



Łódź, 26 stycznia 2026 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej **mgr Karoliny Gronkowskiej** pt.
„Rola kompleksu SWI/SNF-EP300 w powstawaniu oporności komórek nowotworowych na chemioterapię”

Promotor: dr hab. Agnieszka Robaszkiewicz, prof. UŁ,

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska to cykl pięciu publikacji tematycznych: cztery prace oryginalne, w tym jedna w recenzji, jedna praca pogładowa oraz wyniki dodatkowe. Prace oryginalne zostały opublikowane w czasopismach z listy JCR: *Molecular Therapy: Oncology*, *Cellular Physiology and Biochemistry*, *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, praca pogładowa została opublikowana w czasopiśmie *Molecular Therapy: Oncology*. Doktorantka jest pierwszym autorem wszystkich publikacji. Sumaryczny IF artykułów opublikowanych na dzień 12 stycznia 2026 wchodzących w skład rozprawy doktorskiej to IF=16,9 i 480 punktów Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego. Prace eksperymentalne prowadzono w ramach realizacji (1) grantu Narodowego Centrum Badań i Rozwoju konkurs LIDER X pt.: „Przelamywanie oporności wielolekowej nowotworów na poziomie genomu: opracowanie metody zapobiegającej nadekspresji transporterów ABC w komórkach nowotworowych opartej na inhibitorach enzymów remodelujących chromatynę” kierowanego przez Panią Promotor prof. Agnieszkę Robaszkiewicz,; (2) grantu Uniwersytetu Łódzkiego Inicjatywa Doskonałości – Uczelnia Badawcza, pt.: *Potranslacyjne modyfikacje E2F wywołane aktywacją ścieżki ATM/ATR jako mechanizm warunkujący nadekspresję genów odpowiedzialnych za naprawę DNA w terapiach przeciwnowotworowych*”, również kierowanego przez Panią Promotor oraz (3) dofinansowania działalności naukowej doktorantów Szkoły Doktorskiej BioMedChem.

Najnowsze dane epidemiologiczne wskazują, że choroby nowotworowe, zaraz po chorobach układu krążenia, stanowią najczęstszą przyczynę śmierci na świecie. Pomimo, coraz lepszego zrozumienia patogenezy chorób nowotworowych oraz rosnącej liczby dostępnych metod terapeutycznych, znaczna część nowotworów cechuje się wysoką śmiertelnością. Głównymi

czynnikami odpowiedzialnymi za wysoką śmiertelnością są ograniczenia diagnostyczne, późne rozpoznanie, utrudniony dostęp do zaawansowanych metod leczenia oraz ograniczona skuteczność leczenia, wynikająca między innymi z oporności na stosowane leki przeciwnowotworowe. Dostępne metody leczenia chorób nowotworowych obejmują resekcję chirurgiczną, radioterapię i chemioterapię, przy czym dobór schematu leczenia uzależniony jest m.in.: od rodzaju i stanu zaawansowania choroby nowotworowej oraz stanu zdrowia chorego. W ostatnich dekadach wraz z postępiem w dziedzinie biologii molekularnej i biotechnologii obserwujemy znaczny postęp w leczeniu nowotworów m.in.: dzięki rozwojowi terapii celowanych obejmujących inhibitory i przeciwciała hamujące szlaki przekazywania sygnału w komórce (np. inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych); terapii genowych i komórkowych (np. CAR-T). Jednakże z uwagi na istniejącą lub nabytą oporność, heterogeniczną klonalność i przeprogramowanie metaboliczne guzów, i te terapie bywają nieskuteczne. Dlatego na znaczeniu zyskują tzw. terapie skojarzone, które angażują różne mechanizmy zwalczania komórek nowotworowych zapewniając lepsze efekty leczenia.

Jednym z czynników istotnie ograniczających skuteczność leczenia nowotworów jest oporność adaptacyjna rozwijająca w czasie leczenia prowadząca do nawrotu choroby. Istotnym mechanizmem rozwoju tej oporności jest nadekspresja transporterów z rodziny ABC, które usuwają lek poza komórkę nowotworową i/lub powodują akumulację leku w lizosomach. Regulacja ekspresji genów, w tym transporterów z rodziny ABC, jest ściśle zależna od zmian genetycznych i epigenetycznych w komórkach nowotworowych, które modyfikują ścieżki przekazywania sygnału w komórce, a te dalej modulują aktywność czynników transkrypcyjnych i enzymów odpowiedzialnych za przebudowę chromatyny. Wykazano udział acetylotransferaz w ekspresji transporterów z rodziny ABC w rozwoju oporności na paklitaksel w wielu typach komórek nowotworowych. W tym zakresie również zespół prof. Robaszkiewicz prowadzi badania. Dlatego zastosowanie tzw. regulatorów epigenetycznych, które przywracają wrażliwość na chemioterapię wydaje się interesującym kierunkiem badań. Tym bardziej, że najnowsze wyniki badań transkryptomicznych i genetycznych wskazują, że zmiany poziomu ekspresji regulatorów epigenetycznych oraz mutacje w genach tych regulatorów są typowe dla nowotworów. Jednym z takich epigenetycznych regulatorów jest białko p300, należące do rodziny acetylotransferaz. Enzym ten katalizuje przeniesienie reszty acetylowej z cząsteczek acetylo-CoA na grupy ϵ -aminowe lizyny w histonach oraz innych białkach oddziałujących z chromatyną np. czynnikach transkrypcyjnych, enzym ten działa także jako koaktywator receptorów jądrowych. W **publikacji 1** załączonego cyklu tematycznego Doktorantka opisała rolę białka p300 w nowotworach. Znajdują się tutaj podstawowe informacje dotyczące budowy i funkcji tego białka oraz opis działania kompleksów przebudowujących chromatynę (SWI/SNF) na tle stopnia acetylacji ogonów histonu H3 zależnej od p300. Podkreślono, że

podwyższona acetylacja promotorów genów transporterów ABC jest związana ze wzmożoną aktywnością p300, również uszkodzenia DNA wywołane przez cisplatynę w komórkach raka piersi i płuc aktywują p300 za pośrednictwem p53 do promotorów genów transporterów ABC. P300 pośrednio uczestniczy w naprawie uszkodzeń DNA działając jako kofaktor i moduł wiążący dla białek biorących udział w naprawie DNA. Warte podkreślenia jest to, że w tej publikacji poglądowej Doktorantka zamieściła wyniki analizy bioinformatycznej przeprowadzonej na 32 zbiorach danych TCGA Pan-Cancer Atlas (obejmującej 10976 próbek) z wykorzystaniem platformy cBioPortal for Cancer Genomics. Analiza ta wykazała, że mutacje w genie kodującym p300 (*EP300*) występują z częstością ok. 10% (1083) w próbkach guza, dodatkowo wykryto mutacje punktowe w 37% próbek oraz zmiany ekspresji tego genu w 53% próbek (wysoka 31%, niska 22%) bez zmian genetycznych. Dalsze analizy wykazały, że wzrost stopnia złośliwości nowotworu, wznowy i pogorszenie wskaźników przeżycia związane były z podwyższonym poziomem ekspresji *EP300*. Z kolei, poziom ekspresji *EP300* nie korelował z wielkością guza oraz wykazywał niższą ekspresję w odległych przerzutach. W dalszej części tej publikacji Doktorantka przedstawiła wyniki analizy dotyczącej relacji pomiędzy poziomem ekspresji *EP300* a innymi regulatorami epigenetycznymi w nowotworach wykorzystując dane TCGA Pan-Cancer Atlas (ICGC/TCGA, Nature 2020) zdeponowane w cBioPortal. Wykazała następujące relacje: (1) wysokiemu poziomowi ekspresji *EP300* towarzyszył podwyższony poziom innych acetylotransferaz, co sugeruje osłabienie mechanizmów kontroli nadmiernej ekspresji genów wywołanej acetylacją; (2) dodatnią korelację z niektórymi metylazami i demetylazami histonów; (3) ujemną korelację z metylazami DNA i dodatnią z *TET2*, co sugeruje promowanie hipometylacji DNA związanej z podwyższonym poziomem transkrypcji; (4) dodatnią korelację z ekspresją podjednostek kompleksu remodelującego chromatynę SWI/SNF, co potencjalnie ułatwia transkrypcję zależną od p300. Podsumowując, wyniki przeprowadzonych analiz wskazują, że zwiększona aktywność kompleksu SWI/SNF-p300 sprzyja transkrypcji i może być związana z gorszym rokowaniem dla pacjentów chorych na nowotwory.

W świetle tych obserwacji Doktorantka postanowiła zbadać rolę kompleksu SWI/SNF-p300 w powstawaniu zjawiska oporności związanego z nadekspresją transporterów ABC (część 1 dysertacji) i nadekspresją genów funkcjonalnie powiązanych z odpowiedzią na uszkodzenia DNA i aktywacją ścieżki ATM/ATR-Chk1/2-p53 (część druga dysertacji).

Wyniki pierwszej części dysertacji znajdują się w publikacjach 2, 3 i 4. Badania przeprowadzono na liniach: niedrobnokomórkowego raka płuc (A549) i potrójnie ujemnego raka piersi (MDA-MB-231), oraz ich wariantach, w których wyindukowano oporność na paklitaksel (A546-PTX, MDA-MB-231-PTX). W **publikacji 2** Doktorantka przedstawiła wyniki wskazujące, że komórki odporne na paklitaksel poddane działaniu doksorubicyny lub paklitakselu wykazują sekwestrację tych leków przeciwnowotworowych w lizosomach, czemu towarzyszyła nadekspresja

genów *ABCC3*, *ABCC5* i *ABCC10*. Zastosowanie inhibitorów ABCC i przejściowe wyciszenie genów *ABCC3*, *ABCC5* i *ABCC10* ograniczyło akumulację doksorubicyny i paklitakselu w lizosomach oraz uwrażliwiło komórki odporne na cytotoksyczne działanie tych leków. Doktorantka wykorzystała technikę Western blot i mikroskopię konfokalną do oceny poziomu białek z rodziny ABCC oraz ich lokalizacji komórkowej. Z kolei, akumulację leków mierzyła za pomocą mikroskopii konfokalnej i cytofluorymetrii. Cytotoksyczność oceniono przy użyciu testu resazuryнового i barwienia jodkiem propidyny i aneksyną V. W **publikacji 3** Doktorantka przedstawiła dowody na udział BRG1 i BRM, składników kompleksu SWI/SNF, w regulacji ekspresji genów sprzyjających powstawaniu oporności na paklitaksel. Wykorzystując przejściowe wyciszenie BRG1 (*SMARCA4*) i BRM (*SMARCA2*) wykazała, że to BRG1 reguluje ekspresję transporterów *ABCC3*, *ABCC5* i *ABCC10*. Podobny efekt dało farmakologiczne hamowanie SWI/SNF za pomocą PFI3 lub ACBI1. Wyciszenie BRG1 w obu liniach opornych uwrażliwiło komórki na doksorubicynę, paklitaksel cisplatynę i etopozyd, Doktorantka odnotowała zwiększoną pozalizosomalną dystrybucję leków, ich głębszą penetrację w sferoidach i znaczący wzrost ich cytotoksyczności. Zmiany sekwencji nukleotydowej *SMARCA4* (BRG1) wywołane paklitakselem doprowadziły do mutacji odwracającej kodon STOP przywracając ekspresję funkcjonalnego BRG1 w komórkach A549 opornych na paklitaksel (A549-PTX) przywracając w ten sposób ekspresję ATPazy SWI/SNF i zwiększając transkrypcję *ABCC*. Nabycie lekooporności było związane z redystrybucją BRG1 w genomie, występowaniem *de novo* w promotorach genów funkcjonalnie powiązanych z systemem endolizosomalnym oraz silniejszym współwystępowaniem z EP300. Z uwagi na funkcjonalną zależność między BRG1 i p300. W kolejnej części, Doktorantka sprawdziła czy p300 uczestniczy w ekspresji *ABCC3*, *ABCC5* i *ABCC10*. W tym celu zastosowała inhibitor p300 - C646 i odnotowała zmniejszenie poziomu ekspresji mRNA *EP300* i trzech rozważanych transporterów. Inhibicja p300, podobnie jak SWI/SNF zmniejszyła lokalizację *ABCC3* w lizosomach. Doktorantka sprawdziła także współwystępowanie p300, BRG1 i H3K4me3 w promotorach genów *ABCC* w komórkach MDA-MB-231 wrażliwych i opornych na paklitaksel. Doktorantka zaobserwowała, że promotor *ABCC5*, który jest kontrolowany transkrypcyjnie przez BRG1 tylko w fenotypie opornym na leki, był podobnie wzbogacony w BRG1 i p300 i charakteryzował się podobnym profilem trójmetylacji H3K4 w obu fenotypach komórek. Sugeruje to, że zależność transkrypcji od BRG1 może być determinowana przez inne czynniki. Identyfikacja tych nieznanymi czynników była przedmiotem kolejnej czwartej publikacji.

Publikacja 4 przedstawia wyniki analiz nakierowanych na identyfikację innych kofaktorów BRG1. Doktorantka krok po kroku opisała w jaki sposób wykorzystwała dane z RNA-Seq, dane z eksperymentu ChIP-seq oraz narzędzie XSTREME do identyfikacji HIF1A, ISL1, MAF i ZNF76 jako potencjalnych kofaktorów BRG1. Następnie, wykorzystując technikę siRNA sprawdziła

wytypowane ko-regulatory, z których jedynie HIF1A okazał się być regulatorem ekspresji *ABCC3*, *ABCC5* i *ABCC10*. Niedobór HIF1A wywołany jego wyciszeniem zmniejszył akumulację paklitakselu w lizosomach oraz uwrażliwił komórki na działanie doksorubicyny, paklitakselu i etopozydu. Dalej, Doktorantka stosując inhibitory ABC oraz wyciszenie HIF1A w różnych kombinacjach w komórkach MDA-MB-231-PTX potwierdziła, że HIF1A i ABCC działają w tym samym szlaku regulatorowym. Z kolei, w przypadku komórek A549-PTX nie odnotowała synergistycznego działania wyciszenia HIF1A i inhibicji ABC, co może być skutkiem istnienia dodatkowego antyapoptotycznego mechanizmu. Stosując inhibitor proteasomu, MG132, Doktorantka wykazała również, że podwyższony poziom HIF1A w komórkach opornych na paklitaksel jest następstwem wzmożonej transkrypcji jego genu i ograniczonej degradacji proteosomalnej tego białka. W kolejnym etapie badań z użyciem komórek MDA-MB-231 wrażliwych i opornych na paklitaksel Doktorantka wykazała, że BRG1 i p300 wiążą się z motywami dla HIF1A na promotorach transkrypcyjnie aktywnych genów *ABCC*. Wyniki ko-immunoprecypitacji wykazały, że kompleksy HIF1A-p300-BRG1 występują w komórkach linii opornych, podczas gdy w komórkach nieopornych o niskim poziomie HIF1A interakcja z p300 i BRG1 była niewielka. Po ustaleniu motywu wiążącego „KACGTGS” w promotorach *ABCC3*, *ABCC5*, *ABCC10* dla HIF1A Doktorantka wykonała immunoprecypitację HIF1A związanego z chromatyną, a następnie kwantyfikację DNA metodą real time PCR (ChIP-qPCR). Tym samym potwierdziła, że HIF1A, BRG1 i p300 tworzą jednostkę regulatorową, która umożliwia silniejszą ekspresję *ABCC3*, *ABCC5*, *ABCC10* warunkującą oporność komórek traktowanych paklitakselem, co zostało także zobrazowane za pomocą mikroskopii konfokalnej. Wyciszenie HIF1A zmniejszyło kolokalizację BRG1 i p300, co potwierdza rolę HIF1A w rekrutacji p300 i BRG1 do chromatyny w komórkach opornych na paklitaksel. Podwójne wyciszenie HIF1A z BRG1 lub z p300 obniżało transkrypcję *ABCC3* podobnie jak wyciszenie samego HIF1A i związane było z głębszą penetracją paklitakselu w sferoidach. Zidentyfikowane interakcje Doktorantka postanowiła sprawdzić wykorzystując dostępne dane kliniczne z ekspresją *SMARCA4*, *HIF1A* i *EP300*. Analiza ta wykazała, że podwyższona transkrypcja *SMARCA4*, *HIF1A* i *EP300*, może mieć niekorzystny wpływ na wyniki leczenia pacjentów paklitakselem i innymi lekami z grupy taksanów, przy czym współ-ekspresja *HIF1A* i *EP300* może być wykorzystywana jako marker sprzyjający progresji nowotworu za pośrednictwem innych mechanizmów (m.in.: podtrzymanie angiogenezy, unikanie destrukcji immunologicznej). Podsumowując, uzyskane wyniki w pierwszej części dysertacji wskazują, że ilościowa ocena poziomu ekspresji *SMARCA4*, *HIF1A* i *EP300* może być istotna dla oceny rozwoju chemio-oporności, potencjalnego niepowodzenia terapii i gorszych rokowań dla pacjenta, a to z kolei może wpływać na podjęcie decyzji o zmianie chemioterapii lub wprowadzeniu leczenia skojarzonego np. z inhibitorami ABCC.

Wyniki drugiej części pracy doktorskiej zostały przedstawione w **manuskrypcie 5**, który Doktorantka złożyła do czasopisma *Nucleic Acid Research*, w dysertacji załączony jako “preprint” zdeponowany w bioRxiv (doi:10.1101/2025.08.25.672089). Celem tych badań było wyjaśnienie roli kompleksu SWI/SNF-p300 w rozwoju oporności na cisplatynę poprzez regulację odpowiedzi transkrypcyjnej w wyniku aktywacji ścieżki ATM/ATR-Chk1/2-p53. Badanie przeprowadzono na ludzkich komórkach raka piersi MCF7 cechującej się dzikim typem p53 oraz zależną od p53 opornością na cisplatynę. Badania przeprowadzono wykorzystując te same zaawansowane metody, które Doktorantka wykorzystała przy realizacji badań opisanych w publikacji 3 i 4. W części wstępnej manuskryptu Doktorantka przytoczyła dane literaturowe dotyczące roli kompleksu SWI/SNF w transaktywacji *CDKN1A* przez p53 oraz współdział p300 i p53 w kontrolowaniu transkrypcji *CDKN1A*, *ERCC1* i *ABCC10*. Zaprezentowane w manuskrypcie wyniki wskazują, że aktywacja szlaku ATM/ATR-Chk1/2-p53 przez cisplatynę nie wpływała znacząco na poziom p300 wewnątrz komórki, ale nasilała interakcję p300 z chromatyną, szczególnie z promotorami genów kontrolowanych przez E2F1, w których p53 pełni rolę represora transkrypcji. W komórkach proliferujących, promotory wyciszane przez p53 cechowały się wysoką gęstością nukleosomów, niską acetylacją H3K27 i trimetylacją H3K4. Stosunkowo niskie dawki cisplatyny spowodowały aktywację szlaku ATM/ATR-Chk1/2-p53 i uwolnienie p53 z promotorów opisywanych genów, któremu towarzyszyło uwolnienie KDM5B (histonowa demetylaza lizynowa), rozluźnienie chromatyny poprzez uzyskanie znaczników histonowych umożliwiających transkrypcję (wzrost acetylacji reszt histonowych). Doktorantka w swoich badaniach pokazała, że p53 utrzymywał KDM5B, która była związana z promotorami genów, warunkując w ten sposób demetylację H3K4me3. Białko p53 tworzyło immunoprecypitowalny kompleks z KDM5B, E2F1, p300 i H3K4me2 w nienaruszonych komórkach, który to ulegał rozpadowi pod wpływem cisplatyny i znacząco zwiększał poziom H3K4me3 w interakcie p300. Wyniki przedstawione w manuskrypcie pokazują, że odłączenie KDM5B od chromatyny wyzwalane przez cisplatynę, przejściowe wyciszanie p53 lub hamowanie KDM5B umożliwiło wzbogacenie p300 i zwiększenie transkrypcji genów. Następnie Doktorantka sprawdziła jak farmakologiczne hamowanie p300 za pomocą C646 oraz ATPaz kompleksu SWI/SNF przez PFI3 wpływa na transkrypcję genów aktywowanych przez cisplatynę. Ich inhibicja wywołała obniżenie ekspresję genów p53-zależnych aktywowanych cisplatyną, a w dalszej części Doktorantka pokazała również, że uwrażliwiło komórki nowotworowe na działanie niskich stężeń cisplatyny (dane dodatkowe, nie zamieszczone w manuskrypcie 5, Ryc. 37 E). Warto podkreślić, że z puli genów ulegających istotnemu wzmocnieniu po indukowanym cisplatyną odłączeniu p53 (wytypowanych metodą ChIP-Seq) Doktorantka wybrała do dalszych badań mechanistycznych dwa geny: *DUSP12* i *FANCI*. Geny te są funkcjonalnie powiązane są z sygnalizacją i naprawą DNA oraz rozwojem oporności na chemioterapię. Opierając się na

zidentyfikowanym ciągu zdarzeń: cisplatyna-uszkodzenia DNA- ATM/ATR-Chk1/2-p53-KDM5B-p300-DUSP12/FANCI w ostatnim etapie Doktorantka zbadała czy APTazy kompleksu SWI/SNF oraz koregulator p300 i BRG1 – HIF1A uczestniczą w regulacji ekspresji genów represjonowanych przez p53. Wyniki tej części rozprawy doktorskiej stanowią dane dodatkowe nie zamieszczone w manuskrypcie 5 (przedstawione na Ryc. 37 str. 92). Jedynie BRM (*SMARCA2*) okazał się być regulatorem ekspresji *DUSP12/FANCI*, jego wyciszenie odwracało nadekspresję *DUSP12/FANCI* indukowaną cisplatyną, a koimmunoprecypitacja chromatyny potwierdziła te obserwacje. Następnie, przy użyciu narzędzia online ROCplot.org Doktorantka przeanalizowała związek pomiędzy poziomem ekspresji *EP300* i *SMARCA2* a 6-miesięcznym przeżyciem bez nawrotu pacjentek chorych na raka jajnika leczonych związkami platyny. Analiza wykazała, że pacjentki z niższą ekspresją genów kodujących p300 i BRM miały lepsze wyniki leczenia i dłuższe przeżycie bez nawrotu. Podsumowując, uzyskane wyniki wskazują, że p300 i BRM związane są z opornością na cisplatynę, a zahamowanie ich aktywności może uwrażliwić pacjentki na leczenie tym lekiem, zatem mogą one stanowić biomarkery oporności na zawiązki platyny, jednak wymaga to dalszego potwierdzenia w badaniach funkcjonalnych i klinicznych.

Komentarze i pytania

1. Na str.18 dysertacji pisze Pani o oporności na chemioterapię oraz podaje jej klasyfikację na wewnętrzną (zwaną też pierwotną) i zewnętrzną (nabytą, adaptacyjną). W swojej pracy zajęła się Pani problemem oporności adaptacyjnej, proszę o przytoczenie mechanizmów rozwoju oporności wewnętrznej. Czy przed rozpoczęciem leczenia taksanami lub związkami platyny chorych na raka, wykonuje się badania w kierunku obecności oporności pierwotnej na takie terapie?
2. Dane literaturowe mówią, że p300 choć wykazuje silną preferencję w kierunku H3 i H4, to acetyluje również reszty lizynowe w histonach H2A i H2B, które także wchodzi w skład nukleosomu. Proszę o uzasadnienie, dlaczego do badań nad rozwojem oporności na chemioterapeutyki związanej z nadekspresją p300 i kompleksu SWI/SNF wybrała Pani tylko histon H3.
3. W rozdziale 4 przedstawiającym cel pracy i hipotezy badawcze w ostatnim akapicie wspomniała Pani o „otwartych pytaniach” w kontekście badań nad epigenetycznymi mechanizmami oporności komórek nowotworowych na terapię. Proszę o przytoczenie kilku pytań, które miała Pani na myśli.
4. Dostarczyła Pani molekularnych i mechanistycznych dowodów na udział kompleksu SWI/SNF-p300 w rozwoju oporności na wybrane chemioterapeutyki. Dodatkowo, dzięki wykorzystaniu narzędzi online i analizie dostępnych danych klinicznych potwierdziła Pani udział badanych białek w rozwoju oporności i wskazała na ich potencjał jako markery do klinicznej oceny

rozwoju oporności. W świetle tych wyników jak Pani widzi ich praktyczne wykorzystanie przez lekarzy onkologów.

5. Czy wykorzystane w tej pracy inhibitory p300 i ATPaz SWI/SNF są objęte dalszymi badaniami w kierunku ich wykorzystania w terapii nowotworów u ludzi, jeśli tak to na jakim są etapie badań klinicznych? Czy może zna Pani dopuszczone do stosowania substancje należące do regulatorów epigenetycznych, jeśli tak, to proszę o wskazanie jednostki chorobowej w której mają zastosowanie.
6. W legendzie Ryc. 19 na str. 57 prezentujące dane dodatkowe (nieopublikowane) brakuje opisu do części F ryciny.
7. Przedstawione treści w dysertacji w języku polskim oraz dobór literatury znajdujący się w rozdziale 8 wskazują na bardzo dobrą znajomość tematu badania oraz że Doktorantka umiejętnie posługuje się specjalistycznym nazewnictwem, co nie zawsze jest proste z uwagi na brak odpowiedników w języku polskim.
8. W części dysertacji w języku polskim Doktorantka nie ustrzegła się błędów językowych np. na str. 17 w zdaniu: "Opracowanie odpowiedniego schematu leczenia ma na uzyskanie maksymalnej skuteczności...." brakuje najpewniej słowa "celu"; na str. 60 w zdaniu: "Trzeciego motywu, 3-CADCCTGM, w żadnym z promotorów genów ABC z FDR(q) <0,01" brakuje orzeczenia; często też brakuje znaków interpunkcyjnych np " ," w zdaniach rozpoczynających się od "Z kolei..." czy "Ponadto..."

Wnioski

Powyższe uwagi i sugestie nie umniejszają wartości merytorycznej rozprawy doktorskiej Pani Karoliny Gronkowskiej i mojej pozytywnej opinii. Rozprawa doktorska przedstawia ogólną wiedzę teoretyczną Doktorantki w dyscyplinie nauki biologiczne oraz umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Recenzowana rozprawa doktorska zawiera elementy nowości naukowej osiągniętej dzięki zastosowaniu nowoczesnych i odpowiednich metod badawczych obejmujących nie tylko klasyczny warsztat laboratoryjny, ale także umiejętność posługiwania się zaawansowanymi narzędziami online i wykorzystania baz danych. Cele pracy zostały osiągnięte, a wyniki opublikowano w czasopiśmie z listy JCR. Tym samym rozprawa doktorska Pani Karoliny Gronkowskiej spełnia wszystkie wymogi o uzyskanie stopnia doktora zawarte w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2023 r. poz. 742 ze zm.).

Pragnę podkreślić, że Doktorantka oprócz prac związanych z rozprawą doktorską jest współautorem 10 innych publikacji o łącznym IF 26,86 i 650 pkt Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego, jest współtwórcą patentu o nr 245595, w trakcie odbywania Szkoły Doktorskiej uczestniczyła w dwóch stażach zagranicznych, odbyła dwa szkolenia, była laureatką grantów

wyjazdowych oraz dwóch nagród. Ponadto, uczestniczyła aktywnie w siedmiu wydarzeniach popularyzujących naukę.

Mając na uwadze koncepcję badawczą, wartość poznawczą i aplikacyjną jaką wnoszą wyniki tej pracy, składam do Komisji ds. Stopni Naukowych w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauki biologiczne Uniwersytetu Łódzkiego wniosek o wyróżnienie rozprawy doktorskiej Pani Karoliny Gronkowskiej.

Agnieszka Śliwińska

KIEROWNIK
Zakładu Biochemii Kwasów Nukleinowych
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

prof. dr hab. n. med. Agnieszka Śliwińska

