

Gdańsk, dnia 18 STYCZEŃ 2025r.

Prof. dr hab. Jędrzej Antosiewicz

Zakład Bioenergetyki i Fizjologii Wyсіtku Fizycznego

Gdański Uniwersytet Medyczny

Recenzja pracy doktorskiej Mgr Zuzanna Kopeć

pt. „*Molekularne mechanizmy transportu żelaza przez łożysko a regulacja metabolizmu żelaza noworodków świni domowej i dzika: badania porównawcze*”

Z dużą dozą pewności można powiedzieć, że badania ostatnich dekad dotyczące metabolizmu żelaza są bardzo liczne, niezwykle ciekawe i często przełomowe. Dla osób nie zajmujących się tym problemem może się wydawać, że wszystko już prawie wiemy w tym temacie i dalsza eksploracja naukowa niewiele wniesie dla zrozumienia tych skomplikowanych mechanizmów regulacji metabolizmu żelaza. W mojej opinii, Doktorantka znalazła pole niewiedzy na temat metabolizmu żelaza, które bardzo dobrze uzupełniła swoimi wynikami. Anemia z niedoboru żelaza u kobiet w ciąży jak i u zwierząt hodowlanych jest dosyć dobrze opisanym zjawiskiem, jednakże molekularne podłoże tego zjawiska nie jest do końca poznane. Badanie molekularnych mechanizmów transportu żelaza pomiędzy organizmem matki i potomstwa na modelu zwierzęcym uważam za bardzo ciekawe. Z jednej strony model taki jest bardzo dobry, gdyż daje szansę na poznanie mechanizmów regulacji metabolizmu żelaza w warunkach *in vivo*, z drugiej strony, z całą pewnością, jest bardzo wymagający metodologicznie co uzasadnia zaangażowanie liczego grona naukowców w realizację tak wymagającego projektu.

W związku z powyższe uważam, iż tematyka badań podjęta przez mgr Zuzannę Kopeć jest ciekawa poznawczo i warta eksploracji naukowej.

Pani mgr Zuzanna Kopeć swoją pracę doktorską oparł o trzy już opublikowane prace w tym jedna z prac to praca przeglądowa dotycząca tematyki metabolizmu żelaza, a pozostałe dwie to prace oryginalne.

Publikacja Pierwsza

Kopeć Z, Starzyński RR, Jończy A, Mazgaj R, Lipiński P. ***Role of Iron Metabolism-Related Genes in Prenatal Development: Insights from Mouse Transgenic Models.*** Genes (Basel). 2021 Sep 2;12(9):1382. doi: 10.3390/genes12091382. PMID: 34573364; PMCID: PMC8465470.

IF= 4,141 MNiSW=100

Pierwsza z prac to artykuł przeglądowy dotyczący genów metabolizmu żelaza, które funkcjonują w prawidłowym rozwoju zarodka i łożyska. W przypadku łożyska jednokierunkowy przepływ żelaza za pośrednictwem spolaryzowanych syncytiotrofoblastów obejmuje transportery wierzchołkowe i podstawne, takie jak, odpowiednio TfR1, DMT1, ZIP8, ZIP14 i ferroportyna. W pracy tej autorzy podkreślają, że wiele modeli zwierzęcych głównie na myszach z nieaktywnymi wybranymi genami nie dają odpowiedzi czy przyczyną zaburzeń żelaza w macicy lub śmiertelnością zwierząt jest wadliwy transport żelaza przez łożysko, czy też niewłaściwa regulacja żelaza we właściwym zarodku/płodzie (lub jedno i drugie). Dlatego istnieje zapotrzebowanie na modele zwierzęce ze specyficznym tkankowo ukierunkowaną delecją genów, aby pogłębić wiedzę na temat metabolizmu żelaza w życiu płodowym. W pracy tej Doktorantka wraz z zespołem dobrze ukazuje braki w wiedzy na temat transportu żelaza do zarodka/płodzie na wczesnych etapach rozwoju łożyska. Praca jest dobrze i ciekawie napisana, wprowadza w świat metabolizmu żelaza na wczesnych etapach formującego się organizmu.

Publikacja Druga

Kopeć Z, Mazgaj R, Starzyński RR, Wang X, Opiela J, Smorąg Z, Gajda B, Nicpoń J, Lenartowicz M, Ogłuszka M, Gralak MA, Lipiński P. ***Impact of litter size on the hematological and iron status of gilts, sows and newborn piglets: a comparative study of domestic pigs and wild boars.*** BMC Vet Res. 2024 Feb 23;20(1):64. doi: 10.1186/s12917-024-03905-3. PMID: 38389107; PMCID: PMC10885442.

IF= 2,3 MNiSW=140

W powyższej pracy doktorantka wykazała, że u potomstwa dzika nie występuje niedokrwistość na tle niedoboru żelaza, o czym świadczą liczba erytrocytów, poziom hemoglobiny i hematokryt. Wszystkie te wartości mieszczą się w granicach normy. Z kolei prosięta rasy wielkiej białej polskiej (WBP), niezależnie od wielkości miotu, z którego pochodziły,

wykazywały znamiona niedokrwistości. Co ciekawe, Doktorantka nie zaobserwowała różnic w stopniu nasilenia niedokrwistości pomiędzy prosiętami pochodzącymi z miotów o różnej liczebności. Na tej podstawie wywnioskowała, że zaobserwowane różnice w metabolizmie żelaza pomiędzy prosiakami dzików i WBP są wynikiem różnic w masie ciała, która u dzików jest niemal o połowę mniejsza.

Publikacja Trzecia

Kopeć Z, Starzyński RR, Lenartowicz M, Grzesiak M, Opiela J, Smorąg Z, Gajda B, Nicpoń J, Ogłuszka M, Wang X, Mazgaj R, Stankiewicz A, Płonka W, Pirga- Niemiec N, Herman S, Lipiński P. ***Comparison of Molecular Potential for Iron Transfer across the Placenta in Domestic Pigs with Varied Litter Sizes and Wild Boars.*** Int J Mol Sci. 2024 Sep 5;25(17):9638. doi: 10.3390/ijms25179638. PMID: 39273585; PMCID: PMC11395084

IF= 4,9 MNiSW=140.

W pracy tej Doktorantka z zespołem podjęła próbę zbadania potencjału molekularnego przenikania żelaza przez łożysko jako możliwej przyczyny różnic między potomstwem dzika i potomstwa rasy wielkiej białej polskiej (WBP). Ponadto, analizując łożyska loszek PLW, których mioty były różnej wielkości, badała wpływ liczby płodów na zdolność łożyska do transportu żelaza. Badania ekspresji genów związanych z żelazem w łożyskach dzików i loszek PLW nie wykazały istotnych różnic w ekspresji głównych transporterów żelaza wśród wszystkich analizowanych łożysk. Jednakże w łożyskach dzików zaobserwowano wyższą ekspresję ferroksoydaz zależnych od miedzi, takich jak ceruloplazmina, cyklopen i hefajstyna, które ułatwiają eksport żelaza do krążenia płodowego. Wykorzystując technikę immunofluorescencji Doktorantka wykazała kolokalizację ceruloplazminy i cykloпену z ferroportyną, jedynym znanym eksporterem żelaza.

Podsumowując uważam, że praca doktorska mgr Zuzanny Kopeć jest bardzo wartościowa, ponieważ przedstawia oryginalne i bardzo ciekawe wyniki badań naukowych. Uważam, że prace te pogłębiają naszą wiedzę na temat metabolizmu żelaza w szczególności transportu tego metalu z organizmu matki do płodu.

Cele pracy są jasne i dobrze sformułowane. Materiały i metody opisane są poprawnie i zawierają wszystkie niezbędne informacje potrzebne do pełnego zrozumienia stosowanych metod badawczych i ich ewentualnego powtórzenia. Należy podkreślić bogactwo stosowanych metod, jak już pisałem zastosowany model badań *in vivo* jest bardzo wymagający. Użyte metody i techniki takie jak badanie ekspresji genów, zmian w poziomie białek i ich ko-lokalizacji, morfologii i markerów niedoboru żelaza zostały dobrze dobrane do sformułowanych celów. Ponadto praca napisana jest bardzo dobrze, wstęp w języku polskim wprowadza w tematykę podjętych badań. Jedynie pewien niedosyt recenzent odczuwał w dwóch kwestiach. Po pierwsze, w opisie degradacji ferrytyny Doktorantka ograniczyła się jedynie do roli białka NCOA4 i lizosomów, pomimo tego, że proteosomalna degradacja ferrytyny też ma miejsce i jest dobrze opisana w literaturze przedmiotu. Po drugie, Pani magister ładnie tłumaczy zmiany metabolizmu żelaza w warunkach hipoksji, jednakże nie znalazłem żadnego odniesienia czy hipoksja może odgrywać rolę w regulacji transportu żelaza u ciężarnych zwierząt. Zabrakło mi też w polskim opisie ukazania roli osi sygnałowej EPO/ERFEE/Hepcydyna. Na obronie pracy doktorskiej chciałbym, aby Doktorantka ustosunkowała się do pytania czy białko Amyloid Precursor Protein (APP) może odgrywać rolę w transporcie żelaza od organizmu matki do płodu.

Wszystkie uwagi krytyczne są o małym ciężarze gatunkowym, a lektura doktoratu ukazuje Doktorantkę jako dojrzałą badaczkę o bogatej wiedzy i umiejętnościach.

Uważam, że praca doktorska Pani mgr Zuzanny Kopeć odpowiada wymogom określonym w art. 187 ust. 1 i 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym. Ponadto biorąc pod uwagę, że Doktorantka otrzymała bardzo ciekawe i dobrze udokumentowane wyniki, które zdołał opublikować w międzynarodowych czasopismach naukowych wnoszę o wyróżnienie rozprawy doktorskiej mgr Kopeć oraz o dopuszczenie Jej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jędrzej Antosiewicz