



Recenzja 1 3240
INSTYTUT IMMUNOLOGII I TERAPII DOŚWIADCZALNEJ
IM. LUDWIKA HIRSZFELDA
POLSKIEJ AKADEMII NAUK

Centrum Doskonałości : IMMUNE

Rudolfa Weigla 12, 53-114 Wrocław, POLSKA
Telefon: (+48-71) 337 11 72, (+48-71) 370 99 30 Fax: (+48-71) 337 21 71
www.iitd.pan.wroc.pl

Wrocław, dnia 12.09.2023 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej

lek. Bereniki Trąbskiej-Kluch

**pt. „Ocena wpływu metylacji wybranych genów
oraz zaburzeń ekspresji niekodujących RNA
na rozwój i przeżycie chorych z rozpoznaniem glioblastoma”**

wykonanej w
Zakładzie Teleradioterapii
Wojewódzkiego Wielospecjalistycznego Centrum Onkologii i Traumatologii
w Łodzi

oraz

Uniwersytecie Medycznym w Łodzi

pod opieką:

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Izabeli Zawlik

OCENA METODOLOGICZNA I FORMALNA PRACY

Ocena formalna

Przedstawiona do recenzji dysertacja lek. Bereniki Trąbskiej-Kluch ma postać monografii i posiada tradycyjny układ: na 124 stronach zawiera spis treści, 12 rozdziałów, zakończona jest uwagami końcowymi, wnioskami, streszczeniami w języku polskim i angielskim, wykazem rycin i tabel, opatrzona wykazem skrótów, wykazem piśmiennictwa (274 pozycje). Dwadzieścia pięć rycin oraz osiem tabel jest dobrej jakości i odpowiednio ilustrują przedstawione przez Autorkę wyniki i zagadnienia.



Wstęp zawarty jest na 29 stronach i obejmuje 6 podrozdziałów. Jest napisany przejrzysto, zawiera podstawowe, szczegółowo i precyzyjnie opracowane informacje dotyczące badanego tematu. Tak dogłębna analiza wskazuje na biegłą znajomość i swobodne poruszanie się Doktorantki w zagadnieniach dotyczących pracy doktorskiej.

Następna strona zawiera spisane Cele pracy. Na kolejnych 15 stronach Autorka szczegółowo opisała Rozdział 4 zatytułowany Materiały i metody, gdzie przedstawiła w 8 podrozdziałach wykorzystaną metodykę badawczą oraz grupę badaną. Na kolejnych 24 stronach w Rozdziale 5 sprawozdaje wyniki badań posługując się rycinami i tabelami czytelnie ilustrującymi uzyskane dane.

Dyskusja spisana jest na 12 stronach – jest oparta o najnowsze doniesienia naukowe. Podobnie jak wstęp pracy jest merytoryczna. Następnie Autorka prezentuje na kolejnych dwóch stronach Uwagi końcowe. Wnioski spisano na 2 stronach. Oceniana dysertacja opatrzona jest obszernym piśmiennictwem obejmującym 274 aktualne pozycje tematycznie odpowiadające badanemu zagadnieniu jak i dyskutowanej dyscyplinie. Podsumowując - układ i podział pracy są prawidłowe dla monografii wymaganej dla postępowania doktorskiego.

Rozprawa wskazuje indywidualny wkład Kandydatki zarówno w tworzeniu koncepcji, wykonywaniu części badawczej, opracowaniu i interpretacji wyników ocenianej pracy. Rozprawa spełnia kryteria formalne zgodnie z art. 13 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym w zakresie sztuki - stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego i wykazuje ogólną wiedzę teoretyczną Kandydatki we wskazanej dyscyplinie naukowej oraz umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

Poprawność formułowania problemów, hipotez, założeń badawczych

Doktorantka precyzuje założenia i cel pracy – główny i 5 szczegółowych, jednoznacznie i rzeczowo.

Autorka, opierając się na dostępnych danych literaturowych sformułowała główny cel badania którym była ocena wpływu metylacji wybranych genów oraz zaburzeń ekspresji niekodujących RNA na rozwój i przeżycie chorych z rozpoznaniem glioblastoma.

Doktorantka główny cel badania osiągnęła realizując 5 celi szczegółowych:

1. Ocenę statusu mutacji *TP53* i *IDH1* oraz analizę zaburzeń ekspresji na poziomie translacyjnym: *MGMT*, *GATA4*, *p53* i na poziomie transkrypcyjnym: *MGMT*, *GATA4* i *TP53* oraz *miR-34a* i *miR-125b* u analizowanych pacjentów.
2. Ocenę metylacji promotorów genów: *MGMT*, *GATA4*, *TP53*, *CDKN2B*, *MiR-34a* i *MiR-125b*.
3. Analizę związku między poszczególnymi zaburzeniami molekularnymi i epigenetycznymi u badanych chorych.



4. Ocena wpływu wybranych zaburzeń regulacyjnych na przeżycie ogólne analizowanych pacjentów.
5. Ocena wpływu wybranych czynników klinicznych na przeżycie ogólne badanych chorych z glioblastoma.

Przedstawiony wyżej cel główny rozprawy, razem z celami szczegółowymi, wyznaczają ramy obszaru badawczego. Cel główny i cele szczegółowe pracy zostały sformułowane poprawnie, są one ścisłe, konkretne oraz określają istotę podjętego problemu, metodę badań oraz przewidywane rezultaty. Doktorantka w pełni zrealizowała założony cel swojej rozprawy, prezentując opracowanie o właściwych walorach merytorycznych i poznawczych, w pełni odpowiadających wymogom rozprawy doktorskiej.

Dane biologiczno-doświadczalne są starannie udokumentowane i opisane. Wnioski są jednoznaczna odpowiedzią na ustalone cele pracy.

Trafność doboru metod i narzędzi badawczych, umiejętność ich zastosowania

Założenia i metodyka pracy zarówno w sferze technik molekularnych jak i analiz statystycznych nie budzą zastrzeżeń. Warsztat technik molekularnych jest wyważony, zapewnia uzyskanie jednoznacznych wyników przy przyjętych metodach walidacji i weryfikacji. Podobnie, warsztat technik statystycznych jest prawidłowy. Świadczy o dużej wiedzy Doktorantki oraz odpowiedzialności naukowej.

Wnioski są wyważone i wynikają z przeprowadzonych badań, otrzymanych wyników i ich analizy. Doktorantka podkreśla poznawcze i praktyczne implikacje wyników pracy poparte danymi z piśmiennictwa.

Dobór piśmiennictwa, umiejętność wykorzystywania źródeł

Piśmiennictwo obejmuje 274 pozycje bezpośrednio związane z tematyką pracy - są właściwie dobrane i odpowiednio cytowane. Autorka poprawnie prezentuje swoje poglądy oraz jest w stanie sprawnie je wspierać posługując się wynikami badań własnych oraz piśmiennictwem.

OCENA MERYTORYCZNA PRACY

Temat pracy, trafność podjętej problematyki badawczej i jej oryginalność

Glejak są najczęstszymi pierwotnymi nowotworami ośrodkowego układu nerwowego, stanowiąc 70% z nich. Glejak wielopostaciowy (GBM), najczęstszy i najgorzej rokujący nowotwór wywodzący się z gleju, może rozwijać się *de novo* (pierwotny GBM) lub poprzez transformację z gwiaździków II stopnia złośliwości lub anaplastycznych. Te dwa rodzaje GBM stanowią odrębne jednostki chorobowe różniące się zarówno pod względem rokowania,



INSTYTUT IMMUNOLOGII I TERAPII DOŚWIADCZALNEJ
IM. LUDWIKA HIRSZFELDA
POLSKIEJ AKADEMII NAUK

Centrum Doskonałości : IMMUNE

Rudolfa Weigla 12, 53-114 Wrocław, POLSKA

Telefon: (+48-71) 337 11 72, (+48-71) 370 99 30 Fax: (+48-71) 337 21 71

www.iitd.pan.wroc.pl

jak i zmian genetycznych. Tak więc, z powodu względnie dużej i wciąż rosnącej częstości występowania oraz złego rokowania GBM stanowi główny temat zainteresowań badaczy zajmujących się biologią molekularną glejaków. Postępy w tej dziedzinie przyczyniają się do częściowego zrozumienia mechanizmów prowadzących do kancerogenezy oraz progresji stopnia złośliwości glejaków w trakcie przebiegu choroby. Najprawdopodobniej obecność niektórych zjawisk molekularnych może być pomocna w określeniu rokowania różnych nowotworów wywodzących się z gleju. Poza znajdowaniem pojedynczych cech podejmuje się także próby profilowania genetycznego glejaków, ale informacje prognostyczne w ten sposób zdobywane mogą stanowić co najwyżej uzupełnienie dla najistotniejszych klinicznych czynników rokowniczych. Odkrycia dotyczące biologii glejaków (stan MGMT i obecność kodekcji 1p/19q) już teraz umożliwiają wyodrębnianie chorych, którzy lepiej reagują na konwencjonalne leczenie cytotoksyczne i to właśnie ma — jak dotychczas — największe znaczenie praktyczne. Wreszcie, w dobie gwałtownego rozwoju terapii ukierunkowanych molekularnie w onkologii poznanie zaburzeń molekularnych charakterystycznych dla glejaków stanowi jedyny racjonalny sposób poszukiwań punktów uchwytu działania dla nowych leków. Niestety, heterogenność biologiczna i jednoczesne występowanie wielu różnorodnych zaburzeń genetycznych w glejakach, a zwłaszcza w GBM, sprawiają, że trudno wyobrazić sobie znalezienie uniwersalnego celu działania dla leków ukierunkowanych molekularnie.

Terapia celowana molekularnie raka (personalizowana) stanowi niezwykle obiecującą formę terapii onkologicznej, z którą wiąże się współcześnie szczególne nadzieje w zakresie poprawy skuteczności leczenia oraz wydłużenia długości całkowitego przeżycia u pacjentów z rozpoznaniem raka. Leczenie celowane nowotworów wpisuje się w ramy tzw. medycyny personalizowanej, a więc takiej, która oparta jest na znajomości patogenezy molekularnej zmian u pojedynczego pacjenta, co pozwala na optymalizację i indywidualizację leczenia. Wiedza ta pozwala na dostosowanie i zastosowanie terapii celowanej, ukierunkowanej na zablokowanie kluczowego mechanizmu w rozwoju choroby. Należy pamiętać iż potencjalna skuteczność leczenia spersonalizowanego warunkowana jest określeniem w komórce nowotworu danego pacjenta konkretnego celu molekularnego.

Celem recenzowanej rozprawy doktorskiej była ocena wpływu metylacji wybranych genów oraz zaburzeń ekspresji niekodujących RNA na rozwój, przebieg i rokowanie pacjentów z rozpoznaniem glejaka wielopostaciowego. Podstawą do przeprowadzenia niniejszych badań były doniesienia literaturowe o roli badanych zmian molekularnych w opisanych procesach.

W oparciu o dostępną wiedzę wskazującą interakcję czynników molekularnych i epigenetycznych zaangażowanych w patogenezę glejaka wielopostaciowego, w tym mechanizmów regulacyjnych *MGMT*, *GATA4*, *CDKN2B* i *TP53* zarówno na poziomie genu jak i białka, Autorka podjęła próbę oceny ich klinicznej wartości w glejaku wielopostaciowym. Badania będące przedmiotem badań w ocenianej pracy doktorskiej zostały przeprowadzone po uzyskaniu zgody Komisji Bioetyki Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (RNN/226/11/KE) w grupie 31 pacjentów (10 kobiet i 21 mężczyzn) z rozpoznaniem glejaka wielopostaciowego



INSTYTUT IMMUNOLOGII I TERAPII DOŚWIADCZALNEJ

IM. LUDWIKA HIRSZFELDA

POLSKIEJ AKADEMII NAUK

Centrum Doskonałości : IMMUNE

Rudolfa Weigla 12, 53-114 Wrocław, POLSKA

Telefon: (+48-71) 337 11 72, (+48-71) 370 99 30 Fax: (+48-71) 337 21 71

www.iitd.pan.wroc.pl

(*glioblastoma*, GBM) zdiagnozowanych w latach 2006-2011. Wszystkie analizowane w pracy próbki guzów zostały ocenione histopatologicznie i sklasyfikowane w oparciu o ocenę histopatologiczną zgodnie z obowiązującą klasyfikacją guzów centralnego układu nerwowego (CNS) wg WHO. Próbki utrwalone w formalinie i zatopione w parafinie pobrano w Zakładzie Patologii Katedry Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Autorka oceniła profil mutacji *IDH1* i *TP53* oraz ekspresji *MGMT*, *p53*, *GATA4* oraz wybranych mikroRNA. Oznaczony został również status metylacji promotorów genów *TP53*, *MGMT*, *GATA4*, *CDKN2B* 93 (*p15*) oraz wyselekcjonowanych mikroRNA (miR-34a oraz miR-125b).

W wyniku przeprowadzonych badań Doktorantka wykazała wzajemne epigenetyczne mechanizmy regulacyjne *MGMT*, *GATA4*, *CDKN2B* i *TP53* na poziomie genu jak i białka. Pomimo, iż zaobserwowana przez Doktorantkę współzależność statusu metylacji promotorów *GATA4*, *CDKN2B* i *TP53* była nieistotna statystycznie, to poczyniona obserwacja jest podstawą do kontynuacji badań na większej grupie pacjentów.

Ważną obserwacją Autorki było wskazanie istotnych różnic w przeżyciu ogólnym w zależności od statusu mutacji *TP53* i metylacji promotora *MGMT*. Ponadto, poziom ekspresji miR-34a związany był z wiekiem pacjentów, tak więc MiR-34a może pełnić rolę czynnika predykcyjnego gorszego przebiegu choroby u chorych powyżej 60 r.ż. Status ekspresji *GATA4*, *p53*, miR-34a, mutacji *TP53*, a także status metylacji promotora *MGMT*, *GATA4*, *CDKN2B* oraz *TP53* mogą służyć jako czynniki prognostyczne przeżycia ogólnego u pacjentów z rozpoznaniem glioblastoma. Wiek, jak również płeć może być także istotnym czynnikiem prognostycznym przeżycia ogólnego pacjentów z GBM związanym z obserwowanymi zaburzeniami molekularnymi m.in. metylacją promotora *MGMT*. Jednakże niekorzystne rokowanie może także wynikać z gorszego stanu ogólnego pacjentów. Powyższe obserwacje wymagają zatem dalszych badań.

Co istotne, Autorka po raz pierwszy przeprowadziła analizę wpływu zmian statusu promotorów genów *CDKN2B* i *TP53* na przeżycie ogólne chorych z glejakiem wielopostaciowym. **Wskazany aspekt badań stanowi zatem element nowości, stanowiący oryginalne osiągnięcie Doktorantki.**

Podsumowując otrzymane przez Doktorantkę wyniki, czynnikiem rokowniczym wykazany w niniejszej pracy doktorskiej okazały się zmiany w statusie metylacji promotora *CDKN2B* i poziomie ekspresji miR-34a. Wykazane w niniejszej pracy doktorskiej zmiany genetyczne i epigenetyczne oraz ich wzajemne zależności wydają się mieć istotne znaczenie i mogą służyć jako czynniki predykcyjne i prognostyczne dla pacjentów z rozpoznaniem GBM. Jednak do potwierdzenia znaczenia wykrytych przez Doktorantkę korelacji i ich wpływu na rokowanie przeżycia chorych niezbędne są dalsze badania na większej grupie pacjentów.

Prowadzona przez Doktorantkę krytyczna polemika badań własnych z dostępnymi danymi literaturowymi pozwala na wskazanie przez Doktorantkę ograniczeń badań własnych i otrzymanych wyników. Dyskusja jest rzeczowa i dojrzała, Autorka dostrzega spójności jak i różnice własnych obserwacji z dyskutowanymi badaniami. Mocną stroną badań



przeprowadzonych w ramach prezentowanej rozprawy jest dobrze zaplanowane badanie, wnikliwe zapoznanie się z dostępną wiedzą naukową w poruszanej tematyce oraz dbałość o precyzyjny warsztat naukowo-badawczy czym Autorka prezentuje dojrzałość naukową. Świadczy to o dobrym przygotowaniu Doktoranta do tematyki pracy doktorskiej, przemyślanym i krytycznym planowaniu badania, skrupulatnej analizie dostępnych danych literaturowych.

Dlatego też wysoko oceniam dojrzały wybór tematu pracy doktorskiej jak i warsztatu badawczego oraz krytyczną analizę otrzymanych wyników przez lek. Berenikę Trąbską-Kluch. Zdobyta wiedza niezaprzeczalnie znajdzie implikacje w zawodowych dokonaniach lek. Bereniki Trąbskiej-Kluch. Podjęcie tematu badawczego będącego tematem niniejszej dysertacji zaowocowało oryginalnymi i ciekawymi wynikami naukowymi istotnie wzbogacającymi wiedzę naukową w dyscyplinie.

Uzyskane rezultaty i ich znaczenie dla nauki i praktyki

W wyniku przeprowadzonych badań i analizy wyników podsumowanych w 2 podrozdziałach Doktorantka sformułowała 5 wniosków będących jednoznacznie odpowiedzią na ustalone cele pracy:

1. Badana grupa pacjentów wykazała typowe cechy pierwotnego glejaka wielopostaciowego, a u 19,4% chorych stwierdzono mutację *TP53* i w żadnym przypadku nie stwierdzono mutacji *IDH1*.
2. Poziom ekspresji *MGMT* w glejaku wielopostaciowym może być regulowany przez metylację promotora genu *MGMT*, która jest częściej obserwowana u chorych powyżej 60 r.ż.
3. Znalezione wzajemne powiązania między epigenetycznymi mechanizmami regulacyjnymi związane z *MGMT*, *GATA4*, *CDKN2B* i *TP53* na poziomie genu, jak i białka mogą rzutować na przebieg procesów biologicznych, w których dane czynniki uczestniczą tj.: proliferacja, cykl komórkowy oraz naprawa uszkodzeń DNA. W regulacji tych procesów w związku z obecnością mutacji *TP53* może być także zaangażowany miR-34a. Wykazano bowiem, że jego ekspresja zależy od obecności mutacji *TP53*.
4. Następujące zaburzenia molekularne i epigenetyczne mają wpływ na przeżycie ogólne pacjentów:
 - a. Ekspresja *GATA4*, metylacja promotora genu *GATA4* oraz status *TP53* rozumiany na poziomie mutacji w genie oraz ekspresji białka p53 mogą stanowić niekorzystne czynniki prognostyczne przeżycia ogólnego pacjentów.
 - b. Negatywnym czynnikiem rokowniczym można także uznać jednoczesny brak metylacji promotora *MGMT* przy obecnej mutacji *TP53*.



INSTYTUT IMMUNOLOGII I TERAPII DOŚWIADCZALNEJ
IM. LUDWIKA HIRSZFELDA
POLSKIEJ AKADEMII NAUK

Centrum Doskonałości : IMMUNE

Rudolfa Weigla 12, 53-114 Wrocław, POLSKA

Telefon: (+48-71) 337 11 72, (+48-71) 370 99 30 Fax: (+48-71) 337 21 71

www.iitd.pan.wroc.pl

- c. Poziom ekspresji miR-34a oraz metylacja w promotorze *MGMT* związane są z wiekiem pacjentów, dlatego też mogą stanowić molekularne podłoże gorszego przeżycia ogólnego pacjentów powyżej 60 r.ż. z glioblastoma.
 - d. Epigenetyczne mechanizmy regulujące ekspresję *GATA4*, *CDKN2B* i *TP53* mogą różnicować prognozę OS pacjentów z glioblastoma.
 - e. Brak metylacji promotora *CDKN2B* może być korzystnym czynnikiem prognostycznym przeżycia pacjentów z glioblastoma wynikającym z zachowanej funkcji kodowanego przez ten gen białka p15, polegającej na kontroli przebiegu cyklu komórkowego.
5. Wiek jak i płeć może być także istotnym czynnikiem prognostycznym przeżycia ogólnego pacjentów z GBM związanym z obserwowanymi zaburzeniami molekularnymi m.in. metylacją promotora *MGMT*. Jednakże niekorzystne rokowanie może także wynikać z gorszego stanu ogólnego pacjentów. Powyższa obserwacja wymaga jednak dalszych badań.

Podsumowując wyniki przeprowadzonych badań, lek. Berenika Trąbska-Kluch w pełni uzyskała odpowiedzi na założone cele badawcze będące podstawą badań objętych tematem niniejszego doktoratu, a przeprowadzone badania stanowią oryginalne osiągnięcie Doktorantki. Dane kliniczno-doświadczalne są starannie udokumentowane i opisane. Prezentowane w ocenianej dysertacji oryginalne osiągnięcie naukowe lek. Bereniki Trąbskiej-Kluch stanowi istotny wkład w dotychczasową wiedzę naukową dotyczącą patomechanizmu glejaka wielopostaciowego. Dostrzegalną, praktyczną implikacją kliniczną osiągnięć naukowych Doktorantki opisanych w recenzowanej dysertacji jest możliwość i konieczność uwzględnienia mechanizmów epigenetycznych, w tym w sferze mikroRNA, w precyzyjnej diagnostyce, monitorowaniu jak i w opracowaniu zindywidualizowanych celowanych schematów terapeutycznych co w konsekwencji pozwoli na zastosowanie nowoczesnych leków celowanych molekularnie istotnie.

Podsumowując, wyniki opisane w recenzowanej rozprawie doktorskiej stanowią znaczący wkład w dotychczasową wiedzę naukową i medyczną dotyczącą glejaka wielopostaciowego i są niezwykle istotne z punktu widzenia poznawczego i aplikacyjnego, gdyż otwierają perspektywy praktycznego zastosowania zarówno w diagnostyce, terapii jak i monitorowaniu omawianej choroby. Rozprawa wskazuje indywidualny wkład Kandydatki zarówno w tworzeniu koncepcji, wykonywaniu części badawczej, opracowaniu i interpretacji wyników ocenianej pracy.

Poprawność językowa, stylistyczna i interpunkcyjna

Rozprawa doktorska napisana jest poprawnym językiem z użyciem prawidłowej stylistyki i terminologii. Wartość merytoryczna publikacji idzie w parze z umiejętnością argumentacji i polemiki. Edycja pracy jest prawidłowa i bardzo staranna.



INSTYTUT IMMUNOLOGII I TERAPII DOŚWIADCZALNEJ
IM. LUDWIKA HIRSZFELDA
POLSKIEJ AKADEMII NAUK
Centrum Doskonałości : IMMUNE

Rudolfa Weigla 12, 53-114 Wrocław, POLSKA
Telefon: (+48-71) 337 11 72, (+48-71) 370 99 30 Fax: (+48-71) 337 21 71
www.iitd.pan.wroc.pl

UWAGI I PROPOZYCJE

Po wnikliwej lekturze dysertacji lek. Bereniki Trąbskiej-Kluch oceniam ją bardzo wysoko. Jest to obszerne i samodzielne opracowanie i rozwiązanie oryginalnego zagadnienia naukowego przy użyciu nowoczesnych metod i jest dowodem umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

PODSUMOWANIE

Badanie dotyczy ważnego zagadnienia i jest ważnym głosem w dyskusji na temat czynników zaangażowanych w

Uzyskane wyniki stanowią doskonałą podstawę do publikacji naukowej w renomowanym czasopiśmie naukowym o zasięgu ogólnosiwiatowym.

Dlatego też, zdaniem Recenzenta, oceniana dysertacja lek. Bereniki Trąbskiej-Kluch pt. „Ocena wpływu metylacji wybranych genów oraz zaburzeń ekspresji niekodujących RNA na rozwój i przeżycie chorych z rozpoznaniem glioblastoma” wykonana w Zakładzie Teleradioterapii Wojewódzkiego Wielospecjalistycznego Centrum Onkologii i Traumatologii w Łodzi oraz w Uniwersytecie Medycznym w Łodzi pod opieką promotora – Prof. dr hab. n. med. Izabeli Zawlik spełnia kryteria przypisane rozprawom na stopień naukowy doktora zdefiniowane w art. 13 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego i wykazuje ogólną wiedzę teoretyczną lek. Bereniki Trąbskiej-Kluch we wskazanej dyscyplinie naukowej oraz umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Przedmiotem rozprawy jest oryginalne rozwiązanie problemu naukowego a indywidualny wkład Kandydatki w powstanie tej pracy jest wystarczający i udokumentowany.

Dlatego zwracam się do Wysokiej Rady Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie lek. Bereniki Trąbskiej-Kluch do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ponadto, stawiam wniosek o wyróżnienie niniejszej rozprawy doktorskiej przez Wysoką Radę Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi za rzetelne opracowanie ważnego tematu badawczego.

Wrocław, 12.09.2023

INSTYTUT IMMUNOLOGII
I TERAPII DOŚWIADCZALNEJ
im. Ludwika Hirsztfelda
Polskiej Akademii Nauk
ZAKŁAD TERAPII DOŚWIADCZALNEJ
LABORATORIUM IMMUNOPATOLOGII
53-114 Wrocław, ul. Rudolfa Weigla 12
NIP: 896-000-56-96

Laboratorium Immunopatologii
dr hab. n. med. Edyta Pawlak, prof. PAN
Kierownik

Dziedzina Wydziału Lekarskiego UM w Łodzi
wpłynęło dnia 27.09.2023
podpis 2H