

Poznań, 30.08.2022

dr hab. Marcin Pszczola

adiunkt

Katedra Genetyki i Podstaw Hodowli Zwierząt

Wydział Medycyny Weterynaryjnej i Nauk o Zwierzętach

Uniwersytet Przyrodniczy w Poznaniu

Recenzja pracy doktorskiej mgr inż. Barbara Elżbieta Kosińska-Selbli pt.: „Analiza struktury genetycznej wybranych ras bydła mlecznego”.

Przedstawiona do recenzji praca doktorska dotyczyła analiz genetycznych różnych ras bydła. Jest to kompilacja trzech artykułów naukowych opublikowanych w renomowanych czasopismach. Jeden artykuł jest pracą przeglądową opublikowaną w czasopiśmie *Animal* w 2020 roku, który do tej pory został zacytowany przez ośmiu autorów. Dwie pozostałe publikacje to oryginalne rozprawy naukowe opublikowane w *Frontiers in Genetics* oraz *Livestock Science*. Badania sfinansowano ze środków z dwóch projektów, zarówno ze środków krajowych za pośrednictwem Narodowego Centrum Nauki, jak i ze środków UE w ramach projektu ERA-NET-SusAn. Recenzowana praca doktorska była wykonana pod kierownictwem prof. Joanny Szydy i współprowadzona przez dr. Mortena Kargo z Aarhus University w Danii.

Rozprawę sporządzono w języku angielskim i ma ona klasyczny układ. Praca składa się z 72 stron, z czego 16 stanowi spis literatury obejmujący 101 pozycji literaturowych. Artykuły, z których składa się dysertacja przeszły przez proces recenzji oraz ukazały się w uznanych czasopismach naukowych. Nie dziwi więc, że podczas recenzowania pracy doktorskiej nie znalazłem większych uchybień metodycznych w zastosowanych analizach. W niniejszej recenzji, skupiłem się na przedstawieniu swojej opinii o wykonanych badaniach oraz próbie podjęcia dyskusji z uzyskanymi wynikami oraz zaprezentowanymi wnioskami.

W pierwszej kolejności kandydatka wprowadza czytelnika w temat przedstawiając krótki opis bydła, w tym opisuje proces udomowienia i przedstawia rys historyczny analiz genomowych oraz podkreśla wagę różnorodności genetycznej w rasach bydła. Następnie przedstawiono

krótki opis dotyczący sekwencjonowania genomu bydła i bazy danych QTL oraz zmienności genomowej opisaną przez zmienność liczby kopii DNA (CNV). W następnej kolejności autorka przedstawia informacje o znaczeniu celów hodowlanych i wartości ekonomicznej, a na zakończenie wstępu kandydata przedstawia cel naukowy pracy doktorskiej, jakim jest badanie zmienności genomowej obserwowanej u różnych ras bydła. Realizacja założonego celu została wykonana przez wykonanie prac badawczych, których zakres obejmował: pracę przeglądową na temat lncRNA, analizę danych genomowych w połączeniu z informacjami fenotypowymi na temat zdrowia nóg i racic oraz oszacowaniu wartości ekonomicznych cech funkcjonalnych bydła rasy polskiej holsztyńsko-fryzyjskiej i polskiej czerwonej.

W pierwszej pracy opisano zmienność genomu na podstawie długich niekodujących fragmentów RNA (lncRNA). Niniejsza praca przeglądowa miała na celu lepsze zrozumienie funkcji długiego niekodującego RNA u bydła na podstawie 15 prac naukowych opublikowanych w latach 2017-2019. Przeprowadzony przegląd literatury wykazał, że lncRNA odgrywa istotną rolę w regulacji ekspresji genów związanych z produkcją mleka i wołowiny oraz innymi cechami, z których niektóre mogą mieć znaczenie ekonomiczne. Warto zauważyć, że w dysertacji uwzględniono tylko tę część artykułu, która dotyczyła bydła, w opublikowanej pracy natomiast zawarto również informacje o drobiu i trzodzie chlewnej. Rozdział kończy się stwierdzeniem, że niezbędne jest zdobycie większej wiedzy na temat znaczenia lncRNA. Byłbym wdzięczny za komentarz na temat tego, jak takie informacje można wykorzystać w praktyce hodowlanej.

W kolejnej pracy przedstawiono badania nad heterogenicznością genetyczną związaną z cechami opisującymi zaburzenia racie u austriackiego bydła rasy Fleckvieh i Braunvieh. Autorzy przeprowadzili badanie asocjacyjne całego genomu dla sumarycznej liczby przypadków wszystkich zaburzeń nóg zarejestrowanych do 100 dnia laktacji. Po badaniu GWAS, przeprowadzonym oddzielnie dla każdej rasy, przeprowadzono analizę heterogeniczności allelicznej przy użyciu okna 50 sąsiadujących SNP. Autorzy konkludują, że analizowany zbiór danych nie pozwolił na potwierdzenie lub wykluczenie hipotezy o istnieniu heterogeniczności genetycznej dla badanej cechy. Chciałbym nieco zgłębić tę kwestię. Zdrowie racie to złożony fenotyp, który zbierany jest przez weterynarzy, korektorów racie, hodowców, a nawet nowoczesne sensory. Przypuszczam, że może złożoność fenotypu oraz połączenie wielu schorzeń w jedno, może być źródłem znacznej zmienności uzyskanych obserwacji. Znalazło to odzwierciedlenie w modelu zastosowanym do wstępnej korekcji obserwacji fenotypowych. Zastanawiam się, jaki był powód wyboru tak skomplikowanej i

specyficznej cechy do pracy, skoro tytuł rozprawy sugeruje szersze zainteresowanie badanym tematem. Mogę sobie wyobrazić, że bardziej wystandaryzowane cechy mogłyby służyć podobnemu celowi – czyli ocenie heterogeniczności i być może pozwoliłyby na zebranie obszerniejszego zestawu danych do analizy, co mogłoby przelożyć się na możliwość postawienia bardziej jednoznacznych stwierdzeń.

W powyższej pracy, do konstrukcji macierzy spokrewnień genomowych wykorzystano metodę zaproponowaną przez Yang'a i wsp. 2011 (równoważną równaniu vanRaden'a 2008). W tych obliczeniach można wykorzystać częstości alleli oszacowaną na podstawie danych lub przyjąć pewne założenia dotyczące częstości alleli. Rasy mogą różnić się pod względem częstości alleli ze względu na różnice w strategiach hodowlanych i historii hodowli. W rozprawie ani w pełnym artykule Kosińskiej-Selbi i wsp. 2020b, nie znalazłem jednoznacznego wskazania na to, jakie podejście zastosowano w pracy. Informacje, na ten temat oraz uzasadnienie wybranej strategii mogłyby zapewnić lepsze zrozumienie uzyskanych wyników.

Podczas analizy uzyskanych wyników, autorzy postanowili wykorzystać w okno 50 SNP. Następnie wskazali, że: „nie było możliwe rozróżnienie ras na podstawie genotypów SNP odpowiadających 50-SNP'wym oknom”. Czy autorzy rozważyli zbadanie różnych rozmiarów okien i jakie byłyby możliwe implikacje takiego podejścia dla wyników analiz? Dalej, w pracy autorzy omawiają brak zgodności uzyskanych wyników GWAS dla poszczególnych ras i wskazują na uzyskiwanie podobnych wyników w innych pracach. Zastanawiam się, czy wspomniane inne badania skupiały się na podobnych fenotypach? Czy jest to zatem ogólna zasada dla różnych cech zdrowotnych racie, czy może dotyczy wszystkich cech ogółem?

Analizowana cecha jest cechą złożoną, która łączy wiele informacji dotyczących różnych schorzeń, co może rodzić wiele różnych problemów. Każde schorzenie może mieć inne podłoże genetyczne, a to może znacząco utrudnić badania asocjacyjne. W pełnym artykule opisano w skrócie różnice w częstości występowania zaburzeń racie między badanymi rasami. Nie porównano jednak udziału poszczególnych zaburzeń w ich ogólnej liczbie. Informacje te mogą umożliwić lepsze zrozumienie braku zgodności wyników GWAS dla dwóch analizowanych ras.

Ostatnia praca opisuje wykorzystanie modelu bioekonomicznego do symulacji struktury stada i ekonomicznego zysku dla dwóch ras. Sam artykuł jest interesujący, mam jednak pewną trudność z odnalezieniem wyraźnego związku między badaną tematyką, a ogólnym tematem

rozprawy. Zdefiniowanie celu hodowlanego może rzeczywiście prowadzić do większej lub mniejszej różnorodności genetycznej, w zależności od przyjętej strategii dla realizowania postępu genetycznego. Jednak w takich przypadkach różnorodność genetyczna jest zwykle uwzględniana w programie hodowlanym stosując odpowiednią strategię kojarzeń, która minimalizuje utratę różnorodności genetycznej w wyniku selekcji (np. optimal contribution), co nie zostało zawarte w artykule. Doceniam wysiłki zmierzające do skonstruowania wag ekonomicznych dla indeksów u wybranych ras oraz wskazanie unikalnych cech lokalnych ras polskich, które mogłyby być wykorzystane w hodowli bardziej odpornych zwierząt. Zastanawiałem się jednak, co uzasadnia stosowanie parametrów zdrowotnych bydła nordyckiego. Rozumiem, że powodem może być brak dostępności informacji dla ras polskich, jednak ze względu na długoletnią selekcję pod kątem cech zdrowotnych w krajach skandynawskich polskie parametry mogą się znacznie różnić, będę wdzięczny za komentarz w tej sprawie. Podobnie, parametry charakteryzujące niemieckie holsztyny mogą prowadzić do wyników bardziej odległych od polskiej sytuacji. Czy autorka oceniła możliwe skutki wykorzystania parametrów z innych populacji interpretując uzyskane wyniki? Ponadto od kilku lat Polska Federacja Hodowców Bydła i Producentów Mleka publikuje wyniki indeksu ekonomicznego dla krów mlecznych, czy autorzy porównali uzyskane wyniki z wartościami oficjalnego indeksu ekonomicznego?

Kolejną drobną kwestią jest definicja rasy. Nie jest dla mnie jasne, które dwie rasy zostały użyte w badaniu. Polska Federacja Hodowców Bydła i Producentów Mleka wskazuje polską rasę holsztyńsko-fryzyjską w dwóch odmianach kolorystycznych, rasę czerwoną polską, która jest rasą jednobarwną, oraz polską rasę czerwono-białą. Proszę o doprecyzowanie tej informacji.

Wszystkie wymienione powyżej zagadnienia stanowią elementy dyskusji, które umożliwiłyby mi lepsze zrozumienie prezentowanej rozprawy i nie zmniejszają wartości pracy zawartej w rozprawie doktorskiej. Rozprawa doktorska Pani Mgr Barbary Elżbiety Kosińskiej-Selbi świadczy o dobrej znajomości technik analizy zmienności genomowej mierzonej i umiejętności stosowania różnych narzędzi. Przyczynia się do uzupełnienia aktualnego stanu wiedzy w dziedzinie Zootechniki i rybactwa o cenne informacje, które mogą być potencjalnie wykorzystane w praktyce hodowlanej w Polsce i innych krajach. Kandydatka wniosła odpowiedni wkład pracy własnej, tworząc kilka artykułów naukowych opublikowanych w renomowanych czasopismach naukowych. W trakcie realizacji pracy doktorskiej kandydatka, obok badań zawartych w rozprawie, była współautorką w innych

rozprawach naukowe, co pokazuje jej potencjał do pracy zespołowej, która jest niezbędna w dziedzinie nauk o zwierzętach. Na uwagę zasługuje fakt, że w dwóch z trzech artykułów współautorzy pochodzili z zagranicznych ośrodków naukowych, co świadczy o wysokim potencjale w zakresie współpracy międzynarodowej. Biorąc pod uwagę powyższe oświadczam, że recenzowana rozprawa jest zgodna z ustawą o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (art. 13 Ustawy z dnia 14.03.2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2017 poz. 1789) w związku z art. 179 ust. 2 oraz art. 179 ust. 3 pkt 2b Ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1669 ze zm.) oraz że rekomenduję dopuszczenie Pani Mgr Barbary Elżbiety Kosińskiej-Selbi do publicznej obrony pracy doktorskiej.

Z wyrazami szacunku
Marcin [Signature]