

dr hab. Ewa Pocheć, prof. UJ
Zakład Biochemii Glikokoniugatów
Instytut Zoologii i Badań Biomedycznych
Wydział Biologii
Uniwersytet Jagielloński
tel. 012 664 64 67
e-mail: ewa.pochec@uj.edu.pl

Kraków, 5.05.2019



Recenzja rozprawy doktorskiej
mgr Magdaleny Mieszkowskiej
z tytułu

„Rola tetraspaniny CD151 w regulacji funkcji białek z rodziny ErbB
– znaczenie w progresji raka gruczołu piersiowego”

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska Pani mgr Magdaleny Mieszkowskiej została wykonana w Zakładzie Enzymologii Molekularnej Katedry Biotechnologii Medycznej Międzyuczelnianego Wydziału Biotechnologii Uniwersytetu Gdańskiego i Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego pod kierunkiem Pana dra hab. Rafała Sądeja. Tematyka pracy jest związana z głównym nurtem badawczym tego zespołu ukierunkowanym na poznanie roli receptorów błonowych czynników wzrostu i tetraspaniny CD151 w progresji raka gruczołu piersiowego oraz mechanizmów lekooporności tego nowotworu.

Rak piersi stanowi poważny problem we współczesnej medycynie, ponieważ należy do najczęściej diagnozowanych nowotworów u kobiet. Pomimo stosowanego leczenia celowanego, uznawanego za najskuteczniejszą metodę terapeutyczną w onkologii, jest też ciągle jedną z głównych przyczyn zgonów. Tworzy to istotne przesłanki do podejmowania badań w tym obszarze.

Rak piersi to heterogenna grupa nowotworów złośliwych, w obrębie której wyróżniono cztery podtypy molekularne o odmiennej ekspresji receptora estrogenowego i progesteronowego oraz receptora naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (ErbB2/HER2). Do badań wykonanych w ramach pracy doktorskiej mgr Magdalena Mieszkowska wykorzystała komórki podtypu z nadekspresją ErbB2, który stwierdza się u ok. 30% pacjentek i cechuje się bardziej agresywnym przebiegiem niż nowotwory z niezmienioną ekspresją tego receptora. ErbB2 ma potencjał onkogenny: sprzyja progresji raka piersi i jego zdolności do tworzenia przerzutów. Leczenie przeciwciałami monoklonalnymi skierowanymi przeciwko temu receptorowi (herceptyna/trastuzumab) u części pacjentek jest nieskuteczne ze względu na zjawisko lekooporności, które rozwija się w trakcie terapii. Do oceny molekularnych przyczyn utraty wrażliwości na przeciwciała anti-ErbB2 stosowane w leczeniu tego nowotworu w badaniach Pani mgr Mieszkowskiej wybrano ścieżkę interakcji ErbB2 z tetraspaniną CD151. Przesłanką do określenia roli CD151 w regulacji funkcji ErbB2 były wyniki badań wskazujące na udział tej tetraspaniny w progresji raka piersi. Interakcje tych białek w raku piersi były analizowane już wcześniej pod kątem aktywowania wewnątrzkomórkowych ścieżek sygnałowych, promowania wzrostu komórek nowotworowych i tworzenia przerzutów.

Wydział Biologii

Instytut Zoologii

i Badań Biomedycznych

Katedra Fizjologii Zwierząt

Zakład Biochemii

Glikokoniugatów

ul. Gronostajowa 9

30-387 Kraków

tel.: 12 664 64 62

fax: 12 664 51 01

<http://www.uj.edu.pl/web/instytut-zoologii/jednostka/struktura/zaklad-biochemii-glikokoniugatow>

Poszukiwanie przyczyn oporności komórek raka piersi na herceptynę nie jest tematem nowym ale intensywnie badanym w ostatnich latach. Natomiast podjęcie badań mających na celu poznanie molekularnego mechanizmu w zależnym od CD151 uwrażliwieniu komórek ErbB2-dodatniego raka piersi na herceptynę jest podejściem oryginalnym, dlatego uzyskane wyniki mogą być ważnym uzupełnieniem wiedzy o biologii tego nowotworu i nowym spojrzeniem na zrozumienie przyczyn utraty wrażliwości komórek nowotworowych na blokowanie wewnątrzkomórkowych ścieżek sygnałowych i braku odpowiedzi układu odpornościowego na drodze cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCC).

Wyniki badań uzyskane w ramach doktoratu mgr Magdaleny Mieszkowskiej zostały opublikowane w czasopiśmie *Translational Research* z wysokim współczynnikiem oddziaływania (IF 2017: 4.88; 5-letni IF: 4.496) i odpowiednio wysoką liczbą punktów Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (40 pkt), co wskazuje na ich znaczącą wartość naukową.

Rozprawa doktorska licząca 93 strony ma klasyczny dla prac eksperymentalnych układ. Zasadnicza część pracy składa się z rozdziałów: Wstęp (str. 10-31), Cel pracy (str. 32), Materiały (str. 33-39), Metody (str. 40-44), Wyniki (str. 45-69), Dyskusja (str. 70-76) i Literatura (str. 77-93). Ponadto rozprawa zawiera Spis treści, Streszczenie w języku polskim i angielskim oraz Wykaz skrótów. W pracy zamieszczono łącznie 26 rycin oraz jedną tabelę.

Wstęp zawiera obszerny opis poszczególnych zagadnień związanych z tematem pracy, logicznie uporządkowanych i właściwie wprowadzających w tematykę badawczą rozprawy. Najpierw Autorka podaje najważniejsze dane dotyczące epidemiologii i podtypów raka piersi, wskazując, że przeprowadzone przez nią badania odnoszą się do podtypu z nadekspresją receptora ErbB2. Następnie charakteryzuje receptory naskórkowego czynnika wzrostu z rodziny ErbB oraz terapie stosowane w leczeniu raka piersi ukierunkowane na receptory ErbB2. Ostatnia część Wstępu poświęcona jest roli tetraspaniny CD151 w progresji raka piersi i interakcji tego białka z receptorami ErbB2. Wstęp jest bogato ilustrowany – zawiera jedną tabelę i osiem rycin, które ułatwiają zrozumienie opisanych zagadnień, szczególnie oddziaływań zachodzących w wewnątrzkomórkowych szlakach sygnalizacyjnych. Schematy pochodzą z sześciu artykułów przeglądowych, z których cztery zostały opublikowane w czasopiśmie z wysoką wartością IF. W cytacji podanej w opisie Tabeli 1, do której Doktorantka wykorzystwała tylko część danych ze źródłowej tabeli zamieszczonej w publikacji Dai *et al.* (2015), powinna być informacja, że tabela została zmodyfikowana. Ponadto, zgodnie z ogólnie przyjętymi zasadami, opis powinien być umieszczony nad tabelą. W podrozdziale 1.2 zapis "Receptory ErbB (ang. *Receptor Tyrosine Kinases, RTK*) [...]" może być mylący, ponieważ rodzina receptorów o aktywności kinaz tyrozynowych (RTK) obejmuje kilkadziesiąt różnych białek, a ErbB jest jednym z nich. Cytowany zapis natomiast może sugerować, że ErbB i RTK to pojęcia równoważne. W akapicie podrozdziału 1.2.3 opisującym ligandy receptorów ErbB brakuje cytacji.

Opis poszczególnych zagadnień we Wstępie prowadzi w jasny sposób do sformułowania celu pracy, który jest ujęty precyzyjnie i jest możliwy do osiągnięcia przy wykorzystaniu zaplanowanych metod oraz dostępie do podanej aparatury badawczej. Zwięzłość rozdziału Cel pracy nie budzi zastrzeżeń, ponieważ potrzeba podjęcia badań

Wydział Biologii

Instytut Zoologii

i Badań Biomedycznych

Katedra Fizjologii Zwierząt

Zakład Biochemii

Glikokoniuugatów

ul. Gronostajowa 9

30-387 Kraków

tel.: 12 664 64 62

fax: 12 664 51 01

<http://www.uj.edu.pl/web/instytut-zoologii/jednostka/struktura/zaklad-biochemii-glikokoniuugatow>

wymienionych w tym rozdziale wynika z dobrze opracowanego Wstępu kończącego się sformułowaniem hipotezy badawczej.

Opis wykorzystanych materiałów i zastosowanych metod Doktorantka zamieszcza w dwóch oddzielnych rozdziałach pn. Materiały oraz Metody. Metody badawcze zostały prawidłowo dobrane do zaplanowanych zadań badawczych. Eksperymenty przeprowadzono na modelu *in vitro* z wykorzystaniem głównie linii komórkowych SKBR3 i BT474 wyprowadzonych z raka piersi z nadekspresją ErbB2 i rutynowo stosowanych do badania biologii tego nowotworu. Proliferację komórek raka piersi oceniono w hodowlach trójwymiarowych prowadzonych w białkowych rusztowaniach wykonanych z matrigelu (mieszanie białek produkowanych przez mysie komórki mięsaka) oraz kolagenu typu I stanowiącego jeden ze składników macierzy pozakomórkowej. Ocena wielkości kolonii komórek w hodowlach trójwymiarowych z wykorzystaniem składników macierzy zewnątrzkomórkowej wydaje się być rozwiązaniem dużo lepszym, choć trudniejszym niż zastosowanie testów kolorymetrycznych najczęściej używanych do badania proliferacji i żywotności komórek. Hodowle 3D lepiej odzwierciedlają mikrośrodowisko tkanki, a zapewnienie komórkom raka piersi warunków zbliżonych do panujących w tkance gruczołu piersiowego było istotne do badania oddziaływań białek błonowych (CD151, ErbB2) zależnych od kontaktu komórek ze składnikami macierzy. Nie jest natomiast jasne, dlaczego wybrano takie składniki macierzy, zwłaszcza kolagen typu I do hodowli 3D. Dotychczasowe badania wskazują na oddziaływanie CD151 z integrynymi wiążącymi lamininę w komórkach ErbB2-dodatniego raka piersi.

Ocenę ekspresji tetraspaniny CD151 na poziomie białka przeprowadzono klasycznymi metodami stosowanymi do tego celu: cytometrią przepływową (FC) oraz techniką western blottingu (WB). Analiza fosforylacji kinaz szlaków wewnątrzkomórkowych została przeprowadzona w oparciu o metodę WB a kolokalizacja receptorów Erb2 i ErbB3 – techniką immunofluorescencyjną (IF). Liczba wykonanych analiz oraz uzyskane wyniki świadczą o bardzo dobrym opanowaniu warsztatu badawczego przez Doktorantkę. Natomiast sposób opisu zastosowanych metod, w mojej opinii, stanowi najsłabszą stronę recenzowanej pracy. Opis w niektórych miejscach jest powierzchowny i nie uwzględnienia wszystkich danych koniecznych do odtworzenia doświadczeń. Metodyka opisana jest w stylu typowym dla publikacji naukowych, gdzie istotna jest zwięzłość. Natomiast w rozprawie doktorskiej, w której nie ma ograniczeń długości tekstu, opis powinien być wyczerpujący i uwzględniać wszystkie dane procedury badawczej. W opisie technik FC i WB brakuje informacji o rozcieńczeniu przeciwciał, które podano tylko dla IF. Nie wiadomo, czy analizę FC wykonano względem komórek nieznakowanych czy kontroli izotypowej oraz jaką liczbę komórek analizowano cytometrycznie. W opisie SDS-PAGE nie znalazłam informacji, jaką ilość białka rozdzielano elektroforetycznie. Tytuł "SDS-PAGE" podrozdziału 4.5 jest nieadekwatny do treści, ponieważ zawiera przygotowanie próbek do SDS-PAGE a nie opis samej elektroforezy. Informację o analizie statystycznej wykonanej testem t-Studenta podano tylko w podrozdziale 4.4, choć została wykonana też do oceny kolokalizacji ErbB2 i ErbB3. Czy nie lepiej byłoby dodać oddzielny podrozdział dotyczący analizy statystycznej?

Pozostałe uwagi do rozdziałów Materiały i Metody:

- stosowane jednostki miary (z wyjątkiem %) powinny być oddzielone spacją od wartości liczbowych,



UNIWERSYTET
JAGIELLOŃSKI
W KRAKOWIE

Wydział Biologii

Instytut Zoologii

i Badań Biomedycznych

Katedra Fizjologii Zwierząt

Zakład Biochemii

Glikokoniuugatów

ul. Gronostajowa 9

30-387 Kraków

tel.: 12 664 64 62

fax: 12 664 51 01

<http://www.uj.edu.pl/web/instytut-zoologii/jednostka/struktura/zaklad-biochemii-glikokoniuugatow>



UNIWERSYTET
JAGIELLOŃSKI
W KRAKOWIE

- zamiast podawania ilości odczynnika na daną objętość, lepiej podać jego stężenie,
- nie ma potrzeby podawać informacji, że PBS, bufor do elektroforezy, do elektrotransferu, TBS to roztwory wodne, ponieważ zdecydowana większość roztworów stosowanych do analizy białek to roztwory wodne; informację o rozpuszczalniku podajemy wtedy, gdy jest inny niż woda.

W rozdziale Wyniki w logiczny i przejrzysty sposób zostały przedstawione efekty przeprowadzonych analiz na 18 rycinach o bardzo dobrej jakości. Każdy z eksperymentów wykonywano w dwóch lub trzech niezależnych powtórzeniach. Rozdział Wyniki kończy Podsumowanie, w którym zebrano najważniejsze dane uzyskane w przeprowadzonych badaniach. Na podstawie uzyskanych wyników Doktorantka formułuje ogólny wniosek, że przy kwalifikacji pacjentek do leczenia herceptyną i pertuzumabem istotna jest nie tylko ekspresja receptora ErbB2, ale również powinna być uwzględniana obecność CD151 regulującego tworzenie heterodimerów ErbB2/ErbB3. Zestawienie wyników badań pozwala na stwierdzenie, że założone cele pracy w całości zostały zrealizowane.

Do opracowania i przedstawienia graficznego wyników mam następujące uwagi i pytania:

- opis ryc. 9 jest nieprecyzyjny: nie jest jasne, co zostało sprawdzone za pomocą technik FC i WB,
- dlaczego przy ocenie wpływu hereguliny na wzrost komórek linii o różnej ekspresji receptorów ErbB2 i ErbB3 (ryc. 14) nie wykonano pomiarów densytometrycznych tak, jak we wcześniejszych eksperymentach?
- opis ryc. 15 i informacja podana w Podsumowaniu (str. 68) są nieprecyzyjne, ponieważ technika WB nie służy do badania ekspresji genów, a badań na poziomie genów nie prowadzono,
- na ryc. 20 brakuje legendy do słupków wykresu odpowiadających komórkom SKBR3 CD151(+) i CD151(-),
- w podrozdziale 5.6 podano informację, że zbadano wpływ pertuzumabu na komórki SKBR3 i BT474 hodowane w matrygelu i kolagenie typu I, a na ryc. 25 zamieszczono tylko wyniki dla komórek hodowanych w matrygelu,
- w opisie ryc. 26 brak jednostki czasu inkubacji komórek SKBR3 z pertuzumabem.

W rozdziale Dyskusja wyniki uzyskane w ramach pracy doktorskiej Pani mgr Magdalena Mieszkowska poddaje krytycznej analizie w kontekście dostępnych danych literaturowych. Ważnym uzupełnieniem badań *in vitro* opisanych w rozprawie doktorskiej są analizy histochemiczne obecności i lokalizacji białek CD151 i ErbB3 w materiale klinicznym pobranym od pacjentek z rakiem piersi oraz ocena wpływu CD151 na czas przeżycia pacjentek z ErbB2-dodatnim/ErbB3-ujemnym rakiem piersi leczonych herceptyną. Wyniki tych analiz klinicznych będące częścią wspomnianej publikacji, której pierwszym autorem jest Doktorantka, zostały zaprezentowane i przedyskutowane w rozdziale Dyskusja rozprawy. Dyskusja koncentruje się wokół roli CD151 w patogenezie ErbB2-dodatniego raka piersi i brakuje w niej trochę szerszego podejścia uwzględniającego interakcje innych tetraspanin (np. CD82) z receptorami ErbB w raku piersi. Może warto było również przygotować schemat przedstawiający molekularny mechanizm hamowania przez CD151 heterodimeryzacji receptorów ErbB2/ErbB3 i znaczenia tych interakcji w indukcji oporności/uwrażliwieniu komórek raka piersi na analizowane leki stosowane w terapii tego nowotworu?

Wydział Biologii

Instytut Zoologii

i Badań Biomedycznych

Katedra Fizjologii Zwierząt

Zakład Biochemii

Glikokoniuugatów

ul. Gronostajowa 9

30-387 Kraków

tel.: 12 664 64 62

fax: 12 664 51 01

<http://www.uj.edu.pl/web/instytut-zoologii/jednostka/struktura/zaklad-biochemii-glikokoniuugatow>



UNIWERSYTET
JAGIELLOŃSKI
W KRAKOWIE

Autorka cytuje 137 pozycji literaturowych. Co ważne, są to artykuły wyłącznie anglojęzyczne z listy *Journal Citation Reports*, z których blisko połowa (66 pozycji) została opublikowana w przeciągu ostatnich 10 lat, a 4% w ciągu 2 ostatnich lat. Biologia nowotworów to dziedzina rozwijająca się niezwykle dynamicznie, dlatego uwzględnianie najnowszych wyników badań jest bardzo istotne. Doktorantka pomija w wykazie bibliograficznym tylko jedną cytowaną w tekście publikację. Jest to praca z wyników uzyskanych przez Doktorantkę. Nie uwzględnienie tego artykułu w wykazie literatury wynika zapewne z faktu, że na etapie składania rozprawy doktorskiej do recenzji artykuł był przyjęty do druku, ale nie opublikowany. Niemniej jednak nadanie numeru DOI uprawnia do cytowania pracy. Poza tą jedną pozycją, spis w rozdziale Literatura jest w pełni zgodny z cytacjami wykorzystanymi w tekście. Rozdział Literatura został opracowany z należytą starannością, każda z pozycji uwzględnia wszystkie dane bibliograficzne i jest w jednolity sposób sformatowana. Jedynie w przypadku publikacji Goldhirsch *et al.* (2013) zamiast "members, P." powinno być "panel members". Nie jest też jasne, czy uwaga "wytyczne wg St. Gallen 2013" na str. 21 i 22 odnosi się do pozycji Goldhirsch *et al.* (2013) w Literaturze. Poza tym, w opracowaniach w języku polskim powinno się stosować łącznik "i" do cytacji prac napisanych przez dwóch autorów a nie jego angielski odpowiednik "and".

Praca doktorska przygotowana jest w sposób przejrzysty i estetyczny. W każdej części zastosowano jednolity sposób formatowania tytułów rozdziałów, podrozdziałów i tekstu. Tylko formatowanie opisów rycin nie jest konsekwentne w całej pracy. Do opisów rycin Wstępu zastosowano większą (np. ryc. 1, 2, 4) lub mniejszą (np. ryc. 3, 5, 6) interlinię, natomiast opisy rycin w rozdziale Wyniki mają inny sposób formatowania (mniejsza czcionka i pogrubione pierwsze zdanie). Format opisów rycin w rozdziale Wyniki jest zbliżony do wymogów czasopisma *Translational Research*, w którym opublikowane zostały wyniki uzyskane przez Doktorantkę, co zapewne wynika z zachowania formatowania przy dostosowywaniu rycin przygotowanych do artykułu na potrzeby rozprawy doktorskiej.

Praca napisana jest poprawnie językowo i stylistycznie, a pod względem redakcyjnym przygotowana jest starannie, choć zdarzają się błędy:

- literowe (str. 9: alph; str. 15, rycina 2: domena dimeryzując; str. 18: stwierdzono w [...] m.in. rak piersi; str. 42: zależności stężenie białka; str. 44: przeciwciałami; str. 67: Sygnalizacja [...] regulują odpowiedź; str. 72: kompleks ten promują homodimerizację),
- interpunkcyjne (m.in. niekonsekwencja w zapisie numerów rozdziałów i podrozdziałów wynikająca z braku kropek po ich numerach od rozdziału 2. Cel pracy oraz pojedyncze błędy interpunkcyjne w tekście, np. brak kropki po zdaniu kończącym ostatni akapit rozdziału 1.2.1 i zdaniu kończącym Cel pracy),
- stylistyczne (str. 17: Dowiedziono, że u 30% pacjentów z rakiem piersi zaobserwowano wzmożoną ekspresją HRG1 [...]),
- pisowni (ryc. 3: poprawna pisownia to komunikacja "juktakrynna" zamiast "juktakrynna"; str. np. 62, 63, 69: wyprecipitowano zamiast wyprycipitowano),
- niezręczności językowe (np. str. 44: pożywkę hodowlaną "odświeżano" zamiast "zmieniano"),
- pojawiają się też nazwy i skróty angielskie (str. 29: paxillin; ryciny 13, 15, 18, 24, 26: β -actin; ryc. 19, 22, 23: whole lysate; ryc. 20: merge; str. 40 i 43: skrót "h" zamiast godz.), które w przypadku rycin nie zostały przetłumaczone zapewne na etapie adoptowania rycin z artykułu do pracy doktorskiej.

Wydział Biologii

Instytut Zoologii

i Badań Biomedycznych

Katedra Fizjologii Zwierząt

Zakład Biochemii

Glikokoniugatów

ul. Gronostajowa 9

30-387 Kraków

tel.: 12 664 64 62

fax: 12 664 51 01

<http://www.uj.edu.pl/web/instytut-zoologii/jednostka/struktura/zaklad-biochemii-glikokoniugatow>



UNIwersytet
JAGIELLOŃSKI
W KRAKOWIE

W rozdziale Wykaz skrótów została zebrana większość akronimów użytych w pracy z wyjątkiem skrótów odczynników, które zamieszczono głównie w rozdziale Materiały. Takie rozwiązanie zastosowano zapewne dlatego, by uniknąć ponownego rozwijania skrótu. Najczęściej przy wprowadzaniu skrótu podano również pełną nazwę angielską a wyrazy, od których został utworzony skrót, pisane są z wielkich liter. Nie w każdym przypadku jednak ta zasada stosowana jest konsekwentnie, np. str. 22: ADCC, antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity. Podano tylko pełną nazwę angielską do ATCC, a brakuje jej w tym samym zdaniu dla drugiego banku komórek ECACC. Zdarzają się też niekonsekwencje w zapisie skrótu, np. TBST/TBS-T. Nie wszystkie skróty użyte do przygotowania rycin są wyjaśnione, np. pełnych nazw skrótów MP i TK (ryc. 3) oraz GFR (ryc. 8) nie znalazłam w opisie ryciny ani w tekście czy rozdziale Wykaz skrótów. Nie podano też pełnych nazw skrótów OS i PFS w Dyskusji przy omówieniu wyników klinicznych opublikowanych w pracy Mieszkowska *et al.* (2018), chociaż pełne nazwy wprowadzono do opisu ryc. 27 prezentującej wyniki badań na materiale klinicznym.

Powyższe błędy, nieścisłości i niekonsekwencje w przygotowaniu redakcyjnym pracy, wymienione z obowiązku recenzenta, nie wpływają na czytelność tekstu i przede wszystkim nie umniejszają wysokiej wartości merytorycznej rozprawy doktorskiej. Najważniejszym osiągnięciem rozprawy doktorskiej mgr Magdaleny Mieszkowskiej jest wykazanie, że tetraspanina CD151 jest zaangażowana w słabszą odpowiedź komórek raka piersi na przeciwciała monoklonalne anty-ErbB2 (herceptynę i pertuzumab) w obecności liganda receptorów ErbB – hereguliny. Stwierdzenie, że CD151 hamuje heterodimeryzację receptorów ErbB2/ErbB3 i uwrażliwia komórki raka piersi na pertuzumab może przyczynić się do rozszerzenia kryteriów doboru właściwej terapii dla chorych z ErbB2-dodatnim rakiem piersi.

Podsumowując, z pełnym przekonaniem stwierdzam, że rozprawa doktorska Pani mgr Magdaleny Mieszkowskiej pt. „Rola tetraspaniny CD151 w regulacji funkcji białek z rodziny ErbB – znaczenie w progresji raka gruczołu piersiowego” **odpowiada warunkom Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach i tytule naukowym oraz że dorobek naukowy Doktorantki uzasadnia nadanie stopnia naukowego **doktora nauk biologicznych w dyscyplinie biochemia****, dlatego wnioskuję do Rady Międzyuczelnianego Wydziału Biotechnologii Uniwersytetu Gdańskiego i Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego o **dopuszczenie mgr Magdaleny Mieszkowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego**.

Ponadto, doceniając rzetelność przeprowadzonych analiz oraz wartość merytoryczną uzyskanych wyników badań i ich potencjalną aplikacyjność wnioskuję o **wyróżnienie rozprawy doktorskiej mgr Magdaleny Mieszkowskiej**. Z wyników badań przeprowadzonych w ramach pracy doktorskiej został przygotowany artykuł, którego Doktorantka jest pierwszym autorem i opublikowany w czasopiśmie o wysokiej liczbie punktów MNiSW (40 pkt), co wskazuje, że praca spełnia wysokie standardy renomowanych wydawnictw naukowych.

Ewa Pocheć

Wydział Biologii

Instytut Zoologii

i Badań Biomedycznych

Katedra Fizjologii Zwierząt

Zakład Biochemii

Glikokoniuugatów

ul. Gronostajowa 9

30-387 Kraków

tel.: 12 664 64 62

fax: 12 664 51 01

<http://www.uj.edu.pl/web/instytut-zoologii/jednostka/struktura/zaklad-biochemii-glikokoniuugatow>