



Prof. dr hab. Wiesława Jarmuszkiewicz
Instytut Biologii Molekularnej i Biotechnologii
Wydział Biologii
Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu

Poznań, 10.12.2025

RECENZJA PRACY DOKTORSKIEJ

Imię i nazwisko kandydata: mgr Norbert Grzelak

Tytuł rozprawy doktorskiej: Znaczenie osi sygnalizacyjnej BDNF/Trk-B w regulacji stężeń i aktywności biomarkerów zespołu metabolicznego w wątrobie i sercu szczura

Promotor: prof. AWF dr hab. Włodzimierz Mrówczyński

Promotor pomocniczy: dr Dominik Kaczmarek

Recenzent: prof. dr hab. Wiesława Jarmuszkiewicz

Praca doktorska mgr. Norberta Grzelaka została wykonana w Zakładzie Neurobiologii Akademii Wychowania Fizycznego im. E. Piaseckiego w Poznaniu. Rozprawa ma formę hybrydową - składa się z obszernego, 31-stronicowego wprowadzania w języku polskim zawierającego streszczenie (także w języku angielskim), wykaz skrótów, wstęp, cele i hipotezy badań, materiał i metody badawcze, wyniki, dyskusję, wnioski, piśmiennictwo (z 118 pozycjami literaturowymi), opis przebiegu pracy naukowo-zawodowej oraz załączniki czyli oświadczenia doktoranta i współautorów oraz publikacje. Przedłożona rozprawa doktorska to bowiem spójny tematycznie cykl dwóch prac doświadczalnych opublikowanych w *Frontiers Physiology* (2023) oraz w *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity* (2024), w których doktorant jest pierwszym autorem. Z oświadczeń doktoranta i współautorów prac wynika, że mgr Grzelak miał w nich główny udział, uczestnicząc w zaplanowaniu badań, wykonywaniu badań biochemicznych, statystycznym opracowaniu wyników, przygotowaniu rycin oraz w pisaniu oryginalnej wersji i rewizji manuskryptów.

Tematyka rozprawy

Tematyka ocenianej rozprawy doktorskiej dotyczy zagadnień istotnych dla rozwoju dyscypliny nauk o kulturze fizycznej. Rozprawa doktorska koncentruje się na roli neurotroficznego czynnika pochodzenia mózgowego (BDNF) – pleiotropowego białka z rodziny neurotrofin, kluczowego dla wzrostu, różnicowania i przeżycia neuronów – w regulacji procesów metabolicznych poza układem nerwowym. Autor bada problem słabo poznanej roli osi sygnalizacyjnej BDNF/Trk-B w metabolizmie wątroby (Publikacja 1 z 2023 roku) i mięśnia sercowego (Publikacja 2 z 2024 roku). Celem pracy było określenie zależności między poziomem BDNF oraz jego receptora Trk-B (receptora kinazy tyrozynowej B) a wybranymi biomarkerami odzwierciedlającymi aktywność metaboliczną tych narządów u szczurów. Badania obejmowały analizę stężenia BDNF i Trk-B oraz aktywności podstawowych wskaźników metabolicznych u heterozygotycznych szczurów pozbawionych jednego allelu genu BDNF i u zwierząt typu dzikiego niemodyfikowanych genetycznie. Dodatkowo oceniono wpływ pięcioletniego treningu wytrzymałościowego o umiarkowanej intensywności jako potencjalnego czynnika modulującego poziom BDNF w tkankach oraz normującego ewentualne zaburzenia metaboliczne w wątrobie i sercu. W szerszym aspekcie badania te są ważne dla lepszego zrozumienia mechanizmów, dzięki którym BDNF może wpływać na funkcjonowanie narządów obwodowych, a tym samym dla

wyjaśnienia jego potencjalnej roli w regulacji homeostazy metabolicznej organizmu. Rezultaty pracy mogą przyczynić się do pogłębienia wiedzy o pozaneuronalnych działaniach neurotrofin oraz wskazać nowe kierunki badań nad interakcją między układem nerwowym, aktywnością fizyczną a metabolizmem wątroby i serca.

Wiedza kandydata

Przedłożona rozprawa doktorska, poświęcona analizie roli osi sygnalizacyjnej BDNF/Trk-B w metabolizmie i funkcjonowaniu wątroby i serca szczura, świadczy o solidnym warsztacie badawczym i dużym zrozumieniu zagadnień z dziedziny fizjologii czy biochemii przez jej Autora. Poziom wiedzy teoretycznej Doktoranta oceniam wysoko. Robię to w oparciu o wstęp, opis celów i założeń badawczych, najważniejsze ustalenia rozprawy doktorskiej, dyskusję oraz oczywiście załączone publikacje. Autor rozprawy, we wprowadzającej części pracy, krótko przedstawił kontekst teoretyczny, umiejętnie porządkując dostępne dane literaturowe i wskazując problemy badawcze, które zamierza rozwiązać. Opis użytego materiału i metod badawczych jest zwięzły a zarazem precyzyjny, co świadczy o dużym doświadczeniu Doktoranta i sugeruje dobrą znajomość przedstawionych technik. W dalszych częściach rozprawy Doktorant opisał i krytycznie przedyskutował uzyskane wyniki.

Wszystko to wskazuje na wysoki poziom kompetencji merytorycznych Doktoranta.

Samodzielność kandydata

Przedstawiona rozprawa doktorska wskazuje, że Kandydat posiada umiejętność samodzielnego prowadzenia badań naukowych. Świadczy o tym nie tylko opisana wcześniej duża wiedza w zakresie podejmowanej problematyki, lecz także umiejętność krytycznego oceniania uzyskanych rezultatów oraz ich odniesienia do istniejących opracowań naukowych.

Podsumowując, oceniana rozprawa doktorska wskazuje, że mgr Norbert Grzelak potrafi samodzielnie prowadzić badania naukowe, poczynwszy od projektowania eksperymentów, przez wykonanie badań, aż po analizę i interpretację wyników.

Oryginalność rozprawy

Rozprawa doktorska stanowi w pełni oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, jakim było zbadanie związku między osią sygnalizacyjną BDNF/Trk-B a biomarkerami wskazującymi efektywność procesów metabolicznych wątroby i serca, poprzez zastosowanie mutantów szczura z usuniętym jednym allelem genu BDNF oraz treningu wytrzymałościowego o umiarkowanej intensywności. Wyniki uzyskane w pracy wyraźnie pokazują, że usunięcie allelu genu BDNF prowadzi do wieloaspektowych zaburzeń procesów metabolicznych zarówno w wątrobie, jak i w mięśniu sercowym, co nie zostało dotychczas w tak szerokim zakresie opisane w literaturze. Na szczególne podkreślenie zasługuje powiązanie odchyłeń w parametrach biochemicznych (w poziomie/aktywności lipidów, lipoprotein, enzymów i innych białek ważnych dla metabolizmu wątroby i serca) z różnicami w poziomie BDNF i jego receptora Trk-B. Pozwoliło to na sformułowanie spójnej i nowatorskiej interpretacji dotyczącej wpływu zaburzeń w tej osi sygnalizacyjnej na potencjalny rozwój stłuszczenia wątroby czy dysfunkcji mięśnia sercowego (niedotlenienia czy niedokrwienia). Oryginalny charakter badań podkreśla także ocena wpływu treningu wytrzymałościowego na parametry metaboliczne u zwierząt pozbawionych allelu genu BDNF. Autor nie tylko wykazał, że aktywność fizyczna modyfikuje obserwowane wcześniej zaburzenia, lecz również zasugerował mechanizmy mogące wyjaśniać uzyskane efekty, w tym rolę interleukiny-6 (IL-6) w regeneracji wątroby czy poprawę funkcjonowania szlaków

energetycznych w mięśniu sercowym. Takie ujęcie interakcji pomiędzy czynnikiem neurotroficznym, metabolizmem kluczowych narządów oraz adaptacją do wysiłku fizycznego stanowi nowy, istotny poznawczo wkład w rozwój dyscypliny.

Podsumowując, przedstawiona praca odznacza się dużym stopniem oryginalności a uzyskane wyniki umożliwiły zaproponowanie nowych interpretacji dotyczących roli BDNF w regulacji metabolizmu i adaptacji do wysiłku fizycznego dwóch kluczowych narządów, wątroby i mięśnia sercowego. Badania te mogą stać się podstawą dalszych analiz nad molekularnymi mechanizmami rozwoju zespołu metabolicznego. Dlatego też, przeprowadzone badania mają istotne znaczenie zarówno poznawcze, jak i aplikacyjne.

Pytania i/lub uwagi krytyczne, na które recenzent oczekuje odpowiedzi Kandydata w czasie obrony:

1. W obu publikacjach przedstawiono wyniki pomiaru stężenia cholesterolu całkowitego (CHOL) i lipoproteiny o niskiej gęstości (LDL) w wątrobie i mięśniu sercowym. Dlaczego nie mierzono poziomu lipoproteiny o dużej gęstości (HDL)? Czy zanalizowanie zmian stosunku LDL do CHOL (jeśli nie ma pomiaru HDL), będącego (przynajmniej dla parametrów badanych we krwi) wskaźnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych czy zaburzeń przemian tłuszczu, nie wniosłoby ważnych informacji i pozwoliło na pełniejszą interpretację uzyskanych wyników?
2. Dlaczego nie mierzono poziomu innych markerów stanu zapalnego, oprócz IL-6, takich jak czynnik martwicy nowotworów α (TNF α)? Ponadto, w dyskusji łączącej wyniki opisane w obu publikacjach, przedstawionej w części wprowadzającej, zabrakło mi omówienia/porównania roli pro- i przeciw-zapalnej IL-6 w badanych narządach i w zastosowanych warunkach doświadczalnych.
3. Czy były widoczne jakieś zmiany morfologiczne w badanych narządach zwierząt z delecją allelu genu BDNF i/lub poddanych treningowi wytrzymałościowemu? Doktorant wspomina o możliwości wystąpienia stłuszczenia wątroby u zwierząt Bdnf+/-.
4. Najbardziej zaskakującym, przynajmniej dla mnie, wynikiem jest zwiększenie poziomu receptora Trk-B w sercu szczurów z ubytkiem allelu genu BDNF czemu towarzyszy niezmienny poziom samego BDNF. Czy są doniesienia w literaturze o innych ligandach, oprócz neurotrofin, dla tego receptora zwłaszcza w mięśniu sercowym?
5. W badaniach osi sygnalizacyjnej BDNF/Trk-B przydatny byłby pomiar, przy użyciu immunodetekcji, różnych izoform BDNF (prekursorowej i dojrzałej) oraz różnych izoform jego receptora Trk-B (pełnowymiarowej izoformy Trk-B-FL, krótkiej formy Trk-B-T1 i innych). Poziom różnych izoform BDNF i Trk-B może być istotny, biorąc pod uwagę różne losy izoform Trk-B-FL i Trk-B-T1 po internalizacji BDNF. Proszę skomentować czy takie pomiary wyjaśniłyby wyniki otrzymane w pracy doktorskiej.
6. Czy na podstawie aktualnej wiedzy można wskazać, które etapy sygnalizacji BDNF/Trk-B mogą być najbardziej podatne na kompensację przez inne (które?) czynniki/szlaki sygnalizacyjne w warunkach usunięcia allelu genu BDNF?
7. Doktorant pisze we wnioskach: "U wszystkich trenowanych szczurów zaobserwowano ... zwiększoną efektywność szlaków energetycznych w mięśniu sercowym." Przeprowadzone przez Doktoranta badania dostarczają tylko pośrednie wskazówki dla takiego stwierdzenia. Proszę je wymienić. Można by chociaż zmierzyć poziom ATP w badanych narządach i w zastosowanych warunkach doświadczalnych.
8. Proszę opisać ograniczenia badań opisanych w Publikacji 2 (w Publikacji 1 są) oraz perspektywy przyszłych badań w przypadku obu publikacji.

Inne spostrzeżenia dotyczące treści lub formy rozprawy:

Uwagi, o których wspominam poniżej z obowiązku recenzenta nie wpływają na moją bardzo pozytywną ocenę przedstawionej pracy, jej wartości merytorycznej oraz znaczenia przeprowadzonych badań. Są to:

1. W streszczeniu, zarówno w języku polskim i angielskim, w części opisującej wyniki znalazła się błędna informacja, że w sercu szczurów z grupy BDNF knockout stwierdzono niższy (a był wyższy) poziom receptorów Trk-B.
2. Właściwie, zarówno w części wprowadzającej, jak i w obu publikacjach, nie znalazłam definicji zespołu/syndromu metabolicznego. Być może dla Autora jest ona oczywista ale moim zdaniem przydałaby się we wprowadzeniu poprzedzającym publikacje stanowiące właściwą część rozprawy.
3. W *Author contributions* w pierwszej publikacji nie zaznaczono udziału doktoranta w zaplanowaniu badań a informacja ta znalazła się jedynie w złożonym oświadczeniu.
4. Trochę razi mnie stosowany przez doktoranta zwrot „koncentracja” dla określenia stężenia białek czy innych cząsteczek.
5. Przydatnym w czytaniu/zrozumieniu wprowadzenia do publikacji a zwłaszcza wniosków wynikających z otrzymanych wyników byłoby zamieszczenie schematów ilustrujących model badawczy i dyskutowane mechanizmy.

Ocena końcowa:

Podsumowując, biorąc pod uwagę dużą merytoryczną i innowacyjną wartość pracy, znaczenie przeprowadzonych badań, pracowitość i różnorodność analiz, a także umiejętność prezentowania i dyskutowania wyników – stwierdzam, że recenzowana rozprawa doktorska mgr. Norberta Grzelaka spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r. poz. 1668 z późn. zm.) i wnioskuję do Rady Naukowej Akademii Wychowania Fizycznego im. E. Piaseckiego w Poznaniu o dopuszczenie mgr. Norberta Grzelaka do dalszych etapów przewodu doktorskiego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauk o kulturze fizycznej. Biorąc pod uwagę dużą wartość naukową pracy, jej nowatorski charakter oraz znaczenie wyników, wnioskuję o jej wyróżnienie.



10.12.2025

Prof. dr hab. Wiesława Jarmuszkiewicz