

Prof. dr hab. Andrzej Sechman

Kraków, 14.07.2020 r.

Katedra Fizjologii i Endokrynologii Zwierząt

Wydział Hodowli i Biologii Zwierząt

Uniwersytet Rolniczy w Krakowie

Al. Mickiewicza 24/28

Tel: 012 6333824

e-mail: a.sechman@urk.edu.pl

Recenzja

**rozprawy doktorskiej mgr Marty Hoffmann-Młodzianowskiej
pt. „Rola apelin i chemeryny w biologii raka jajnika z uwzględnieniem zmian w ich
ekspresji pod wpływem BPA i jego pochodnych”**

wykonanej w Zakładzie Fizjologii i Toksykologii Rozrodu Instytutu Zoologii i Badań
Biomedycznych Uniwersytetu Jagiellońskiego pod kierunkiem dr hab. Anny Ptak, prof. UJ

Rozwój cywilizacji oraz postęp technologiczny powoduje, że do otoczenia dostaje się coraz więcej szkodliwych związków chemicznych. Negatywne ich oddziaływanie na organizmy zwierząt i ludzi objawia się między innymi zaburzeniami endokrynologicznymi, reprodukcyjnymi oraz rozwojowymi, wykazują one również działanie immunotoksyczne i kancerogenne. Świadomość społeczna w zakresie ekologii i ochrony środowiska sprawia, że wzrasta znaczenie badań dotyczących wpływu egzogennych związków hormonalnie czynnych na nasze zdrowie. Do związków tych należą m.in. bisfenol A (BPA) i jego pochodne: tetrabromobisfenol (TBBPA) i tetrachlorobisfenol (TCBPA), których obecność stwierdzono zarówno w ludzkiej krwi, jak i tkankach układu rozrodczego. Wiele dotychczasowych badań wskazuje na bezpośredni wpływ BPA na funkcje jajnika, co może prowadzić do rozwoju nowotworu tego narządu. W literaturze brak jest danych dotyczących wpływu TBBPA i TCBPA na funkcje pęcherzyków jajnikowych oraz procesy zachodzące w komórkach nowotworowych jajnika. Biorąc pod uwagę fakt, że u kobiet istnieje związek między poziomem adipokin a częstotliwością występowania raka jajnika oraz dane wskazujące, że nowotwory jajnika u kobiet wywodzą się głównie z komórek nabłonkowych (90% guzów) oraz zrębu jajnika (ok. 6%), Doktorantka postanowiła zbadać czy w liniach komórkowych reprezentujących te dwa typy nowotworów zachodzi ekspresja apelin i chemeryny – adipokin, których ekspresję stwierdzono wcześniej w adipocytach tkanki tłuszczowej. Wybór tych hormonów wynikał z faktu, że ich poziom zmienia się w komórkach nowotworowych jajnika, co wskazuje na ich zaangażowanie w progresję nowotworu. Ponadto Autorka postanowiła sprawdzić, czy BPA i jego fluorowcowe pochodne mogą modulować poziom ekspresji apelin i chemeryny oraz oddziaływać na proliferację komórek nowotworowych indukowaną przez te adipokiny. Biorąc pod uwagę powyższe fakty oraz znaczenie uzyskanych wyników w badaniach nad biologią raka jajnika uważam, że wybór tematyki był w pełni uzasadniony. Ponadto wpisuje się ona w dotychczasowy nurt prac prowadzonych od ponad 20 lat przez Panią prof. Ewę Gregoraszczyk w Zakładzie Fizjologii i Toksykologii Rozrodu UJ - obecnie kontynuowanych przez Panią dr hab. Annę Ptak, prof. UJ, promotora ocenianej pracy doktorskiej.

Przedłożona do oceny rozprawa doktorska Pani mgr Marty Hoffmann-Młodzianowskiej obejmuje 94 strony w formacie B5. Została ona przygotowana w oparciu o trzy publikacje, które ukazały się w renomowanych czasopismach naukowych. Badania

były finansowane z dwóch projektów NCN: OPUS 5 2013/09/B/NZ7/00405 oraz PRELUDIUM 11 2016/21/N/NZ5/00161. Kierownikiem tego ostatniego była Doktorantka. Treść dysertacji doktorskiej została podzielona na 10 rozdziałów, w układzie typowym dla rozprawy naukowej: Streszczenie (3 strony), Streszczenie w języku angielskim (3 str.), Wykaz publikacji zawartych w rozprawie (1 str.), Wstęp (9 str.), Model badawczy (1 str.), Zadania badawcze (4 str.), Publikacje (43 str.), Oświadczenia współautorów (4 str.), Dyskusja (9 str.), oraz Bibliografia (10 str.). Cała rozprawa doktorska jest przygotowana niezwykle starannie pod względem edytorskim, a zamieszczone schematy ułatwiają zrozumienie molekularnego mechanizmu działania apelininy i chemeryny, sposobu ich oddziaływania na procesy proliferacji i apoptozy w komórkach nowotworowych, a także mechanizmu działania BPA i jego pochodnych na ekspresję i sekrecję apelininy i chemeryny w komórkach badanych linii nowotworu jajnika.

W rozdziale **Wstęp** (rozdział nr 4) Autorka dysertacji najpierw wprowadza czytelnika w zagadnienia związane z tematyką badań; opisuje funkcję tkanki tłuszczowej jako ważnego organu uczestniczącego w syntezie i sekrecji adipokin oraz wyjaśnia ogólnoustrojowe znaczenie tych hormonów w regulacji homeostazy energetycznej oraz funkcji osi podwzgórze-przysadka-gonady u ludzi i zwierząt. Ponadto zwraca uwagę na rolę adipokin w etiologii, patogenezie i rozwoju nowotworów w różnych narządach i tkankach. Następnie opisuje zarówno ogólnoustrojowe jak i wewnątrz-jajnikowe mechanizmy działania apelininy i chemeryny – adipokin, których ekspresję wykazano w różnych typach komórek jajnika. W tej części pracy dowiadujemy się, że pleiotropowe działanie apelininy zachodzi za pośrednictwem receptora APLNR, natomiast chemeryny - receptora CMKLR1. Ich aktywacja prowadzi do stymulacji szeregu kinaz białkowych uczestniczących w procesach związanych z kancerogenezą, migracją komórek nowotworowych i ich przerzutami. W dalszej części rozdziału Autorka opisuje udział receptorów estrogenowych (ER α i ER β), insulino-podobnego czynnika 1 (IGF1R) oraz receptora aktywowanego proliferatorami peroksysomów (PPAR γ), które odgrywają zasadniczą rolę w powstawaniu i progresji raka jajnika, a także w regulacji ekspresji adipokin w komórkach tego narządu. Autorka zamieszcza również informacje dotyczące interakcji badanych ksenoestrogenów (BPA, TBBPA i TCBPA) z receptorami ER i receptorem PPAR γ , co w konsekwencji może prowadzić do osłabienia lub nawet eliminacji wiązania endogennych ligandów z tymi receptorami. Efektem tego mogą być m.in. zaburzenia metabolizmu tkanki tłuszczowej, zmiany poziomu ekspresji adipokin (w tym apelininy i chemeryny), co może prowadzić do zaburzeń funkcjonowania komórek wykazujących ekspresję receptorów dla tych hormonów (również w komórkach jajnika). W kolejnej sekcji rozdziału Wstęp czytelnik zostaje zapoznany ze strukturą chemiczną oraz stężeniem BPA, TBBPA i TCBPA w surowicy krwi ludzi. Autorka przytacza również wyniki badań prowadzonych w Zakładzie Fizjologii i Toksykologii Rozrodu UJ dotyczących wpływu BPA na ekspresję genów cyklu komórkowego, za pośrednictwem których związek ten stymuluje proliferację i metastazę komórek nowotworowych jajnika. W ostatniej części Wstępu Pani mgr Marta Hoffmann-Młodzianowska przedstawia najważniejsze dane dotyczące epidemiologii, etiologii i patogenezy nowotworów jajnika, które zgodnie ze strukturą anatomiczną dzielą się na 3 główne kategorie: nowotwory nabłonkowe (stanowiące 90% guzów), zrębu (5-6%) i nowotwory pochodzenia zarodkowego (2-3%). W kontekście przedstawionych danych literaturowych dotyczących wpływu adipokin na rozwój nowotworów wielu tkanek, oraz w oparciu o znajomość piśmiennictwa światowego Doktorantka formułuje **dwie hipotezy badawcze**:

- 1) Apelina i chemeryna produkowane przez komórki nowotworowe jajnika odgrywają istotną rolę w biologii tego nowotworu, a ich oddziaływanie

bezpośrednie lub pośrednie z estradiolem oraz IGF-1 wpływa na procesy związane z progresją tego nowotworu.

- 2) Egzogenne związki (BPA, TBBPA, TCBPA) hormonalnie czynne zmieniają ekspresję adipokin, a w konsekwencji modulują ich aktywność w komórkach jajnika.

oraz cel badań, którym było określenie czy ludzkie linie nowotworowe jajnika wyprowadzone z warstwy nabłonkowej (reprezentujące typ nabłonkowy guza) i ziarnistej (reprezentujące typ zrębowy) wykazują ekspresję apelinę i chemeryny i ich receptorów, oraz sprawdzenie, czy endogenne i egzogenne związki hormonalnie czynne (w tym przypadku BPA, TBBA oraz TCBA) mogą wpłynąć na ich poziom lub działanie.

Uwagi: Ze względu na omawiane zagadnienia, tytuł podrozdziału „Receptory zaangażowane w regulację ekspresji adipokin” powinien uwzględniać zamieszczone w nim dane dotyczące badanych ksenoestrogenów, np.: „Receptory zaangażowane w regulację ekspresji adipokin – oddziaływanie bisfenolu A i jego pochodnych”. Ponadto informacje dotyczące struktury chemicznej BPA i jego pochodnych powinny być umieszczone już we wcześniejszym rozdziale, gdyż już w tej części pracy opisane jest ich działanie w komórkach.

W kolejnych 2 rozdziałach zatytułowanych **5. Model badawczy** i **6. Zadania badawcze**, Autorka najpierw charakteryzuje wykorzystane w badaniach linie komórek nowotworowych pochodzenia nabłonkowego (OVCAR-3, SKOV-3 i Caov-3), ziarniszcaków jajnika (COV434 i KGN) oraz linię komórek nabłonka jajnika HOSEpiC (linia kontrolna). W celu weryfikacji hipotez badawczych Autorka pracy zaplanowała 5 zadań badawczych, w których określała: (i) podstawową ekspresję oraz sekrecję apelinę i chemeryny oraz ich receptorów w ludzkich liniach wyprowadzonych z jajnika; (ii) wpływ apelinę i chemeryny na proliferację i apoptozę linii komórek nowotworowych jajnika; (iii) współdziałanie estradiolu i IGF-1 z apeliną i chemeryną na proces proliferacji komórek nowotworowych jajnika; (iv) jak BPA i jego pochodne (TBBPA i TCBPA) wpływają na ekspresję oraz sekrecję apelinę i chemeryny w ludzkich liniach komórek nowotworowych jajnika; (v) molekularny mechanizm regulacji poziomu apelinę i chemeryny przez BPA i jego pochodne. Poszczególne linie komórek nowotworowych lub kontrolnych hodowano przez 24 lub 48 godzin bez dodatku adipokin lub ksenoestrogenów (zadanie nr 1), z dodatkiem apelinę lub chemeryny (zadanie 2 i 3), a także w medium z dodatkiem BPA i jego pochodnych (zadanie 4 i 5). Ponadto w zadaniu badawczym nr 2 zastosowano kombinacje adipokin z estradiolem i IGF-1 oraz wykorzystano selektywne inhibitory ścieżek sygnałowych ERK1/2 i PI3K, a także inhibitory receptorów adipokin oraz jądrowych i błonowych receptorów estrogenowych. Z kolei w zadaniu badawczym nr 5 zastosowano antagonistę i agonistę receptora PPAR γ oraz antagonistę receptorów estrogenowych, a także wykorzystano mieszaninę czterech siRNA w celu wyciszenia ekspresji genu PPAR γ .

W pracy Doktorantka wykorzystwała nowoczesne metody analityczne: (a) qRT-PCR w czasie rzeczywistym z zastosowaniem sond TaqMan do określenia ekspresji mRNA genów apelinę i chemeryny oraz ich receptorów, a także receptorów estrogenowych, IGF-1 i PPAR γ ; (b) Western blot z zastosowaniem specyficznych przeciwciał pierwszorzędowych do pomiaru ekspresji białek apelinę i chemeryny oraz wspomnianych wcześniej receptorów, a także dla aktywnej i całkowitej formy kaspazy-3 i polimerazy poli ADP-rybozy (PARP); (c) immunoenzymatyczną (EIA) do oznaczania stężenia apelinę i chemeryny w medium hodowlanym; (d) spektrofotometryczną lub chemiluminescencyjną do oznaczania proliferacji komórek; (e) fluorescencyjną do oznaczenia aktywności kaspazy-3 w komórkach traktowanych apeliną lub chemeryną.

Ostatnim elementem rozdziału **Zadania badawcze** jest opis stosowanych metod statystycznych, które zostały prawidłowo dobrane i wykorzystane do określenia istotności różnic między średnimi.

Zdaniem recenzenta, rozdziały 4 i 5 zostały dobrze przygotowane, jednak tutaj pojawiają się dwie uwagi natury technicznej: (i) podpisy tabel powinny znajdować się nad tabelami, a nie pod nimi; (ii) w Tabeli nr 2 Doktorantka mogła zamieścić numer danego genu z Banku Genów (tzw. GenBank Accession Number), który ułatwiłby szybkie odnalezienie sekwencji nukleotydowej tego genu w bazie nukleotydów.

Wyniki badań zostały opublikowane w trzech pracach naukowych, których kopie zamieszczono w rozdziale 7 pt. „**Publikacje**”. Każda z tych prac została zaopatrzona w krótkie podsumowanie zawierające cel badań, najważniejsze wyniki i konkluzje. W skład dysertacji wchodzi następujące prace naukowe:

1. Hoffmann M., Gogola J., Ptak A. (2019) Apelin abrogates the stimulatory effects of 17 β -estradiol and insulin-like growth factor-1 on proliferation of epithelial and granulosa ovarian cancer cell lines via crosstalk between APLNR and ER α /IGF1R. *Mol. Biol. Rep.*, 46: 6325-6338. **IF = 1,402** (w pracy podano: 2,107), **pkt. = 70**
2. Hoffmann M., Fiedor E., Ptak A. (2017) Bisphenol A and its derivatives tetrabromobisphenol A and tetrachlorobisphenol A induce apelin expression and secretion in ovarian cancer cells through a peroxisome proliferator-activated receptor gamma-dependent mechanism. *Toxicol. Lett.*, 269: 15-22. **IF = 3,166** (w pracy podano: 3,499), **pkt = 35** (obecnie: 100 pkt.)
3. Hoffmann M., Rak A., Ptak A. (2018) Bisphenol A and its derivatives decrease expression of chemerin, which reverses its stimulatory action in ovarian cancer cells. *Toxicol. Lett.*, 291: 61-69. **IF = 3,499**, **pkt = 35** (obecnie: 100 pkt.)

A zatem, sumaryczny współczynnik wpływu IF dla tych prac wynosi 8,067, natomiast gdyby posłużyć się obecnie obowiązującą listą czasopism MNiSW, sumaryczna liczba punktów tych prac wyniosłaby 270. Na uwagę zasługuje fakt, że Pani mgr M. Hoffmann-Młodzianowska jest pierwszym autorem wszystkich trzech publikacji wchodzących w skład dysertacji doktorskiej, a Jej udział w tych pracach wynosi 75%, o czym świadczą załączone **w rozdziale nr 8** oświadczenia współautorów. Biorąc pod uwagę fakt, że przedstawione w dysertacji prace były już recenzowane przez co najmniej 6 niezależnych recenzentów, oceniam je w aspekcie poznawczym i jako wkład w rozwój dyscypliny naukowej. *Jedyna uwaga, jaka się tutaj pojawia to zawyżone wartości współczynnika IF dla publikacji nr 1 i 2.*

W pierwszej publikacji, która ukazała się w 2019 roku w *Molecular Biology Reports*, badano wpływ apeliny i chemeryny na proces apoptozy oraz podstawową oraz stymulowaną przez estradiol lub IGF1 proliferację komórek OVCAR-3 (linia reprezentująca typ nabłonkowy nowotworu jajnika) oraz COV434 (linia ziarniszczaaka reprezentująca typ zrębowy nowotworu). Wykazano, że obydwie adipokiny nie wpływają na proces apoptozy w obu typach linii komórkowych, natomiast ich wpływ na proces proliferacji zależy od typu komórek: apelina stymuluje proliferację w linii nabłonkowej OVCAR-3, natomiast chemeryna nie wpływa na ten proces w żadnej z badanych linii komórkowych. Ponadto, apelina znosi stymulujący wpływ estradiolu na proliferację komórek OVCAR-3 oraz IGF-1 w komórkach COV434, a efekty te związane są ze współdziałaniem szlaków sygnałowych receptora apeliny (APLNR) z ER α w komórkach nabłonkowych OVCAR-3 oraz z receptorem IGF1R w linii COV434 ziarniszczaaka jajnika. Wyniki zaprezentowane w tej publikacji są weryfikacją pierwszej z dwóch hipotez badawczych sformułowanych przez Doktorantkę.

Celem dwóch kolejnych publikacji, które ukazały się w prestiżowym czasopiśmie z zakresu toksykologii *Toxicology Letters* (2017 i 2018), była odpowiedź na następujące pytania: (i) czy w dwóch badanych typach komórek nowotworowych zachodzi ekspresja apelinu i chemeryny oraz ich receptorów, oraz (ii) czy BPA i jego fluorowcowe pochodne mogą oddziaływać na ekspresję badanych adipokin i ich receptorów? Wyniki zaprezentowane w tych pracach są weryfikacją części hipotezy pierwszej oraz hipotezy drugiej.

W publikacji nr 2, Autorka dysertacji wykazała, że ekspresja apelinu i jej receptora APLNR zachodzi zarówno w komórkach kontrolnych, jak i nowotworowych. Spośród pięciu analizowanych linii komórkowych poziom ekspresji apelinu w nabłonkowych liniach nowotworowych (OVCAR-3, SCOV-3 i Coav-3) nie różnił się do zanotowanego w komórkach kontrolnych (nienowotworowych) linii HOSEpiC, natomiast w ziarniszczałach jajnika (COV434 i KGN) był dwukrotnie większy, co skutkowało większą sekrecją apelinu przez te komórki do medium hodowlanego. Z kolei poziom ekspresji receptora APLNR okazał się większy we wszystkich trzech liniach nabłonkowych oraz w komórkach linii ziarniszczała COV434. Biorąc pod uwagę poziom ekspresji receptorów APLNR, w dalszej części badań analizowano wpływ BPA i jego pochodnych na ekspresję apelinu w linii OVCAR-3 oraz COV434, reprezentujących odpowiednio typ nabłonkowy i ziarniszczała jajnika. Wykazano, że badane ksenoestrogeny zwiększyły ekspresję i sekrecję apelinu w komórkach OVCAR-3, natomiast nie wpływały na syntezę i sekrecję tej adipokiny w komórkach COV434. Nie wykazano również wpływu BPA i jego pochodnych na ekspresję receptora APLNR w obu badanych liniach komórek nowotworowych. Ponadto, uzyskane wyniki zamieszczone w tej publikacji sugerują, że wzrost syntezы i sekrecji apelinu przez komórki linii OVCAR-3 pod wpływem BPA i jego pochodnych zachodzi za pośrednictwem receptora PPAR γ . Reasumując wyniki tej pracy dowodzą, że BPA i jego fluorowcowe pochodne poprzez zwiększenie ekspresji i sekrecji apelinu, która wykazuje działanie mitogenne, stymulują w sposób pośredni progresję komórek nabłonkowych raka jajnika.

W trzeciej publikacji Doktorantka wykazała, że ekspresja chemeryny i jej receptora (CMKLR1) zachodzi we wszystkich badanych liniach komórkowych – kontrolnej i nowotworowych. Jednakże w komórkach linii pochodzenia nabłonkowego (OVCAR-3 i SCOV-3) ekspresja obu genów nie różni się od zanotowanej w linii HOSEpiC. Natomiast w ziarniszczałach jajnika (linie: COV434 i KGN) ekspresja chemeryny jest mniejsza, zaś receptora CMKLR1 większa. Wyniki te wskazują na odmienny od apelinu profil ekspresji tych genów w różnych typach nowotworów. BPA i jego fluorowcowe pochodne nie wpłynęły na ekspresję chemeryny i jej receptora w komórkach OVCAR-3, natomiast dawko-zależnie zmniejszyły ekspresję tej adipokiny w komórkach ziarniszczała linii COV434 nie zmieniając jednak ekspresji jej receptora. Zastosowanie odpowiednich agonistów lub antagonistów receptorów estrogenowych i PPAR γ wykazało, że BPA, TBBPA i TCBPA obniżają ekspresję chemeryny poprzez receptor PPAR γ oraz receptory ER α /ER β , a chemeryna która nie wpływa na proliferację komórek ziarniszczała COV434, znosi proliferacyjne działanie TBA i TBBPA w tym typie nowotworu. Wyniki te sugerują, że chemeryna nie jest bezpośrednim stymulatorem procesu progresji ziarniszczała jajnika.

Pomimo tego, że każda z trzech publikacji wchodzących w skład pracy doktorskiej posiada odrębną dyskusję, Doktorantka zdecydowała się opisać uzyskane wyniki badań w rozdziale 9. **Dyskusja**. Myślę, że była to słuszna decyzja, gdyż ułatwia czytelnikowi prześledzenie naukowego znaczenia uzyskanych wyników dotyczących ekspresji apelinu i chemeryny i ich receptorów w komórkach nowotworowych, wpływu tych dwóch adipokin na podstawową i stymulowaną przez estradiol i IGF-1 proliferację komórek badanych linii nowotworowych oraz na proces apoptozy, a także oddziaływania BPA i jego pochodnych na ekspresję apelinu i chemeryny oraz ich receptorów w komórkach nowotworowych jajnika.

W rozdziale tym Doktorantka w logiczny i umiejętny sposób przedstawia analizę uzyskanych przez siebie wyników badań oraz konfrontuje je z danymi literaturowymi. Na uwagę zasługują bardzo dobrze przygotowane schematy, które są w pewnym sensie podsumowaniem uzyskanych wyników badań oraz ułatwiają czytelnikowi zrozumienie skomplikowanych wewnątrzkomórkowych mechanizmów działania apelinu i chemeryny oraz interakcji między badanymi ksenoestrogenami a apeliną i chemeryną w komórkach nowotworowych linii nabłonkowej OVCAR-3 i linii COV434 – reprezentującej ziarniczcza jajnika. W ostatniej części dyskusji Autorka pracy zamieszcza 8 dobrze sformułowanych wniosków, które dowodzą, że zaplanowany cel badań został osiągnięty. Ponadto podejmuje próbę wyjaśnienia znaczenia uzyskanych wyników badań w biologii raka jajnika.

W rozdziale nr 10 zatytułowanym **Bibliografia** Autorka cytuje 161 pozycji piśmiennictwa anglojęzycznego i jedną pozycję piśmiennictwa krajowego. Spośród cytowań anglojęzycznych aż 148 to publikacje, które ukazały się po roku 2000. Obejmują one szeroki wachlarz prac naukowych dotyczących podjętego tematu badań i świadczą o znaczącej erudycji Autorki rozprawy.

Podsumowanie i wnioski końcowe

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska ma dużą wartość merytoryczną. Jest ona obszernym i wartościowym opracowaniem zawierającym oryginalne wyniki badań, które zostały opublikowane w prestiżowych czasopismach naukowych o wysokim IF. Autorka rozprawy wykazała się umiejętnościami wykorzystania wielu metod badawczych i technik laboratoryjnych, umiejętnością opracowania uzyskanych wyników badań oraz doskonałą znajomością piśmiennictwa, co pozwoliło Jej na przygotowanie publikacji do druku. Konkludując, uważam przedstawioną mi do oceny pracę doktorską Pani mgr Marty Hoffmann-Młodzianowskiej za interesującą i nowatorską rozprawę naukową, pokazującą po raz pierwszy wpływ apelinu i chemeryny na podstawową i stymulowaną przez estrogeny i IGF-1 proliferację komórek nowotworowych jajnika oraz BPA i jego pochodnych (związków o aktywności hormonalnej) na ekspresję badanych adipokin, za pośrednictwem których mogą one uczestniczyć w progresji nowotworu jajnika. Przedstawione wyniki badań pozwalają zakwalifikować apelinę i chemerynę, których synteza i sekrecja zachodzi w komórkach nowotworowych jajnika, do adipokin o charakterze odpowiednio pro- i antynowotworowym. Praca napisana została w sposób przejrzysty i zrozumiały, a Autorka potrafiła przedstawić trudne zagadnienia w przystępnej formie. Mając powyższe na uwadze stwierdzam jednoznacznie, że przedłożona mi do oceny rozprawa doktorska pt. *"Rola apelinu i chemeryny w biologii raka jajnika z uwzględnieniem zmian w ich ekspresji pod wpływem BPA i jego pochodnych"* spełnia wymogi określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki" (Dz. U. z 2003 r. nr 65, poz. 595, z późniejszymi zmianami). Wnioskuje zatem o dopuszczenie przez Radę Dyscypliny Nauki biologiczne Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie Pani mgr Marty Hoffmann-Młodzianowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ponadto, biorąc pod uwagę wartość naukową przeprowadzonych badań, doskonałe opisanie i zaprezentowanie uzyskanych wyników, a przede wszystkim ich opublikowanie w bardzo dobrych czasopismach naukowych, składam wniosek o wyróżnienie ocenianej dysertacji i jej Autorki stosowną nagrodą określoną przepisami obowiązującymi w Uniwersytecie Jagiellońskim.

.....
