UNIWERSYTET ROLNICZY
im. Hugona Kołłątaja w Krakowie

Wydział Hodowli i Biologii Zwierząt
Katedra Żywienia, Biotechnologii Zwierząt i Rybactwa

Prof. dr hab. Dorota A. Zięba-Przybylska
Tel. 12 429 72 24
Kom. 601 415 283
e-mail: rzzieba@cyf-kr.edu.pl; dorota.zieba-przybylska@urk.edu.pl

OCENA

PRACY DOKTORSKIEJ MGR INŻ. KAROLA MIERZEJEWSKIEGO

nt.:

UDZIAŁ RECEPTORÓW AKTYWOWANYCH PRZEZ PROLIFERATORY PEROKSYSOMÓW GAMMA (PPARγ) W REGULACJI PROCESU ZAPALNEGO W BŁONIE ŚLUZOWEJ MACICY ŚWINI (*SUS SCROFA DOMESTICA*)

Recenzja została przygotowana na wniosek Rady Naukowej Dyscypliny nauki biologiczne Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie z dnia 21 czerwca 2023 roku, pismo WBiB-DZ.5201.6.2023.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska Pana mgr inż. Karola Mierzejewskiego nt. „Udział receptorów aktywowanych przez proliferatory peroksysomów gamma (PPARγ) w regulacji procesu zapalnego w błonie śluzowej macicy świni (Sus scrofa domestica)" została wykonana w Katedrze Anatomii i Fizjologii Zwierząt, Wydziału Biologii i Biotechnologii Uniwersytetu Warmińsko-Mazurkiego w Olsztynie, pod kierunkiem Pani promotor - prof. dr hab. inż. Iwony Bogackiej i promotor pomocniczej Pani dr Aleksandry Kurzyńskiej. Praca doktorska była realizowana w ramach projektu finansowanego przez Narodowe Centrum Nauki o numerze 2015/17/B/NZ9/03596.

Ocena dysertacji obejmuje trzy publikacje naukowe i polskojęzyczne opracowanie. Publikacje ukazały się w latach 2021 i 2022 w recenzowanych czasopismach międzynarodowych, indeksowanych w Journal Citation Reports (JCR). Sumaryczny współczynnik wpływu (IF) tych czasopism wynosi 12,081, a suma punktów (zgodnie z komunikatem MEiN z 31 lipca 2019 r.) wynosi 480.

Publikacje były wynikiem współpracy wielu autorów (sześciu w pracy 1 i 3, ośmiu w pracy 2), co jest zrozumiałe ze względu na złożoność tematyki, pozyskiwanie materiału biologicznego od zwierząt do badań *in vitro*, ilość wyników oraz ich szczegółową analizę. Warto zauważyć, że mgr inż. Karol Mierzejewski był pierwszym i wiodącym autorem w tych publikacjach. Według oświadczeń współautorów dołączonych do polskojęzycznego opracowania Doktorant był odpowiedzialny za opracowanie koncepcji i metodyki w każdej z prac, wykonanie doświadczeń *in vitro* i analiz laboratoryjnych, opracowanie wyników, napisanie tekstu manuskryptu i odpowiedzi na recenzje. W związku z tym, znaczący wkład Doktoranta w powstanie każdej z prac nie budzi żadnych wątpliwości.

Należy podkreślić, ze przedłożone do oceny publikacje są spójne tematycznie i skupiają się wokół wyodrębnionego problemu, który dotyczy kompleksowych zmian transkyptomicznych w endometrium pod wpływem LPS oraz badanych ligandów PPRγ (agonistów i antagonisty), pozyskanym podczas fazy środkowo-lutealnej oraz pęcherzykowej cyklu rujowego świni.

Postawiono następujące hipotezy badawcze: a) ligandy PPARγ uczestniczą w regulacji procesu zapalnego w błonie śluzowej macicy świni, b) udział ligandów PPARγ w regulacji procesu zapalnego w błonie śluzowej macicy świni jest zależny od fazy cyklu rujowego, c) udział ligandów PPARγ w regulacji procesu zapalnego w błonie śluzowej macicy świni jest zależny od statusu stanu zapalnego – rozwijający się lub trwający. Tematyka badawcza, którą wybrał Doktorant jest całkowicie uzasadniona i stanowi odniesienie do obszarów naukowych, którymi zajmuje się od kilku lat Zespół badawczy kierowany przez Panią profesor Iwonę Bogacką.

W celu weryfikacji postawionych hipotez zaplanowano następujące zadania badawcze:
Zadanie 1. Określenie wpływu naturalnego i syntetycznego agonisty lub antagonisty PPARγ na globalny transkryptom błony śluzowej macicy świni podczas procesu zapalnego indukowanego przez LPS podczas fazy środkowo-lutealnej cyklu rujowego.
Zadanie 2. Określenie wpływu naturalnego i syntetycznego agonisty lub antagonisty PPARγ na globalny transkryptom błony śluzowej macicy świni podczas procesu zapalnego indukowanego przez LPS podczas fazy pęcherzykowej cyklu rujowego.
Zadanie 3. Określenie wpływu naturalnego i syntetycznego agonisty PPARγ na ekspresję genów i białek cytokin pro- i przeciwzapalnych w błonie śluzowej macicy świni w trakcie indukowanego przez LPS rozwijającego się lub trwającego procesu zapalnego podczas fazy środkowo-lutealnej lub pęcherzykowej cyklu rujowego.

Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma (PPARγ) i Toll-Like Receptor 4 (TLR4) to dwa ważne czynniki uczestniczące w odpowiedzi zapalnej, zwłaszcza w kontekście infekcji wywołanych przez lipopolisacharyd (LPS) z Escherichia coli. Badania wykazały, że aktywacja PPARγ prowadzi do modulacji odpowiedzi immunologicznej poprzez hamowanie ekspresji cytokin prozapalnych, regulację aktywności makrofagów, limfocytów B i T oraz kontrolę procesów metabolicznych związanych ze stanem zapalnym. Wskazuje się również, że aktywacja PPARγ może hamować sygnalizację TLR4, co może być korzystne w modulacji silnej odpowiedzi zapalnej.
Z drugiej strony, TLR4 to receptor komórkowy, który jest kluczowy w wykrywaniu LPS, czynnika wirulencji obecnego w ścianach komórkowych Gram-ujemnych bakterii, takich jak E. coli. Po związaniu z LPS, TLR4 aktywuje szereg ścieżek sygnałowych prowadzących do ekspresji genów prozapalnych, w tym cytokin prozapalnych. To prowadzi do zwiększonej reakcji zapalnej, która pomaga w obronie organizmu przed infekcją.

W kontekście infekcji błony śluzowej macicy u świni, równowaga między aktywacją TLR4 i modulacją odpowiedzi zapalnej przez PPARγ może być kluczowa. Na przykład, infekcje endometrium spowodowane przez bakterie Gram-ujemne, takie jak Escherichia coli, mogą prowadzić do silnej reakcji zapalnej poprzez aktywację TLR4. Jednak aktywacja PPARγ może pomóc w kontrolowaniu tej reakcji, promując jednocześnie regenerację i naprawę endometrium.

Przedłożona do recenzji rozprawa doktorska Pana mgr inż. Karola Mierzejewskiego wpisuje się w przedstawione powyżej zagadnienia. Ponadto, dzięki zastosowaniu sekwencjonowania wysokoprzepustowego RNA-seq oraz narzędzi bioinformatycznych Doktorant przeprowadził w szerokim zakresie badania ekspresji genów oraz dokonał charakterystyki transkryptów w genomie komórek endometrium świni poddanych działaniu LPS i ligandów PPARγ.

Uzyskano ciekawe wyniki dotyczące tkankowo-specyficznych zmian w transkryptomie komórek endometrium świni – co należy podkreślić szczególnie, gdyż ten charakterystyczny i właściwy dla człowieka model badawczy w tego typu badaniach – wykorzystywany jest wciąż rzadko. Badania obejmowały analizę zmian zachodzących pod wpływem LPS oraz ligandów PPARγ: - w genach o zróżnicowanej ekspresji, - miejsc alternatywnego składania RNA o zróżnicowanej ekspresji, -

ekspresji długich niekodujących RNA o zróżnicowanej ekspresji, - analizę ekspresji genów wybranych mediatorów stanu zapalnego wykorzystując technikę Real-Time PCR oraz określenie koncentracji wybranych białek uczestniczących w stanie zapalnym (nk-kβ, IL-1β, IL-4, IL-6, IL-10 i LIF) przy pomocy testów ELISA. Otrzymane wyniki poddane zostały analizie statystyczne właściwej dla tego typu badań.

W publikacji pierwszej: Mierzejewski i wsp. Transcriptome analysis of porcine endometrium after LPS-induced inflammation: effects of the PPAR-gamma ligands in vitro. Biol Reprod. 2021, Doktorant podjął się zbadania, czy ligandy PPARγ (agonista naturalny i syntetyczny i antgonista) są zaangażowane w profil transkryptomiczny zachodzący w błonie śluzowej macicy świni pozyskanej w czasie fazy lutealnej cyklu rujowego, w której *in vitro* został indukowany proces zapalny przez podanie do pożywki LPS, ponadto zbadano wpływ ligandów PPARγ na miejsca alternatywnego składania RNA. Badania przeprowadzono na tkankach pozyskanych od 4 osobników, świnie znajdowały się pomiędzy 10 a 12 dniem cyklu rujowego – tak by koncentracja progesteronu była wysoka i wrażliwość na działanie toksyny największa. Badania przeprowadzono na skrawkach ok. 100 mg, po 2-godzinnej preinkubacji, skrawki inkubowano w medium bez lub z LPS, następnie, były one inkubowane przez 6h z ligandami PPARγ (PGJ_2, pioglitazonem, T0070907 – antagonistą). Po inkubacji skrawki zamrożono i przechowywano do czasu analiz. Wyniki pracy wykazały, że 222, 3, 4 i 62 geny uległy zróżnicowanej ekspresji (DEG) odpowiednio po działaniu LPS, PGJ_2, pioglitazonu i antagonisty. Ponadto, zaobserwowano zdarzenia alternatywnego składania transkryptów (DASE) odpowiednio po traktowaniu tkanek LPS-78, PGJ_2-60, piogliotazonu-52 i antagonisty-134. Badania podsumowano wnioskiem, iż wysokoprzepustowa metoda sekwencjonowania RNA-Seq pozwala na określenie kompleksowych zmian transkyptomicznych w endometrium pozyskanym w fazie środkowo-lutealnej cyklu rujowego u świni, utrzymywanym w hodowli *in vitro* i traktowanym LPS oraz badanymi ligandami PPARγ.

Celem drugiej pracy: Mierzejewski i wsp. PPARγ regulates the expression of genes involved in the DNA damage response in an inflamed endometrium. Scientific Reports 2022, było zbadanie przy wykorzystaniu sekwencjonowania wysokoprzepustowego wpływu ligandów PPARγ *in vitro* na ekspresję długich niekodujących RNA, alternatywne składanie genów w błonie śluzowej macicy świni podczas fazy pęcherzykowej cyklu rujowego w stanie zapalnym wywołanym LPS. Badania przeprowadzono na skrawkach błony śluzowej endometrium pozyskanych od 4 świń znajdujących się w fazie pęcherzykowej cyklu rujowego tj. pomiędzy 18-20 dniem cyklu (wysoka koncentracja estradiolu). Pozostała metodyka była tak sama jak w pracy 1. Analiza ekspresji genów wykazała, że 169, 200, 599 i 557 genów kodujących białka uległo zróżnicowanej ekspresji pod wpływem odpowiednio LPS, PGJ_2, pioglitazonu i antagonisty. Analiza alternatywnego składania transkryptów pod wpływem LPS wykazała 130 zdarzeń alternatywnego składania (DASE) obejmujących 80 genów kodujących białka. Inkubacja tkanki błony śluzowej macicy z PGJ_2 lub pioglitazonem zwiększyła ekspresję, odpowiednio 181 i 476 DEGs oraz obniżyła 19 i 126 DEGs. Analiza alternatywnego składania transkryptów pod wpływem antagonisty wykazała 200 zdarzeń DASE. Doświadczenie pokazało, że ligandy PPARγ modulują profil transkryptomiczny błony śluzowej macicy świni z indukowanym stanem zapalnym w tym geny *GADD45β*, *CDK1*, *CCNA1*, *CCNG1* i *ATM,* które zaangażowane są w odpowiedź immunologiczną oraz procesy wynikające ze szkodliwego działania LPS takie jak uszkodzenia DNA i stres oksydacyjny.

W publikacji trzeciej: Mierzejewski i wsp. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands regulate the expression of inflammatory mediators in porcine endometrium during LPS-induced inflammation. Theriogenology 2022, Doktorant postawił sobie za cel określenie wpływu agonistów PPARγ na ekspresję genów i białek cytokin pro- i przeciwzapalnych w błonie śluzowej macicy świni podczas trwającego *in vitro* procesu zapalnego indukowanego przez LPS podczas fazy środkowo-lutealnej lub pęcherzykowej cyklu rujowego. Do badań pozyskano błony śluzowe endometrium macicy od 7 loch znajdujących się w fazie środkowo-lutealnej i od 7 wykazujących fazę

pęcherzykową cyklu rujowego. W doświadczeniach tej publikacji zastosowano dwa układy doświadczalne. W pierwszym układzie skrawki inkubowano przez 24 godziny w pożywce zawierającej LPS lub bez (kontrola). Po tym czasie eksplanty inkubowano przez 6 godzin w obecności agonistów PPARγ. W drugim układzie doświadczalnym skrawki tkanek inkubowano jednocześnie przez 6 godzin w obecności agonistów PPARγ i LPS. Po wymianie pożywki na świeżą, eksplanty inkubowano przez 24 godzin z samym LPS. Po zakończeniu doświadczeń skrawki błony śluzowej macicy zamrożono w temperaturze -80°C. Badania wykazały, że PGJ_2 oraz pioglitazon stymulują ekspresję *IL-1β* w błonie śluzowej macicy świni z indukowanym przez LPS stanem zapalnym podczas fazy środkowo-lutealnej jak i pęcherzykowej cyklu. Stwierdzono, że pioglitazon obniża ekspresję *IL-6* w błonie śluzowej macicy świni z indukowanym przez LPS stanem zapalnym tylko podczas fazy środkowo-lutealnej. Wykazano, że PGJ_2 oraz pioglitazon hamują ekspresję *TLR4* w błonie śluzowej macicy świni z indukowanym przez LPS stanem zapalnym tylko podczas fazy pęcherzykowej cyklu. Hamujący wpływ PGJ_2 oraz pioglitazonu na ekspresję *NF-κB* w błonie śluzowej macicy świni z indukowanym przez LPS stanem zapalnym zanotowano tylko podczas fazy środkowo-lutealnej cyklu. Stwierdzono, że PGJ_2 oraz pioglitazon obniżają ekspresję *IL-10* w błonie śluzowej macicy świni z indukowanym przez LPS stanem zapalnym tylko podczas fazy pęcherzykowej cyklu rujowego.

Ponadto, stwierdzono, że PGJ_2 oraz pioglitazon podane jednocześnie z LPS obniżają ekspresję *IL-6* w błonie śluzowej macicy świni tylko podczas fazy pęcherzykowej cyklu rujowego. Wykazano, że PGJ_2 oraz pioglitazon podane jednocześnie z LPS hamują ekspresję *TLR4* w błonie śluzowej macicy świni zarówno podczas fazy środkowo-lutealnej jak i pęcherzykowej cyklu. Hamujący wpływ PGJ_2 oraz pioglitazonu podanych jednocześnie z LPS na ekspresję *NF-κB* w błonie śluzowej macicy świni zanotowano podczas fazy środkowo-lutealnej cyklu rujowego, natomiast podczas fazy pęcherzykowej obniżenie ekspresji stwierdzono tylko pod wpływem pioglitazonu. Badania podsumowano wnioskiem, iż agoniści PPARγ obniżają ekspresję czynników prozapalnych (*NF-κB, TLR4, IL-6)* i podwyższają ekspresję czynników antyzapalnych *(IL-10)* w endometrium macicy poddanemu procesowi zapalnemu *in vitro* w wyniku traktowania LPS.

W trakcie lektury powyższych publikacji, które były już recenzowane, nie znalazłam elementów problematycznych. Prace stanowią logiczny i spójny układ, są napisane zrozumiale, z jasno postawionymi celami, szczegółowym opisem zastosowanych analiz oraz wyników, a także prawidłowo przeprowadzoną obszerną dyskusją. Dane przedstawione w publikacjach mają charakter nowatorski. Publikacje opublikowane w recenzowanych czasopismach z listy JCR ułatwiają zadanie recenzentowi. Zarówna strona merytoryczna, jak i wartość naukowa uzyskanych wyników została potwierdzona wcześniej przez Recenzentów i Edytorów czasopism, którzy zaakceptowali te prace do druku.

Jak wspomniałam, oryginalne prace badawcze, które składają się na rozprawę, opatrzone są bardzo krótkim, 39. stronicowym omówieniem zawierającym: streszczenia w języku polskim i angielskim, spis publikacji składających się na rozprawę doktorską, *Wstęp* będący syntetycznym przeglądem literatury (7 stron), *Cel pracy* z zawartymi w nim hipotezami badawczymi, *Materiał i metody, Wyniki, Podsumowanie i wnioski* oraz wykaz wybranych pozycji bibliografii w liczbie 57. Opracowanie to jest przygotowane w sposób przejrzysty, chociaż czasem zdarzają się w tej części błędy edytorskie, czy skróty myślowe, nie wpływają one jednak na wysoką ocenę dysertacji.

W krótkim 7 stronicowym *Wstępie* Doktorant przedstawił w bardzo skondensowany sposób dotychczasowy stan wiedzy w zakresie omawianego zagadnienia oraz wyjaśnił unikatowość modelu badawczego - świni - dla tego typu badań. Rozdział ten jest napisany dojrzale i doskonale prowadzi do postawionych hipotez badawczych oraz celów pracy, co świadczy o pełnym zrozumieniu tematu przez Doktoranta.

Cel pracy oraz hipotezy badawcze zostały jasno i poprawnie sformułowane. Wyróżnione zostały główne trzy zadania badawcze, znajdujące odzwierciedlenie w celach trzech publikacji.

W rozdziale *Materiał i Metody* Doktorant przedstawił w sposób syntetyczny opis materiału badawczego i metod, którymi się posłużył – ten punkt dysertacji budzi moje pytania, do których jeszcze powrócę, przebieg doświadczeń oraz zastosowane metody i analizy badawcze.

Technologie sekwencjonowania wysokoprzepustowego (RNA-seq), generujące wielomilionowe zbiory krótkich sekwencji, zrewolucjonizowały badania nad ekspresją genów. Mając na uwadze kompleksowość interakcji zachodzących w komórkach, badania omiczne wydają się najlepiej urzeczywistniać procesy biologiczne. Badania przesiewowe z udziałem metod RNA-seq są wstępnym i koniecznym krokiem do wyjaśnienia genetycznych aspektów reakcji organizmu na różnego rodzaju stres, m.in wywołany przez obecność endotoksyny w ustroju. Dotychczas nie zbadano jeszcze jaką rolę pełnią ligandy PPARγ w warunkach *in vitro* w modulowaniu odpowiedzi immunologicznej w błonie śluzowej macicy świni podczas indukowanego przez LPS stanu zapalnego opierając się na analizie transkryptomu błony śluzowej macicy świni podczas różnych faz cyklu rujowego. Opanowanie tego typu analiz świadczy o posiadaniu przez Doktoranta wysoce nowoczesnego warsztatu badawczego.

W rozdziale *Wyniki* opisano główne wyniki zawarte w pracach stanowiących rozprawę doktorską. Rozdział ten podzielono na 3 podrozdziały, odpowiadające trzem zadaniom badawczym.

Polskojęzyczne opracowanie zamyka *Podsumowanie i wnioski*, który wskazuje na fakt, iż zastosowanie wysokoprzepustowej metody sekwencjonowania RNA-Seq pozwala na określenie kompleksowych zmian transkyptomicznych w endometrium znajdującym się stanie zapalnym wywołanym LPS oraz traktowanym badanymi ligandami PPARγ podczas fazy środkowo-lutealnej oraz pęcherzykowej cyklu rujowego. Analizy bioinformatyczne natomiast umożliwiły wytypowanie procesów oraz ścieżek sygnałowych biorących udział w regulacji stanu zapalnego i jego konsekwencji. Autor pracy wskazuje na fakt, że wyniki prezentowanych badań otwierają nowe możliwości badań nad mechanizmami, z udziałem PPARγ, kontrolującymi stan zapalny oraz prawidłowy cykl komórkowy podczas warunków stresowych wywołanych przez LPS w błonie śluzowej macicy świni.

Doktorant poza *Oświadczeniami współautorów* o jego udziale w powstawaniu publikacji zamieścił jeszcze informację o przebiegu swojej kariery naukowej, które to informacje z przyjemnością przeczytałam, utwierdzając się w przekonaniu o dojrzałości naukowej Doktoranta.

Chciałabym wrócić jeszcze do dyskusji przedstawionych w publikacjach, to bogate źródło wcześniejszych i obecnych informacji dotyczących udziału PPARγ w regulacji procesów zapalnych. Jestem pod bardzo dużym wrażeniem dyskusji w trzech pracach, co potwierdza biegłe poruszanie się Doktoranta w problemach badawczych i tym bardziej uważam, że stanowi to o wyjątkowej dociekliwości naukowej Doktoranta i Jego ogromnej pracy w opracowaniu manuskryptów.

Przedstawiona do oceny praca doktorska Pana mgr inż. Karola Mierzejewskiego stanowi oryginalne osiągnięcie naukowe. Starannie przemyślana, a następnie konsekwentnie zrealizowana koncepcja pracy w postaci trzech zadań badawczych, oparta na zastosowaniu sekwencjonowania wysokoprzepustowego RNA-seq oraz narzędzi bioinformatycznych, pozwoliła na uzyskanie obiektywnych wyników potwierdzających hipotezy badawcze.

Na zakończenie chciałabym skierować do Doktoranta kilka pytań, będących nie krytyką a uzupełnieniem informacji, których nie znalazłam w pracach. Nie zamierzam pytać o to, co poddane zostało wcześniejszym recenzjom w pracach stanowiących dysertację doktorską i co jest zamieszczone w polskojęzycznym opracowaniu, interesuje mnie to, czego w tych pracach i opracowaniu nie znalazłam, a powinno tam się znaleźć. Zatem:

1. W pracy 1 i 2 nie opisano w jaki sposób określono dzień cyklu rujowego u świń przed ubojem. W pracy 3, zostało dokładnie opisana obserwacja cyklu rujowego swiń, określenie występowania

rui w obecności knura. Czy podobnie postępowano w doświadczeniach prac 1 i 2, czy lochy pochodziły z tego samego gospodarstwa?
Natomiast, w polskojęzycznym opisie zostało podane, że fazę cyklu określono po izolacji macicy na podstawie morfologii jajników, a zatem w rzeźni. Proszę odnieść się do tych opisów i wyjaśnić, w jaki sposób określano dzień cyklu rujowego w poszczególnych doświadczeniach.

2. W opisie metodyki w czasopiśmie Biology of Reproduction i Scientific Reports znalazłam dość lakoniczne stwierdzenie, że ok. 100 mg skrawki błony śluzowej izolowano w duplikacie od każdej lochy, czyli otrzymano od 4 loch 8 skrawków, czy 16 biorąc pod uwagę 2 rogi macicy?, aczkolwiek w pracach Doktorant podaje, że np. RNA izolowano z 20 próbek (4 lochy x 5 czynników). W ilu powtórzeniach inkubowano skrawki dla każdego z ligandów?
3. W publikacjach i polskim i opracowaniu określono, że: „Wszystkie procedury z udziałem zwierząt zostały przeprowadzone zgodnie z Ustawą z dnia 15 stycznia 2015 r. o ochronie zwierząt wykorzystywanych do celów naukowych lub edukacyjnych oraz Dyrektywą Parlamentu Europejskiego i Rady Unii Europejskiej 2010/63/UE z dnia 22 września 2010 r. w sprawie ochrony zwierząt wykorzystywanych do celów naukowych". W żadnej pracy nie podano numeru zgody LKE do spraw doświadczeń na zwierzętach, czy taką zgodę uzyskano? Dla badań *in vitro*, przy pozyskiwaniu materiału w rzeźni zgoda Lokalnej Komisji Etycznej nie jest przecież wymagana.
4. W opracowaniu polskojęzycznym zwraca Pan uwagę na skutki wynikłe z powtarzających się stanów zapalnych i ich wpływ na płodność kobiet, w publikacjach więcej odnosi się Pan do zaburzeń rozrodu u zwierząt gospodarskich. Jakie korzyści dla poprawy płodności samic i kobiet wnoszą Pana badania?

KONKLUZJA

Rozprawę doktorską nt. „Udział receptorów aktywowanych przez proliferatory peroksysomów gamma (PPARγ) w regulacji procesu zapalnego w błonie śluzowej macicy świni (Sus scrofa domestica)" wykonaną w Katedrze Anatomii i Fizjologii Zwierząt Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie, pod opieką naukową Pani prof. dr hab. inż. Iwony Bogackiej i promotor pomocniczej Pani dr Aleksandry Kurzyńskiej oceniam wysoko. Podjęty przez Doktoranta temat jest istotny z naukowego, biologicznego punktu widzenia. Pragnę podkreślić, iż wykorzystane analizy umożliwiły uzyskanie nowatorskich wyników.

Z pełnym przekonaniem stwierdzam, że przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska nt. *„Udział receptorów aktywowanych przez proliferatory peroksysomów gamma (PPARγ) w regulacji procesu zapalnego w błonie śluzowej macicy świni (Sus scrofa domestica)" i indywidualny wkład Doktoranta* spełniają 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 zwracam się do Rady Naukowej Dyscypliny nauki biologiczne Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie, o dopuszczenie Pana mgr inż. Karola Mierzejewskiego do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia doktora *w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauki biologiczne*.

Ze względu na nowatorska tematykę badań, innowacyjność zastosowanych metod i bardzo dobrą biegłość w zrozumieniu problemu, co przejawiło się w obszernych Dyskusjach nad otrzymanymi wynikami, opublikowanymi w doskonałych czasopismach z zakresu biologii rozrodu **wnoszę o wyróżnienie rozprawy doktorskiej.**

Z poważaniem,

Kraków, 1 sierpnia 2023 roku

prof. dr hab. Dorota Zięba-Przybylska