Dr hab. n. biol. Roman Paduch, prof. UMCS
Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie
Wydział Biologii i Biotechnologii
Instytut Nauk Biologicznych
Katedra Wirusologii i Immunologii

Lublin, dn. 16.06.2023 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej **mgr Marleny Gudelskiej**
pt. " Rola chemeryny w macicy świni domowej (*Sus scrofa domestica* L.) w czasie cyklu rujowego i wczesnej ciąży"
wykonanej pod kierunkiem prof. dr hab. Niny Smolińskiej

Rozprawa doktorska mgr Marleny Gudelskiej jest monotematycznym zbiorem 3 publikacji o łącznym współczynniku oddziaływania IF wynoszącym 12,921 i 480 punktów MNiSW. Przedstawione zagadnienie badawcze obejmujące wszystkie prace wchodzące w skład rozprawy dotyczy założenia, że chemeryna, białkowy hormon związany z utrzymaniem homeostazy energetyczno/metabolicznej organizmu, reguluje również funkcjonowanie macicy świni domowej (*Sus scrofa domestica* L.) w czasie cyklu rujowego i wczesnej ciąży. Chemeryna w zależności od lokalnych warunków środowiska w organizmie może pełnić zarówno rolę czynnika chemotaktycznego biorącego udział w procesach zapalnych, z drugiej strony funkcjonować może jako adipokina oddziałującą na tkankę tłuszczową i regulującą metabolizm lipidów i węglowodanów. W literaturze, rola chemeryny opisywana jest również w chorobach

układu krążenia w tym chorobie niedokrwiennej serca czy nadciśnieniu tętniczym, w chorobach zwyrodnieniowych stawów i kości jak również w procesach nowotworzenia. Chemeryna opisywana jest również jako czynnik o aktywności przeciwbakteryjnej. Zwiększone stężenie chemeryny obserwuje się w zespole policystycznych jajników, a te z kolei predysponują do rozwoju raka endometrium. Wskazuje to na czynny udział tej adipokiny w regulacji procesów dotyczących tkanek hormonozależnych. Wskazuje się, że adipokiny i ich receptory są powszechnie obecne w układach rozrodczych kobiet, istotnie wpływając na płodność. Adipokiny są wykrywane w macicy i łożysku, gdzie wpływają na implantację i ciążę, a także przenoszenie metabolitów z matki na płód. U ludzi, chemeryna opisywana jest najczęściej jako jeden z przedstawicieli adipokin biorący udział w funkcjach związanych z implantacją zarodka. Opisywana jest także w kontekście utrzymania wczesnej ciąży i zapobieganiu aborcji zarodków, decidualizacji i przebudowie naczyń we wczesnej ciąży, jak również promowaniu receptywności macicy i implantacji. Autorka rozprawy doktorskiej zaplanowała i wykonała badania na modelu świni domowej. W literaturze, zespół którego jest członkiem, prowadzi wiodące i pionierskie badania dotyczące regulacji płodności tego organizmu zarówno na poziomie komórkowym, tkankowym, lecz również molekularnym. Prowadzenie badań w modelu świni domowej dotyczącej roli adipokin w utrzymaniu ciąży ma jednak znaczenie nie tylko w kontekście badań podstawowych, lecz również praktycznych związanych z poprawą reprodukcyjności zwierząt hodowlanych. Uważam, że postawienie sobie problemu badawczego rozwiązującego istotne zagadnienie mające przełożenie praktyczne jest słuszne i potrzebne. Na tej podstawie uważam wybór tematu rozprawy doktorskiej za uzasadniony.

Założone cele badawcze realizowano w oparciu o uznane metody eksperymentalne, w tym real-time PCR, western blotting, oraz testy radioimmunologiczne i immunoenzymatyczne. Materiałem do badań były skrawki błony śluzowej macicy świni domowej.

Przedłożona do recenzji rozprawa zawiera streszczenie w języku polskim i angielskim. Zawarte w nim zostały podstawowe informacje dotyczące charakterystyki adipokin, a w szczególności chemeryny, zastosowane metody badawcze oraz cele badań wraz z wioskami z wyników

uzyskanych w trakcie eksperymentów laboratoryjnych. Dalsza część rozprawy w skrócie prezentuje wstęp teoretyczny zaplanowanych badań, hipotezę badawczą zastosowane techniki eksperymentalne oraz uzyskane wyniki wraz z wnioskami. Opis ten w treściwy sposób prezentuje i podsumowuje zakres opracowania oraz celowość podjęcia badań opisanych w załączonym cyklu publikacji. Są to prace zespołowe, przy czym udział Doktorantki jest znaczący, co zostało potwierdzone pisemnymi oświadczeniami współautorów. Wkład Doktorantki jest również wiodący, głównie z uwagi na opracowanie najistotniejszego parametru, jakim jest koncepcja pracy. Na uwagę zasługuje fakt, że badania przeprowadzono w ramach projektu NCN. Publikacje stanowiące podstawę ubiegania się o stopień doktora zostały opublikowane w 2020, 2022 i 2023 roku. Indeks cytowań tych prac wynosi łącznie 16 (baza SCOPUS, stan na czerwiec 2023 r.). Wykluczając autocytowania prac, indeks cytowań wynosi łącznie 7. Wydaje się, że wynika to z faktu dość nielicznych lub wręcz szczątkowych doniesień innych Autorów dotyczących badań w tej tematyce wykonanych na tym modelu zwierzęcym. Ponadto niewielka cytowalność prac wynikać może zarówno z niezbyt długiego czasu jaki upłynął od publikacji, lecz również z charakteru tematu stanowiącego jeszcze nie do końca poznaną niszę badawczą, którą zespół Katedry Anatomii i Fizjologii Zwierząt UWM zgłębia jako jeden z nielicznych. Docenić należy również graficzną formę przedstawienia planu badań w postaci czytelnego schematu, który znacząco ułatwia całościowe spojrzenie na zakres podjętych analiz.

Przedstawione do oceny prace są spójne tematycznie i prezentują wysoki poziom naukowy. Elementem łączącym wszystkie publikacje jest analiza chemeryny jako czynnika związanego z cyklem rujowym świni oraz z ciążą u tego zwierzęcia. Autorka wskazuje, że badana adipokina oraz jej receptory ulegają ekspresji w macicy, trofoblaście i zarodkach. Ponadto chemeryna uczestniczy w sposób bezpośredni w funkcji macicy u świni, kontroluje przebieg ciąży, a tym samym wpływa na płodność. Autorka wykazała również korelację między układem chemeryny a stanem hormonalnym zwierząt (**Gudelska M, 2020**). W kolejnej pracy Autorka kontynuowała więc badania w tym kierunku przedstawiając założenie dotyczące aktywności chemeryny w

regulacji produkcji steroidowych hormonów płciowych w endometrium świni. Wykazała, że badana adipokina rzeczywiście ma istotny wpływ na regulację uwalniania hormonów steroidowych w czym uczestniczy szlak sygnałowy Erk i Akt (**Gudelska M, 2022**). Trzecia praca wchodząca w skład ocenianego cyklu oparta jest o analizę roli estrogenu i progesteronu w modulacji poziomu chemeryny oraz jej receptorów w endometrium świni domowej. Na podstawie uzyskanych danych Autorka wskazała rolę tych hormonów w regulacji zarówno ekspresji genów jak i wyrażeniu białek chemeryny i jej receptorów w endometrium we wczesnej ciąży i cyklu rujowym (**Gudelska M, 2023**). Przedstawiony cykl badań rozwiązuje więc istotny problem badawczy dotyczący zjawisk regulujących cykl rujowy i płodność u świni domowej. Jest to niewątpliwie istotne osiągnięcie o znaczeniu dla wiedzy podstawowej jak i praktycznego zastosowania.

W trakcie lektury złożonych publikacji nasunęły mi się również następujące pytania:

Bardzo proszę o ocenę roli i miejsca chemeryny w grupie adipokin jak np. leptyna, adiponektyna, apelina, czy wisfatyna związanych z implantacją zarodka? Ponadto Autorka w pracach wskazuje na współzależność między mediatorami stanu zapalnego a stężeniem hormonów w płynach ustrojowych. Bardzo proszę o opinię dotyczącą roli i powiązań aktywacji czy może modulacji układu odpornościowego a występowaniem różnic w poziomie badanej adipokiny na tle cyklu rujowego i wczesnej ciąży u świni domowej? I ostanie pytanie, czy chemeryna może być traktowana jako niezbędny, wystarczający czy tylko pomocny czynnik w prawidłowym funkcjonowaniu układu rozrodczego u samic świni domowej? Ponadto czy można uznać jej poziom jako marker potencjalnie udanej implantacji zarodka?

Na podstawie przedłożonych materiałów można jednoznacznie stwierdzić, że mgr Marlena Gudelska w swojej pracy doktorskiej w wystarczająco istotnym stopniu wykazała zależności między chemeryną a cyklem rujowym i wczesną ciążą u świni domowej. Są to badania ściśle wpisujące się z poprawę dobrostanu w hodowlach oraz stanowią istotne zagadnienie z zakresu nauk weterynaryjnych. Uwzględnienie tych badań w praktyce hodowlanej może mieć więc przełożenie na lepsze wyniki związane z implantacją zarodków i utrzymaniem ciąży u zwierząt.

Jest to tym samym bardzo mocna strona ocenianej dysertacji. Przedstawiona hipoteza badawcza została udowodniona, a postawione cele cząstkowe zrealizowane. Wnioski uzyskane na podstawie tych badań zostały sformułowane prawidłowo. Uważam, że Doktorantka wypełniła zadania, jakie postawiła sobie w celu pracy, a zakres przedstawionych badań w pełni odpowiada tytułowi rozprawy.

Podsumowując, poddane ocenie badania stanowią nowoczesny i oryginalny wkład Doktorantki w rozwój nauk biologicznych i weterynaryjnych. Cykl 3 prac stanowi jednolitą, uporządkowaną całość, w logiczny sposób prezentującą dążenie do udowodnienia roli chemeryny w funkcjonowaniu układu rozrodczego świni domowej. W mojej opinii, przedstawioną pracę doktorską należy ocenić wysoko.

Rozprawa doktorska jest więc opracowaniem spełniającym wszystkie warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U.2023.742 ze zm.) i wnoszę do Rady Naukowej Dyscypliny nauki biologiczne Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie o dopuszczenie mgr Marleny Gudelskiej do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych.

Z uwagi na praktyczny wymiar dysertacji wnoszę również o wyróżnienie rozprawy doktorskiej stosowną nagrodą.

Kierownik Katedry

Dr hab. Roman Paduch, prof. UMCS

Roman Paduch