



Szczecin, 22.04.2024 r.

dr hab. n. med. i n. o zdr. Marta Stępień-Słodkowska, prof. US
Wydział Kultury Fizycznej i Zdrowia
Instytut Nauk o Kulturze Fizycznej
Uniwersytet Szczeciński

Recenzja

rozprawy doktorskiej autorstwa **mgr Katarzyny Świtaly**

**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**
w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki o kulturze fizycznej

Promotor: dr hab. Agata Leońska-Duniec, prof. AWF i S

Promotor pomocniczy: dr Monika Michałowska-Sawczyn

Aktywność fizyczna ma istotne znaczenie dla funkcjonowania organizmu. Jak podaje doktorantka, wpływa na szereg zmian adaptacyjnych, m.in. obniża masę ciała i masę tkanki tłuszczowej, zwiększa masę mięśni szkieletowych, poprawia nawodnienie organizmu, usprawnia pracę układu sercowo-naczyniowego, poprawia tolerancję glukozy i profil lipidowy. Dane w literaturze wskazują także na oddziaływanie aktywności na wszystkie typy zdrowia np. zdrowie psychiczne, społeczne, seksualne. Liczne badania prowadzone są pod kątem zmian potreningowych w organizmie. Autorzy prac skupiają się głównie na wskaźnikach

fizjologicznych, biochemicznych i antropometrycznych. Jednakże opracowania wskazują na potrzebę szczegółowego oszacowania zakresu zmian adaptacyjnych występujących pod wpływem aktywności fizycznej. Badania dowodzą, że potreningowa odpowiedź organizmu jest bardzo podobna u osób będących nosicielami takich samych wersji allelicznych wybranych genów a do najbardziej znaczących, jak podaje doktorantka, a zarazem współautorka badań w tym zakresie, zaliczamy geny kodujące: demetylazę 2-oxoglutaranową (ang. fat mass and obesity associated gene, *FTO*), leptynę (ang. leptin gene, *LEP*), receptor leptyny (ang. leptin receptor gene, *LEPR*), receptor dopaminergiczny D2 (ang. dopamine receptor D2 gene, *DRD2*), jelitowe białko wiążące kwasy tłuszczowe 2 (ang. fatty acid binding protein 2 gene, *FABP2*), termogeninę 1 (ang. uncoupling protein 1 gene, *UCP1*), neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego (ang. brain-derived neurotrophic factor gene, *BDNF*) oraz receptor melanokortyny 4 (ang. melanocortin 4 receptor gene, *MC4R*). Mając na uwadze rolę biologiczną produktów genów, do dalszych badań eksperymentalnych autorka wybrała polimorfizmy pojedynczego nukleotydu (ang. single nucleotide polymorphisms, SNPs) zlokalizowane w genach *FABP2*, *DRD2* i *BDNF*, które uznała za istotne w kontekście różnicowania odpowiedzi potreningowej w organizmie człowieka. **Te właśnie badania doktorantka opublikowała jako prace oryginalne w międzynarodowych czasopismach naukowych o znacznej punktacji MNiSW (odpowiednio 100, 140 i 70) i zakwalifikowała do rozprawy doktorskiej. W dwóch ze wskazanych prac, była pierwszym autorem.**

Publikacja 1

Leońska-Duniec Agata, Świła 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.

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.

Publikacja 3

Świtała 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.

Wykazane prace składające się na rozprawę doktorską mgr Katarzyny Świtały stanowią znaczące dla rozwoju badań w dyscyplinie nauki o kulturze fizycznej, opracowania naukowe.

Głównym celem przeprowadzonych badań 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 (a bardziej właściwym w tym przypadku słowem, byłoby: celem, gdyż podane problemy badawcze też stanowią część założeń w badaniach) było określenie korelacji pomiędzy częstością współwystępowania genotypów i frekwencji haplotypów wybranych polimorfizmów genu *DRD2* oraz określenie ich wpływu na kształtowanie potreningowej reakcji adaptacyjnej. W związku z tak sformułowanymi celami ustalono następujące problemy badawcze; 1. Czy występowanie określonych alleli i genotypów opisywanych w wybranych miejscach polimorficznych zlokalizowanych w genach *FABP2*, *DRD2* i *BDNF* ma wpływ na potreningową reakcję adaptacyjną organizmu w zakresie zmian masy i składu ciała oraz glikemii i poziomu wskaźników lipidogramu u kobiet uczestniczących w 12-tygodniowym treningu? 2. Czy wybrane polimorfizmy zlokalizowane w genach *FABP2*, *DRD2* i *BDNF* mogą być wykorzystane jako markery genetyczne umożliwiające określenie predyspozycji do rozwoju otyłości i niekorzystnych właściwości metabolicznych z nią związanych? 3. Czy występowanie określonych haplotypów genu *DRD2* ma wpływ na potreningową reakcję adaptacyjną organizmu w zakresie zmian masy i składu ciała oraz glikemii i poziomu wskaźników lipidogramu u kobiet uczestniczących w 12-tygodniowym treningu?

Wybór tematu pracy doktorskiej na stopień doktora nauk o kulturze fizycznej jest jak najbardziej właściwy. Przedstawiona koncepcja wybranych prac zawiera aspekt poznawczy i praktyczny zawarty w zakresie dziedziny nauk medycznych i nauk o zdrowiu. Wybrane prace stanowią spójną i logiczną całość.

W wybranych publikacjach grupę badaną stanowiło 168 (Publikacja 1), 165 (Publikacja 2) i 160 (Publikacja 3) niespokrewnionych ze sobą kobiet pochodzenia kaukaskiego spełniających kryteria włączenia do eksperymentu. Uczestniczki zrealizowały 12-tygodniowy trening aerobowy i zostały objęte dostosowanym programem żywieniowym. Przed i po zakończeniu treningu zbadano u nich metodą bioimpedancji następujące parametry: BM, BMI, BMR, FFM, FM, %FM, TBW oraz indeks impedancji tkanek. Od uczestniczek badań pobrano również dwukrotnie próbki krwi, w których oznaczano stężenia: TC, TG, HDL, LDL i BG. Ponadto pobrano wymazy nabłonka jamy ustnej, z których wyizolowano DNA. Następnie przeprowadzono genotypowanie z wykorzystaniem reakcji PCR w czasie rzeczywistym z użyciem znakowanych fluorescencyjnie sond molekularnych typu TaqMan. Otrzymane wyniki zostały poddane właściwie dobranej analizie statystycznej.

Uzyskane przez doktorantkę wyniki wykazały, że w badanej populacji nosicielki genotypów Ala54/Thr54r oraz Thr54/Thr54 genu *FABP2* (rs1799883) miały wyższe wartości wskaźnika BMI przez cały okres trwania eksperymentu ($p=0,033$). W związku z tym można uznać te genotypy za niekorzystne, a ich nosicielki mogą być obciążone czynnikiem ryzyka rozwoju nadwagi i otyłości. Biorąc pod uwagę równoczesny wpływ treningu i genotypu analiza wykazała, że genotyp CC genu *DRD2* (rs1076560) może być rozpatrywany jako niekorzystny w kontekście oczekiwanych rezultatów potreningowych w zakresie metabolizmu, ponieważ wiązał się z obniżeniem BMR ($p=0,033$). Jednoczesna analiza statystyczna pięciu miejsc polimorficznych w genie *DRD2* (rs1076560, rs12364283, rs1799732, rs1800497 i rs1800498) wykazała, że haplotypy CACCC i CACTT są związane z większym spadkiem poziomu glukozy we krwi po zaaplikowanym treningu (odpowiednio $p=0,032$ i $p=0,020$). Haplotypy te mogą być uznane za korzystne, a ich nosicielki mogą łatwiej uzyskać oczekiwane efekty potreningowe w zakresie poprawy funkcjonowania gospodarki węglowodanowej. Dodatkowo wykazano, że haplotyp CGCCT był związany z większym wzrostem BMR ($p=0,003$) i FFM ($p=0,009$) w odpowiedzi na regularną aktywność fizyczną, więc nosicielstwo tego haplotypu może być korzystne w kontekście zmian potreningowych dotyczących metabolizmu i składu ciała. Natomiast haplotypy CA-CT i AACTC, które wiązały się z uzyskaniem oczekiwanych efektów w odpowiedzi na zastosowany trening w kontekście poprawy funkcjonowania gospodarki

lipidowej tj. zmniejszenie poziomu frakcji LDL ($p=0,046$) i zwiększenie poziomu frakcji HDL ($p=0,0497$), można uznać za korzystne. Analiza częstości poszczególnych genotypów w obrębie polimorfizmu rs6265 w genie *BDNF* na odpowiedź potreningową nie wykazała istotności statystycznej dla żadnego badanego parametru. Nie stwierdzono także istotnego statystycznie wpływu genotypu na wybrane parametry. W związku z tym ten SNP nie jest dobrym markerem umożliwiającym określenie predyspozycji do rozwoju nadwagi i otyłości w badanej populacji.

Zaprezentowane wyniki badań to nie wątpliwie cenne źródło wiedzy o podłożu genetycznym zmian adaptacyjnych obserwowanych w odpowiedzi na realizowany trening. W przyszłości w aspekcie praktycznym dane genetyczne mogą być wykorzystywane do prognozowania następstw regularnych ćwiczeń a planowanie treningów w oparciu o genotyp danego człowieka pozwoli prawdopodobnie na zwiększenie ich efektywności.

Na uwagę zasługuje fakt, że prace eksperymentalne dotyczące podłoża genetycznego reakcji adaptacyjnych organizmu wywołanych zaaplikowanym treningiem wciąż należą do rzadkości w Polsce i na świecie. Jak podaje doktorantka „przeprowadzone dotąd nieliczne badania dotyczące wybranych markerów genetycznych koncentrują się głównie na ich związku z konkretnymi jednostkami chorobowymi, a uzyskiwane wyniki są często niejednoznaczne”. **Dlatego przeprowadzone badania interwencji eksperymentalnych, w celu opisanie nowych związków między poszczególnymi miejscami polimorficznymi, aktywnością fizyczną, a parametrami związanymi z otyłością w różnych populacjach są wskazane.** 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. **W związku z tym niniejsze badania można uznać za nowatorskie.**

Badania we wskazanych pracach zostały przeprowadzone zgodnie z zaplanowaną procedurą badawczą na podstawie uzyskanej zgody Komisji Bioetycznej. W pracy doktorskiej przedstawiono także bardzo dobrze poprowadzoną dyskusję oraz poprawnie sformułowane wnioski. Bibliografia to 92 pozycje właściwie dobranych źródeł literatury. Przedstawiono też indeks skrótów, co w przypadku tak specjalistycznych badań jest niezbędne, aby praca mogła być dostępna dla szerszego grona odbiorców. **Załączono także oryginalne prace oraz oświadczenia współautorów, poszczególnych prac, aby wyróżnić znaczny wkład doktorantki w opisane publikacje.**

Podsumowując, uważam, że praca doktorska mgr Katarzyny Świtaly posiada znaczną wartość naukową i wnosi nowe opracowane zagadnienia badawcze z zakresu aktywności fizycznej, sportu i genetyki do dyscypliny: nauki o kulturze fizycznej. Doktorantka poszukując odpowiedzi na sformułowane pytania badawcze, wykazała się umiejętnością prowadzenia badań na wysokim poziomie. Całą pracę doktorską oceniam bardzo dobrze wydając pozytywną ocenę końcową i wnoszę o dopuszczenie mgr Katarzyny Świtaly do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

M. Stępień-Słodkowska

dr hab. Marta Stępień-Słodkowska, prof. US