący wykazał istotny statystycznie wpływ genotypu na wskaźnik BMI ($p=0,033$). Nosicielki genotypów Ala54/Th54r i

Thr54/Thr54 miały wyższe wartości wskaźnika BMI przez cały okres trwania eksperymentu w porównaniu z nosicielkami genotypu Ala54/Ala54

Publikacja 2 **Świła Katarzyna**, Bojarczuk Aleksandra, Hajto Jacek, Piechota Marcin, Buryta Maciej, Leońska-Duniec Agata. **Impact of the *DRD2* polymorphisms on the effectiveness of the training program**. International Journal of Environmental Research and Public Health, 2022, 19(9):4942; DOI: 10.3390/ijerph19094942; MNiSW: 140 pkt.

We wszystkich badanych miejscach polimorficznych zlokalizowanych w genie *DRD2* rozkład częstości genotypów pozostawał w równowadze Hardy'ego-Weinberg'a ($p=0,946$, $p=0,206$, $p=0,183$, $p=0,504$ i $p=0,674$, odpowiednio dla rs1076560, rs12364283, rs1799732, rs1800497 i rs1800498). W badanej populacji kobiet zaobserwowano wiele istotnych statystycznie różnic w wynikach pomiarów antropometrycznych oraz biochemicznych mierzonych przed i po zakończeniu okresu treningowego. Jednak biorąc pod uwagę równoczesny wpływ treningu i genotypu analiza pojedynczych polimorfizmów wykazała istnienie tylko jednej istotnej statystycznie interakcji pomiędzy częstością genotypów rs1076560 a potreningową reakcją w zakresie zmian poziomu BMR ($p=0,033$). U nosiielek genotypu rs1076560 CC odnotowano znaczący $\sim 0,5\%$ spadek BMR w odpowiedzi na zastosowany trening ($p=0,006$ z poprawką Bonferroniego) w porównaniu z nosicielkami genotypów AA i CA. Jednak w modelu dominującym nie znaleziono żadnych znaczących interakcji genotyp x trening. Nie wykazano istotności statystycznej dla żadnego parametru podczas analizy wpływu genotypu na badane parametry.

Publikacja 3 **Świła Katarzyna**, Leońska-Duniec Agata, Michałowska-Sawczyn Monika, Brodkiewicz Andrzej, Łosińska Kinga, Grzywacz Anna. **Association of the G>A (rs6265) polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor gene (*BDNF*) with posttraining changes in Caucasian women**. Baltic Journal of Health and Physical Activity, 2023; DOI: <https://doi.org/10.29359/BJHPA.16.1.02>; IF: 0,8; MNiSW: 70 pkt.

W badanym miejscu polimorficznym zlokalizowanym w genie *BDNF* (rs6265) rozkład częstości genotypów: AA - 43 (26.875%), AG - 79 (49.375%), GG - 38 (23.750%) pozostał w równowadze Hardy'ego-Weinberga ($p=0.875$).

Parametry masy i składu ciała, profil lipidowy oraz poziom glukozy mierzone przed i po treningu w odniesieniu do genotypów *BDNF* przedstawiono w tabeli 6. Większość parametrów (BM, BMI, BMR, %FM, FM, FFM, TBW, HDL i BG) zmieniło się istotnie po zastosowaniu 12-tygodniowego treningu. Jednak analiza częstości poszczególnych genotypów w obrębie polimorfizmu rs6265 w genie *BDNF* na odpowiedź potreningową nie wykazała istotności statystycznej dla żadnego badanego parametru (brak interakcji genotyp *BDNF* x trening). Nie stwierdzono także istotnego statystycznie wpływu genotypu na wybrane parametry.

Reasumując, autoreferat opisujący badania stanowi jednocześnie przegląd obecnej wiedzy na temat eksperymentalne prac dotyczących podłoża genetycznego reakcji adaptacyjnych organizmu wywołanych zaaplikowanym treningiem. Przeprowadzone dotąd nieliczne badania dotyczące wybranych markerów genetycznych koncentrują się głównie na ich związku z konkretnymi jednostkami chorobowymi, a uzyskiwane wyniki są często niejednoznaczne. Zatem doktorantka stwierdziła potrzebę przeprowadzenia interwencji eksperymentalnych, w celu opisanie nowych związków między poszczególnymi miejscami polimorficznymi, aktywnością fizyczną, a parametrami związanymi z otyłością w różnych populacjach. Mając na uwadze rolę biologiczną produktów genów, w omawianych przez doktorantkę badaniach eksperymentalnych wybrano polimorfizmy pojedynczego nukleotydu zlokalizowane w genach *FABP2*, *DRD2* i *BDNF*, które wydawały się być istotne w kontekście różnicowania odpowiedzi potreningowej w organizmie człowieka.

W kolejnych częściach autoreferatu omawiane są wybrane geny oraz przedstawiona została charakterystyka badanych miejsc polimorficznych zlokalizowanych w genach *DRD2*, *FABP2* i *BDNF*.

W rozdziale dotyczącym materiału badawczego i metod badawczych, doktorantka szczegółowo scharakteryzowała badaną grupę, omówiła plan żywieniowy, przeanalizowała masę i skład ciała, przedstawiła wskaźniki biochemiczne i przedstawiła analizy genetyczne oraz opisała analizy statystyczne.

Następnie autoreferat omawia wyniki swoich badań (publikacje 1-3). Na koniec doktorantka przeprowadziła dyskusję jednocześnie ściśle nawiązując do wcześniej opisanych pytań badawczych i hipotez.

Podsumowując, autoreferat jest kompleksowy i skoncentrowany na wiedzy dotyczącej zmian adaptacyjnych o podłożu genetycznym, obserwowanych w odpowiedzi na realizowany trening.

W przyszłości dane genetyczne mogą być wykorzystywane do przewidywania następstw regularnych ćwiczeń m.in. do prognozowania zmian masy ciała i tkanki tłuszczowej oraz wskaźników biochemicznych. Planowanie treningów w oparciu o genotyp danego człowieka pozwoli na zwiększenie ich efektywności, co umożliwi skuteczne i bezpieczne obniżenie masy ciała oraz prewencję wystąpienia chorób przewlekłych jak otyłość, cukrzyca typu 2 czy choroby układu sercowo-naczyniowego.

Podsumowując stwierdzam, że cel rozprawy został osiągnięty, a wynikające z niego zadania szczegółowe zrealizowane. Podane w zakończeniu wnioski (a jest ich osiem), należy uznać za właściwe. Praca zawiera istotne wyniki badań. Pani mgr Katarzyna Świłała wykazała się dobrą znajomością problematyki rozprawy. Zgromadzenie materiału badawczego oraz staranne i wielokierunkowe opracowanie tego materiału sprawia, że jednotematyczny cykl trzech publikacji

składający się na rozprawę doktorską mgr Katarzyny Świtały posiada znaczące wartości poznawcze, wzbogacające wiedzę z zakresu nauk o zdrowiu i nauk o kulturze fizycznej.

4. UWAGI KRYTYCZNE

W każdej recenzji pracy naukowej, pewien jej akapit, fragment dotyczy uwag krytycznych do przedstawionych badań. Nie jest to zapewne miłe dla Autorki, jednak niezbędne. Służy bowiem nie tylko wypunktowywaniu ewentualnych błędów, ale w szczególności pozwala na poprawę warsztatu badawczego osoby ocenianej. Autorzy nie powinni zatem odnosić wrażenia działań negatywnych ze strony recenzenta, a raczej jako dalszy ciąg naukowej dysputy, która zawiera zarówno krytykę jak również pochwałę i akceptację działań.

Po zapoznaniu się z rozprawą doktorską mgr Katarzyny Świtały pt. „Związek pomiędzy obecnością wariantów polimorficznych w genach kodujących receptor dopaminy D2 (DRD2), jelitowe białko wiążące kwasy tłuszczowe 2 (FABP2) oraz neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego (BDNF) a efektami potreningowymi obserwowanymi u kobiet realizujących 12-tygodniowy trening” nasuwają się następujące uwagi krytyczne i związane z nimi pytania.

- Badania przeprowadzono na stosunkowo niewielkiej grupie kobiet, czy może to ograniczać uogólnienie wyników na populację ogólną?
- W badaniach uczestniczyły wyłącznie kobiety pochodzenia kaukaskiego, co może ograniczać reprezentatywność wyników dla innych grup etnicznych. Z czego to wynika?
- Badania skupiły się wyłącznie na kobietach, co uniemożliwia wyciągnięcie wniosków odnośnie potencjalnych różnic płciowych w odpowiedzi na trening fizyczny. Brak mężczyzn w grupie badanej uniemożliwił porównanie interakcji pomiędzy częstością genotypów a efektami potreningowych obserwowanymi u obu płci. Z czego wynika ten fakt, bo jak wskazuje literatura fachowa płeć może mieć tutaj znaczący wpływ na uzyskane obserwacje?
- W wyniku treningu można zaobserwować niekorzystne zmiany profilu lipidowego tj. spadek poziomu cholesterolu HDL i wzrost cholesterolu LDL - jak można to wyjaśnić?
- Brak informacji na temat ewentualnych czynników zakłócających wyniki badań, takich jak np. poziom aktywności fizycznej przed rozpoczęciem treningu, może wprowadzać pewne niejednoznaczności interpretacyjne. Czy doktorantka zastanawiała się nad tym problemem?
- W artykule dotyczącym genu DRD2 było analizowanych 5 punktów polimorficznych, a w przypadku dwóch pozostałych genów tylko po 1 punkcie polimorficznym. Możliwe, że jeśli badania objęłyby więcej polimorfizmów zlokalizowanych w tych genach i

przeprowadzono by dodatkowo analizę haplotypów to otrzymane wyniki byłyby pełniejsze i znacznie ciekawsze?

5. WNIOSKI

Stwierdzam, że doktorantka wykazała się wiedzą i właściwym przygotowaniem do pracy badawczej pomimo wspomnianych błędów czy nieścisłości, które jednak mogą przydarzyć się każdemu, kto ma do czynienia z nauką i przygotowywaniem prac naukowych. Praca z wysoce reprezentatywnym materiałem badawczym oraz umiejętność odpowiedniego analizowania oraz wnioskowania sprawia, że recenzowana rozprawa doktorska, jak już wcześniej zostało to wspomniane, wzbogaca wiedzę z zakresu nauk o kulturze fizycznej.

Pani mgr Katarzyna Świtała wykazała się odpowiednimi umiejętnościami eksperymentalnymi oraz zastosowaniem nowoczesnych narzędzi pomiarowych i metod analitycznych. Uzyskane w rozprawie wyniki badań analitycznych mają dużą wartość praktyczną. Rozprawa charakteryzuje się dobrym poziomem narracji. Wyszczególnione uwagi krytyczne dotyczące aspektu zasad redagowania dokumentu naukowego lub prezentowania uzyskanych wyników oraz wniosków, nie podważają natomiast wartości merytorycznej oraz pozytywnej oceny recenzowanej rozprawy doktorskiej. Powinny jedynie służyć polepszeniu „warsztatu pracy młodego naukowca”.

WNIOSEK KOŃCOWY

Uważam, że rozprawa doktorska mgr Katarzyny Świtały pt. *"Związek pomiędzy obecnością wariantów polimorficznych w genach kodujących receptor dopaminy D2 (DRD2), jelitowe białko wiążące kwasy tłuszczowe 2 (FABP2) oraz neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego (BDNF) a efektami potreningowymi obserwowanymi u kobiet realizujących 12-tygodniowy trening"*, stanowiąca samodzielne rozwiązanie ważnego i aktualnego zagadnienia naukowego, spełnia kryteria i wszystkie wymagania określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce - t.j. Dz. U. z 2021 r. poz.478 z późn. zm.

Wnioskuje zatem do Wysokiej Rady Naukowej Akademii Wychowania Fizycznego i Sportu im. J. Śniadeckiego w Gdańsku o przeprowadzenie dalszych etapów postępowania w sprawie nadania mgr Katarzynie Świtali stopnia doktora nauk o kulturze fizycznej.

prof. dr hab. Adam Maszczyk

