Uniwersytet Przyrodniczy w Poznaniu
ul. Wojska Polskiego 48
60-627 Poznań
tel. +48 61 846 6024
e-mail: marcin.schmidt@up.poznan.pl

WYDZIAŁ NAUK O ŻYWNOŚCI I ŻYWIENIU
Katedra Biotechnologii i Mikrobiologii Żywności

Poznań, 31 sierpnia 2026r.

Recenzja rozprawy doktorskiej Pana mgr. Kacpra Kamińskiego
pt. Rola peptydu MOTS-c w regulacji czynności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza

Niniejsza recenzja została sporządzona na podstawie uchwały nr 68/2026 z dnia 27.04.2026r. Kapituły Kolegium Nauk Medycznych UM w Poznaniu, powołującej mnie na recenzenta rozprawy doktorskiej Pana mgr Kacpra Kamińskiego ze Szkoły Doktorskiej UM w Poznaniu pt.: „Rola peptydu MOTS-c w regulacji czynności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza", ubiegającego się o stopień doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne. Przedstawiona do recenzji dysertacja doktorska została napisana pod promotorstwem Pana prof. dr hab. Marcina Rucińskiego i Pani dr Marty Szyszki (promotor pomocniczy) w Zakładzie Histologii i Embriologii UM w Poznaniu. Poddana ocenie praca składa się z 112 stron maszynopisu, w tym komentarz integrujący przedstawiający i podsumowujący badania opublikowane w trzech artykułach naukowych będących podstawą ubiegania się o stopień doktora (których kopie zostały załączone do niniejszego manuskryptu). Ponadto manuskrypt zawiera streszczenia w językach polskim i angielskim, kopie oświadczeń współautorów oraz orzeczeń Przewodniczącego Lokalnej Komisji Etycznej do Spraw Doświadczeń na Zwierzętach w Poznaniu i Przewodniczącego Komisji Bioetycznej.

Praca mgr. Kacpra Kamińskiego dotyczy badań nad niedawno odkrytym, kodowanym przez mitochondrialny genom, 16-aminokwasowym peptydem MOTS-c. Jest on cząsteczką sygnalną zdolną do regulowania funkcji komórkowych, a ponadto jest wydzielany do krwioobiegu, dzięki czemu może oddziaływać na procesy fizjologiczne całego organizmu. Właściwości te uzasadniają rozpatrywanie MOTS-c jako mitochondrialnego peptydu o działaniu hormonopodobnym. Jego aktywność naśladuje korzystne efekty wysiłku fizycznego, co czyni go obiecującym markerem diagnostycznym i celem nowoczesnych terapii metabolicznych. Peptyd ten jest regulatorem metabolizmu energetycznego. Cząsteczka ta może przeciwdziałać otyłości, zwiększając wrażliwość na insulinę, wykazuje potencjał w leczeniu zaburzeń związanych ze starzeniem się, przewlekłymi stanami zapalnymi oraz dysfunkcjami pracy mięśni i kości. Pomimo upływu ponad dekady od odkrycia MOTS-c nie zidentyfikowano jednoznacznie wszystkich jego receptorów i partnerów molekularnych. Nie został również w pełni poznany mechanizm transportu peptydu między mitochondrium, cytoplazmą a jądrem komórkowym. Brakuje ponadto wyników dużych, randomizowanych badań klinicznych z udziałem ludzi. Przedstawiona do recenzji praca uzupełnia luki w wiedzy na temat molekularnych

oddziaływań MOTS-c – jego roli w funkcjonowaniu układu dokrewnego, a w szczególności w regulacji syntezy hormonów steroidowych. Doktorant wysunął hipotezę, że z uwagi na mitochondrialne pochodzenie peptydu uczestniczy on w regulacji procesów komórkowych zachodzących w tkankach o wysokiej zawartości mitochondriów. Przykładem tkanki o dużej zawartości mitochondriów jest kora nadnerczy, w której organelle te odgrywają kluczową rolę w inicjacji i przebiegu steroidogenezy. Na tej podstawie założył, że peptyd MOTS-c może pośrednio regulować steroidogenezę. W tym kontekście postanowił także zweryfikować związek pomiędzy poziomem ekspresji MOTS-c a istotnymi parametrami klinicznymi nowotworów nadnerczy oraz stężeniem hormonów steroidowych. Założona hipoteza jest naukowo uzasadniona i świadczy o bardzo dobrej znajomości tematu i zdolności kojarzenia faktów naukowych przez Doktoranta. W celu weryfikacji postawionej hipotezy zaplanował i zrealizował pięć zadań badawczych. Do ich realizacji wykorzystał model zwierzęcy – szczury szczepu laboratoryjnego Wistar oraz wycinki nowotworów nadnerczy i surowicę od pacjentów. Pan mgr Kacper Kamiński, swoimi badaniami, uzyskał wyniki wskazujące na udział peptydu MOTS-c w regulacji homeostazy metabolicznej i jako modulatora procesów wewnątrzkomórkowych układu wewnątrzwydzielniczego. Wykazał, że jego działanie opiera się głównie na szlaku AMPK (5'-adenosine monophosphate-activated protein kinase) regulując ekspresję genów jądrowych w odpowiedzi na stres metaboliczny oraz ochronę komórek przed dysfunkcją mitochondriów i stresem oksydacyjnym. Wykazał, że w zastosowanym modelu, peptyd ten wprowadza komórki kory nadnerczy w stan „gotowości steroidogennej" poprzez programowanie szlaków metabolicznych sygnalizacji wapniowej (nadekspresja receptora purynergicznego *P2ry4*) oraz metabolizm lipidów (wzrost ekspresji *Apoc4*). Zmiany te występowały bez równoczesnego bezpośredniego pobudzania podstawowej syntezy hormonów oraz bez zmian stężenia krążącego kortykosteronu i aldosteronu. Stosując badania histochemiczne wykrył, że peptyd ten wykazuje specyficzny rozkład strefowy w nadnerczu. Jego ekspresja jest wyraźnie wyższa w strefach pasmowatej i siatkowatej w porównaniu do strefy kłębkowatej. W stanach patologicznych, takich jak nowotwory nadnerczy (rak kory nadnerczy, gruczolak oraz guz chromochłonny), profil ekspresji MOTS-c ulega istotnym zaburzeniom, co objawia się znacznym obniżeniem poziomu mRNA peptydu we wszystkich typach guzów w porównaniu do tkanki zdrowej. Lokalna dystrybucja białka w tkance nowotworowej również maleje, co jest szczególnie widoczne wraz z progresją raka kory nadnerczy. Paradoksalnie, w surowicy pacjentów z rakiem kory nadnerczy i guzem chromochłonnym zaobserwował podwyższony poziom MOTS-c. Obserwację tę tłumaczy istnieniem potencjalnego systemowego mechanizmu kompensacyjnego w odpowiedzi na lokalną dysfunkcję tkanek. Wykazał także istotne statystycznie pozytywne korelacje poziomu krążącego peptydu ze stężeniem glukozy, cholesterolu (HDL i LDL) oraz globuliny wiążącej hormony płciowe, natomiast negatywne z rozmiarem guza i wieczornym stężeniem kortyzolu. Doktorant wskazał również na szerokie spektrum działania MOTS-c w innych narządach endokrynnych. Peptyd ten wykazuje właściwości ochronne, m.in. przeciwdziałając niszczeniu komórek β trzustki w cukrzycy autoimmunologicznej, obniżając poziom hormonów tarczycy przy jednoczesnym wspieraniu termogenezy oraz regulując oś rozrodczą poprzez wpływ na poziom testosteronu, lutropiny i folikulotropiny. Na poziomie komórkowym MOTS-c hamuje procesy mitofagii i deacetylacji histonów oraz wykazuje działanie pro-proliferacyjne, co w kontekście nadnerczy pozwala na zachowanie integralności komórkowej i przygotowanie organu do wydajniejszej reakcji na późniejszą

stymulację kortykotropiną lub stres. Wyniki pracy doktorskiej Pana mgr. Kacpra Kamińskiego wskazują na MOTS-c jako potencjalny czynnik terapeutyczny w leczeniu zaburzeń metabolicznych oraz chorób osi podwzgórze-przysadka-nadnercza.

Recenzowana rozprawa doktorska odpowiada formie rozprawy doktorskiej przewidzianej w art. 187 ust. 3 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce. Stanowi tematycznie spójny cykl trzech oryginalnych artykułów naukowych z komentarzem integrującym. Są to publikacje, które ukazały się w czasopismach indeksowanych, uwzględnionych na liście JCR: (publikacja 1) Kamiński, K., Szyszka, M., Blatkiewicz, M. i Ruciński, M. (2023). Protective and multi-organ effects of MOTS-c and other mitochondrial-derived peptides in the endocrine system. Medical Journal of Cell Biology, 11(4), 99-107; (publikacja 2) Kamiński, K., Blatkiewicz, M., Szyszka, M., Olechnowicz, A., Komarowska, H., Klimont, A., Wierzbicki, T., Karczewski, M., Ruchała, M., i Ruciński, M. (2024). Expression Patterns of MOTS-c in Adrenal Tumors: Results from a Preliminary Study. International Journal of Molecular Sciences, 25(16), 8721; (publikacja 3) Blatkiewicz, M., Kamiński, K., Sobalska-Kwapis, M., Szyszka, M., Olechnowicz, A., Jopek, K., i Ruciński, M. (2026). MOTS-c primes adrenal cortex metabolism without directly driving steroidogenesis. Folia Histochemica et Cytobiologica, 64(1), 26–38. We wszystkich artykułach naukowych Doktorant jest pierwszym autorem (w publikacji 3 *ex aequo* z Małgorzatą Blatkiewicz), dodatkowo w jednej także korespondencyjnym. Wskazuje to na Jego dominujący udział w powstaniu tych prac, znajdujący dodatkowe potwierdzenie w załączonych oświadczeniach współautorów. Oceniam indywidualny wkład Kandydata w powstanie artykułów naukowych składających się na rozprawę jako wiodący, samodzielny i wystarczający do uznania rozprawy za podstawę ubiegania się o stopień doktora.

Publikacja 1 jest artykułem przeglądowym opisującym dotychczasowy stan wiedzy na temat peptydu MOTS-c jako kluczowego regulatora metabolicznego. Opisana została biologia MOTS-c, jego aktywność przeciwdziałająca insulinooporności, ochronne działanie na komórki trzustki i zdolność do obniżania poziomu glukozy we krwi, potencjalną rolę w regulacji endokrynowej aktywności tarczycy i narządów układu rozrodczego, wpływ na termogenezę i metabolizm lipidów (m.in. chroniąc przed otyłością i ułatwiając utrzymanie wysokiego tempa metabolizmu), a także wpływ na podwzgórze, przysadkę i nadnercza. W artykule wskazano na plejotropową i ogólnoustrojową aktywność MOTS-c, działanie swoiste w stanach stresu oraz poznane molekularne mechanizmy działania. Jednocześnie sygnalizuje luki i ograniczenia dotychczasowych badań. Do najważniejszych ograniczeń należą: niezidentyfikowanie receptora MOTS-c, oparcie większości dotychczasowych ustaleń na badaniach *in vitro* i modelach zwierzęcych, niedostateczna wiedza na temat wpływu peptydu na czynność wydzielniczą kory nadnerczy oraz niepełne poznanie mechanizmów jego oddziaływania na gonady. Podkreśla, że prace nad MOTS-c redefiniują tradycyjne podejście do endokrynologii, wprowadzając pojęcie retrogradnej sygnalizacji mitochondrialnej. Dodatkowo wylicza potencjalne zastosowania tego peptydu w farmakoterapii metabolicznej i zaburzeń osi podwzgórze-przysadka-gonady, medycynie długowieczności i geriatrii, czy neuroprotekcji. Artykuł ten stanowi bardzo dobre wprowadzenie do tematyki badawczej podjętej przez Doktoranta i uzasadnia trafność postawionych hipotez.

Publikacja 2 opisuje analizę i porównanie poziomów ekspresji genu oraz peptydu MOTS-c w różnych typach guzów nadnerczy — raku kory nadnerczy (ACC), gruczolaku kory nadnerczy (ACA) oraz guzie chromochłonnym (PCC). Wykazano statystycznie istotny spadek ekspresji mRNA genu MOTS-c (qPCR) we wszystkich badanych nowotworach nadnerczy w porównaniu z grupą kontrolną oraz obniżoną ilość peptydu MOTS-c (IHC) w tkankach wszystkich badanych guzów w porównaniu ze zdrową tkanką nadnerczy oraz tkanek przyległych, a jego poziom stopniowo malał wraz z progresją raka kory nadnerczy (ACC). Poziom krążącego peptydu MOTS-c w surowicy (badany techniką ELISA) był istotnie podwyższony u pacjentów z łagodnymi guzami ACA oraz medularnymi PCC. Z kolei u pacjentów z rakiem ACC nie odnotowano istotnych różnic w stężeniu tego peptydu w surowicy w porównaniu do osób zdrowych. Opisane zostały także liczne korelacje kliniczne i laboratoryjne (wymienione wcześniej). Słabą stroną tych badań jest ograniczona liczebność i wielkość prób, brak próbek parowanych oraz istnienie czynników zakłócających (wynikających z retrospektywnego charakteru analizy). Mimo tych ograniczeń, badania te mają bardzo duże znaczenie kliniczne, ponieważ wskazują potencjalny udział dysfunkcji mitochondrialnych w patofizjologii nowotworów nadnerczy oraz systemowego mechanizmu kompensacyjnego. Doktorant podkreśla obiecująca wartość diagnostyczną MOTS-c jako potencjalnego biomarkera w odróżnianiu złośliwego raka kory nadnerczy od normalnej tkanki (czułość 100%, specyficzność 85,0%, AUC = 0,944). Dodatkowo, wykazuje możliwość uznania szlaku MOTS-c za potencjalny cel terapeutyczny w hamowaniu progresji nowotworowej i przeciwdziałaniu powiązanym z nią dysfunkcjom mitochondrialnym. Natomiast silne korelacje ze wskaźnikami lipidowymi, glukozą oraz wieczornym kortyzolem mogą pomóc w lepszym monitorowaniu i przewidywaniu powikłań sercowo-naczyniowych i metabolicznych (np. cukrzycy, zespołu Cushinga), które często towarzyszą chorym z guzami nadnerczy.

Publikacja 3 opisuje badania mające na celu weryfikację hipotezy, zgodnie z którą peptyd MOTS-c wprowadza korę nadnerczy w stan metabolicznej „gotowości steroidogennej" (steroidogenic readiness) bez bezpośredniego stymulowania syntezy hormonów. Wyniki uzyskane w modelu zwierzęcym nie wykazały bezpośredniego wpływu MOTS-c na podstawową steroidogenezę. Ocenę oparto na oznaczeniu stężenia kortykosteronu i aldosteronu we krwi metodą ELISA oraz analizie ekspresji najważniejszych genów związanych ze steroidogenezą, takich jak Star, Cyp11a1, Cyp11b1 i Cyp11b2, metodą qRT-PCR. Wykazano natomiast strefowo swoistą dystrybucję mRNA i peptydu MOTS-c. Ich poziom był wyższy w warstwie pasmowatej i siatkowatej niż w warstwie kłębkowatej kory nadnerczy. Na poziomie komórkowym peptyd lokalizował się w cytoplazmie. Analiza transkryptomiczna (RNA-seq) nadnercza szczurów, którym podawano przez 24 godziny peptyd MOTS-c, wykazała istotne zmiany w ekspresji 39 genów. Analiza wzbogacenia zestawów genów (GSEA) wykazała istotne statystycznie zahamowanie szlaków mitofagii, deacetylacji histonów oraz odpowiedzi na cAMP. Z kolei aktywacji uległy szlaki związane z proliferacją komórkową, podziałem jądra komórkowego oraz rozszczepieniem organelli. Słabymi stronami tych badań są analiza wyłącznie w warunkach spoczynkowych (bez użycia ACTH lub stresora), brak walidacji ekspresji genów na poziomie białka, oraz ograniczenia czasowe, dawki i brak reprezentacji obu płci. Badanie to ma istotne znaczenie dla endokrynologii i biologii mitochondriów. Jest to pierwsze doniesienie wykazujące specyficzną dla poszczególnych stref (sub-organową) dystrybucję MOTS-c w nadnerczach. Przedstawia także nowatorską koncepcję „gotowości metabolicznej",

w której mitochondria są reorganizowane, aby sprawniej reagować na stres, bez wywoływania szkodliwej, przewlekłej hiperkortyzolemii w stanie spoczynku. Wyniki wskazują, że MOTS-c może stanowić przedmiot dalszych badań nad możliwościami terapeutycznego zwiększania rezerwy czynnościowej nadnerczy oraz przeciwdziałania dysfunkcjom mitochondrialnym.

Przeprowadzona przez Doktoranta analiza piśmiennictwa pozwoliła zidentyfikować luki w wiedzy dotyczącej biologii peptydu MOTS-c oraz sformułować trafne hipotezy badawcze, na które odpowiedział w pracach eksperymentalnych. Opisane badania zostały przeprowadzone na modelu zwierzęcym i próbkach pochodzących od pacjentów. Zastosowana, bardzo różnorodna i komplementarna metodyka (qRT-PCR, IHC, ELISA, RNA-seq i analizy bioinformatyczne) została właściwie dobrana do realizacji celów pracy i umożliwiła weryfikację postawionych hipotez. Sposób przeprowadzenia badań i analizę wyników oceniam jako prawidłowy. Uzyskane wyniki Doktorant każdorazowo konfrontuje z doniesieniami literaturowymi innych badaczy. Dostrzega słabości i ograniczenia swoich badań, oraz formułuje innowacyjną koncepcję mechanizmu biologicznego. Jego badania są spójne metodologicznie i doskonale zintegrowane z ogólnym stanem wiedzy. Poza istotną wartością naukową mają znaczenie praktyczne polegające na możliwości translacji do klinicznych zastosowań. Przedstawione do recenzji badania mgr Kacper Kamiński podsumował logicznie sformułowanymi i uzasadnionymi eksperymentalnie pięcioma wnioskami.
Opis integrujący cykl trzech artykułów naukowych stanowiących podstawę ubiegania się o stopień doktora ma strukturę zgodną z wymogami określonymi dla tego typu opracowań w Uniwersytecie Medycznym w Poznaniu. Komentarz integrujący został przygotowany starannie, napisany poprawnym językiem naukowym i z zachowaniem właściwej terminologii. Cały opis został napisany w formie bezosobowej, podkreślającej dystans i obiektywizm, typowej dla tekstów naukowych. Stwierdzone uchybienia mają charakter jednostkowy i redakcyjny. Na s. 17 korę nadnerczy określono jako narząd, podczas gdy stanowi ona anatomiczną i funkcjonalną część nadnercza. Na s. 18 użyto nieprawidłowej formy „zmiany transkryptomiczny", a na s. 19 niepoprawnego sformułowania „organella te". Na s. 22 stwierdzono brak odstępu pomiędzy wyrazami, natomiast na s. 26 łacińska nazwa taksonomiczna powinna zostać zapisana kursywą. Pracę doktorską mgr. Kacpra Kamińskiego oceniam bardzo dobrze, a wskazane uchybienia nie mają wpływu na wartość pracy.

Po zapoznaniu się z rozprawą doktorską pt. „Rola peptydu MOTS-c w regulacji czynności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza", stanowiącą podstawę ubiegania się przez mgr. Kacpra Kamińskiego o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne, stwierdzam, że rozprawa spełnia wymagania określone w art. 187 ust. 1–3 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce. Rozprawa prezentuje ogólną wiedzę teoretyczną Kandydata w dyscyplinie nauki medyczne, potwierdza Jego umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej oraz stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego. W związku z powyższym wnoszę do Kapituły Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu o dopuszczenie rozprawy do publicznej obrony.

Z uwagi na wysoką jakość metodologiczną, oryginalność przedstawionych wyników, ich znaczenie dla rozwoju nauki oraz potencjalne zastosowania diagnostyczne i terapeutyczne, a także bardzo duży dorobek publikacyjny Pana mgr. Kacpra Kamińskiego wnoszę również o wyróżnienie Jego rozprawy doktorskiej.



PODPIS ZAUFANY
MARCIN TOMASZ
SCHMIDT
31.08.2026 15:59:44 GMT+0200
Dokument podpisany elektronicznie
podpisem zaufanym