Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

Zakład Badań Biochemicznych
Ul. Broniewskiego 24, 71-460 Szczecin
Kierownik: prof. dr hab. n. med. i o zdr. inż. Karolina Skonieczna-Żydecka

Szczecin, 20.06.2026

Recenzja rozprawy doktorskiej

mgr. Kacpra Kamińskiego

pt. **„Rola peptydu MOTS-c w regulacji czynności osi podwzgórze–przysadka–nadnercza"**

Rozprawa doktorska mgr. Kacpra Kamińskiego pt. *Rola peptydu MOTS-c w regulacji czynności osi podwzgórze–przysadka–nadnercza* została przygotowana w Zakładzie Histologii i Embriologii Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu pod kierunkiem prof. dr. hab. Marcina Rucińskiego oraz promotora pomocniczego dr n. med. Marty Szyszki .

Przedmiotem rozprawy jest ocena roli peptydu MOTS-c, należącego do peptydów pochodzenia mitochondrialnego, w regulacji funkcji osi podwzgórze–przysadka–nadnercza, ze szczególnym uwzględnieniem czynności kory nadnerczy, steroidogenezy oraz potencjalnego znaczenia MOTS-c w nowotworach nadnerczy. Rozprawa ma charakter cyklu publikacji i obejmuje trzy prace: pracę przeglądową dotyczącą ochronnych i wielonarządowych efektów MOTS-c oraz innych peptydów mitochondrialnych w układzie endokrynnym, pracę dotyczącą ekspresji MOTS-c w guzach nadnerczy oraz pracę eksperymentalną dotyczącą wpływu MOTS-c na metabolizm kory nadnerczy i steroidogenezę.

Już na wstępie należy podkreślić, że rozprawa jest bardzo wartościowa, nowoczesna i znakomicie przygotowana. Zarówno temat, jak i sposób jego opracowania zasługują na bardzo wysoką ocenę. Praca dotyczy aktualnego i dynamicznie rozwijającego się obszaru badań nad komunikacją mitochondrialno-jądrową, metabolizmem komórkowym, endokrynologią molekularną i regulacją steroidogenezy. Szczególnie cenne jest połączenie perspektywy podstawowej, obejmującej biologię MOTS-c i funkcję mitochondriów, z perspektywą kliniczno-translacyjną, dotyczącą nowotworów nadnerczy i potencjalnej wartości biomarkerowej tego peptydu.

Recenzja została przygotowana z uwzględnieniem trzech zasadniczych kryteriów oceny rozprawy doktorskiej: prezentacji ogólnej wiedzy teoretycznej kandydata, wykazania umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej oraz oryginalnego rozwiązania problemu naukowego.

1. Ocena ogólnej wiedzy teoretycznej Doktoranta

Rozprawa jednoznacznie potwierdza bardzo wysoką wiedzę teoretyczną Doktoranta w zakresie biologii mitochondriów, peptydów pochodzenia mitochondrialnego, regulacji metabolizmu komórkowego, endokrynologii molekularnej, steroidogenezy, funkcji osi HPA oraz biologii nowotworów nadnerczy.

Wstęp został przygotowany w sposób przejrzysty, logiczny i dobrze osadzony w aktualnej literaturze. Autor rozpoczyna od omówienia mitochondriów jako organelli regulujących nie tylko metabolizm energetyczny, lecz także sygnalizację wapniową, termogenezę, produkcję reaktywnych form tlenu i apoptozę. Następnie płynnie przechodzi do peptydów pochodzenia mitochondrialnego, w tym humaniny, SHLPs i MOTS-c, wskazując ich znaczenie jako bioaktywnych mediatorów łączących funkcję mitochondriów z regulacją ekspresji genów jądrowych.

Bardzo dobrze przedstawiono MOTS-c jako 16-aminokwasowy peptyd kodowany przez krótką otwartą ramkę odczytu w regionie 12S rRNA genomu mitochondrialnego, zaangażowany w utrzymanie homeostazy metabolicznej. Autor trafnie omawia jego udział w aktywacji AMPK, regulacji metabolizmu glukozy, wrażliwości na insulinę, starzeniu, stresie metabolicznym oraz odpowiedzi komórkowej na zaburzenia mitochondrialne.

Na szczególne uznanie zasługuje sposób, w jaki Autor łączy wiedzę dotyczącą MOTS-c z fizjologią układu endokrynnego. W pracy bardzo dobrze uzasadniono, dlaczego kora nadnerczy stanowi właściwy model do badania działania tego peptydu. Nadnercza są tkanką o wysokim zapotrzebowaniu energetycznym, a mitochondria pełnią zasadniczą rolę w inicjacji steroidogenezy. Autor przekonująco pokazuje, że choć MOTS-c był wcześniej analizowany głównie w kontekście metabolizmu glukozy, insulinooporności, starzenia czy funkcji mięśni, jego potencjalna rola w regulacji czynności kory nadnerczy pozostawała istotną luką poznawczą.

Bardzo dobrze opracowana jest również część dotycząca nowotworów nadnerczy. Autor omawia zarówno guzy kory nadnerczy, w tym gruczolaki i raka kory nadnerczy, jak i guzy

chromochłonne. W sposób przekonujący wskazuje na znaczenie dysfunkcji mitochondriów, stresu oksydacyjnego i przeprogramowania metabolicznego w patogenezie tych nowotworów. Dzięki temu badanie ekspresji MOTS-c w guzach nadnerczy jest dobrze uzasadnione biologicznie i klinicznie.

Jedyną kwestią wymagającą doprecyzowania jest szerokość tytułu rozprawy. Tytuł odnosi się do całej osi podwzgórze–przysadka–nadnercza, podczas gdy zasadniczy ciężar badań własnych spoczywa przede wszystkim na komponencie nadnerczowej: korze nadnerczy, steroidogenezie oraz guzach nadnerczy. Nie jest to istotna wada pracy, ponieważ Autor omawia MOTS-c w szerszym kontekście osi HPA, a część przeglądowa obejmuje wielonarządowe efekty peptydów mitochondrialnych w układzie endokrynnym. Warto jednak zauważyć, że bezpośrednie badania eksperymentalne najpełniej charakteryzują nadnercza jako narząd efektorowy osi HPA, a nie całą oś na każdym jej poziomie.

Stwierdzam, że rozprawa w pełni prezentuje ogólną wiedzę teoretyczną Doktoranta w dyscyplinie nauki medyczne. Wiedza ta jest szeroka, aktualna, dobrze zintegrowana i bardzo sprawnie wykorzystana do sformułowania celów oraz hipotez badawczych.

2. Ocena umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej

Rozprawa bardzo dobrze dokumentuje umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej przez Doktoranta. Przedstawiony cykl publikacji obejmuje zarówno pracę przeglądową, jak i badania eksperymentalne z wykorzystaniem materiału ludzkiego, materiału zwierzęcego oraz nowoczesnych metod molekularnych i bioinformatycznych.

Zakres zastosowanych metod jest szeroki i bardzo dobrze dobrany do postawionych celów. W pracy wykorzystano m.in. RT-qPCR, ELISA, immunohistochemię, mikromacierze tkankowe, analizę densytometryczną, analizę ROC, analizę korelacyjną, RNA-seq oraz GSEA. Szczególnie wysoko oceniam integrację kilku poziomów analizy: transkryptu, białka, lokalizacji tkankowej, parametrów klinicznych, profilu hormonalnego oraz całościowej odpowiedzi transkryptomicznej.

Bardzo cennym elementem rozprawy jest praca dotycząca ekspresji MOTS-c w guzach nadnerczy. Autor analizuje ekspresję MOTS-c na poziomie mRNA, stężenie białka w surowicy oraz lokalizację tkankową w materiale obejmującym różne typy guzów nadnerczy. Takie podejście pozwala nie tylko opisać różnice między tkanką prawidłową a nowotworową, lecz także uchwycić rozbieżność między lokalną ekspresją tkankową a stężeniem krążącego białka.

Jest to bardzo interesujący wynik, który świadczy o dojrzałym, wielowymiarowym podejściu do badanego problemu.

Należy jedynie zaznaczyć, że praca dotycząca guzów nadnerczy ma charakter wstępny, co wynika już z jej tytułu: *Expression Patterns of MOTS-c in Adrenal Tumors: Results from a Preliminary Study*. Nie obniża to wartości naukowej uzyskanych wyników, zwłaszcza biorąc pod uwagę trudność badań nad rzadkimi guzami nadnerczy. Wskazuje natomiast, że potencjał biomarkerowy MOTS-c powinien być w przyszłości walidowany w większych, niezależnych kohortach pacjentów.

Szczególnie wartościowa jest trzecia praca eksperymentalna, w której zastosowano model in vivo z ciągłym podawaniem MOTS-c szczurom Wistar za pomocą pomp mikroosmotycznych. Wykorzystanie RNA-seq, RT-qPCR, immunohistochemii i oznaczeń hormonalnych pozwoliło na kompleksową ocenę wpływu MOTS-c na korę nadnerczy. Bardzo dobrze zaprojektowana jest sama logika eksperymentu: Autor nie ogranicza się do pytania, czy MOTS-c zwiększa steroidogenezę, lecz pokazuje bardziej subtelny mechanizm — przygotowanie metaboliczne kory nadnerczy do odpowiedzi steroidogennej bez bezpośredniej aktywacji klasycznych genów steroidogenezy i bez wzrostu stężeń hormonów w warunkach podstawowych.

Na wysoką ocenę zasługuje umiejętność interpretacji wyników negatywnych lub nieoczywistych. Brak bezpośredniego wpływu MOTS-c na klasyczne geny steroidogenezy oraz stężenia aldosteronu i kortykosteronu nie został potraktowany jako niepowodzenie, lecz jako punkt wyjścia do bardziej zaawansowanej interpretacji biologicznej. Autor proponuje model, w którym MOTS-c działa jako regulator metabolicznej „gotowości steroidogennej", modulując procesy lipidowe, sygnalizację wapniową, funkcję mitochondriów i adaptację do stresu. Jest to interpretacja dojrzała i dobrze wsparta uzyskanymi danymi.

W tym kontekście warto jednak wskazać, że koncepcja „gotowości steroidogennej" ma obecnie charakter bardzo dobrze uzasadnionej interpretacji mechanistycznej, ale wymagałaby w przyszłości bezpośredniego potwierdzenia funkcjonalnego. Naturalnym kolejnym krokiem byłby eksperyment, w którym po wcześniejszej ekspozycji na MOTS-c zastosowano by następczą stymulację ACTH, aby sprawdzić, czy kora nadnerczy rzeczywiście odpowiada szybciej lub silniej na bodziec steroidogenny. Podobnie 24-godzinny model ekspozycji jest bardzo dobrze dobrany do oceny wczesnej odpowiedzi transkrypcyjnej, ale nie pozwala jeszcze ocenić skutków przewlekłego działania MOTS-c.

Warto również podkreślić aktywność naukową Doktoranta. W rozprawie wykazano 12 publikacji naukowych, w tym 11 z Impact Factor, sumaryczny IF 33,1 oraz łączną punktację MNiSW 1040 pkt. Autor uczestniczył również w projekcie NCN SONATA BIS 10 i prezentował wyniki badań na konferencjach naukowych. Dorobek ten jednoznacznie wskazuje na dużą aktywność naukową, bardzo dobre przygotowanie warsztatowe oraz potencjał do dalszego samodzielnego rozwoju naukowego.

Ze względu na wieloautorski charakter publikacji oraz współpierwsze autorstwo w części prac warto podczas obrony doprecyzować indywidualny wkład Doktoranta w poszczególne etapy badań, zwłaszcza w projektowanie analiz, część bioinformatyczną, analizę statystyczną, interpretację wyników i przygotowanie publikacji. Jest to standardowa kwestia w ocenie rozpraw opartych na cyklu publikacji i nie stanowi zastrzeżenia wobec wartości pracy.

Stwierdzam, że rozprawa w pełni wykazuje umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej przez Doktoranta. Uwagi powyższe mają charakter wyłącznie doprecyzowujący i wskazują raczej na naturalne kierunki dalszych badań niż na słabości pracy.

3. Ocena oryginalności rozwiązania problemu naukowego

Rozprawa stanowi oryginalne rozwiązanie ważnego i aktualnego problemu naukowego, jakim jest określenie roli MOTS-c w regulacji funkcji osi HPA, czynności kory nadnerczy oraz biologii nowotworów nadnerczy.

Oryginalność pracy polega przede wszystkim na przeniesieniu badań nad MOTS-c z dobrze już opisanego obszaru metabolizmu glukozy, insulinooporności, starzenia i mięśni szkieletowych na mniej poznany obszar endokrynologii nadnerczy. Autor wykazał, że MOTS-c może mieć znaczenie nie tylko jako ogólnoustrojowy regulator metabolizmu, ale także jako czynnik związany z funkcją tkanek steroidogennych i z transformacją nowotworową nadnerczy.

W pracy dotyczącej guzów nadnerczy wykazano zaburzenia ekspresji MOTS-c w spektrum nowotworów nadnerczy. Szczególnie interesujące jest obniżenie ekspresji tkankowej MOTS-c w guzach oraz zależności między jego poziomem a wybranymi parametrami klinicznymi, metabolicznymi i hormonalnymi. Wartościowa jest również obserwacja, że ekspresja tkankowa MOTS-c może różnicować tkankę prawidłową i nowotworową, zwłaszcza w odniesieniu do raka kory nadnerczy. Wyniki te otwierają perspektywę dalszych badań nad MOTS-c jako markerem zaburzeń mitochondrialnych towarzyszących transformacji nowotworowej.

Jednym z najciekawszych elementów pracy jest wykazanie rozbieżności między obniżoną ekspresją tkankową MOTS-c w guzach a stężeniem krążącego peptydu w surowicy. Autor interpretuje to jako potencjalny efekt mechanizmów kompensacyjnych, zmian w sekrecji, dystrybucji tkankowej, degradacji lub regulacji potranslacyjnej. Jest to bardzo interesujący wynik, ale jednocześnie zagadnienie wymagające dalszych badań mechanistycznych. Wartość rozprawy polega m.in. na tym, że nie upraszcza ona tego zjawiska, lecz pokazuje jego złożoność i otwiera nowy kierunek badawczy.

Najbardziej oryginalnym i koncepcyjnie dojrzałym elementem rozprawy jest model działania MOTS-c w korze nadnerczy. Autor wykazał, że 24-godzinne podanie MOTS-c nie prowadzi do bezpośredniej aktywacji klasycznych szlaków steroidogenezy ani do wzrostu stężeń aldosteronu i kortykosteronu. Jednocześnie indukuje swoistą odpowiedź transkryptomiczną obejmującą geny związane z metabolizmem lipidów, sygnalizacją wapniową, funkcją mitochondriów i adaptacją do stresu. Taki profil zmian pozwolił Autorowi zaproponować bardzo interesującą koncepcję MOTS-c jako regulatora metabolicznej „gotowości steroidogennej". Jest to oryginalne ujęcie, które istotnie poszerza rozumienie funkcji tego peptydu.

Rozprawa wnosi istotny wkład w rozwój wiedzy na temat mitochondrialnej regulacji funkcji endokrynnych. Pokazuje, że peptydy pochodzenia mitochondrialnego mogą pełnić rolę mediatorów integrujących metabolizm komórkowy z odpowiedzią hormonalną. Taki kierunek badań ma duże znaczenie zarówno poznawcze, jak i potencjalnie translacyjne.

Stwierdzam, że rozprawa stanowi oryginalne, wartościowe i bardzo dobrze udokumentowane rozwiązanie problemu naukowego.

Uwagi szczegółowe

Pracę oceniam bardzo wysoko. Nie zgłaszam uwag krytycznych, które obniżałyby jej wartość naukową. Poniższe kwestie mają charakter doprecyzowujący i wskazują przede wszystkim na dalsze możliwe kierunki badań:

1. Tytuł rozprawy odnosi się do całej osi podwzgórze–przysadka–nadnercza, podczas gdy zasadnicza część badań własnych koncentruje się przede wszystkim na komponencie nadnerczowej, steroidogenezie oraz guzach nadnerczy.

2. Część dotycząca guzów nadnerczy ma charakter wstępny i wymagałaby w przyszłości walidacji w większych, niezależnych kohortach pacjentów.
3. Rozbieżność między obniżoną ekspresją tkankową MOTS-c w guzach a zmianami stężenia krążącego peptydu w surowicy jest bardzo interesująca, ale wymaga dalszego wyjaśnienia mechanistycznego.
4. Koncepcja metabolicznej „gotowości steroidogennej" po podaniu MOTS-c jest oryginalna i dobrze uzasadniona, ale w przyszłości warto byłoby potwierdzić ją funkcjonalnie, np. w modelu z następczą stymulacją ACTH.
5. Model 24-godzinnej ekspozycji na MOTS-c dobrze charakteryzuje wczesną odpowiedź transkrypcyjną, ale nie odpowiada jeszcze na pytanie o skutki przewlekłego działania tego peptydu.
6. Ze względu na wieloautorski charakter publikacji warto podczas obrony doprecyzować indywidualny wkład Doktoranta w poszczególne etapy badań.

Jednocześnie na szczególne podkreślenie zasługują:

1. bardzo aktualny i oryginalny temat badawczy;
2. znakomite powiązanie biologii mitochondriów z endokrynologią nadnerczy;
3. dobrze uzasadniona luka poznawcza dotycząca roli MOTS-c w osi HPA;
4. logiczna struktura rozprawy i bardzo dobra narracja naukowa;
5. zastosowanie komplementarnych metod molekularnych, histologicznych, bioinformatycznych i klinicznych;
6. analiza ekspresji MOTS-c na poziomie transkryptu, białka, lokalizacji tkankowej i parametrów klinicznych;
7. bardzo interesujące ujęcie MOTS-c jako regulatora metabolicznej „gotowości steroidogennej";
8. wysoka jakość publikacji stanowiących podstawę rozprawy;
9. bardzo dobry dorobek naukowy Doktoranta.

Pytania do Doktoranta

1. Jakie badanie walidacyjne byłoby konieczne, aby potwierdzić potencjał MOTS-c jako biomarkera w guzach nadnerczy?
2. Które z genów zmienionych po podaniu MOTS-c uważa Pan za najbardziej obiecujące cele dalszych badań funkcjonalnych?
3. Czy dłuższa ekspozycja na MOTS-c mogłaby ujawnić wpływ na klasyczne geny steroidogenezy lub stężenia hormonów krążących?

Konkluzja końcowa

Po analizie rozprawy doktorskiej mgr. Kacpra Kamińskiego stwierdzam, że:

1. rozprawa w pełni prezentuje ogólną wiedzę teoretyczną Doktoranta w zakresie biologii mitochondriów, peptydów pochodzenia mitochondrialnego, endokrynologii molekularnej, steroidogenezy, funkcji osi HPA oraz biologii nowotworów nadnerczy;
2. rozprawa jednoznacznie wykazuje umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej, obejmującą planowanie badań, wykorzystanie różnorodnych metod molekularnych i bioinformatycznych, analizę danych klinicznych oraz dojrzałą interpretację wyników;
3. rozprawa stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, polegające na określeniu roli MOTS-c w regulacji funkcji kory nadnerczy, metabolicznej „gotowości steroidogennej" oraz zaburzeń mitochondrialno-endokrynnych w nowotworach nadnerczy.

Rozprawa jest bardzo wartościowa, nowoczesna, spójna i przygotowana na wysokim poziomie. Zarówno zakres przeprowadzonych badań, jak i sposób ich prezentacji zasługują na jednoznacznie bardzo wysoką ocenę. Drobne kwestie wskazane w recenzji mają charakter doprecyzowujący i rozwojowy; nie podważają one zasadniczej wartości naukowej pracy, lecz wskazują potencjalne kierunki dalszych badań.

W związku z powyższym oceniam rozprawę doktorską mgr. Kacpra Kamińskiego jednoznacznie pozytywnie i stwierdzam, że spełnia ona z naddatkiem wymagania stawiane

rozprawom doktorskim. Wnoszę o dopuszczenie mgr. Kacpra Kamińskiego do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora.