INSTYTUT BIOLOGII
UNIWERSYTETU SZCZECIŃSKIEGO

Szczecin, 12.07.2026 r.

Dr hab. Beata Hukowska-Szematowicz, prof. US
Zespół Biologii Infekcyjnej i Molekularnej oraz Immunologii
Instytut Biologii
Uniwersytet Szczeciński

Recenzja rozprawy doktorskiej

przedłożonej kapitule Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu w postępowaniu w sprawie nadania stopnia naukowego doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne

Pana mgr Kacpra Kamińskiego

zatytułowanej

„Rola peptydu MOTS-c w regulacji czynności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza"

Rozprawa doktorska wykonana w Zakładzie Histologii i Embriologii Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu pod kierunkiem Pana prof. dr. hab. Marcina Rucińskiego oraz promotora pomocniczego Pani dr n. med. Marty Szyszki. Recenzja została sporządzona zgodnie z uchwałą nr 68/2026 z dnia 27.04.2026 r. Kapituły Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu o powołaniu mnie na recenzenta rozprawy doktorskiej Pana mgr Kacpra Kamińskiego pt. „Rola peptydu MOTS-c w regulacji czynności osi podwzgórze–przysadka–nadnercza". Pan mgr jest Doktorantem Szkoły Doktorskiej UM w Poznaniu i ubiega się o stopień doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska Pana mgr Kacpra Kamińskiego „Rola peptydu MOTS-c w regulacji czynności osi podwzgórze–przysadka–nadnercza" została złożona w formie zbioru opublikowanych i powiązanych tematycznie artykułów naukowych. Zaopatrzona została także w streszczenie w języku polskim i angielskim oraz dodatkowe materiały stanowiące wstęp teoretyczny, założenia rozprawy doktorskiej, omówienie założeń rozprawy doktorskiej w pracach wchodzących w skład cyklu publikacji, kopie artykułów

naukowych, oświadczenia współautorów, wykaz aktywności naukowej Doktoranta, orzeczenie Przewodniczącego LKE ds. Doświadczeń na Zwierzętach w Poznaniu oraz orzeczenie Przewodniczącego Komisji Bioetycznej.

Po zapoznaniu się z materiałami stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa spełnia wymogi formalne dla rozpraw doktorskich określone w art.187 ust. 3 i 4 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawa o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2024 r., poz.1571).

Rozprawa doktorska Pana mgr Kacpra Kamińskiego poświęcona jest badaniom nad rolą mitochondrialnego peptydu MOTS-c w regulacji czynności osi podwzgórze–przysadka–nadnercza (HPA). Zakres przeprowadzonych badań obejmował analizę ekspresji MOTS-c w guzach nadnerczy (raku kory nadnerczy, gruczolaku kory nadnerczy oraz guzie chromochłonnym) i w surowicy pacjentów, ocenę zależności pomiędzy ekspresją genu i białka MOTS-c a danymi kliniczno-patologicznymi oraz profilem hormonalnym pacjentów. Obejmował także charakterystykę zmian transkryptomicznych indukowanych przez MOTS-c w korze nadnerczy szczurów stada niekrewniaczego Wistar, ze szczególnym uwzględnieniem procesów metabolicznych i steroidogenezy. Podstawową przesłanką do podjęcia tej tematyki badawczej był ograniczony stan wiedzy dotyczący roli mitochondrialnego peptydu MOTS-c w regulacji czynności narządów endokrynnych, a przede wszystkim brak badań oceniających jego znaczenie w patofizjologii nowotworów nadnerczy. Dotychczasowe doniesienia koncentrowały się głównie na udziale MOTS-c w regulacji metabolizmu komórkowego, homeostazie energetycznej oraz odpowiedzi na stres metaboliczny i oksydacyjny, pozostawiając niewyjaśnioną kwestię jego wpływu na steroidogenezę oraz funkcjonowanie nadnerczy. Istotnym uzasadnieniem podjęcia badań było również mitochondrialne pochodzenie MOTS-c oraz fakt, że nadnercza należą do narządów o wysokiej zawartości mitochondriów, odgrywających kluczową rolę w inicjacji i przebiegu biosyntezy hormonów steroidowych. Bardzo ważnym aspektem było określenie znaczenia MOTS-c w nowotworach nadnerczy, w których dochodzi do zaburzeń syntezy i wydzielania hormonów steroidowych.

W powyższym kontekście tematyka rozprawy ma wysoką wartość naukową i doskonale wpisuje się we współczesny nurt badań nad molekularnymi mechanizmami regulacji funkcji osi podwzgórze–przysadka–nadnercza (HPA) oraz rolą peptydów pochodzenia mitochondrialnego, ze szczególnym uwzględnieniem MOTS-c, w fizjologii i patofizjologii nadnerczy. Podjęte zagadnienia mają nowatorski charakter, odpowiadają aktualnym kierunkom badań biomedycznych i mogą przyczynić się do lepszego poznania biologicznej roli MOTS-c oraz mechanizmów leżących u podstaw nowotworów nadnerczy.

Na cykl publikacji stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej Pana mgr Kacpra Kamińskiego składają się trzy artykuły: jeden przeglądowy i dwa oryginalne. **Publikacja 1** Kamiński, K., Szyszka, M., Blatkiewicz, M. & 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., & Rucinski, 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., Kaminski, K., Sobalska-Kwapis, M., Szyszka, M., Olechnowicz, A., Jopek, K., & Ruciński, M. (2026). MOTS-c primes adrenal cortex metabolism without directly driving steroidogenesis. Folia Histochemica et Cytobiologica, 64(1), 26–38. W dwóch pierwszych publikacjach Doktorant jest pierwszym autorem, w trzeciej publikacji drugim; a dodatkowo w pierwszej samodzielnym autorem korespondencyjnym. Oświadczenia współautorów i oświadczenia Doktoranta wskazują na współtworzenie koncepcji pracy doświadczalnej, współprojektowanie przebiegu badań i wykorzystanych metod, udział w analizie literatury, udział w zbieraniu, analizie i interpretacji danych oraz wyników, a także w krytycznej analizie treści manuskryptu.

Wyniki badań przedstawione w publikacjach stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej umożliwiły Doktorantowi realizację założonych celów badawczych oraz potwierdzenie hipotezy badawczej. Badania przeprowadzone w ramach niniejszej rozprawy doktorskiej miały na celu kompleksową charakterystykę ekspresji mitochondrialnego peptydu MOTS-c na poziomie transkryptu i białka w spektrum ludzkich nowotworów nadnerczy oraz ocenę jej związku z profilem hormonalnym pacjentów. Przeanalizowano także zmiany transkryptomiczne (ze szczególnym uwzględnieniem szlaków biologicznych i genów zaangażowanych w proces steroidogenezy) w korze nadnerczy zdrowych szczurów stada niekrewniaczego Wistar po podaniu za pomocą pomp osmotycznych peptydu MOTS-c. W celu weryfikacji postawionej hipotezy zrealizowano pięć zadań badawczych: (1) ocena ekspresji MOTS-c w guzach nadnerczy (raku kory nadnerczy, gruczolaku kory nadnerczy, guzie chromochłonny nadnerczy) na poziomie transkryptu oraz białka w surowicy krwi pacjentów; (2) charakterystyka różnic w ekspresji peptydu MOTS-c w poszczególnych wariantach nowotworów nadnerczy oraz ocena jego potencjału jako biomarkera diagnostycznego; (3) analiza zmian transkryptomicznych w nadnerczach szczurów Wistar po podaniu peptydu MOTS-c w porównaniu z grupą kontrolną; (4) określenie różnic w ekspresji MOTS-c na poziomie transkryptu i białka między poszczególnymi strefami kory nadnerczy szczurów; (5)

ocena wpływu MOTS-c na steroidogenezę, obejmującą analizę ekspresji kluczowych genów zaangażowanych w ten proces oraz zmiany stężeń głównych hormonów steroidowych w surowicy krwi szczurów stada niekrewniaczego Wistar.

Cykl artykułów naukowych będący podstawą rozprawy doktorskiej Pana mgr Kacpra Kamińskiego rozpoczyna publikacja przeglądowa **"Protective and multi-organ effects of MOTS-c and other mitochondrial-derived peptides in the endocrine system"**, w której dokonano systematycznego podsumowania aktualnego stanu wiedzy dotyczącego roli MOTS-c oraz innych MDPs w poszczególnych narządach układu endokrynnego (trzustce, tarczycy, narządach rozrodczych (jajnikach, jądrach), podwzgórzu i przysadce mózgowej, nadnerczach). Omówiono również rolę innych peptydów pochodzenia mitochondrialnego, zwłaszcza humaniny, podkreślając ich udział w regulacji procesów proliferacji, apoptozy oraz odpowiedzi komórek na stres. Publikacja stanowi bardzo dobre teoretyczne wprowadzenie do badań. Na podkreślenie zasługuje krytyczna analiza wyników badań eksperymentalnych z wykorzystaniem modeli zwierzęcych (myszy, szczurów), która pozwoliła Doktorantowi przedstawić aktualny stan wiedzy dotyczący wielonarządowego działania peptydu MOTS-c. Przegląd ten wykazał jego udział w regulacji procesów komórkowych, metabolicznych, funkcji rozrodczych oraz osi podwzgórze–przysadka–nadnercza (HPA), a jednocześnie uwypuklił istniejące luki poznawcze dotyczące wpływu MOTS-c na czynność nadnerczy. Szczególną uwagę poświęcono potencjalnej roli MOTS-c w regulacji steroidogenezy, wynikającej z jego wpływu na funkcjonowanie mitochondriów – organelli odgrywających kluczową rolę w biosyntezie hormonów steroidowych. Pomimo licznych doniesień potwierdzających protekcyjne działanie MOTS-c w zaburzeniach metabolicznych, jego udział w regulacji funkcji osi HPA pozostaje niewystarczająco poznany. Podkreślono, że nadnercza, jako narząd o wyjątkowo dużej liczbie mitochondriów, stanowią szczególnie interesujący obiekt badań nad biologiczną rolą MOTS-c, zwłaszcza w kontekście biosyntezy hormonów steroidowych. Autor trafnie zidentyfikował istniejący problem badawczy do rozwiązania, wskazując na potrzebę dalszych badań nad znaczeniem sygnalizacji mitochondrialnej w regulacji procesów endokrynnych oraz potencjalną rolą MOTS-c w patofizjologii chorób nadnerczy. Publikacja stanowi wartościowe opracowanie przeglądowe, które nie tylko systematyzuje aktualny stan wiedzy, ale również dostarcza naukowe uzasadnienie podjęcia badań eksperymentalnych przedstawionych w kolejnych publikacjach rozprawy doktorskiej. W tej części rozprawy zabrakło mi odrębnego rozdziału poświęconego potencjalnej roli peptydu MOTS-c w patofizjologii nowotworów nadnerczy. Jednakże Doktorant miał świadomość tej luki i uzupełnił ją w autoreferacie streszczającym, zamieszczając w nim rozdział pt. „Potencjalna rola

MOTS-c w nowotworach nadnerczy". Przedstawił w nim aktualny stan wiedzy dotyczący molekularnych mechanizmów rozwoju nowotworów nadnerczy, ze szczególnym uwzględnieniem znaczenia dysfunkcji mitochondriów, stresu oksydacyjnego oraz przeprogramowania metabolizmu komórek nowotworowych. Trafnie wskazał, że ze względu na kluczową rolę mitochondriów w biosyntezie hormonów steroidowych oraz udokumentowany wpływ MOTS-c na utrzymanie homeostazy komórkowej, peptyd ten może odgrywać istotną rolę w patogenezie guzów nadnerczy. Jednocześnie zwrócił uwagę na dualizm działania MOTS-c, który z jednej strony może wykazywać właściwości cytoprotekcyjne poprzez ograniczanie stresu oksydacyjnego i stabilizację metabolizmu komórkowego, z drugiej zaś – w określonych warunkach – może sprzyjać adaptacji komórek nowotworowych do niekorzystnego mikrośrodowiska guza. Podkreślił także, że zrozumienie mechanizmów regulujących ekspresję i funkcję MOTS-c w komórkach nowotworowych nadnerczy może przyczynić się do pogłębienia wiedzy na temat molekularnych podstaw nowotworzenia oraz do identyfikacji nowych celów terapeutycznych opartych na modulacji funkcji mitochondrialnej. Rozważania te stanowią bardzo interesujące rozwinięcie części przeglądowej rozprawy i świadczą o dojrzałości naukowej Doktoranta, jego krytycznym podejściu do analizowanej problematyki oraz umiejętności identyfikowania nowych kierunków badań. W mojej ocenie uwzględnienie tych zagadnień w publikacji przeglądowej dodatkowo podniosłoby jej wartość merytoryczną. Artykuł ten w połączeniu z informacjami przedstawionymi w autoreferacie, jednoznacznie potwierdza, że Kandydat posiada rozległą i ugruntowaną wiedzę teoretyczną w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne. Zakres i sposób przedstawienia zagadnień świadczą o dobrym przygotowaniu merytorycznym, umiejętności krytycznej analizy literatury oraz świadomym poruszaniu się w prezentowanej problematyce badawczej.

Pierwszy z artykułów oryginalnych wchodzących w skład cyklu publikacji, zatytułowany **„Expression Patterns of MOTS-c in Adrenal Tumors: Results from a Preliminary Study"**, prezentuje pionierskie wyniki badań dotyczące ekspresji mitochondrialnego peptydu MOTS-c w guzach nadnerczy u pacjentów. Badania przeprowadzono na materiale tkankowym pochodzącym od pacjentów z rakiem kory nadnerczy, gruczolakiem kory nadnerczy oraz guzem chromochłonnym. Na szczególne podkreślenie w pracy zasługuje kompleksowe podejście metodologiczne, obejmujące analizę ekspresji MOTS-c na poziomie mRNA i białka wykorzystujące metody biologii molekularnej (qPCR), immunologiczne (ELISA), analizę densytometryczną preparatu mikromacierzy tkankowej (TMA) oraz ocenę zależności z parametrami klinicznymi i hormonalnymi. Świadczy

to o wysokiej jakości warsztatu badawczego. Takie podejście umożliwiło wieloaspektową ocenę ekspresji MOTS-c oraz zwiększyło wiarygodność i wartość poznawczą uzyskanych wyników. Niniejsze badanie po raz pierwszy udokumentowało istotne zaburzenia ekspresji MOTS-c w guzach nadnerczy oraz wskazało na potencjalne znaczenie peptydów pochodzenia mitochondrialnego w biologii tych nowotworów i ich progresji. Wykazano obniżenie poziomu transkryptu we wszystkich analizowanych typach guzów, co sugeruje istotne upośledzenie lokalnej homeostazy mitochondrialnej, nasilające się wraz z progresją raka kory nadnerczy. Zmiany tkankowej ekspresji MOTS-c umożliwiły rozróżnienie tkanki prawidłowej od nowotworowej, przy czym najwyższą wartość diagnostyczną obserwowano w odniesieniu do raka kory nadnerczy, co sugeruje potencjalną przydatność MOTS-c jako biomarkera zaburzeń mitochondrialnych towarzyszących transformacji nowotworowej. W celu oceny, czy zmiany ekspresji genu MOTS-c w tkankach nowotworowych znajdują odzwierciedlenie w poziomie białka, oznaczono stężenie białka MOTS-c w surowicy pacjentów. Wykazano istotnie podwyższone stężenie tego peptydu u pacjentów z gruczolakiem kory nadnerczy oraz guzem chromochłonnym w porównaniu z osobami zdrowymi. W grupie z rakiem kory nadnerczy nie wykazano istotnych różnic, pomimo obserwowanej tendencji wzrostowej. Uzyskane wyniki wskazują na brak zgodności pomiędzy lokalną ekspresją genu *MOTS-c* w tkance guza a poziomem krążącego białka, co było szczególnie widoczne w łagodnych oraz neuroendokrynnych nowotworach nadnerczy. Zarejestrowany wzrost stężenia krążącego MOTS-c w gruczolaku kory nadnerczy i guzie chromochłonnym, przy braku istotnego zwiększenia w raku kory nadnerczy, może wskazywać na uruchomienie ogólnoustrojowych mechanizmów kompensacyjnych, potencjalnie niezależnych od nadnercza jako głównego źródła tego peptydu. Bardzo istotnym walorem pracy jest umiejętność krytycznej interpretacji wyników. Doktorant prawidłowo wskazał, że rozbieżność pomiędzy ekspresją tkankową MOTS-c, a surowiczą (zależne od typu nowotworu, podwyższenie stężenia białka w surowicy krwi) może odzwierciedlać zmiany potranslacyjne, zaburzenia transportu mitochondrialnego lub nasiloną degradację peptydu w komórkach nowotworowych. Zaobserwowane zależności pomiędzy poziomem MOTS-c, a parametrami metabolicznymi i hormonalnymi sugerują jego udział w regulacji gospodarki lipidowej, metabolizmu glukozy oraz osi hormonalnych w przebiegu nowotworów nadnerczy. Jednocześnie korelacje te wskazują, że w zaawansowanych stadiach choroby mechanizmy protekcyjne związane z aktywnością MOTS-c mogą okazać się niewystarczające.

Drugi z artykułów oryginalnych, zatytułowany „**MOTS-c primes adrenal cortex metabolism without directly driving steroidogenesis**", stanowi kontynuację badań nad biologicznym znaczeniem peptydu MOTS-c w funkcjonowaniu nadnerczy. Badania zostały ukierunkowane na wyjaśnienie mechanizmów, poprzez które MOTS-c wpływa na regulację metabolizmu kory nadnerczy, przy jednoczesnej ocenie jego wpływu na proces steroidogenezy. W badaniach wykorzystano doświadczalny model zwierzęcy oparty na dorosłych samcach szczurów stada niekrewniaczego Wistar, którym podawano MOTS-c w sposób ciągły za pomocą podskórnych mikroosmotycznych pomp infuzyjnych. Grupa kontrolna w ten sam sposób otrzymała roztwór soli fizjologicznej. Zastosowanie takiego modelu umożliwiło ocenę wpływu egzogennego peptydu MOTS-c na funkcję kory nadnerczy w warunkach fizjologicznych oraz kompleksową analizę zmian z wykorzystaniem różnych metod. Niewątpliwie istotnym walorem pracy jest kompleksowo zaplanowane podejście badawcze obejmujące metody biologii molekularnej, immunologiczne oraz analizy transkryptomiczne. Doktorant wykorzystał analizę ekspresji genów metodą RT-qPCR, ocenę lokalizacji białka MOTS-c metodą immunohistochemiczną, oznaczenie stężeń hormonów steroidowych w surowicy metodą immunologiczną (ELISA) oraz wysokoprzepustową analizę transkryptomu metodą sekwencjonowania RNA (RNA-seq). Analiza danych transkryptomicznych została uzupełniona o zaawansowane analizy bioinformatyczne, w tym analizę wzbogacenia zestawu genów (GSEA), umożliwiającą identyfikację skoordynowanych zmian w obrębie szlaków biologicznych oraz procesów komórkowych. Zastosowane podejście umożliwiło ocenę zmian na poziomie molekularnym, tkankowym oraz ogólnoustrojowym, co zwiększyło wiarygodność uzyskanych obserwacji. Wykazano, że podanie MOTS-c indukowało swoistą, umiarkowaną odpowiedź transkryptomiczną w korze nadnerczy szczurów Wistar, obejmującą geny związane z metabolizmem lipidów, sygnalizacją wapniową, funkcją i dynamiką mitochondriów oraz adaptacją do stresu, bez bezpośredniej aktywacji klasycznych szlaków steroidogenezy. Analiza GSEA wskazała na przeprogramowanie procesów metabolicznych sprzyjających utrzymaniu homeostazy energetycznej komórek. Wykazano strefową ekspresję MOTS-c w obrębie kory nadnerczy, z preferencyjną lokalizacją w strefach pasmowatej i siatkowatej, co potwierdza jego związek z tkankami o wysokim zapotrzebowaniu energetycznym. Wykazano, że MOTS-c nie stanowi bezpośredniego regulatora syntezy hormonów steroidowych, lecz działa jako czynnik modulujący, który poprzez wpływ na metabolizm lipidów, homeostazę energetyczną oraz sygnalizację wapniową przygotowuje komórki kory nadnerczy do efektywnej odpowiedzi na przyszłą stymulację hormonalną. Obserwacje te wpisują się w coraz lepiej poznany, ogólnoustrojowy charakter MOTS-c, potwierdzając jego znaczenie jako elementu

integrującego sygnały mitochondrialne z funkcją narządów dokrewnych oraz adaptacją organizmu do zmiennych warunków metabolicznych i stresowych.

Należy wskazać, że Doktorant wykazał się bardzo dobrym warsztatem badawczym. O trafności przyjętej koncepcji badawczej świadczy właściwy dobór nowoczesnych metod badawczych, dostosowanych do realizacji postawionych celów oraz weryfikacji hipotez. Zastosowano kompleksowe podejście metodologiczne, obejmujące analizę ekspresji MOTS-c zarówno na poziomie mRNA, jak i białka z wykorzystaniem metod biologii molekularnej (RT-qPCR), immunologicznych i immunochemicznych (ELISA, immunohistochemia), analizę densytometryczną preparatów mikromacierzy tkankowych (TMA), wysokoprzepustowe analizy transkryptomu metodą sekwencjonowania RNA (RNA-seq), a także zaawansowane analizy bioinformatyczne (GSEA). Tak szerokie i wzajemnie uzupełniające się podejście badawcze świadczy o wysokiej jakości warsztatu naukowego Doktoranta, umiejętności integrowania wyników uzyskanych różnymi metodami oraz właściwej interpretacji danych. Nie mam zatem wątpliwości, że spełniony został wymóg stawiany kandydatom do stopnia doktora - wykazanie się umiejętnością samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

Stwierdzam również, że rozprawa doktorska Pana mgr Kacpra Kamińskiego stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, polegające na scharakteryzowaniu roli mitochondrialnego peptydu MOTS-c w guzach nadnerczy oraz jego udziału w regulacji procesów metabolicznych kory nadnerczy. Podjęta tematyka ma wyraźnie nowatorski charakter i odpowiada na istotną lukę poznawczą wynikającą z braku kompleksowych badań dotyczących udziału MOTS-c w procesie steroidogenezy oraz biologii nowotworów nadnerczy. Na podkreślenie zasługuje zaproponowana przez Doktoranta koncepcja „gotowości steroidogennej", stanowiąca oryginalne ujęcie mechanizmu działania MOTS-c i rozszerzająca dotychczasowy model jego funkcji biologicznych. Otrzymane wyniki wnoszą istotny wkład w rozwój nauk medycznych oraz wyznaczają nowe kierunki badań nad znaczeniem peptydów pochodzenia mitochondrialnego w regulacji procesów metabolicznych i endokrynnych, a także w patofizjologii nowotworów nadnerczy.

Jednocześnie należy podkreślić, że uzyskane wyniki mają wysoką wartość naukową i istotny potencjał aplikacyjny. Stanowią cenny wkład w poszerzenie wiedzy na temat biologicznej roli peptydu MOTS-c oraz jego udziału w regulacji funkcji nadnerczy. Wyniki badań wskazują również na potencjalną przydatność MOTS-c jako biomarkera zaburzeń mitochondrialnych towarzyszących transformacji nowotworowej oraz na potencjał MOTS-c jako kandydat na cel przyszłych strategii terapeutycznych, co jednak wymaga potwierdzenia w dalszych badaniach przedklinicznych i klinicznych. W konsekwencji przedstawione wyniki

wykazują znaczący potencjał translacyjny i mogą w przyszłości przyczynić się do rozwoju diagnostyki molekularnej oraz medycyny precyzyjnej w zakresie chorób nadnerczy, w tym nowotworów tego narządu.

Rozprawę oceniam wysoko i nie zgłaszam do niej uwag o charakterze merytorycznym. Jednocześnie lektura pracy skłoniła mnie do sformułowania kilku pytań o charakterze dyskusyjnym, których omówienie podczas publicznej obrony, w mojej ocenie, pozwoli na jeszcze pełniejsze przedstawienie osiągnięć badawczych Doktoranta.

1. W pracy wskazuje Pan szlak AMPK jako główny mediator działania MOTS-c. Zatem czy uważa Pan, że aktywacja AMPK jest wystarczająca do wyjaśnienia wielonarządowych efektów biologicznych tego peptydu, czy też należy uwzględnić udział innych szlaków sygnałowych?

2. W badaniach wykazał Pan obniżoną ekspresję MOTS-c w tkance guza przy jednoczesnym podwyższonym stężeniu białka w surowicy u pacjentów z gruczolakiem kory nadnerczy oraz guzem chromochłonnym. Jakie mechanizmy biologiczne mogą wyjaśniać tę rozbieżność?

3. Czy uważa Pan, że zaburzenia ekspresji MOTS-c stanowią przyczynę rozwoju nowotworów nadnerczy, czy raczej są konsekwencją procesów nowotworowych? Jakie badania pozwoliłyby rozstrzygnąć tę kwestię?

4. Uzyskane wyniki wskazują na potencjalne znaczenie MOTS-c jako biomarkera chorób nadnerczy. Jakie etapy walidacji byłyby konieczne, aby peptyd ten mógł znaleźć zastosowanie w diagnostyce klinicznej guzów nadnerczy? Czy MOTS-c ma większy potencjał jako biomarker diagnostyczny, prognostyczny czy predykcyjny?

5. W badaniach nie wykazano istotnych zmian w ekspresji klasycznych genów steroidogenezy ani w stężeniach hormonów steroidowych, pomimo obserwowanych zmian w transkryptomie. Jak interpretuje Pan tę rozbieżność?

6. Czy obserwowane zmiany w transkryptomie są bezpośrednim efektem działania MOTS-c, czy mogą być wtórną konsekwencją zmian metabolicznych wywołanych przez ten peptyd? Jak można byłoby to eksperymentalnie rozstrzygnąć?

7. Dlaczego do oceny zmian transkryptomicznych wybrał Pan sekwencjonowanie RNA (RNA-seq), a nie mikromacierze? Jakie korzyści daje RNA-seq w tego typu badaniach?

8. Czy zastosowanie technologii single-cell RNA sequencing mogłoby dostarczyć nowych informacji na temat działania MOTS-c? Jeśli tak, jakich?

9. W swoich badaniach zaproponował Pan koncepcję „gotowości steroidogennej". Jakie dane eksperymentalne uważa Pan za najważniejsze argumenty potwierdzające istnienie takiego mechanizmu i czy zjawisko to może dotyczyć również innych tkanek steroidogennych?

10. Jakie ograniczenia zastosowanego modelu zwierzęcego są najistotniejsze i w jaki sposób mogą one wpływać na interpretację uzyskanych wyników? Jakie przeszkody należy pokonać, aby wyniki uzyskane w modelu zwierzęcym mogły zostać wykorzystane w badaniach klinicznych?

Podsumowując, stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska spełnia wszystkie warunki określone w art. 187 ust.1 i 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2024 r., poz. 1571). Wnoszę zatem do Kapituły Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu o dopuszczenie Pana mgr Kacpra Kamińskiego do dalszych etapów postępowania doktorskiego.

UNIWERSYTET SZCZECIŃSKI
Instytut Biologii
dr hab. Beata Hukowska-Szematowicz
prof. US