

Prof. Dr hab. Chandra S Pareek

Instytut Medycyny Weterynaryjnej

Wydział Nauk Biologicznych i Weterynaryjnych

Uniwersytet Mikołaja Kopernika

ul. Gagarina 7, 87-100 Toruń email: pareekcs@umk.pl

Torun, 05-11-2024

Recenzja rozprawy doktorskiej

Imię i nazwisko kandydata: Rafał Mazgaj
Tytuł rozprawy doktorskiej: Studies on the regulation of iron homeostasis during pregnancy using mouse (*Mus musculus*) and pigs (*Sus scrofa*) models
Promotor: Rafał Radosław Starzyński, PhD, Sc.D. Professor
Promotor pomocniczy/drugi promotor/kopromotor (jeżeli powołany):
Recenzent: Prof. Dr hab. Chandra S. Pareek.....

Recenzję wykonano na zlecenie Instytutu Genetyki i Biotechnologii Zwierząt Polskiej Akademii Nauk w Jastrzębcu, pismem z dnia 25.10.2024r.

1. Ocena tematyki pracy (*Oryginalność badań, Wprowadzenie i cele badawcze, Materiał i metody, Wyniki, Dyskusja, Wnioski, Cytowana literatura*)

Wartość naukowa rozprawy oraz podstawa formalna recenzji (uchwała Rady Dyscypliny):
Zgodnie z wymaganiami formalnymi z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach i tytule w zakresie sztuki (dz. U2016 r. Poz. 882 ze zm. W dz. U. Z 2016 r. Poz 1311) mgr **Rafał Mazgaj**, przedstawił monotematyczny cykl trzech oryginalnych prac twórczych pod wspólnym tytułem „Studies on the regulation of iron homeostasis during pregnancy using mouse (*Mus musculus*) and pigs (*Sus scrofa*) models”.

Wykaz prac stanowiących szczególne osiągnięcie naukowe, w kolejności chronologicznej:

1. Effect of oral supplementation of healthy pregnant sows with sucrosomial ferric pyrophosphate on maternal iron status and hepatic iron stores in newborn piglets.

Rafał Mazgaj, Mateusz Szudzik, Paweł Lipiński, Aneta Jończy, Ewa Smuda, Marian Kamyczek, Beata Cieślak, Dorine Swinkels, Małgorzata Lenartowicz, Rafał R. Starzyński.

Chandra

Animals (Basel); 2020

DOI: <https://doi.org/10.3390/ani10071113>

Impact Factor = 2.752

Points of Ministry of Science and Higher Education = 100p

Udział procentowy doktoranta w powstanie pracy oszacowano na **60%**

2. Marginally reduced maternal hepatic and splenic ferroportin under severe nutritional iron deficiency in pregnancy maintains systemic iron supply.

Rafał Mazgaj, Paweł Lipiński, Eunice Sindhuvi Edison, Aleksandra Bednarz, Robert Staroń, Olga Haberkiewicz, Małgorzata Lenartowicz, Ewa Smuda, Aneta Jończy, Rafał R Starzyński.

American Journal of Hematology; 2021

DOI: 10.1002/ajh.26152

Impact Factor = 13.265

Points of Ministry of Science and Higher Education = 140p

Udział procentowy doktoranta w powstanie pracy oszacowano na **60%**

3. Iron Supplementation of Pregnant Sows to Prevent Iron Deficiency Anemia in Piglets: A Procedure of Questionable Effectiveness.

Rafał Mazgaj, Paweł Lipiński, Rafał R Starzyński.

International Journal of Molecular Sciences; 2024

DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms25074106>

Impact Factor = 5.6

Points of Ministry of Science and Higher Education = 140p

Udział procentowy doktoranta w powstanie pracy oszacowano na **60%**

2. **Ogólna charakterystyka rozprawy, problem naukowy, jego sformułowanie i aktualność:**
Homeostaza żelaza odgrywa kluczową rolę w trakcie ciąży, stanowiąc fundament dla utrzymania zwiększonych wymagań niezbędnych dla optymalnego rozwoju płodu oraz zachowania równowagi fizjologicznej. Dynamiczna interakcja między pobieraniem, wykorzystaniem i przechowywaniem żelaza podlega skomplikowanej regulacji w tym krytycznym okresie, aby zapewnić odpowiednie zaopatrzenie w ten niezbędny mikroelement zarówno rozwijającego się płodu, jak i organizmu matki. Mechanizmy regulacyjne równowagi żelaza w ciąży są wielopłaszczyznowe, obejmują rozległą gamę cząsteczek i szlaków sygnałowych. Na czele tej sieci regulacyjnej znajduje się peptydowy hormon

hepcydyna, który działa jako główny regulator homeostazy żelaza poprzez modulowanie eksportera żelaza, ferroportyny, kontrolując w ten sposób uwalnianie żelaza z komórek w tym z enterocytów odpowiedzialnych za wchłanianie żelaza z diety. Ponadto, ekspresja i aktywność innych kluczowych białek zarządzających metabolizmem żelaza, takich jak receptor transferyny 1 (TfR1) i ferrytyna (Ft), są precyzyjnie kontrolowane, aby sprostać zwiększonym wymaganiom narzuconym przez rosnący płód, jednocześnie utrzymując rezerwy żelaza u matki. W złożonym mechanizmie transferu żelaza między matką a płodem, łożysko wyłania się jako kluczowe miejsce wymiany, ułatwiając transport żelaza z krążenia matki do rozwijającego się płodu. Proces ten obejmuje złożoną interakcję między transporterami, w tym transferyną, TfR1 i transporterem metali dwuwartościowych1 (DMT1), zapewniając efektywne dostarczenie żelaza do tkanek płodu, jednocześnie podtrzymując homeostazę żelaza u matki. Wykorzystanie modeli zwierzęcych, takich jak mysz (*Mus musculus*) i świnia (*Sus scrofa*), dostarcza cennych wskazówek dotyczących regulacji homeostazy żelaza w trakcie ciąży. Celem badania nad regulacją homeostazy żelaza w trakcie ciąży, przy użyciu modeli myszy i świni, było wszechstronne zbadanie i zrozumienie skomplikowanych mechanizmów rządzących równowagą żelaza w fizjologii matki i płodu.

Recenzowana rozprawa doktorska, wydana w formie monotematycznego cyklu w języku angielskim, liczy 55 stron, zawiera 10 rysunków i 1 tabelę. Zamieszczone w pracy rysunki, są w miarę czytelne oraz ilustrują założenia i wyniki badań własnych przeprowadzonych przez Doktoranta. Spis literatury liczy 51 pozycji; cytowane piśmiennictwo jest ściśle związane z tematyką rozprawy, jest dobrze wykorzystane do opisu stosowanych metod i ma kluczowe znaczenie w interpretacji uzyskanych wyników. Na pracę składa się monotematyczny cykl dwóch oryginalnych prac naukowych. Układ rozprawy jest klasyczny z podziałem na część literaturową i analityczną, t.j. Streszczenie w języku angielskim oraz polskim, Introduction, Hypothesis, Research objective, Materials and Methods, Results, Discussion, Conclusions i References. Wymienione części pracy poprzedzają Acknowledgments i Table of content. Edycja pracy jest dość staranna, napisana jest ona poprawnym językiem.

3. Cel rozprawy

Przedstawione prace badawcze stanowią komplementarną całość charakteryzującą się spójnym ukierunkowaniem na **następujące** cele naukowe:

- Zbadanie mechanizmów wchłaniania i dystrybucji żelaza u ciężarnych myszy i świń.
- Zbadanie roli osi regulacyjnej ferroportyna-hepcydyna w homeostazie żelaza w czasie ciąży.

4. Wartość merytoryczna rozprawy

Ocena merytoryczna pracy: Przystępując do analizy dysertacji oczekiwałem pewnej opowieści, która opisując obecny stan wiedzy w tym niewątpliwie ciekawym temacie badań będzie stopniowo

implikować działania naukowe Doktoranta. Rozprawę doktorską stanowi zbiór trzech spójnych tematycznie artykułów opublikowanych w indeksowanych czasopismach naukowych.

Pierwsza publikacja miała na celu zbadanie efektów nowej formy suplementu żelaza, zwanego żelazem sukrozomialnym (SFP), na poprawę statusu żelaza ciężarnych loch i ich potomstwa. Świnie są często wykorzystywane w badaniach, ponieważ dzielą podobieństwa z ludźmi pod względem fizjologii i genetyki, co czyni je użytecznymi modelami do badania żywienia w ciąży. W publikacji potwierdzono, że (i) podczas ostatniego trymestru ciąży zarówno ludzie, jak i świnie doświadczają szybkiego wzrostu zapotrzebowania na żelazo, głównie ze względu na wzrost liczby czerwonych krwinek, (ii) żaden z suplementów nie wpłynął na poziom żelaza ani na ogólny stan zdrowia ciężarnych świń. Końcowe wyniki wykazały, że choć SFP i siarczan żelaza nie wywołały negatywnych skutków u ciężarnych świń, to również nie poprawiły istotnie stanu żelaza ich potomstwa.

Druga publikacja skupiła się na zrozumieniu mechanizmów transferu żelaza u ciężarnych myszy z niedoborem żelaza. U ciężarnych anemicznych samic dostępne żelazo jest priorytetowo przekazywane dla płodu i łożyska, co prowadzi do potencjalnych zagrożeń zdrowotnych zarówno dla matki, jak i rozwijającego się potomstwa. Celem badań przy wykorzystaniu mysiego modelu niedoboru żelaza w ciąży i zrozumienie mechanizmów pozyskiwania i transportu żelaza przez łożysko. W publikacji potwierdzono, że żelazo odzyskane z starzejących się czerwonych krwinek przez makrofagi i przekierowane przez te komórki do ponownego użycia staje się głównym źródłem tego istotnego pierwiastka, zwłaszcza u ciężarnych z niedoborem żelaza. Wyniki wykazały, że żelazo uwalniane do krwiobiegu u ciężarnych myszy z niedoborem żelaza jest pobierane przez łożysko, co wskazuje na zwiększoną ekspresję importerów żelaza. Wyniki i wnioski końcowe podkreślają kluczową rolę ferroportyny w regulacji dynamiki transportu żelaza w ciąży, zwłaszcza w warunkach niedoboru żelaza, i dostarczają wiedzy o potencjalnych mechanizmach leżących u podstaw transferu żelaza między matką a płodem.

Ostatni artykuł przeglądowy miał na celu krytyczną ocenę skuteczności suplementacji żelaza u ciężarnych świń w celu zapobiegania niedokrwistości z niedoboru żelaza (IDA) u ich potomstwa.

5. Uwagi krytyczne

Rozprawę doktorską (zbiór trzech artykułów) została już opublikowana w indeksowanych czasopismach naukowych, które podlegały recenzjom w trakcie procesu publikacji wyników badań. Zatem nie zgłaszam uwag krytycznych w tym zakresie. Jednak jako czytelnik zgłaszam pytanie natury ogólnej. Skoro tak trudna jest suplementacja loch w celu podniesienia poziomu żelaza u płodów, to w jakim celu kobiety ciężarne przyjmują suplementy żelaza? Czy to ma sens, czy tylko wartość komercyjną dla firm farmaceutycznych?

Charlie

6. Ocena końcowa

Praca doktorska dostarcza cennych informacji na temat złożonych mechanizmów homeostazy żelaza w trakcie ciąży, podkreślając wyzwania związane z optymalizacją suplementacji żelaza w celu wsparcia zarówno zdrowia matki jak i rozwoju płodu. **Pan mgr Rafał Mazgaj** wykazał się dużą wiedzą nie tylko zootechniczną czy szerzej biologiczną ale także fizjologiczną z elementami badań biomedycznych, o czym świadczą wyniki przedstawione w niniejszej rozprawie doktorskiej. Doktorant zrealizował wszystkie cele, zastosowane metody dowodzą dobrego opanowania przez Niego trudnego warsztatu badawczego, a uzyskane wyniki wnoszą szereg nowych informacji dotyczących regulacji homeostazy żelaza w czasie ciąży na modelach myszy (*Mus musculus*) i świń (*Sus scrofa*), co można również ekstrapolować na ludzi. Wyniki są oryginalne, a praca ma wyraźny aspekt aplikacyjny nie ograniczający się jedynie do zwalczania niedokrwistości u trzody chlewnej. Podsumowując, stwierdzam, że przedłożona do oceny rozprawa doktorska wykonana przez **Pana magistra Rafała Mazgaja**, spełnia w mojej opinii warunki stawiane rozprawom doktorskim w dziedzinie nauk rolniczych w dyscyplinie nauk zootechnicznych przez obowiązujące przepisy określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021r., poz. 478 z późn. zm.) i wnioskuję do Rady w Dyscyplinie nauk zootechnicznych Instytut Genetyki i Biotechnologii Zwierząt Polskiej Akademii Nauk w Jastrzębcu o dopuszczenie jej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Dlatego wnoszę do rady naukowej IGiBZ PAN w Jastrzębcu o dopuszczenie mgr. Rafała Mazgaja do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora nauk rolniczych w dyscyplinie zootechnika i rybactwo. Ze względu na wysoką wartość przedstawionych publikacji stanowiących rozprawę oraz ich wartość naukową i aplikacyjną wnoszę o **wyróżnienie pracy doktorskiej mgr. Rafała Mazgaja**.

05.11.2024r.

data sporządzenia recenzji

Charde Chelley

podpis recenzenta