

Olsztyn, 20.12.2023

dr hab. Wojciech Barański, prof. UW-M  
Katedra Rozrodu Zwierząt z Kliniką  
Wydział Medycyny Weterynaryjnej  
Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

### **Ocena**

dorobku naukowo-badawczego, osiągnięć dydaktycznych, organizacyjnych oraz osiągnięcia naukowego pt. „Molekularne mechanizmy i biomarkery starzenia reprodukcyjnego w oocytach”, w związku z postępowaniem o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego dr med. vet. Pawła Kordowitzi.

### **Informacje ogólne o Kandydacie:**

Dr med. vet. Paweł Kordowitzi ukończył studia na Wydziale Medycyny Weterynaryjnej Wolnego Uniwersytetu w Berlinie w roku 2013 i rozpoczął studia doktoranckie na macierzystym Wydziale. Stopień doctor medicine veterinarie uzyskał w roku 2016 na podstawie rozprawy doktorskiej pt. „Tail-tip necrosis in fattening bulls.” wykonanej pod kierunkiem prof. Kerstin E. Mueller. W roku 2019 uzyskał europejską specjalizację w obszarze Rozród zwierząt i biotechnologie rozrodu. Obecnie pracuje w Katedrze Nauk Podstawowych i Przedklinicznych Wydziału Nauk Biologicznych i Weterynaryjnych Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu na stanowisku adiunkta.

### **Podstawa prawna recenzji:**

Podstawą prawną wykonania recenzji jest pismo Przewodniczącego Rady Dyscypliny Weterynarii Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu Pana Prof. dr hab. Jędrzeja M. Jaśkowskiego z dn. 24.10.2023 s. 26-DWNBiW.5211.2.2023 informujące mnie o powierzeniu funkcji recenzenta. Postępowanie habilitacyjne zostało wszczęte przez Radę Dyscypliny Weterynaryjnej w dn. 23.10.2023 i jest prowadzone wg przepisów Ustawy z dnia 20.07.2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2023r., poz. 742)

## Ocena osiągnięcia naukowego

Jako osiągnięcie naukowe dr med. Vet. Paweł Kordowitzki przedstawił jednotematyczny cykl 4 prac pod tytułem „Molekularne mechanizmy i biomarkery starzenia reprodukcyjnego w oocytach”. W skład osiągnięcia wchodzi następujące publikacje:

1. van der Reest J, Nardini C, Cecchino G, Haigis MC, Kordowitzki P (2021). Mitochondria: Their relevance during oocyte ageing.” *Ageing Research Reviews*. DOI: 10.1016/j.arr.2021.101378.
2. Kordowitzki P, Haghani A, Zoller JA, Li CZ, Raj K, Spangler ML, Horvath S. (2021). „Epigenetic clock and methylation study of oocytes from a bovine model of reproductive aging.” *Aging Cell*. DOI: 10.1111/accel.13349.
3. Kordowitzki P, Graczyk S, Haghani A, Klutstein M (2023). “Oocyte aging: A multifactorial phenomenon in a unique cell.” *Aging and Disease*. DOI: 10.14336/AD.2023.0527.
4. Kordowitzki P, López de Silanes I, Guío-Carrión A, Blasco M. (2020). “Dynamics of telomeric repeat-containing RNA expression in early embryonic cleavage stages with regards to maternal age.” *Aging (Albany-NY)*. DOI: 10.18632/aging.103922

Sumaryczny IF powyższych publikacji wynosi 37,953, a łączna liczba punktów MNiSW 560. Są to prace zespołowe, w których Habilitant jest pierwszym autorem lub autorem korespondencyjnym i jego udział polegał m. in. na stworzeniu hipotez badawczych, pobieraniu materiału do badań, zaplanowaniu i napisaniu manuskryptów, opracowaniu wyników oraz napisaniu odpowiedzi na recenzje. Pozostali współautorzy złożyli oświadczenia potwierdzające wiedzący i pierwszoplanowy udział dr med. vet. Pawła Kordowitzkiego w powyższych publikacjach.

W przedstawionych pracach Habilitant przedstawił cztery cele prowadzonych badań:

1. Opracowanie znaczenia mitochondriów dla starzenia oocytów.
2. Opracowanie zegara epigenetycznego i badanie metylacji DNA oocytów bydłych.
3. Opracowanie znaczenia mikrośrodowiska jajnika i epigenetyki dla starzenia oocytów.
4. Opracowanie dynamiki ekspresji TERRA w oocytach i zarodkach zwierzęcych.

W pierwszej pracy przedstawiono procesy metaboliczne związane z produkcją energii i biosyntezą, sygnalizacją  $Ca^{2+}$  i homeostazą reaktywnych form tlenu oraz odpowiedzialne za



adaptację komórek między innymi do stresu oksydacyjnego czy uszkodzenia DNA. Obniżenie jakości oocytów obserwowane w trakcie procesu starzenia częściowo wynika z regulacji epigenetycznej poprzez metabolity mitochondrialne, które jako produkty pośrednie umożliwiają komunikację mitochondrialno-jądrową. W pracy omówiono także znaczenie sieci mitochondrialnej w zarządzaniu apoptyczną śmiercią komórek.

Kolejna praca obejmowała opracowanie zegarów epigenetycznych dla krwi bydła, oocytów bydła oraz obu tkanek łącznie i stwierdzono, że różnią się one pod względem parametrów operacyjnych takich jak tkanki czy miara wieku. Do uzyskanych danych dla tkanek bydłowych dodano profile metylacji DNA z próbek ludzkich w celu opracowania zegarów dwugatunkowych i wysoki stopień ich korelacji sugeruje możliwość ich tworzenia. W pracy przedstawiono także wyniki oceny wieku chronologicznego w próbkach krwi bydłowej i oocytach. Stwierdzono, że w obu próbkach występują wyraźne zmiany metylacji DNA zależne od wieku przy jednoczesnych dużych różnicach podstawowych właściwości ich starzenia się. W oocytach tempo starzenia się epigenetycznego jest wolniejsze niż we krwi, a jednocześnie w komórkach jajowych proces starzenia zaczyna się w starszym wieku epigenetycznym.

W trzeciej pracy przedstawiono podstawowe mechanizmy leżące u podstaw zmian epigenetycznych związanych z wiekiem. Przykładem jest metylacja DNA czy modyfikacje histonów biorące udział między innymi w regulacji ekspresji genów, inaktywacji chromosomu X i procesach starzenia. Całościowy profil metylacji cytozyn oddaje powiązanie pomiędzy genomem a środowiskiem, reagując na bodźce środowiskowe wynikające z odżywiania czy dobrostanu zwierząt i ludzi. Zmiany w środowisku mogą zarówno prowadzić do hiper jak i hipometylacji, które to procesy będą dawały różny efekt biologiczny prowadzący do wystąpienia zmian chorobowych lub ich cofania się.

W czwartej publikacji Habilitant przedstawia wyniki badań świadczące, że RNA zawierające telomery powtarzające (TERRA) występują we wczesnym rozwoju zarodkowym bydła i myszy oraz, że ekspresja TERRA jest zmienna w zależności od stadium zarodkowego. Rozpoczyna się ona na etapie 4-komórkowego zarodka, osiągając maksimum ekspresji w stadium 16-komórkowego zarodka, po czym spada w stadium moruli i blastocysty. Dysfunkcja i skrócenie telomerów może być wywołane różnymi czynnikami środowiskowymi, natomiast stres oksydacyjny wydaje się być najczęściej cytowanym powodem. Za powstawanie wolnych rodników może być odpowiedzialna dysfunkcja mitochondriów, zaś badania potwierdziły, że wolne rodniki mogą wywoływać różnego rodzaju uszkodzenia telometrycznego DNA.

Osiągnięcie naukowe dr med. vet. Pawła Kordowitzkiego oceniam bardzo pozytywnie ze względu na aktualność i nowość przeprowadzonych badań pozwalających na dokładniejsze poznanie mechanizmów związanych ze starzeniem się komórek jajowych, możliwości oceny ich wieku, a co za tym idzie potencjału rozrodczego. Ocena stopnia metylacji DNA będąca odzwierciedleniem epigenetycznego starzenia się oocytów oraz innych komórek jest podstawą stworzenia zegara epigenetycznego. Poprzez dostosowanie mediów wykorzystywanych przy dojrzewaniu oocytów *in vitro* lub zmianę żywienia samic istnieje potencjalna szansa na poprawę wieku epigenetycznego efektem czego będzie wyższy odsetek dobrej jakości komórek jajowych. Może to pozwolić na skuteczniejsze stosowanie technik wspomaganego rozrodu prowadzące na przykład do większej liczby uzyskiwanych zarodków i/lub płodów.

### **Ocena aktywności naukowej**

Dorobek naukowy dr med. vet. Pawła Kordowitzkiego obejmuje łącznie 34 publikacji (bez prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego), w tym 21 prac (20 w czasopismach z listy JCR, 1 w innym czasopiśmie), 8 doniesień naukowych, 4 publikacje w ogólnodostępnym repozytorium preprintów dla nauk biologicznych – BioRxiv oraz 2 rozdziały w monografiach

Sumaryczna wartość IF, liczona według roku publikacji wynosi 160,866. Liczba punktów Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego wynosi 3340. Indeks cytowań według bazy Web of Science Core Collection wynosi 122, bez autocytowań 105. Indeks Hirsha (h-index) wg Scopus wynosi 7, a wg Web of Science Core Collection 6.

Z załączonej listy publikacji wynika, że dr med. vet. Paweł Kordowitzki znacznie powiększył swój dorobek naukowy po uzyskaniu stopnia naukowego doktora. Większość prac (27) została opublikowana w tym okresie.

Zainteresowanie naukowe Kandydata obejmuje badania dotyczące czynników determinujących starzenie się oocytów, efektów działania czynnika IGF1 na komórki jajowe oraz wpływu niedoborów witaminy D na rozwój pęcherzyków jajnikowych i oocytów. Kolejnym kierunkiem badawczym w którym brał udział były badania dotyczące funkcjonowania i rozwoju ciała żółtego u bydła oraz jego wrażliwość na prostaglandynę F<sub>2α</sub>. Jednocześnie od początku swojej kariery naukowej Habilitant brał udział w badaniach



dotyczących wpływu wybranych substancji we wczesnym okresie zarodkowym oraz długości telomerów, które to badania były kontynuowane i opisane w osiągnięciu naukowym.

Oceniając aktywność naukową dr med. vet. Pawła Kordowitzi uważam, że jest ona znacząca i nowatorska, a uzyskane wyniki pogłębiają ogólną wiedzę obejmującą fizjologię rozrodu, pozwalając jednocześnie na ich implementację w obszarze klinicznym poprzez możliwe wykorzystanie w ramach metod biotechniki rozrodu. Jednocześnie różnorodność grup badawczych, z którymi Habilitant publikował wyniki prowadzonych badań wskazuje na szeroką współpracę międzynarodową, co pozwala mieć nadzieję, że w przyszłości będzie ona kontynuowana.

### **Ocena osiągnięć dydaktycznych, współpracy naukowej i popularyzacji nauki**

Dr med. vet. Paweł Kordowitzi po zakończeniu studiów prowadził seminaria i ćwiczenia z zakresu rozrodu i biotechnologii zwierząt dla studentów kierunku Weterynaria w Szkole Weterynaryjnej w Hanowerze i Uniwersytecie Justusa Liebiga w Giessen w Niemczech. Od roku 2020 prowadzi wykłady i ćwiczenia dla studentów kierunku Weterynaria UMK w Toruniu z zakresu andrologii, rozrodu, neonatologii zwierząt i biotechnologii rozrodu oraz wykłady z fizjologii histologii i embriologii zwierząt.

Obecnie Kandydat pełni funkcję promotora pomocniczego w dwóch przewodach doktorskich prowadzonych w szkole doktorskiej UMK w Toruniu oraz jest opiekunem dwóch Rezydentów specjalizacji europejskiej z rozrodu zwierząt. Od roku 2022 jest opiekunem naukowym studentów należących do Studenckiego Koła Naukowego z zakresu Buiatria 'RES RUMINATIAE' UMK w Toruniu.

Habilitant w latach 2012 i 2014 był członkiem Komitetów Organizacyjnych międzynarodowej konferencji „Jahrestagung Physiologie und Pathologie der Fortpflanzung“ w Berlinie i Giessen. Natomiast w latach 2017, 2019 i 2022 był członkiem Komitetu Organizacyjno-Programowego międzynarodowej konferencji "Endometritis as a Cause of Infertility in Domestic Animals" w Olsztynie, Gdańsku i Krakowie.

W ramach popularyzacji nauki dr med. vet. Paweł Kordowitzi przeprowadził zajęcia dla uczniów w ramach Europejskiej Nocy Naukowców oraz prowadził wykłady w języku angielskim dla studentów IVSA oraz w ramach programu SPINAKER.

Analizując przedłożone dokumenty zwraca uwagę bardzo intensywna współpraca międzynarodowa Kandydata, w ramach której brał on udział w badaniach prowadzonych w

Niemczech (Friedrich-Loeffler Instytut w Mariensee), Australii (School of Medical Sciences, University of New South Wales w Sydney), Hiszpani (National Cancer Research Centre w Madrycie) oraz USA (Harvard Medical School).

Dr med. vet. Paweł Kordowitzki w trakcie swojej pracy po uzyskaniu stopnia doktora uzyskał 7 grantów, będąc kierownikiem pięciu z nich, a w dwóch będąc wykonawcą i głównym wykonawcą:

- Grant Debiuty IDUB Uniwersytetu Mikołaja Kopernika,
- Grant Mobilność dla Pracowników w Harvard Medical School,
- Zadanie Statutowe IRZiBŻ Polskiej Akademii Nauk: "Effect of cow aging on the efficiency of in vitro embryo production: a preliminary studies",
- Zadanie Statutowe IRZiBŻ Polskiej Akademii Nauk: "Can telomeres, TERRA, and the epigenetic clock condition aging of oocytes: finding new markers of female oocyte quality
- Grant Konsorcjum Naukowe "Zdrowe Zwierzę-Bezpieczna Żywność" KNOW
- Grant NCN OPUS 2018/29/B/NZ9/00391
- Grant NCBiR POIR.04.01.04-00-0030/20

Kandydat 6 staży naukowych w instytucjach naukowych we Włoszech, USA, Hiszpani Australii i Niemczech trwające od 2 tygodni do 3 lat. Jednocześnie odbył 21 kursów teoretycznych i praktycznych w Niemczech i USA.

Dr med. vet Paweł Kordowitzki jest członkiem European Board of Veterinary Specialization, Niemieckiego Stowarzyszenia Medycyny Weterynaryjnej, Niemieckiego Stowarzyszenia Medycyny Reprodukcyjnej, Niemieckiego Stowarzyszenia Bujatrycznego, Europejskiego Stowarzyszenia Rozrodu Zwierząt Udomowionych, Niemieckiego towarzyszenia Junior-Professur, Goerres-Gesellschaft i Arciconfraternita della Pieta de Composanto Teutonico Vaticano.

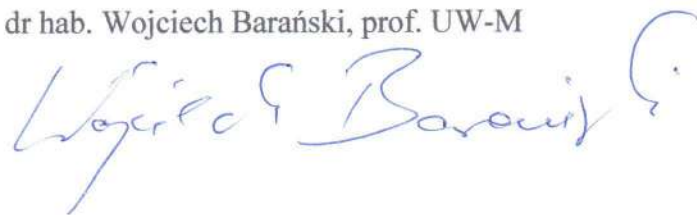
Habilitant jest członkiem Editorial Board czasopism Scientific Reports, Aging Nature Partner Journal, Journal of Embryology & Developmental Biology, Journal Cell Biology Science Publishing Group, Journal Biology Insights oraz był Redaktorem Gościnnym w czasopismach Genes, Cells oraz International Journal of Molecular Sciences.

### **Wniosek końcowy**

Stwierdzam, że szczególne osiągnięcie naukowe, aktywność naukowa i pozostałe osiągnięcia (dorobek dydaktyczny i współpraca międzynarodowa) dr med. vet. Pawła

Kordowitzkiego spełniają kryteria określone w art. 219 ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce z dnia 10 marca 2003 r. (Dz. U. 2003 poz. 742) i wnioskuję o nadanie Mu stopnia naukowego doktora habilitowanego nauk weterynaryjnych.

dr hab. Wojciech Barański, prof. UW-M

A handwritten signature in blue ink, reading "Wojciech Barański", with a stylized flourish at the end.