



dr hab. Anita Szwed, prof. UAM
Instytut Biologii i Ewolucji Człowieka
Wydział Biologii
Uniwersytet im. A. Mickiewicza

Poznań, 2 września 2024 r.

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

mgr Moniki Rams

**pt. „Sposób rozpoznania mukowiscydozy a kondycja biologiczna dzieci leczonych
w Centrum Medycznym Karpacz”**

Podstawa opracowania recenzji

Podstawą opracowania recenzji jest pismo Przewodniczącego Rady Dyscypliny Naukowej Nauki Biologiczne Uniwersytetu Wrocławskiego, Pana prof. dr. hab. inż. Marcina Kadeja z dnia 2 lipca 2024 r. w sprawie powierzenia mi obowiązków recenzenta w postępowaniu doktorskim mgr Moniki Rams, ubiegającej się o nadanie stopnia naukowego doktora w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauki biologiczne. Powołanie na recenzenta w przewodzie doktorskim nastąpiło Uchwałą Rady Dyscypliny Naukowej Nauki Biologiczne Uniwersytetu Wrocławskiego na posiedzeniu w dniu 21.04.2022 r. Jako recenzent oświadczam, że nie znajduję się w sytuacji konfliktu interesów, w szczególności nie posiadam z Ocenianą wspólnych publikacji, nie prowadzę wspólnych badań naukowych oraz nie pozostaję w zależności służbowej.

Ogólna charakterystyka pracy

Rozprawa doktorska mgr Moniki Rams została wykonana w Zakładzie Biologii Człowieka na Wydziale Nauk Biologicznych Uniwersytetu Wrocławskiego, pod kierunkiem Pani Promotor dr. hab. Wiolety Umławskiej, prof. UWr.

Mgr Monika Rams przedstawiła do oceny rozprawę doktorską w formie monografii. Rozprawę doktorską stanowi dobrze napisane opracowanie, zredagowane w języku polskim na 123 stronach maszynopisu, obejmujące wykaz stosowanych skrótów, wstęp, cel pracy i hipotezy badawcze, materiał i metody, analizę wyników, dyskusję, wnioski, streszczenie w języku polskim i angielskim, piśmiennictwo, spis tabel i rycin oraz załącznik, który stanowi kopia zgody Komisji Bioetycznej na przeprowadzenie badań. Układ rozprawy doktorskiej jest zgodny z powszechnie przyjętymi zasadami redagowania pracy naukowej w naukach biologicznych. Projekt badawczy stanowiący podstawę recenzowanej pracy uzyskał pozytywną opinię Komisji Bioetycznej przy Dolnośląskiej Izbie Lekarskiej we Wrocławiu (uchwała nr 2/PNDR/2019).

Merytoryczna ocena pracy

Mukowiscydoza (z ang. Cystic Fibrosis, CF) jest jedną z najczęściej występujących chorób genetycznych o dziedziczeniu autosomalnym recesywnym. W końcówce lat 90 XX wieku, częstość występowania mukowiscydozy w populacjach europejskich, szacowano na 1/2500 żywych urodzeń. Jednak dane z programów badań przesiewowych noworodków w kierunku mukowiscydozy pokazują, że obecnie częstość występowania choroby szacuje się średnio, w zależności od populacji, na 1/3000–1/6000 żywych urodzeń, a w Polsce 1/5750 urodzeń. Rozwój kompleksowej opieki medycznej, nowych metod terapii oraz wprowadzenie programu badań przesiewowych noworodków, spowodował znaczny wzrost średniej długości życia chorych, a ta tendencja wciąż się utrzymuje. Według Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry z 2022 roku mediana wieku w momencie zgonu wyniosła 36,9 lat. Z kolei przewidywana mediana przeżycia wzrosła z 37,5 lat w roku 2007 do 56,6 lat w 2022 roku. Jak wynika z najnowszego raportu opracowanego pod auspicjami Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy z 2019 roku „*Opieka nad chorymi na mukowiscydozę w Polsce. Stan obecny i rekomendacje poprawy*” mediana wieku w momencie zgonu również znacząco wzrosła i wynosi obecnie 25 lat, jest jednak istotnie niższa od obserwowanej w krajach z dobrze zorganizowanym systemem opieki zdrowotnej. Ponadto, badacze zaobserwowali, że

w krajach, które wprowadziły badania przesiewowe noworodków, nastąpiła poprawa rozwoju fizycznego dzieci, co przełożyło się na poprawę stanu odżywienia oraz wzrost przeżywalności chorych. W tym kontekście podjęte przez mgr Monikę Rams badania, mające na celu długofalową ocenę kondycji biologicznej dzieci chorych na mukowiscydozę z uwzględnieniem sposobu rozpoznania mukowiscydozy są niezwykle istotne, tym bardziej, że ich wyniki mogą mieć szerokie zastosowanie w praktyce klinicznej. Należy podkreślić, że podjęta przez Doktorantkę problematyka badawcza jest bardzo aktualna, a uzyskane wyniki mogą przyczynić się do poprawy jakości życia chorych.

We *Wstępie* Pani mgr Monika Rams zawarła podstawowe informacje na temat mukowiscydozy oraz przegląd piśmiennictwa, które w doskonały sposób wprowadzają czytelnika w podjętą problematykę badawczą. Doktorantka omówiła etiopatogenezę mukowiscydozy, przedstawiła genetyczne podłoże oraz obraz kliniczny choroby. Wstęp kończy przegląd badań i aktualny stan wiedzy na temat związku badań przesiewowych noworodków w kierunku mukowiscydozy z kondycją biologiczną osób chorych. Wstęp został napisany starannie, a jedyna moja uwaga dotyczy barku wyjaśnienia niektórych skrótów, jak np. IRT. Choć wstęp poprzedza wykaz skrótów, czytelnikowi łatwiej jest, kiedy pierwszy raz użyty skrót jest wyjaśniony w tekście.

Kolejny rozdział zawiera cel badań, którym była *„długofalowa ocena rozwoju fizycznego dzieci chorych na mukowiscydozę od momentu rozpoznania choroby do maksymalnie 10. roku życia, ze szczególnym uwzględnieniem badań przesiewowych noworodków w kierunku mukowiscydozy”*. W mojej opinii cel badań nie w pełni odzwierciedla temat podjęty przez Doktorantkę oraz założenia badawcze. Prezentowane wyniki wskazują, że Pani mgr Monika Rams porównywała dwie grupy chorych na mukowiscydozę. Pierwszą grupę stanowili chorzy, u których mukowiscydozę rozpoznano podczas badań przesiewowych noworodków (grupa CF NBS-tak). Z kolei druga grupa obejmowała chorych, u których mukowiscydozę rozpoznano na podstawie objawów klinicznych (grupa CF NBS-nie). Z tego powodu sformułowanie *„ze szczególnym uwzględnieniem badań przesiewowych noworodków”* wydaje mi się nieodpowiednie.

Dopiero wyznaczone cele szczegółowe pozwalają na zorientowanie się jakie zadania badawcze postawiła sobie Doktorantka:

1. *Wyznaczenie indywidualnych krzywych przebiegu rozwoju somatycznego dla każdego badanego dziecka chorego na mukowiscydozę.*
2. *Oszacowanie tempa rozwoju somatycznego i parametrów czynnościowych układu oddechowego na podstawie zmian średnich wartości wysokości ciała, masy ciała, wskaźnika masy ciała (BMI), natężonej pojemności życiowej płuc (FVC) oraz natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV₁) w ciągu roku.*

Autorka sformułowała również pięć hipotez badawczych, które opisują główne założenia pracy. Uważam, że hipoteza pierwsza: „*Badania przesiewowe noworodków w kierunku mukowiscydozy będą wpływać na obniżenie wieku rozpoznania choroby*” jest zbędna, bowiem wniosek z testowania hipotezy pierwszej wydaje się oczywisty. Rozumiem jednak z jakiego powodu Doktorantka postanowiła uzyskany wynik pokazać w dysertacji.

Dla realizacji powyższych celów i weryfikacji postawionych hipotez Pani mgr Monika Rams wykorzystала materiał badawczy pochodzący od 95 chorych (40 chłopców oraz 55 dziewczynek) urodzonych w latach 1992-2017 i leczonych w Centrum Medycznym Karpacz w latach 1994-2019. Doktorantka wykorzystала dane, które pozyskała z dokumentacji wypisów szpitalnych, wizyt w Poradni Leczenia Mukowiscydozy oraz zgromadzonych w komputerowej sieci CMK przez pracowników, tj. pielęgniarki, lekarzy, diagnostów laboratoryjnych, fizjoterapeutów oraz dietetyków. Z niezwykłą starannością zostały opisane i zobrazowane (Rycina 8) etapy selekcji oraz kryteria włączenia chorych do badań. Zważywszy na longitudinalny charakter badań, liczebność badanej grupy jest wystarczająca do przeprowadzenia analiz statystycznych z zastosowaniem zaawansowanych metod i uzyskania na ich podstawie wiarygodnych wyników. Dobór parametrów oceniających kondycję biologiczną badanych uważam za właściwy i pozwalający na weryfikację postawionych hipotez badawczych. Ze względu na sposób rozpoznania mukowiscydozy badani zostali podzieleni na 2 grupy: NBS-nie i NBS-tak, opisane wyżej. Ze względu na typ mutacji genu

CFTR każde dziecko zostało zakwalifikowane do jednej z trzech grup. Czynność zewnątrzwydzielniczą trzustki badanych oceniono na podstawie wyników badań stężenia elastazy-1 w kale, oznaczoną metodą immunoenzymatyczną (ELISA) opartą o przeciwciała monoklonalne. Z kolei funkcję płuc badanych oceniono w oparciu o wartości pomiarów spirometrycznych układu oddechowego: natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV_1 %) oraz natężonej pojemności życiowej (FVC %). Analizę tempa rozwoju fizycznego przeprowadzono na podstawie pomiarów wysokości i masy ciała oraz obliczonych wartości wskaźnika masy ciała (BMI).

Analizę danych przeprowadzono z wykorzystaniem prawidłowo dobranych metod statystycznych, w których stosowaniu Doktorantka wykazała dużą biegłość.

Kolejny rozdział stanowi szczegółowy opis uzyskanych wyników, gdzie Autorka przedstawiła wyniki przeprowadzonych analiz. Rozdział *Analiza wyników* stanowi zasadniczą część rozprawy, a szczegółowy opis wyników odzwierciedlający kolejne kroki postępowania badawczego, został starannie udokumentowany za pomocą tabel i rycin oraz zobiektywizowany prawidłowo dobranymi metodami statystycznymi i jest niewątpliwym atutem ocenianej rozprawy. Uzyskane wyniki są wiarygodne, a ich interpretacja prawidłowa. Niestety muszę przyznać, że ryciny obrazujące zmiany analizowanych parametrów z wiekiem są mało czytelne. Zastosowanie kolorów oraz większy rozmiar rycin mogłyby znacząco poprawić ich czytelność. Przygotowując pracę do druku warto choćby rozważyć zastosowanie różnych stylów linii, aby lepiej odróżnić poszczególne serie danych. Użycie jasnych, kontrastujących kolorów ułatwiłoby zrozumienie wyników nawet przy szybkim przeglądaniu, a większy rozmiar rycin pozwoliłby na dokładniejsze odczytanie wartości i dostrzeżenie istotnych różnic.

Choć bardzo doceniam wykorzystanie liniowego modelu mieszanego dla danych o charakterze longitudinalnym, to osobiście zabrakło mi prostej, zbiorczej analizy ujawniającej przebieg rozwoju fizycznego oraz zmian parametrów czynnościowych układu oddechowego badanych dzieci z wiekiem w grupach różniących sposobem rozpoznania mukowiscydozy. Zaskoczyło mnie również, że Pani mgr Monika Rams analizowała przebieg

rozwoju fizycznego w oparciu o wartości wysokości i masy ciała oraz wartości wskaźnika masy ciała, a nie na wartości standaryzowane. Zastosowanie standaryzacji danych wytrąciłoby wpływ płci na analizowane zmienne, dzięki czemu wszystkie analizy można byłoby wykonać dla obu płci równocześnie, a jestem przekonana, że uzyskane wyniki bardziej czytelnie ujawniłyby różnice pomiędzy analizowanymi grupami, wyróżnionymi ze względu na sposób rozpoznania mukowiscydozy.

Doktorantka analizowała 2 grupy dzieci wyróżnione ze względu na sposób rozpoznania mukowiscydozy. W grupie dzieci, u których mukowiscydozę rozpoznano na podstawie objawów klinicznych najstarszy chory urodził się w 1992 roku. Z kolei w grupie dzieci z dodatnim wynikiem badania przesiewowego, najmłodszy chory urodził się w 2017 roku. Różnica między tymi dziećmi w momencie urodzenia wynosi ponad 2 dekady. Zważywszy na występowanie międzypokoleniowych zmian rozwoju fizycznego, nasuwa się pytanie, czy uzyskane różnice w przebiegu rozwoju fizycznego badanych dzieci, wynikają z czasu rozpoznania choroby, poprawy warunków życia, a zatem trendów sekularnych, czy też z rozwoju kompleksowej opieki medycznej. I w tym miejscu poproszę Panią mgr Monikę Rams o komentarz.

Mam również kilka uwag dotyczących sformułowań wykorzystanych w pracy. Rozdziały 4.8.1 oraz 4.8.2 zatytułowano odpowiednio: „*Wpływ sposobu rozpoznania mukowiscydozy na wartości natężonej pierwszosekundowej objętości wydechowej (FEV1%)*” oraz „*Wpływ sposobu rozpoznania choroby na wartości natężonej pojemności życiowej płuc (FVC%)*”. Badanie wpływu sugeruje zależności przyczynowo skutkowe, czego w mojej opinii Doktorantka nie była w stanie wykazać. Przeprowadzone analizy wskazują raczej na związek badanych cech, a nie wpływ jednej na drugą. Na rycinie 12, Doktorantka napisała: „*Wyróżnione krzywe dotyczą dwóch osób o nietypowym tempie zmian wysokości ciała z wiekiem*”, ale zaprezentowane krzywe nie obrazują tempa wzrastania, a jedynie jego przebieg. Podobna sytuacja dotyczy rycin 17, 21, 24 i 27.

Uzyskane rezultaty badań własnych mgr Monika Rams umiejętnie skonfrontowała z wynikami innych autorów, zajmujących się zbliżoną tematyką badawczą. Dyskusja

wyników została poprowadzona wszechstronnie i ciekawie. Cytowane przez Autorkę dysertacji piśmiennictwo zawiera 189 pozycji, starannie dobranych do tematu rozprawy.

Ostatnią część pracy stanowią *Wnioski*, które zostały sformułowane prawidłowo i w logiczny sposób wynikają z przeprowadzonego postępowania badawczego. Informacje zawarte w tej sekcji są adekwatne do otrzymanych wyników i korespondują z postawionymi hipotezami badawczymi.

Pod względem edytorskim rozprawa została przygotowana starannie i nie budzi zastrzeżeń, z wyjątkiem rycin obrazujących zmiany analizowanych zmiennych z wiekiem. Manuskrypt został dobrze zredagowany, nie dopatrzyłam się istotnych uchybień stylistycznych i językowych.

Wnioski końcowe

Wartość naukową rozprawy oceniam wysoko, a uzyskane wyniki są wartościowe i wnoszące istotny wkład w dotychczasowy stan wiedzy. Wartym podkreślenia jest nie tylko aspekt poznawczy pracy, ale przede wszystkim jej aplikacyjny wymiar.

W podsumowaniu stwierdzam, że przedłożona mi do oceny rozprawa doktorska mgr Moniki Rams stanowi oryginalne rozwiązanie postawionego problemu badawczego i wnosi istotny wkład w postęp wiedzy. Po zapoznaniu się z pracą mogę stwierdzić, że Doktorantka zastosowała adekwatne metody badawcze, uzyskała wyniki, które umożliwiły weryfikację postawionych hipotez badawczych, tym samym wykazała, że jest przygotowana do samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

Rozprawa doktorska mgr Moniki Rams spełnia warunki określone w ustawie z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki w związku z art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce. W związku z



powyższym wnioskuję do Rady Dyscypliny Naukowej Nauki Biologiczne Uniwersytetu Wrocławskiego o dopuszczenie mgr Moniki Rams do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia doktora w *dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauki biologiczne*.

Prof. UAM dr hab. Anita Szwed