

Prof. dr hab. n. med. Ewelina Szczepanek-Parulska
Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Przybyszewskiego 49
60-355 Poznań

Poznań, 17.03.2023

Ocena rozprawy doktorskiej **lek. Katarzyny Zawadzkiej-Starczewskiej**
z Kliniki Endokrynologii i Chorób Metabolicznych
Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi
na podstawie cyklu prac zatytułowanego:
„Nowe czynniki ryzyka rozwoju
choroby Gravesa i Basedowa oraz orbitopatii Gravesa, ze szczególnym
uwzględnieniem czynników genetycznych”
(Promotor: Dr hab. n. med. Magdalena Stasiak, profesor Instytutu)

Choroba Gravesa i Basedowa (GD) jest najczęstszą przyczyną nadczynności tarczycy w rejonach o prawidłowym zaopatrzeniu populacyjnym w jod, do których należy Polska. Najczęstszą manifestacją pozataarczycową tego schorzenia jest orbitopatia tarczycowa (GO). Od lat postuluje się, iż o ujawnieniu choroby jak i jej prezentacji klinicznej decyduje zaistnienie określonej kombinacji czynników. Zgodnie z zaproponowanym modelem szwajcarskiego sera, zakładając, że każda dziura w serze reprezentuje określony czynnik sprawczy (genetyczny, środowiskowy lub życiowy), choroba może się ujawnić, gdy kilka kolejnych dziur zostanie ustawionych w taki sposób, że wszystkie jednocześnie mogą zostać przebite strzałą. Tak więc reakcji autoimmunizacyjnej, prawdopodobnie wywołanej przez różne czynniki środowiskowe (infekcje, stres, palenie papierosów) i wzmocnionej przez czynniki życiowe, takie jak płeć żeńska, liczba porodów i wiek, sprzyjają polimorfizmy w głównych genach zgodności tkankowej (ludzkie antygeny leukocytarne - HLA), genach immunoregulacyjnych i genach specyficznych dla tarczycy. Dlatego właśnie poznanie zarówno genetycznych jak i pozagenetycznych czynników ryzyka tego schorzenia ma kluczowe znaczenie dla profilaktyki oraz spersonalizowanego podejścia do terapii GD oraz szacowania ryzyka rozwoju powikłań

choroby. Z drugiej strony, ocena genów głównego kompleksu zgodności tkankowej ma obecnie kluczowe znaczenie m. in. w transplantologii, szacowaniu ryzyka schorzeń reumatoidalnych a według najnowszych badań – również autoimmunizacyjnej choroby tarczycy. Istnieją ponadto doniesienia wskazujące, iż nawet w wyborze partnera kierujemy się podświadomie oceną podtypów HLA a za bardziej atrakcyjne uznajemy osoby, których zestaw alleli jest odmienny od naszego, co ma zapewnić potomstwu korzystne z ewolucyjnego punktu widzenia zróżnicowanie genetyczne.

Dotychczasowe badania nad związkiem poszczególnych alleli układu HLA i występowaniem GD jak i GO, były prowadzone na relatywnie niewielkich grupach pacjentów, głównie w populacji azjatyckiej i przy wykorzystaniu metod o niezadawalającej czułości. Nowatorski charakter analiz prowadzonych w ramach recenzowanej pracy doktorskiej przejawiał się przebadaniem największej do momentu publikacji grupy chorych z GD rasy kaukaskiej przy zastosowaniu ultraczułej metody sekwencjonowania nowej generacji celem a analiza obejmowała allele HLA obu klas MHC. Jak pokazują wyniki jednej z najnowszych meta-analiz (Ippolito S i wsp. 2021), na przestrzeni ostatnich kilkudziesięciu lat doszło do zmiany fenotypu pacjentów z GD. W cytowanej pracy wykazano, iż obecnie obraz kliniczny choroby w momencie rozpoznania jest łagodniejszy niż w przeszłości, na co potencjalny wpływ może mieć zastosowanie profilaktyki jodowej, ogólnoświatowy trend w zakresie zmniejszenia częstości palenia papierosów, zmiana nawyków żywieniowych, częstsze stosowanie tabletek antykoncepcyjnych, rosnąca konsumpcja suplementów zawierający mikroelementy np. jod i selen, rosnąca świadomość pacjentów i lekarzy a także dostęp do wcześniejszej diagnostyki i leczenia. Może to przekładać się na zmianę czynników ryzyka samej choroby Gravesa i Basedowa jak i jej powikłania - orbitopatii. Wskazuje to na stałą konieczność poszukiwania nowych ale i weryfikacji ugruntowanych czynników ryzyka obu tych schorzeń.

Badania prowadzone przez Doktorantkę mają zatem charakter oryginalny i nowatorski. Wpisują się one w światowe trendy badawcze ale także świetnie korespondują z doświadczeniem zarówno ośrodka, w którym praca powstała jak i tematyką działalności naukowo-badawczej Promotora pracy. We wcześniejszych pionierskich pracach zespołu wykazano m. in. iż predyspozycja do wystąpienia, przebieg kliniczny, obraz ultrasonograficzny a nawet ryzyko nawrotu podostrego zapalenia tarczycy, jest przynajmniej do pewnego stopnia determinowany przez status HLA danego pacjenta. Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, pozytywnie oceniam dobór tematu rozprawy doktorskiej, a zespół uważam za w pełni przygotowany do wykonywania badań z obszaru tyreologii klinicznej w korelacji z badaniami molekularnymi.

Przedstawione mi do oceny opracowanie liczy łącznie 77 stron i zawiera:

- stronę tytułową,
- stronę przedstawiającą słowa kluczowe i źródło finansowania badań,
- podziękowania,
- spis treści,
- wykaz trzech publikacji stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej, z uwzględnieniem ich danych bibliometrycznych,
- wykaz skrótów,
- omówienie cyklu publikacji, prezentujące założenia i cele pracy, wraz z uzasadnieniem połączenia publikacji w cykl (5 stron) oraz omówieniem osiągnięć badawczych kandydata opisanych w cyklu na tle aktualnego stanu wiedzy (10 stron), podsumowanie i wnioski (1 strona). Omówienie wzbogacone jest o 3 tabele, w sposób czytelny prezentujące dotychczasowe dane literaturowe nt. potencjalnych alleli HLA związanych ze zwiększonym ryzykiem orbitopatii tarczycowej oraz wyniki uzyskane w ramach pracy doktorskiej (korelację poszczególnych alleli HLA z ryzykiem orbitopatii tarczycowej w grupie badanej w ramach doktoratu oraz porównanie wyników wybranych badań laboratoryjnych istotnie różnicujących podgrupę pacjentów z chorobą Gravesa powikłaną orbitopatią i bez orbitopatii),
- wykaz piśmiennictwa (3 strony) - łącznie 38 pozycji anglojęzycznych, cytowanych w omówieniu cyklu prac
- ustrukturyzowane streszczenia (podzielone na wstęp, cele, materiały i metody, wyniki i wnioski) w języku polskim (2 strony) i angielskim (2 strony), w sposób zwięzły podsumowujące najważniejsze założenia, uzyskane rezultaty i konkluzje płynące z trzech publikacji,
- przedruk trzech publikacji stanowiących cykl,
- opinię komisji bioetycznej,
- oświadczenia współautorów publikacji, potwierdzających zgodę na wykorzystanie publikacji jako część cyklu prac stanowiących podstawę do ubiegania się o stopień doktora nauk medycznych
- CV doktoranta.

Podstawą do ubiegania się o stopień doktora nauk medycznych przez lek. Katarzynę Zawadzką jest cykl trzech prac poruszających tematykę klinicznych oraz genetycznych czynników ryzyka choroby Gravesa i Basedowa oraz orbitopatii tarczycowej. Prace opublikowano w czasopiśmie o łącznym współczynniku oddziaływania (IF) 13,826 i łącznej punktacji Ministerstwa Edukacji i Nauki na poziomie 380 punktów, co jest wartością bardzo

wysoką dla cyklu prac w ramach doktoratu. W skład tego cyklu wchodzi trzy prace oryginalne, wszystkie opublikowane w czasopiśmie z listy JCR. Wartość publikacji i sposób ich opracowania zostały już pozytywnie ocenione przez grono recenzentów artykułów przed ich akceptacją do druku w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym. Wszystkie trzy publikacje w cyklu stanowią spójną całość i spełniają kryteria cyklu prac będącego podstawą nadania stopnia doktora nauk medycznych w macierzystej jednostce. W dwóch publikacjach Doktorantka jest pierwszym autorem, w jednej – równorzędnym pierwszym autorem wraz z Promotorem pracy, z kolei autorem korespondencyjnym we wszystkich trzech pracach jest Promotor pracy, co potwierdza wiodący udział Doktorantki i Promotora pracy w przygotowaniu materiału i publikacji wyników badań. Wartość naukową projektu doceniono przyznając finansowanie z Narodowego Centrum Nauki w ramach grantu MINIATURA.

Pierwsza praca cyklu zatytułowana jest „Actual Associations between HLA Haplotype and Graves' Disease Development” i opublikowana została w czasopiśmie *Journal of Clinical Medicine* (IF 4,964, punkcjacja MEiN 140) w 2022r. Praca jest napisana w języku angielskim a Doktorantka jest jej pierwszym autorem. Jej celem była identyfikacja alleli HLA związanych z podwyższonym ryzykiem wystąpienia GD oraz alleli stanowiących czynnik ochronny. Nowatorstwo pracy na tle dotychczasowych przejawia się przede wszystkim w badanej populacji (rasa kaukaska) oraz zastosowanej metodzie (sekwencjonowanie nowej generacji przy użyciu platformy *Illumina*). Grupę badawczą stanowiło 159 pacjentów z GD, grupę kontrolną 2217 zdrowych dawców komórek hematopoetycznych, co stanowiło największą z dostępnych w momencie publikacji pracy grupę pacjentów z GD rasy kaukaskiej, u której zastosowano metodę NGS do analizy alleli HLA obu klas MHC. Wykazano istotny związek między ryzykiem GD a występowaniem następujących alleli: *HLA-B*08:01*, *-B*39:06*, *-B*37:01*, *-C*07:01*, *-C*14:02*, *-C*03:02*, *-C*17:01*, *-DRB1*03:01*, *-DRB1*11:01*, *-DRB1*13:03*, *-DRB1*01:03*, *-DRB1*14:01*, *-DQB1*03:01*, *-DQB1*02:01*, przy czym allele *HLA-B*39:06*, *-B*37:01*, *-C*14:02*, *-C*03:02*, *-C*17:01*, *-DRB1*14:01* po raz pierwszy wskazano jako niezależne silne czynniki ryzyka GD. Zaobserwowano silną korelację między występowaniem GD a kombinacją trzech alleli: *HLA-B*08:01*, *-DRB1*03:01* i *-DQB1*02:01* (co dotyczyło 22% pacjentów z GD vs. 5.87% w grupie kontrolnej), co wskazuje na potencjalną rolę zjawiska nierównowagi sprzężeń między allelami z różnych klas MHC i stanowi nowatorskie odkrycie, zwłaszcza w odniesieniu do GD. W badanej grupie pacjentów u czterech osób GD rozwinęła się u pacjenta wcześniej cierpiącego na zapalenie typu Hashimoto; co ciekawe, u wszystkich był obecny allel *HLA-DQB1*02:01* (opisywany przez Doktorantkę jako jeden z alleli wysokiego ryzyka GD), który pozostaje w nierównowadze sprzężeń z -

*DRB1*03:01* - allelem typowym dla autoimmunizacji tarczycy. Współwystępowanie tych dwóch alleli stwierdzono ponadto u wszystkich pacjentów z współistnieniem GD i autoimmunizacji pozataarczycowej (tj. u dwóch pacjentów z chorobą Addisona i dwóch pacjentów z cukrzycą typu 1). Choć opisywane podgrupy są bardzo małe, a kombinacje schorzeń relatywnie rzadkie, obserwowane zależności są niezwykle interesujące i wytyczają kierunki przyszłych badań wieloośrodkowych na większych grupach pacjentów

Allele *HLA-B*07:02*, *-C*07:02*, *-C*03:04*, *-DRB1*07:01*, *-DQB1*02:02* oraz *-DQB1*03:03*, wskazano jako czynniki protekcyjne w stosunku do wystąpienia GD, przy czym dla pierwszych trzech alleli tę zależność opisano po raz pierwszy.

Druga praca zatytułowana „Significance of HLA in the development of Graves' orbitopathy” opublikowana została w czasopiśmie *Genes and Immunity* (IF 4,248, punktacja MEiN 140) w 2023r. Praca jest napisana w języku angielskim a Doktorantka jest jej równorzędnym pierwszym autorem razem z promotorem pracy. Jej celem było porównanie częstości występowania alleli HLA u 70 pacjentów z GD powikłanej GO, 91 pacjentów z GD bez tego powikłania i zdrowej grupy kontrolnej, obejmującej 2217 dawców komórek hematopoetycznych. Typowanie alleli *HLA-A*, *-B*, *-C* (MHC klasy I) oraz alleli *-DQB1* i *-DRB1* (MHC klasy II) przeprowadzono metodą sekwencjonowania nowej generacji z wykorzystaniem platformy Illumina.

Porównując grupę pacjentów z GO i pacjentów z GD bez tego powikłania stwierdzono, że obecność alleli *HLA-A*32:01*, *-B*39:01* i *-C*08:02*, wiązała się istotnie z wyższym ryzykiem rozwoju GO. Z kolei obecność alleli *HLA-C*04:01* i *-DRB1*15:02* stanowiła czynnik ochronny. Porównując grupę pacjentów z GO z grupą kontrolną, wyższe ryzyko GO występowało u chorych z allelami *HLA-A*01:01*, *-B*37:01*, *-B*39:01*, *-B*42:01*, *-C*03:02*, *-DRB1*14:01*, *-DRB1*03:01*, *-DQB1*02:01*, a obecność alleli *HLA-C*04:01*, *-C*03:04* i *-C*07:02* stanowiła czynnik ochronny.

Podsumowując, wyniki uzyskane w dwóch pierwszych pracach są nowatorskie i cenne zarówno z poznawczego punktu widzenia jak i mogą mieć istotny potencjał praktyczny, stanowią bowiem punkt wyjścia do spersonalizowanej oceny ryzyka GD, opartej na profilu HLA danego pacjenta.

Trzecia i ostatnia z prac składających się na cykl zatytułowana jest „Novel Insight into Non-Genetic Risk Factors of Graves' Orbitopathy” i opublikowana została w czasopiśmie *International Journal of Environmental Research and Public Health* (IF 4,614, punktacja MEiN 140). Praca jest opublikowana w języku angielskim a Doktorantka jest jej pierwszym autorem. Jej celem była ocena pozagenetycznych czynników ryzyka GO. Grupę badaną

stanowiło 161 pacjentów, podzielonych na podgrupę z orbitopatią (70 osób) i bez orbitopatii (91 osób). Zastosowano ścisłe kryteria wykluczenia dla innych schorzeń, które mogły zakłócać wyniki przeprowadzonych badań laboratoryjnych i wpływać na interpretację wyników, co zwiększa wiarygodność badania. Ponadto przeanalizowano dane demograficzne i kliniczne, (m.in. dotyczące przebytej terapii radiojodem, operacji usunięcia tarczycy, palenia papierosów). Oceniano ponadto ekspozycję na silny stres przy wykorzystaniu kwestionariusza skali stresu Holmesa-Rahe'a.

Uzyskane wyniki potwierdziły silny związek między wystąpieniem GO a paleniem papierosów, wysokimi stężeniami TRAb (ale z wyższym niż wcześniej postulowano punktem odcięcia na poziomie 17,59 IU/L) i wiekiem. Nie wykazano związku wystąpienia GO z nieustabilizowaną funkcją tarczycy, co mogło wynikać z doboru grupy - większość pacjentów w obu podgrupach miała nasiloną nadczynność tarczycy – oceniano bowiem pacjentów kierowanych do ośrodka najwyższej referencji. Co istotne jednak dla interpretacji wyników, w podgrupie z GO stwierdzono istotnie mniejsze nasilenie nadczynności tarczycy w porównaniu do chorych bez GO (co może wynikać z różnic w wieku pomiędzy podgrupami). Większym nasileniem nadczynności tarczycy w grupie bez GO można tłumaczyć też wyższe stężenie glukozy u pacjentów w tej grupie.

Ponadto zaobserwowano, iż w grupie z GO stężenie przeciwciał przeciw tyreoglobulinie (aTg) i przeciwciał przeciw tyreoperoksydazie (aTPO) było niższe niż w grupie bez orbitopatii, przy czym istotność statystyczną uzyskano jedynie dla przeciwciał aTg.

Różnice w wieku i stopniu nasilenia nadczynności tarczycy mogły rzutować również na obserwowane wyższe stężenie kreatyniny i wyższą wartość średniej objętości erytrocytu (MCV) w grupie z GO. W badaniu wykazano, iż wyższe stężenie kreatyniny w surowicy w grupie GO w porównaniu do chorych bez GO. Potencjalnym wytłumaczeniem tego zjawiska może być fakt, iż w grupie pacjentów bez GO obserwowano większe nasilenie nadczynności tarczycy w porównaniu do grupy z GO. Jest to zbieżne z obserwacjami poczynionymi m. in. w naszym ośrodku, gdzie u pacjentów z nadczynnością w przebiegu GD przy powrocie do eutyreozy z fazy nadczynności tarczycy, obserwowano zmniejszenie współczynnika filtracji kłębuszkowej i zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy (Krygier i wsp. 2020), z kolei u chorych z niedoczynnością tarczycy w przebiegu przewlekłego autoimmunizacyjnego zapalenia tarczycy (Hernik, Szczepanek-Parulska i wsp. 2019), w momencie przywrócenia eutyreozy z fazy niedoczynności tarczycy, obserwowano istotną poprawę w zakresie funkcji nerek, wyrażoną poprzez wzrost eGFR i spadek stężenia kreatyniny. Dlatego ostrożnie wiązałabym obserwowane zmiany w zakresie stężenia kreatyniny z ryzykiem orbitopatii, a

bardziej z odmienną funkcją tarczycy. Podobnie złożona może być przyczyna wyższych wartości wskaźnika objętości krwinki czerwonej (MCV) u pacjentów z GO, co może być spowodowane mniejszym nasileniem nadczynności tarczycy u pacjentów z towarzyszącą GO.

Całkowicie nową obserwacją jest fakt, iż w grupie chorych z GO liczba płytek krwi (PLT) była istotnie niższa niż u pacjentów bez GO, co Doktorantka tłumaczy większym nasileniem procesu autoimmunizacyjnego w tej grupie.

Co ciekawe, wbrew niektórym wcześniejszym doniesieniom, Doktorantka w swoim badaniu nie obserwowała zależności pomiędzy stężeniem 25-hydroksycholekalcyferolu (25(OH)D) a ryzykiem GO, a wręcz wyższe stężenia 25(OH)D w grupie z GO, choć różnica była nieznamienna statystycznie. Być może u pacjentów z GO częściej zalecano suplementację lub pacjenci stosowali ją z własnej inicjatywy. Jednak warto zaznaczyć, że w żadnej z analizowanych grup nie odnotowano ciężkiego niedoboru 25(OH)D (<10 ng/ml), co mogło rzutować na uzyskane wyniki.

Mimo zastosowania obiektywnych narzędzi oceny, nie zaobserwowano istotnej zależności pomiędzy występowaniem GO a ekspozycją na silny stres w badanej grupie, podobnie jak nie obserwowano istotnej korelacji między płcią a ryzykiem GO, co Doktorantka tłumaczy faktem, iż badanie prowadzono w ośrodku najwyższej referencji, przez co większość pacjentów prezentowało umiarkowaną lub ciężką postać GO.

Ciekawą obserwacją jest zależność pomiędzy ryzykiem GO a wyższymi wartościami cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL, które mogą stanowić istotny czynnik ryzyka rozwoju GO (uwzględniony również w najnowszych wytycznych EUGOGO w formie zalecenia stosowania terapii hipolipemizującej u pacjentów z GD). Należy jednak w tym momencie wspomnieć o pojedynczych opisach przypadków nietypowego przebiegu miopatii postatynowej z zajęciem mięśni okoruchowych u pacjentów leczonych statynami, które mogą imitować GO i w ten sposób wpływać na obraz kliniczny u niektórych chorych.

Podsumowując, wymienione wyżej prace cechują się odpowiednim doborem grup badanych oraz zastosowaniem właściwych i adekwatnych do celu pracy metod badania. Wnikliwa analiza wyników, właściwy dobór metod statystycznych, krytyczny charakter prowadzonej dyskusji, oryginalność badań i prawidłowość wyciąganych wniosków upoważniają do stwierdzenia, że Doktorantka jest przygotowana do planowania i samodzielnego prowadzenia badań naukowych. Odnosząc się do wspólnej części metodologii pracy, na uznanie zasługuje fakt, iż klasyfikacja chorych z GD do grupy z lub bez orbitopatii nie była przeprowadzona wyłącznie jednorazowo a na drodze prospektywnej 3-letniej obserwacji, co pozwoliło na bardziej wiarygodne określenie przynależności chorych do

określonej podgrupy i reklasyfikację chorych np. z podgrupy bez orbitopatii do podgrupy pacjentów z chorobą powikłaną orbitopatią w przypadku rozwinięcia powikłań ocznych w toku obserwacji. Pewne wątpliwości budzi jednak zastosowanie dawców komórek hematopoetycznych jako grupy referencyjnej. Czy można zakładać, iż są to z pewnością osoby w pełni zdrowe i jakie działania podjęto aby wykluczyć u nich np. autoimmunizacyjną chorobę tarczycy (ocena na podstawie wywiadu, ocena kliniczna, badanie ultrasonograficzne tarczycy, oznaczenie przeciwciał przeciw-tarczycowych?). Szczegółowe dyskusje wyników badań i odniesienia do istotnych pozycji literatury oraz prezentacja wyników w formie tabel i wykresów pozwalają wykorzystać te prace również w celach dydaktycznych. Doktorantka ma wiedzę teoretyczną, umiejętnie wykorzystuje piśmiennictwo i potrafi krytycznie ocenić wyniki innych autorów jak i własne, co wskazuje na dużą dojrzałość naukową. Opublikowane prace stanowią łącznie oryginalne rozwiązanie problemu naukowego. Doktorantka wskazuje w nich także perspektywy dalszych badań.

Na koniec z obowiązku recenzenta chciałabym zwrócić uwagę na kilka niedociągnięć natury czysto technicznej. W spisie treści i w śródtytułach unikałabym stosowania nierozwiniętych skrótów jak GO czy GD, mimo iż są one powszechnie stosowane i wyjaśnione w wykazie skrótów. Ponadto, skróty powinny być wprowadzone w omówieniu przy pierwszym ich zastosowaniu, niezależnie od tego czy są wyjaśnione w wykazie skrótów czy podpisach do tabel. Ponadto, w przypadku Tabeli 3 warto byłoby ujednoczyć zgodnie z polską nomenklaturą, kwestię sposobu oddzielenia wartości liczbowych wyników badań od ich części dziesiętnych przecinkiem (a nie zamiennie kropką lub przecinkiem jak jest w opracowaniu). Na stronie 19 opracowania ponadto niefortunnie zdefiniowano nieoptymalne stężenie witaminy 25(OH)D jako stężenie > 20 ng/ml, a powinno być doprecyzowane, że >20 ng/ml ale poniżej 30 ng/ml. Kilkukrotnie pojawiają się w treści omówienia i w piśmiennictwie podwójne/nierównomierne odstępy. Pragnę jednak podkreślić, że przedstawione przeze mnie uwagi wynikają wyłącznie z obowiązku recenzenta, jednak w żadnym stopniu nie umniejszają wartości merytorycznej pracy przedłożonej mi do recenzji.

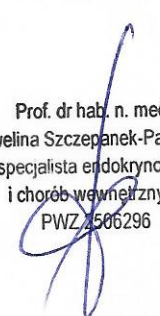
Stwierdzam, że przedstawiony mi do oceny cykl publikacji składający się na rozprawę doktorską został bardzo dobrze zaplanowany i konsekwentnie zrealizowany. Całość pracy świadczy o tym, że Doktorantka potrafi postawić trudne pytania badawcze i konsekwentnie przeprowadzić badania naukowe w celu kompleksowego ich wyjaśnienia. Dogłębna analiza prac wskazuje na doskonałe opanowanie warsztatu naukowego przez Doktorantkę. Pozytywnie oceniając przedstawioną mi rozprawę stwierdzam, iż odpowiada ona wymogom stawianym do uzyskania stopnia doktora nauk medycznych i w związku z tym mam zaszczyt wnieść do

Wysokiej Rady Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi wniosek o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego i do publicznej dyskusji nad rozprawą. Jednocześnie, biorąc pod uwagę nowatorstwo osiągnięć, istotne znaczenie zarówno naukowe jak i kliniczne dla rozwoju dyscypliny oraz wysoką pozycję czasopism, w których opublikowano wyniki rozprawy, wnioskuję o wyróżnienie pracy.



Poznań, 17.03.2023r.

Prof. dr hab. n. med. Ewelina Szczepanek-Parulska



Prof. dr hab. n. med.
Ewelina Szczepanek-Parulska
specjalista endokrynologii
i chorób wewnętrznych
PWZ 2506296