



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 22.05.2023 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej

Pani mgr. Sylwii Paszek

pt. „Status metylacyjny promotorów wybranych genów w raku piersi”

“Methylation status of selected genes' promoters in breast cancer”

wykonanej w
Laboratorium Biologii Molekularnej
Przyrodniczo-Medycznego Centrum Badań Innowacyjnych
Uniwersytetu Rzeszowskiego

pod opieką:

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

Promotor pomocniczy: dr hab. n. med. Ewy Kaznowskiej, prof. UR

OCENA METODOLOGICZNA I FORMALNA PRACY

Ocena formalna

Przedstawiona do recenzji dysertacja Pani mgr. Sylwii Paszek ma postać monografii i posiada tradycyjny układ: na 124 stronach zawiera spis treści, 15 rozdziałów, zakończona jest wnioskami, podsumowaniem wskazującym limitacje pracy, streszczeniami w języku polskim i angielskim, rycinami (5), spisem rycin, tabel i wykresów, opatrzona wykazem skrótów, wykazem piśmiennictwa (187) oraz zgodami Komisji Bioetycznej: 1 Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (RNN/226/11/KE) oraz 4 przy Uniwersytecie Rzeszowskim (4/11/2014, 15/02/2016, 2018/04/13 oraz 2022/002). Dwadzieścia osiem wykresów oraz 23 tabele jest dobrej jakości i odpowiednio ilustruje wyniki.

Wstęp zawarty jest na 20 stronach. Jest napisany przejrzysto, zawiera podstawowe informacje dotyczące badanego tematu.

Chp



INSTYTUT IMMUNOLOGII I TERAPII DOŚWIADCZALNEJ
IM. LUDWIKI HIRSZTFELDA
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

Na kolejnych 2 stronach Doktorantka przedstawia założenia i cel pracy oraz hipotezę postawioną w pracy. Kolejne 23 strony zawierają opis materiałów i metod, a na kolejnych 30 - sprawozdaje wyniki badań posługując się wykresami i tabelami czytelnie ilustrującymi uzyskane dane.

Dyskusja spisana jest na 16 stronach – jest oparta o najnowsze doniesienia naukowe. Podobnie jak wstęp pracy jest merytoryczna. Wnioski spisano na 1 stronie, kolejna strona zawiera limitację pracy. Podsumowując - układ i podział pracy są prawidłowe dla monografii.

Rozprawa wykazuje indywidualny wkład Kandydatki przy tworzeniu koncepcji, wykonywaniu części badawczej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy. Rozprawa spełnia również kryteria formalne (art.187) Ustawy z dnia 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2020 poz. 85 z późn. zm.).

Poprawność formułowania problemów, hipotez, założeń badawczych

Doktorantka precyzuje założenia i cel pracy – główny i 7 szczegółowych jednoznacznie i rzeczowo.

Autorka postawiła hipotezę, iż metylacja promotorów genów o potencjalnie istotnym znaczeniu w patomechanizmie raka piersi: *MGMT*, *BRCA1*, *CDH1*, *ITGA4* i *MEG3* może mieć wpływ na rozwój i progresję raka piersi. Doktorantka postuluje również, że efektem metylacji może być gorszy przebieg kliniczny, a ryzyko wystąpienia metylacji może wzrastać wraz z wiekiem. Ponadto założyła także, że metylacja genu *MEG3* prawdopodobnie powoduje obniżenie ekspresji genu na poziomie transkrypcyjnym, co z kolei może potencjalnie wpływać niekorzystnie na uwarunkowania kliniczno-patologiczne.

Doktorantka postawioną hipotezę weryfikowała poprzez realizację założonych celów pracy, którymi były: po pierwsze - analiza statusu metylacji promotorów pięciu genów, wybranych na podstawie literatury, których wspomniana zmienność epigenetyczna wydaje się mieć istotne znaczenie dla raka piersi. Autorka, podjęła się przy tym oceny wartości metylacji jako czynnika ryzyka raka piersi. Ponadto badania doświadczalne miały na celu analizę ekspresji jednego z wybranych genów. Dodatkowo celem pracy było zaobserwowanie potencjalnego wpływu metylacji analizowanych genów oraz ekspresji jednego z nich na gorszy obraz kliniczno-patologiczny, a także wykazanie związku wszystkich powyższych czynników z podtypem raka piersi.

Cele szczegółowe pracy były następujące:

1. Analiza jakościowa metylacji promotorów genów *MGMT*, *BRCA1*, *CDH1*, *ITGA4*, *MEG3* w grupie raka piersi oraz grupie kontrolnej.
2. Analiza ekspresji genu *MEG3* dla wybranej grupy pacjentek z rakiem piersi.
3. Ocena częstości występowania metylacji promotora genu oraz porównanie pomiędzy grupami TNBC, NTNBC oraz kontrolnej, weryfikując przydatność statusu metylacji do oceny ryzyka raka piersi.



INSTYTUT IMMUNOLOGII I TERAPII DOŚWIADCZALNEJ
IM. LUDWIKI 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

4. Ocena korelacji pomiędzy metylacją promotora genu a wiekiem w momencie diagnozy, stopniem złośliwości histologicznej, wielkością guza, stopniem zajęcia regionalnych węzłów chłonnych, obecnością komponentu DCIS, podtypem raka piersi.
5. Ocena korelacji pomiędzy poziomem ekspresji genu *MEG3* a wiekiem w momencie diagnozy, stopniem złośliwości histologicznej, wielkością guza, stopniem zajęcia regionalnych węzłów chłonnych, obecnością komponentu DCIS, podtypem raka piersi.
6. Ocena wpływu metylacji promotora genu *MEG3* na obniżenie jego ekspresji
7. Ocena związku pomiędzy podtypem molekularnym a stopniem złośliwości histologicznej, wielkością guza, stopniem zajęcia regionalnych węzłów chłonnych, obecnością komponentu DCIS.

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

Trafność doboru metod i narzędzi badawczych, umiejętność ich zastosowania

Założenia i metody pracy, dobór technik molekularnych i analiza uzyskanych wyników nie budzą zastrzeżeń. Warsztat technik molekularnych jest wyważony, zapewnia uzyskanie jednoznacznych wyników przy przyjętych metodach walidacji i weryfikacji. Świadczy o dużej wiedzy Doktorantki oraz odpowiedzialności naukowej.

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

Dobór piśmiennictwa, umiejętność wykorzystywania źródeł

Piśmiennictwo obejmuje 187 pozycji bezpośrednio związanych 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

U podstaw transformacji nowotworowej leży złożona sieć zależnych i powiązanych interakcji molekularnych oraz zmian zarówno genetycznych jak i epigenetycznych. Niestabilność epigenomowa jest zazwyczaj skutkiem wewnętrznych nieprawidłowości na poziomie genomu, wpływu mikrośrodowiska, czy ekspozycji na zewnętrzne czynniki środowiskowe. Z kolei nefunkcjonalne produkty ekspresji genów lub niski ich poziom mogą skutkować onkogenezą oraz progresją nowotworu, szczególnie dotyczy to genów



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

odpowiedzialnych za najważniejsze mechanizmy komórkowe, jak proliferacja, kontrola cyklu komórkowego, naprawa DNA, śmierć komórkowa, adhezja i wiele innych. W niniejszej pracy założono, że metylacja promotorów genów *MGMT*, *BRCA1*, *CDH1*, *ITGA4* i *MEG3* może mieć wpływ na rozwój i progresję raka piersi. Założeniem niniejszej pracy jest również to, że efektem metylacji może być gorszy przebieg kliniczny, a ryzyko wystąpienia metylacji może wzrastać wraz z wiekiem. Ponadto założono, że metylacja genu *MEG3* prawdopodobnie powoduje obniżenie ekspresji genu na poziomie transkrypcyjnym, co z kolei może potencjalnie wpływać niekorzystnie na uwarunkowania kliniczno-patologiczne.

Wybrane cele molekularne analizowane w pracy Autorka wytypowała po przeprowadzeniu wnikliwej, skrupulatnej i krytycznej analizy dostępnych danych literaturowych oraz aktualnej wiedzy medycznej dotyczącej raka piersi. Nowotwór ten, zgodnie z danymi epidemiologicznymi z roku 2020 klasyfikuje raka piersi jako najczęściej diagnozowany nowotwór na świecie, który stanowił blisko 2.3 mln przypadków (11,7%). W Polsce statystyki w roku 2020 mówią o blisko 24,7 tys. (12,0%) nowych przypadków raka piersi oraz ok. 8,8 tys. (7,4%) zarejestrowanych zgonów. U kobiet był to najczęstszy diagnozowany nowotwór (23,8%) i druga najczęstsza przyczyna zgonów z powodu nowotworu (15%). Tak więc choroba wybrana przez Doktorantkę jako przedmiot badań stanowi ważny społecznie i medycznie problem.

Praca ma charakter retrospektywny. Badania molekularne w całości wykonano w Laboratorium Biologii Molekularnej Przyrodniczo - Medycznego Centrum Badań Innowacyjnych Uniwersytetu Rzeszowskiego.

Mocną stroną badań przeprowadzonych w ramach prezentowanej rozprawy jest dobrze dobrana grupa badana, metodyka badawcza oraz wnikliwa i dogłębna analiza wybranych parametrów molekularnych i klinicznych. Świadczy to o dobrym przygotowaniu Doktorantki do tematyki pracy doktorskiej, przemyślanym i krytycznym planowaniu badania, skrupulatnej analizie dostępnych danych literaturowych. Szczegółowy opis zarówno podstaw molekularnych jak i klinicznych wybranego do badań nowotworu wskazuje na dobrą orientację w tematyce badawczej oraz, przede wszystkim świadczy o dobrej intuicji naukowej w wyborze tematu badawczego.

Autorka w krytycznej dyskusji uwzględniła wymagania związane z badaniami asocjacyjnymi. Im większa grupa badana, tym łatwiej znaleźć istotne zależności pomiędzy parametrami molekularnymi a klinicznymi.

W ramach przeprowadzonych badań molekularnych w niniejszej pracy doktorskiej Doktoranta podjęła się próby oceny wpływu metylacji regionów promotorowych pięciu genów na rozwój raka piersi oraz wpływu metylacji genów i poziomu ekspresji jednego z nich na określone uwarunkowania kliniczno-patologiczne. Dodatkowo podjęła się oceny korelacji pomiędzy badanymi doświadczalnie czynnikami. Uzyskane wyniki pozwoliły Autorce stwierdzić, że metylacja promotorów genów *BRCA1*, *ITGA4* oraz *MEG3* może być jednym z ważnych czynników ryzyka raka piersi lub określonych jego podtypów. Ponadto wyższy wiek



był również czynnikiem zwiększającym ryzyko rozwoju nowotworu oraz wpływającym dodatnio na pojawienie się metylacji genów *MGMT*, *ITGA4* oraz *MEG3*. Co więcej, analizy ekspresji ujawniły, że obniżona ekspresja *MEG3* wpływa na obecność przerzutów do węzłów chłonnych, a obniżona ekspresja *GAPDH* jest obserwowana w potrójnie ujemnym raku piersi.

Tak więc, 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 11 podrozdziałach Doktorantka sformułowała 9 wniosków będących jednoznaczną odpowiedzią na ustalone cele pracy.

1. Metylacja promotora genu *BRCA1* jest istotnie związana w potrójnie ujemnym rakiem piersi i może być potencjalnym czynnikiem ryzyka dla tego podtypu.
2. Metylacja promotora genu *ITGA4* jest istotnie związana z rakiem piersi i może być potencjalnym czynnikiem ryzyka tego nowotworu.
3. Metylacja promotora genu *MEG3* jest istotnie związana z rakiem piersi o podtypach molekularnych nie będących potrójnie ujemnym rakiem piersi i może być potencjalnym czynnikiem ryzyka dla takich podtypów.
4. Metylacja promotorów analizowanych genów nie wpływa istotnie na uwarunkowania kliniczno-patologiczne raka piersi.
5. Metylacja promotora genu *MGMT*, *ITGA4* oraz *MEG3* jest związana z wyższym wiekiem pacjentek z rakiem piersi, a metylacja *ITGA4* również z wyższym wiekiem pacjentek z podtypem nie będącym potrójnie ujemnym rakiem piersi.
6. Ekspresja genu *MEG3* może być obniżana poprzez mechanizmy molekularne inne niż metylacja promotora tego genu.
7. Obniżony poziom ekspresji genu *MEG3* wpływa na pojawienie się przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych w raku piersi, natomiast inne czynniki kliniczno-patologiczne nie są zależne od poziomu jego ekspresji.
8. Podtyp molekularny raka piersi nie jest związany z poziomem ekspresji genu *MEG3*.
9. Poziom ekspresji genu *MEG3* nie jest zależny od wieku pacjentki z rakiem piersi.

Do badań Autorka włączyła 106 pacjentek z rakiem piersi hospitalizowanych w Wojewódzkim Wielospecjalistycznym Centrum Onkologii i Traumatologii im. Mikołaja Kopernika w Łodzi oraz w Klinicznym Szpitalu Wojewódzkim Nr 1 im. Fryderyka Chopina w Rzeszowie w latach 2011 – 2018. Materiał badany stanowiły tkanki mrożone lub tkanki FFPE (ang. *formalin-fixed and paraffin-embedded* - utrwalone w formalinie i zatopione w parafinie).



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

Grupę kontrolną stanowiły pacjentki, u których nie wykryto złośliwych lub żadnych zmian patologicznych.

Pacjentki w większości zostały scharakteryzowane pod kątem parametrów kliniczno-patologicznych.

Analiza metylacji regionów promotorowych obejmowała wyselekcjonowane na podstawie piśmiennictwa geny *MGMT*, *BRCA1*, *CDH1*, *ITGA4* oraz *MEG3*, z których każdy zdaje się mieć istotne znaczenie w nowotworzeniu czy jego progresji. Dodatkowo oceniono poziom ekspresji *MEG3* u 36 pacjentek. Metodą stosowaną do oceny statusu metylacji była odmiana klasycznej metody reakcji łańcuchowej polimerazy PCR (ang. *polymerase chain reaction*), metylo-specyficzny PCR (ang. *methyl-specific PCR*, MSP). Do analizy ekspresji natomiast zastosowano ilościowy PCR z odwrotną transkrypcją (ang. *quantitative reverse transcription PCR*, RT-qPCR).

Przeprowadzone badania wykazały kilka korelacji, z czego większość pozostaje w zgodzie z dostępnym piśmiennictwem. Zaobserwowano znacznie częstszą metylację genu *BRCA1* w grupie TNBC, genu *ITGA4* w całej grupie raka piersi oraz genu *MEG3* w grupie NTNBC. Ponadto metylacja genów *MGMT*, *ITGA4* oraz *MEG3* była częstsza u osób z rakiem piersi w starszym wieku, przy czym dla dwóch ostatnich spośród wymienionych genów wynik był granicznie istotny. Rozpatrując natomiast korelację w podgrupach indywidualnie, w grupie NTNBC pacjentki z obecną metylacją *ITGA4* miały wyższą medianę wieku. Różnica wieku obserwowana była pomiędzy grupą raka piersi a kontrolną, pierwsza z nich również wykazywała wyższą medianę wieku. Nie stwierdzono natomiast wpływu metylacji na określone uwarunkowania kliniczno-patologiczne (stopień złośliwości histologicznej, rozmiar guza, stopień zajęcia węzłów chłonnych, obecność komponentu DCIS), jednakże brak metylacji *MGMT* obserwowano częściej u pacjentek z najwyższym stopniem złośliwości. Analiza porównawcza dla podtypów nowotworu TNBC i NTNBC, również nie wykazała różnic pod względem wyżej wspomnianych czynników kliniczno-patologicznych. Z kolei na podstawie wyników analiz ekspresji, stwierdzono zależność zajęcia regionalnych węzłów chłonnych od obniżonego poziomu ekspresji, przy czym korelacja ta była granicznie istotna. Nie wykazano natomiast istotnych różnic w poziomie ekspresji względem metylacji genu, wieku, parametrów klinicznych, czy podtypu molekularnego. Podczas doświadczalnego doboru genu referencyjnego do analiz ekspresji *MEG3*, stwierdzono, że gen podstawowego metabolizmu *GAPDH* jest znacząco obniżony w grupie TNBC, został więc odrzucony jako gen referencyjny. Zatem względną ekspresję *MEG3* oceniano wobec *ACTB*.

Badania przeprowadzone przez mgr Sylwię Paszek mają zatem istotne implikacje poznawcze i kliniczne.

Przeprowadzone badania stanowią oryginalne osiągnięcie Doktorantki.

Autorka bardzo krytycznie wskazała limitację swoich badań, którymi była stosunkowo niewielka grupa o określonym charakterze. O ile pełna, heterogenna grupa raka piersi liczyła



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

106 pacjentek, a tyle podgrupy TNBC (potrójnie ujemny rak piersi), NTNBC (pozostałe podtypy molekularne) oraz grupa kontrolna zostały podzielone na odpowiednio 59, 47 i 11 osób. Analiza ekspresji ograniczała się do 36 pacjentek. Ponadto nie wszystkie pacjentki zostały scharakteryzowane pod kątem parametrów kliniczno-patologicznych oraz wieku. Fakt ten ograniczał uzyskanie istotności statystycznej dla wybranych czynników, mimo różnic pomiędzy grupami względem analizowanych parametrów. Istnieje prawdopodobieństwo, że dla selektywnych czynników zwiększenie grupy badanej umożliwiłoby wykazanie dodatkowych zależności.

Podsumowując wyniki przeprowadzonych badań, mgr Sylwia Paszek w pełni uzyskała odpowiedzi na postawianą hipotezę oraz założone cele badawcze będące podstawą badań objętych tematem doktoratu.

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.

UWAGI I PROPOZYCJE

Po wnikliwej lekturze dysertacji Pani mgr. Sylwii Paszek 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 patomechanizm raka piersi, stanowiącego niezwykle istotny problem medyczny i społeczny. Rak piersi jest najczęściej diagnozowanym nowotworem zarówno w Polsce, jak i na świecie. W ostatnich latach co roku diagnozuje się ponad 2 mln nowych przypadków, a śmiertelność wśród kobiet z rakiem piersi jest wciąż bardzo wysoka. Nowotwór ten jest mocno zróżnicowaną jednostką chorobową, stąd też stosuje się różne klasyfikacje opierające się głównie na diagnostyce kliniczno-patologicznej, profilu molekularnym czy zróżnicowaniu histologicznym. Etiologia nowotworu może być wielokierunkowa. Wybrane cele molekularne analizowane w pracy Autorka wytypowała po przeprowadzeniu wnikliwej, skrupulatnej i krytycznej analizy dostępnych danych literaturowych oraz aktualnej wiedzy medycznej dotyczącej raka piersi. Uzyskane wyniki

CW



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

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

Pon

Zdaniem Recenzenta, oceniana **dysertacja doktorska** Pani mgr. Sylwii Paszek pt. „*Status metylacyjny promotorów wybranych genów w raku piersi*” (*“Methylation status of selected genes' promoters in breast cancer”*) wykonana w Laboratorium Biologii Molekularnej Przyrodniczo-Medycznego Centrum Badań Innowacyjnych Uniwersytetu Rzeszowskiego pod opieką promotora – prof. dr hab. n med. Izabeli Zawlik oraz promotora pomocniczego – dr hab. n. med. Ewa Kaznowska, prof. UR **spełnia kryteria przypisane rozprawom na stopień naukowy doktora** zdefiniowane w art.187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2020 poz. 85 z późn. zm.). Recenzowana przez mnie **rozprawa doktorska autorstwa Pani mgr. Sylwii Paszek prezentuje adekwatną ogólną wiedzę teoretyczną Kandydatki w dyscyplinie 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 Rzeszowskiego Kolegium Nauk Medycznych o dopuszczenie Pani mgr. Sylwii Paszek do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

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

Laboratorium Immunopatologii

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