



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

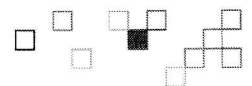
Lublin, dn. 10.06.2022 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej **mgr Zuzanny Kunickiej**

pt. ” Receptory aktywowane przez proliferatory peroksysomów w regulacji syntezy cytokin w błonie śluzowej macicy świni domowej (*Sus scrofa domestica* L.)”
wykonanej pod kierunkiem prof. dr hab. Iwony Bogackiej

Rozprawa doktorska mgr Zuzanny Kunickiej jest monotematycznym zbiorem 3 publikacji o łącznym współczynniku oddziaływania IF wynoszącym 7,924 i 340 punktów MNiSzW. Obejmuje ona próbę wyjaśnienia jak receptory aktywowane przez proliferatory peroksysomów (PPAR) wpływają na poziom wybranych cytokin uwalnianych przez komórki nabłonka śluzowego macicy podczas cyklu rujowego i wczesnej ciąży u świni domowej. Założone cele badawcze realizowano w oparciu o materiał biologiczny uzyskany z hodowli zwierząt, a następnie przeprowadzeniu analiz *in vitro*. Badania oparte były głównie na analizie real-time PCR oraz western blotting.

Rozwój stanu zapalnego stanowi ważny etap w indukcji mechanizmów obronnych organizmu na obecność szkodliwych antygenów. Według kryteriów reakcji fizjologicznej,



powinien więc prowadzić do usunięcia czynnika patogennego i powrotu do stanu homeostazy tkanki. Niestety jednak, w pewnych warunkach dochodzi do rozwoju przewlekłego stanu zapalnego związanego z uszkodzeniem tkanek lub ograniczeniem ich funkcjonalności. Badania pokazują, że przewlekły stan zapalny nawet o niskim nasileniu może prowadzić do podrażnienia nabłonków dróg rodnych i problemów z zajściem w ciążę. Zmieniona patologicznie błona śluzowa macicy, z uwagi na przedłużający się stan zapalny, może prowadzić nie tylko do obniżenia płodności u zwierząt, ale również przyczynić się do ich pełnej bezpłodności. U zwierząt hodowlanych jak, np. świnia domowa, rozwój stanu zapalnego endometrium może być przyczyną ograniczenia reprodukcyjności i tym samym wymiernych strat gospodarstwa. Gruntowne zrozumienie mechanizmów regulujących ten proces pozwoliłoby więc na możliwość stworzenia jak najlepszych warunków do rozwoju hodowli. Receptory PPAR nie są dotychczas wystarczająco poznane w kontekście ich roli w procesie rozrodu ssaków, w tym świnii domowej. Analizy skierowane na ocenę udziału tych receptorów w przebiegu stanu zapalnego endometrium, a co za tym idzie płodności zwierzęcia stanowią istotny postęp nie tylko wiedzy ogólnej, lecz również możliwości jej praktycznego wykorzystania. Podjęte w ocenianej rozprawie doktorskiej analizy wpisują się więc w istotny aspekt badań w obrębie fizjologii zwierząt, mogący mieć również bezpośrednie przełożenie na rozwój medycyny weterynaryjnej. Są to badania nowe, aktualne, dotyczące zagadnień wymagających lepszego niż dotychczas zrozumienia w celu poprawy efektywności związanej z cyklem reprodukcyjnym zwierząt hodowlanych.

Na tej podstawie uważam wybór tematu rozprawy doktorskiej za uzasadniony.

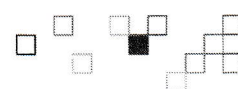
Przedłożona do recenzji rozprawa zawiera streszczenie w języku polskim i angielskim. Autorka zawarła w nim podstawowe informacje odnoszące się do zakresu tematycznego badań, wykonanych analiz oraz podsumowujące najistotniejsze efekty przeprowadzonych eksperymentów. Ten fragment rozprawy wprowadza czytelnika w zakres opracowania oraz celowości 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.

Jeden manuskrypt wchodzący w skład ocenianej rozprawy został opublikowany wg bazy SCOPUS w roku 2020, zaś dwa w 2019. Doktorantka jest pierwszym autorem we wszystkich opiniowanych opracowaniach. Indeks cytowań tych prac wynosi 20 (czerwiec 2022 r.). Wskazuje to na zainteresowanie czytelników tego rodzaju badaniami, co jest dodatkowym atutem ocenianych prac. Mocną stroną opiniowanej składanki jest jej spójność tematyczna, wysoki poziom naukowy oraz upowszechnienie w cenionych czasopismach z dziedziny. Przewodnim motywem wszystkich prac są analizy aktywności różnych izoform receptora PPAR na poziom wybranych cytokin w endometrium świni domowej. Istotnym osiągnięciem wszystkich prac jest połączenie roli tego receptora z podstawową funkcjonalnością układu immunologicznego oraz rolą regulacyjną w płodności zwierząt. Jest to więc istotne osiągnięcie nie tylko na polu wiedzy podstawowej, ale również potencjalnego praktycznego zastosowania, co jest kolejną mocną stroną ocenianej rozprawy. Wszystkie prace wskazują, że PPAR w zależności od izoformy mogą pełnić zróżnicowaną rolę w regulacji produkcji wybranych cytokin w błonie śluzowej macicy świni domowej. Tego typu badania pozwalają na próbę przewidzenia, która izoforma odgrywać może najistotniejszą rolę w określonym etapie okresu rujowego lub ciąży u świni, a tym samym zastosować odpowiednie leczenie wspomagające utrzymanie płodu. Przedstawione badania stanowią jednak pierwszy krok w opracowaniach z tego zakresu, gdyż uzyskane wyniki należy dalej korelować z innymi czynnikami, co pozwoli na uzyskanie szerokiej perspektywy wzajemnych zależności między różnymi parametrami i wyciągnięcie bardziej szczegółowych wniosków.

Doktorantka wyniki badań uzyskanych we wszystkich pracach streściła w dwóch wnioskach. Są one ściśle związane z osiągnięciami tych prac. Zgadzam się z tymi konkluzjami, gdyż Autorka niewątpliwie udowodniła rolę różnych izoform PPAR w regulacji syntezy wybranych mediatorów odpowiedzi immunologicznej w świńskim endometrium. Zaintrygował mnie jednak drugi wniosek wyników badań wskazujący, że uzyskane zróżnicowane efekty

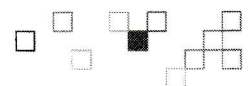


wpływu ligandów PPAR na wyrażenie badanych mediatorów wynikać mogą z różnej wrażliwości testowanych tkanek związanych z aktualnym stanem fizjologicznym zwierząt. Prosiłbym o wskazanie jakie elementy tego stanu miała Autorka na myśli. Ponadto czy zdaniem Doktorantki można na podstawie uzyskanych wyników opracować jednoznaczną opinię dotyczącą roli poszczególnych, konkretnych mediatorów w przebiegu cyklu rujowego i rozwoju ciąży u loszek uwzględniając dodatkowe parametry stanu fizjologicznego? Jeśli tak, to jaka by ona mogła być? Ponadto, który z badanych rozpuszczalnych mediatorów oraz receptorów PPAR Autorka wskazałaby jako najistotniejszy w poszczególnych, ustalonych etapach cyklu rujowego oraz korespondujących dniach ciąży?

Na podstawie lektury załączonych prac nasunęło mi się jeszcze jedno zagadnienie. Czy Autorka mogłaby przedstawić ocenę i przypisanie badanych cytokin zapalnych do charakterystyki odpowiedzi typu Th1/Th2? Pozwoliłoby to na rozszerzenie interpretacji uzyskanych wyników o ujawnienie roli odpowiedzi typu komórkowego lub humoralnego w poszczególnych badanych fazach. W diagnostyce i monitorowaniu zaburzeń ciąży oznaczany jest stosunek cytokin Th1/Th2. Jeśli odpowiedź przechodzi płynnie z reakcji immunologicznej typu Th1, która charakterystyczna jest dla procesu implantacji, w odpowiedź typu Th2 warunkującej prawidłowy przebieg ciąży nie powinno prowadzić to do powikłań na tych etapach rozrodu.

W odpowiedzi Th1 i Th2 swoistą rolę pełnią określone cytokiny. Prosiłbym również o odniesienie się do roli, nie badanych w ocenianych pracach, interferonu gamma (IFN- γ) i czynników nekrozy nowotworów (TNF- α i - β) pełniących istotną rolę we wczesnych etapach ciąży fizjologicznej.

Powyższe pytania wynikają raczej z ciekawości i podjęcia przez Doktorantkę interesującego tematu, aniżeli z uwag merytorycznych. Uważam, że tego typu rozważania pomocne będą w dalszych etapach prac nad tym zagadnieniem, pozwalając na poszerzenie interpretacji wyników i przeprowadzenie dogłębnej dyskusji.



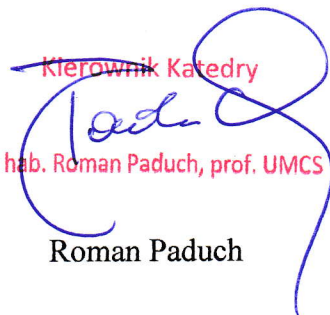
Biorąc pod uwagę przedłożone materiały, mogę jednoznacznie stwierdzić, że mgr Zuzanna Kunicka jest Autorką, która podjęła się rozwiązania problemu stanowiącego zarówno nowe zagadnienie z nauk podstawowych, lecz również mające potencjał praktyczny. Stanowi to mocną stronę ocenianej dysertacji. Badania zostały przeprowadzone prawidłowo, co zostało potwierdzone przez niezależnych recenzentów i akceptację prac do druku. Uważam więc że Doktorantka wypełniła zadania, jakie postawiła sobie w celu pracy, a zakres przedstawionych badań w pełni odpowiada tytułowi rozprawy.

Podsumowując, poddane ocenie badania należy uznać jako nowe, stanowiące oryginalny wkład Doktorantki w rozwój fizjologii zwierząt, lecz również medycyny weterynaryjnej. Oceniany cykl prac to uporządkowana, jednolita całość, która dotyczy konkretnego zagadnienia postawionego w hipotezie badawczej i celu pracy. W mojej opinii, przedstawioną pracę doktorską należy ocenić wysoko.

Rozprawa doktorska mgr Zuzanny Kunickiej jest więc opracowaniem spełniającym wszystkie warunki wymagane odpowiednią ustawą dla dysertacji doktorskich.

W zawiązku z powyższym, przedkładam Wysokiej Radzie Wydziału Biologii i Biotechnologii Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie wniosek o dopuszczenie mgr Zuzanny Kunickiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Biorąc pod uwagę interdyscyplinarność podjętych badań mających praktyczny wymiar, wnoszę również o wyróżnienie rozprawy doktorskiej stosowną nagrodą.

Kierownik Katedry

Dr hab. Roman Paduch, prof. UMCS
Roman Paduch

