



**WYDZIAŁ BIOLOGII
i OCHRONY
ŚRODOWISKA**

Łódź, 15.09.2025 r.

Prof. dr hab. Piotr Minias

Uniwersytet Łódzki

Katedra Badania Różnorodności Biologicznej,

Dydaktyki i Bioedukacji

email: piotr.minias@biol.uni.lodz.pl

RECENZJA

rozprawy doktorskiej mgr Joanny Różańskiej-Wróbel

pt.

**„Związek genów układu odpornościowego nornicy rudej (*Clethrionomys glareolus*) z
genami białek powierzchniowych krętków *Borrelia afzelii*”**

wykonanej w Pracowni Biologii Ewolucyjnej

Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu

pod opieką prof. dr hab. Jacka Radwana

Tematyka i cel rozprawy

Rozprawa doktorska mgr Joanny Różańskiej-Wróbel skupia się na interakcjach antagonistycznych w obrębie układu pasożyt-gospodarz. Modelem badawczym wykorzystanym w rozprawie są pospolite gryzonie, nornice rude, infekowane przenoszonymi przez kleszcze krętkami z rodzaju *Borrelia*. Taki układ badawczy jest w mojej ocenie niezwykle ciekawy z co najmniej kilku powodów.

Po pierwsze, *Borrelia* jest ważnym patogenem chorobotwórczym człowieka, odpowiedzialnym za wieloukładową chorobę zakaźną, boreliozę. Człowiek jest jednak przypadkowym gospodarzem *Borrelia* wykazującym zwykle niską tolerancję na infekcje i niewielką zdolność ich neutralizowania na drodze odpowiedzi odpornościowej. Przeciwnie, nornice rude są jednym z

najpowszechniejszych gospodarzy *Borrelia*, stanowiąc ważny rezerwuar tych bakterii w naturalnych ekosystemach. Co ważniejsze, infekcje bakteriami *Borrelia* zwykle przebiegają u nornic bezobjawowo, a także, jak pokazują wyniki niniejszej rozprawy doktorskiej, są efektywnie zwalczane przez ich układ odpornościowy. Stąd, w pełni zgadzam się z Doktorantką, że analiza interakcji w obrębie układu nornica-*Borrelia* może przynieść nam lepsze zrozumienie procesów immunologicznych odpowiedzialnych za efektywne wykrywanie i zwalczanie tego patogenu. Niewykluczone, że tego rodzaju badania mogą mieć również istotny wkład w rozwój badań biomedycznych nakierowanych na skuteczniejsze zwalczanie infekcji *Borrelia* u człowieka.

Po drugie, krętki *Borrelia* wykazują wiele adaptacyjnych mechanizmów zwiększających nie tylko ich zdolność do infekowania organizmu gospodarza, ale również do unikania bycia wykrytym i neutralizowanym przez jego układ odpornościowy. Niektóre z tych mechanizmów (np. unikanie wykrycia w przez białka dopełniacza układu wrodzonego gospodarza) są wyjątkowe i spotykane jedynie u niewielkiej liczby chorobotwórczych bakterii. W efekcie, można spodziewać się, że procesy związane z wyścigiem zbrojeń między krętkami *Borrelia* i nornicami będą kształtowane przez względnie unikalne procesy koewolucyjne, mające swoje odzwierciedlenie w strukturze genetycznej zarówno patogenów, jak i gospodarzy. Jednakże, dotychczas tego rodzaju badania w naturalnych populacjach organizmów niemodelowych zwykle ograniczały się do korelacyjnej analizy powiązań między wybranymi komponentami układu odpornościowego gospodarza, a ryzykiem infekcji. W swojej rozprawie doktorskiej mgr Różańska-Wróbel zdecydowanie wyszła poza ten utarty schemat, analizując m.in. powiązania koewolucyjne między elementami układu wrodzonego i nabytego nornic, a genami kodującymi wybrane białka powierzchniowe *Borrelia*. Takie podejście metodyczne uznaję za niezwykle ambitne i jednocześnie dające dużo pełniejszy mechanistyczny obraz interakcji patogen-gospodarz.

Struktura rozprawy i ocena ogólna

Rozprawa mgr Różańskiej-Wróbel składa się z trzech rozdziałów, z których pierwszy ukazał się drukiem w *Molecular Ecology* – flagowym czasopiśmie publikującym nowatorskie i wysokojakościowe badania z zakresu ekologii molekularnej. Czasopismo to cieszy się dużym uznaniem i prestiżem w międzynarodowym środowisku naukowym i znane jest z rygorystycznego procesu redakcyjnego. Pozostałe dwa rozdziały mają formę anglojęzycznych manuskryptów przygotowanych do publikacji, jednak nie znalazłem w rozprawie informacji, czy zostały już wysłane do redakcji jakichkolwiek czasopism. Jeśli nie, to zakładam, że wydarzy się to wkrótce i jednocześnie spodziewam się, że wyniki obu rozdziałów mają szansę ukazać się drukiem w czasopismach o podobnie wysokiej renomie naukowej. Oświadczenia współautorów i samej Doktorantki wskazują, że jej wkład w przygotowanie

wszystkich rozdziałów rozprawy był zdecydowanie dominujący, wahając się od 60% w pierwszym rozdziale, do 80% w dwóch kolejnych. Tak wysokie ilościowe oszacowanie wkładu Doktorantki w powstanie wszystkich rozdziałów rozprawy, szczególnie w przypadku wieloautorskich manuskryptów, wskazuje na jej wszechstronny i wyróżniający się poziom zaangażowania w proces badawczy na wszystkich jego etapach. Całość pracy jest napisana czytelnym i zrozumiałym językiem, choć w tekście pojawiają się pojedyncze nieścisłości terminologiczne. Dla przykładu, we wstępie i w rozdziale II pojawia się stwierdzenie, że alternatywna ścieżka dopełniacza spotykana jest u zachw i strunowców, podczas gdy same zachwy do strunowców właśnie należą. Te drobne pomyłki nie wpływają natomiast na zdecydowanie pozytywny odbiór całości rozprawy.

Ocena merytoryczna poszczególnych rozdziałów

W pierwszym, opublikowanym już rozdziale, Doktorantka badała zależności między genami głównego układu zgodności tkankowej (ang. *Major Histocompatibility Complex*, MHC) gospodarza, a genami kodującymi białka powierzchniowe OspC krętków *Borrelia*. Mimo braku istotnych asocjacji między poszczególnymi allelami i supertypami MHC, a zakażeniami szczepami *Borrelia* o różnych wariantach OspC, udało się wykazać związek wybranych alleli MHC z poziomem przeciwciał IgG przeciwko dwóm częstym wariantom OspC. Wskazuje to na rolę układu nabytego nornic, w tym na rolę szlaków warunkowanych zdolnościami rozpoznawania antygenów przez białka MHC, w mitygowaniu infekcji *Borrelia*. Wyniki te zostały wsparte również analizą wskazującą na rolę doboru równoważącego w utrzymaniu zróżnicowania genów OspC w populacjach *Borrelia*, zapewne w odpowiedzi na presję selekcyjną ze strony układu odpornościowego gospodarza. Jedynym elementem, którego zabrakło mi w tym rozdziale (jak i w całej rozprawie) było szersze wprowadzenie kluczowej części układu badawczego, tj. struktury i zmienności regionu MHC u nornic. Doktorantka dość powściągliwie podała informację, że genotypowano dwa rodzaje genów MHC klasy II, DRB i DQB. Nie wiadomo jednak czy geny te były zduplikowane, czy też genotypowano pojedyncze loci. Nie wiadomo również, czemu skupiono się właśnie na tych rodzajach genów, a nie na innych genach klasy II spotykanych u ssaków, bądź na genach kodujących domenę alpha cząsteczki MHC klasy II (DRBA i DQA). Wreszcie, nie wiadomo jaki był ogólny poziom polimorfizmu obu analizowanych genów w badanych populacjach. Sekcja opisująca metodykę genotypowania MHC odwołuje się wprawdzie do poprzednich prac zespołu, gdzie z pewnością można dotrzeć do takich informacji. Niemniej, przywołanie ich w samym tekście rozdziału, suplemencie, lub chociaż w ogólnym wstępie rozprawy byłoby moim zdaniem z korzyścią dla czytelnika, ułatwiając lepsze zrozumienie analiz i interpretację uzyskanych wyników.

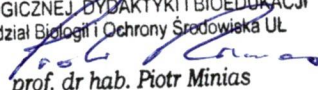
W drugim rozdziale Doktorantka badała związki między inną parą genów nornicy (geny kodujące białka alternatywnej ścieżki dopełniacza CFH) i *Borrelia* (geny kodujące białko

powierzchniowe OspE). Oba geny wykazywały odmienną strukturę populacyjną i brak bezpośrednich powiązań między poszczególnymi wariantami, otwierając szerokie pole do interpretacji uzyskanych wyników. Z kolei trzeci rozdział rozprawy skupiał się na analizie zmian ekspresji genów nornicy w odpowiedzi na infekcje krętkami *Borrelia*. Porównanie transkryptomów ze skóry zainfekowanych i niezainfekowanych nornic pozwoliło zidentyfikować zwiększoną ekspresję szeregu genów biorących udział w odpowiedzi odpornościowej gospodarza, wykazując również wzmożoną ekspresję genów związanych z chorobami neurodegeneracyjnymi. Wyniki te rzucają nowe światło na zaangażowanie konkretnych ścieżek układu odpornościowego gospodarza w obronę przed krętkami *Borrelia*, a jednocześnie zdają się wskazywać na szerokie konsekwencje tych infekcji dla naturalnych gospodarzy.

Wyniki zaprezentowane we wszystkich trzech rozdziałach są żywym świadectwem ogromu wykonanej przez Doktorantkę i współautorów pracy terenowej, laboratoryjnej i bioinformatycznej. Ten imponujący wkład rzetelnej pracy w połączeniu z ciekawym układem badawczym, ambitnymi hipotezami, i świetną podbudową teoretyczną przyniósł oczekiwane efekty - uzyskane wyniki są wysoce nowatorskie i mają istotny wkład w rozumienie mechanizmów warunkujących interakcje krętków *Borrelia* z układem odpornościowym naturalnego gospodarza. W efekcie, przedstawioną mi do oceny rozprawę doktorską mogę bez wahania określić jako wyróżniającą się pod względem ogólnej jakości naukowej.

Podsumowanie

Podsumowując, całość rozprawy doktorskiej Pani mgr Joanny Różańskiej-Wróbel oceniam bardzo pozytywnie. Z zaprezentowanego mi do oceny tekstu przebija wysokie zaangażowanie i duża wiedza Doktorantki, nie tylko swobodnie operującej szerokim wachlarzem technik laboratoryjnych i analitycznych, a także przygotowującej świetne teksty naukowe. W mojej ocenie prezentowana rozprawa stanowi w pełni oryginalne i praktyczne rozwiązanie istotnego problemu naukowego, prezentując jednocześnie ponadprzeciętnie wysoki poziom naukowy podparty ciekawymi i nowatorskimi wynikami. Stąd, mam pełne przekonanie, że przedstawiona mi do oceny rozprawa spełnia wymogi stawiane w art. 187 ust. 1-2 Ustawy z dn. 20.07.2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2024 poz. 1571). Na tej podstawie wnoszę o **dopuszczenie mgr Joanny Różańskiej-Wróbel do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia doktora** w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauki biologicznych, a także wnioskuję o **wyróżnienie rozprawy**.

KIEROWNIK
KATEDRY BADANIA RÓZNORODNOŚCI
BIOLOGICZNEJ, DYDAKTYKI I BIOEDUKACJI
Wydział Biologii i Ochrony Środowiska UŁ

prof. dr hab. Piotr Minias