

ul. Strzeszyńska 32
60-479 Poznań

tel. +48/61/657 91 00
e-mail: igcz@man.poznan.pl

Recenzja rozprawy doktorskiej

Analiza transkryptomu w komórkach raka piersi – poszukiwanie markerów prognostycznych u pacjentek z różną odpowiedzią na leczenie

autorstwa Stanisława Supplitta

wykonanej w Katedrze i Zakładzie Genetyki Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Promotor pracy: dr hab. Izabela Łacmańska

Promotor pomocniczy: dr Paweł Karpiński

Ocena merytoryczna rozprawy

Znaczenie podjętej problematyki badawczej

Heterogenność nowotworów jest jedną z przyczyn niepowodzeń leczenia u części chorych, co wskazuje na konieczność personalizacji terapii w zależności od podtypu molekularnego i biologii nowotworu. Problem heterogenności dotyczy wszystkich nowotworów, a personalizacja terapii jest obecnie trendem powszechnie promowanym i intensywnie rozwijanym w onkologii. Praca doktorska podejmuje zatem bardzo aktualną tematykę, dotyczącą wykorzystania wysokoprzepustowej analizy transkryptomu komórek nowotworowych, pozyskanych od pacjentów z różną odpowiedzią na zastosowane leczenie. Celem pracy jest określenie profilu ekspresji genów, związanego z odpowiedzią/brakiem odpowiedzi na leczenie oraz wytypowanie potencjalnych markerów prognostycznych i predykcyjnych. Do badań wybrano grupę 46 pacjentek z potrójnie ujemnym rakiem piersi (*triple-negative breast cancer* – TNBC) zakwalifikowanych do systemowej chemioterapii neoadjuwantowej (przedoperacyjnej). Oceniam to jako bardzo trafny wybór, ponieważ ten podtyp raka piersi, w porównaniu do innych podtypów, charakteryzuje się gorszym rokowaniem, niewrażliwością na hormonoterapię (ze względu na brak ekspresji odpowiednich receptorów) oraz niską skutecznością chemioterapii pooperacyjnej. Cele pracy są zatem istotne poznawczo i ważne z punktu widzenia aplikacyjnego.

Doniesienia literaturowe raportujące badania o podobnym profilu są wciąż nieliczne. Przeszukanie bazy PubMed z wykorzystaniem haseł: „TNBC”, „RNA-seq” i „neoadjuvant” (w tytułach i abstraktach) zwraca 10 prac z lat 2019-2023. Kilka z nich bazuje na analizie danych z bazy *The Cancer Genome Atlas* (TCGA), 2 prace wykorzystują RNA-seq do analizy próbek pacjentów, 3 prace dotyczą analizy transkryptomu z pojedynczych komórek (scRNA-seq). Należy podkreślić, że w ocenianej pracy doktorskiej, prócz analizy RNA-seq próbek pacjentek, wykorzystano zasoby bazy TCGA (dane z RNA-seq dla 123 przypadków TNBC), dane uzyskane w ramach *Dependency Map Consortium* (*DepMap*) dotyczące ekspresji genów w kontekście wrażliwości na leki uzyskane dla 63 linii komórkowych raka piersi oraz zasoby bazy *Tumor Immune Single Cell Hub* (*TISCH*) integrującej dane z analizy transkryptomu z pojedynczych komórek (scRNA-seq) dla 27 typów nowotworów.

Wskazuje to na aktualność podjętej tematyki badań oraz na oryginalność zastosowanego planu badawczego, łączącego analizę próbek pierwotnych z publicznie dostępnymi danymi.

Znaczenie uzyskanych wyników dla nauki i praktyki

W toku zrealizowanych badań zidentyfikowano 105 genów o różnicowej ekspresji pomiędzy grupą pacjentek odpowiadających na leczenie neoadjuwantowe (grupa pCR – *pathological complete response*) i grupą pacjentek wykazujących ograniczoną odpowiedź na leczenie (grupa RR - *reduced response*, obejmująca przypadki zaklasyfikowane po leczeniu neoadjuwantowym jako częściowa odpowiedź lub progresja choroby). Korzystając z danych z *DepMap*, 42 spośród tych 105 genów zidentyfikowano jako geny związane z wrażliwością linii komórek raka piersi na leki stosowane w terapii neoadjuwantowej (doksorubicynę, cyklofosamid, paklitaksel i docetaksel). Korzystając z danych z eksperymentów scRNA-seq, dla 24/42 genów wykazano umiarkowaną lub silną ekspresję w komórkach raka piersi. Dla 9/24 genów wykazano związek z całkowitym czasem przeżycia (*overall survival* - OS) pacjentek z TNBC w danych z TCGA: 7 genów, których podwyższona ekspresja wykazuje związek z krótszym czasem przeżycia (*MUCL1*, *ABCC11*, *SPDEF*, *PRR15L*, *ABCA3*, *KCNE4* i *CYB5A*) oraz 2 geny, których podwyższona ekspresja była związana z dłuższym czasem przeżycia (*APOD*, *ARHGEF38*). W dyskusji wyników skupiono się przede wszystkim na omówieniu tych 9 genów. Dyskusja jest w mojej ocenie odpowiednio wyważona jeśli chodzi o proporcje opisu poszczególnych genów

Oceniając znaczenie uzyskanych wyników, warto podkreślić, że niektóre z tych 9 genów (np. *ABCA3*, *ARHGEF38*) nie były jak dotąd szeroko opisywane w literaturze w związku z rakiem piersi, a zatem wyniki uzyskane w tej pracy doktorskiej dostarczają nowej wiedzy na temat zaburzeń ekspresji genów w tym nowotworze. Inne spośród omawianych genów (jak *ABCC11*, *APOD*, *MUCL1*) były opisywane jako istotne w biologii tej choroby, czy rozpatrywane jako potencjalne markery prognostyczne. Praca dostarcza zatem również potwierdzenia wyników wcześniejszych badań innych grup, co jest istotne dla ugruntowania wiedzy na temat prognostycznego znaczenia tych genów.

Doceniam również dobrze pojęty krytycyzm Doktoranta wobec uzyskanych wyników i dostrzeżenie konieczności prowadzenia dalszych badań, z udziałem większej grupy chorych, dla potwierdzenia potencjalnej użyteczności profilu ekspresji badanych genów i translacji tej wiedzy do praktyki klinicznej.

Poprawność formalno-językowa, stylistyczna i interpunkcyjna

Ogólny dobry odbiór pracy, wynikający z przyjemnego, klarownego stylu, zaburzają nieco dość liczne błędy lub pewne niezgrabności językowe, choć jak przypuszczam wiele z tych błędów wynika jedynie z niedoskonałości edytorskiej. Z obowiązku recenzenta wymieniam je w dalszej części recenzji, w sekcji *Uwagi dodatkowe*.

Ocena metodologiczna rozprawy

Układ pracy i struktura podziału treści

Praca liczy łącznie 101 stron i ma układ typowy dla rozpraw doktorskich. Zawiera spis treści, alfabetyczny wykaz skrótów, wprowadzenie podzielone na 6 głównych sekcji i liczne podsekcje, cele pracy, charakterystykę grupy badanej, opis materiałów i metod, opis wyników, dyskusję i wnioski oraz wykaz literatury. Zgodnie z wymogami ustawowymi, rozprawa zawiera streszczenie w języku polskim i angielskim. Tekst uzupełnia 6 tabel oraz 8 rysunków. Wprowadzenie merytoryczne dobrze spełnia swoje funkcje, stanowiąc odpowiednio zbalansowany zasób informacji dotyczących heterogenności nowotworów, raka piersi, w szczególności czynników ryzyka zachorowania, podłoża genetycznego, predyspozycji genetycznych, diagnostyki raka piersi oraz kwestii związanych z personalizacją terapii. Oddzielną sekcję poświęcono badaniom omicznym w raku piersi, najwięcej uwagi poświęcając badaniom transkryptomu, stanowiącym przedmiot tej rozprawy. Dwie ostatnie sekcje wprowadzenia poświęcono omówieniu metod diagnostycznych oraz analizie transkryptomu we współczesnej onkologii, podkreślając znaczenie tych badań dla udoskonalenia klasyfikacji nowotworów, tworzenia paneli prognostycznych i predykcyjnych oraz identyfikacji biomarkerów. Na pochwałę zasługuje jasny, konsekwentnie budowany przekaz całego wprowadzenia. Dotyczy on konieczności personalizacji terapii nowotworów, do czego niezbędne jest wykorzystanie metod wysokoprzepustowych i

identyfikacja molekularnych podtypów, odzwierciedlających biologię nowotworu u danego pacjenta znacznie lepiej niż klasyfikacja histopatologiczna.

Wstęp dowodzi dobrej orientacji Doktoranta w tematyce prowadzonych badań, nie tylko w aspektach związanych z kliniką, ale również w zagadnieniach dotyczących podłoża genetycznego i biologii nowotworów. W mojej ocenie, niektóre sformułowania we wprowadzeniu budzą pewne wątpliwości, do czego odnoszę się szczegółowo w dalszej części recenzji (*Uwagi dodatkowe*). Traktuję to jednak jako przyczynek do dyskusji z Doktorantem, która stanowi przecież istotny element obrony rozprawy doktorskiej.

Formułowanie problemów i hipotez

We wstępie pracy jasno zarysowano problem badawczy, dotyczący niedoskonałości obecnie stosowanych metod diagnostycznych w onkologii i konieczności dalszego rozwijania diagnostyki molekularnej i terapii personalizowanej. Jednak sama hipoteza rozprawy, choć niejako intuicyjnie wynika z zarysowanego problemu badawczego, w mojej ocenie mogłaby być sformułowana w sposób bardziej precyzyjny i jednoznacznie odnosić się do badanego podtypu raka piersi, jakim jest TNBC. W pracy odnajduję dwa fragmenty (na stronie 12 i na stronie 35), które zarysują hipotezę w kontekście heterogenności guza, oporności na leczenie i konieczności dogłębnego poznania biologii guza dla doboru odpowiedniej terapii. Uważam, że wydzielenie hipotezy jako oddzielny punkt w strukturze rozprawy i co ważne odniesienie ściśle do badanego podtypu raka piersi, byłoby korzystnym zabiegiem.

Cele pracy zostały jasno zdefiniowane jako „*określenie zależności kliniczno-molekularnych u wybranych grup pacjentek z rakiem piersi (TNBC) i wyłonienie grup genowych (z wykorzystaniem metody NGS), których zaburzona ekspresja może przyczyniać się do zmiennych odpowiedzi na stosowanie leczenia. Dodatkowym celem pracy było wytypowanie genów mogących wejść w skład potencjalnego panelu prognostyczno-predykcyjnego ułatwiającego podejmowanie decyzji klinicznych u pacjentek chorujących na ten typ raka piersi.*” Cele zostały doprecyzowane przez trzy pytania badawcze, sformułowane wokół problemu istnienia potencjalnego związku profilu ekspresji genów i odpowiedzi na leczenie, w kontekście rozpoznania histopatologicznego.

Założone cele pracy zostały osiągnięte, a ich znaczenie dla nauki i praktyki oceniam pozytywnie, co opisuję we wcześniejszej części recenzji. W pracy sformułowano trzy wnioski, dostarczające odpowiedzi na trzy pytania badawcze, które zadano wcześniej jako doprecyzowanie celów rozprawy.

Dobór literatury i jej wykorzystanie

W pracy wykorzystano 259 pozycji literaturowych, w większości opublikowanych w ostatnich kilku latach (2018-2023). Z oczywistych względów, wśród literatury znajdują się także starsze prace np. zawierające wytyczne klasyfikacji wariantów genetycznych, jak również prace oryginalne, raportujące wyniki badań, na które Doktorant powołuje się we wstępie, czy w dyskusji. Dobór piśmiennictwa oceniam bardzo pozytywnie.

Dobór metod i narzędzi badawczych

Pozytywnie oceniam wybór metody RNA-seq jako technologii pozwalającej na uzyskanie szerokiego zasobu informacji na temat ekspresji genów, w porównaniu do innych metod, jak mikromacierze, czy RT-qPCR. Na uwagę zasługuje podejście badawcze łączące analizę RNA-seq próbek pozyskanych od pacjentek z TNBC z wykorzystaniem zasobów baz danych (*TCGA*, *DepMap* i *TISCH*) oraz dobór metod analizy mający na celu priorytetyzację genów. Pozwoliło to na wskazanie 9 spośród 105 genów o różnicowej ekspresji pomiędzy pacjentkami o dobrej i ograniczonej odpowiedzi na leczenie neoadjuwantowe, które to 9 genów omówiono w dyskusji w kontekście znaczenia w biologii nowotworu, przypuszczalnego związku ze zróżnicowaną odpowiedzią na terapię oraz w kontekście ich potencjału prognostycznego lub predykcyjnego.

Biorąc pod uwagę, że analizowano materiał tkankowy utrwalony w bloczkach w formalinie i zatopiony w parafinie (*formalin-fixed, paraffin-embedded* - FFPE), a ocena integralności RNA wyizolowanego z bloczków FFPE wykazała wartości RIN na poziomie zaledwie 1-2, mam pewien niedosyt jeśli chodzi o sposób zaprezentowania danych świadczących o jakości uzyskanych odczytów z RNA-seq. Niskie wartości RIN nie są zaskakujące w przypadku bloczków FFPE. Ponadto, w pracy doktorskiej podjęto kroki mające zminimalizować

skutki niskiej jakości RNA - zastosowano protokół do izolacji RNA oraz protokół do przygotowania bibliotek do RNA-seq dedykowane próbkom FFPE. Ponadto, dokonano integracji danych z RNA-seq uzyskanych w tym badaniu z danymi z TCGA - 123 próbki „świeże” (*fresh-frozen-FF*) i pokazano na wykresie PCA, że po korekcie efektu partii wszystkie próbki stworzyły jeden zbiór. Analizę tę wykorzystano jako sposób wizualizacji jakości danych RNA-seq uzyskanych w tym badaniu. Uważam jednak, że bardzo cenne byłoby zaprezentowanie statystyk dotyczących uzyskanych odczytów np. w postaci wykresów pokazujących dla poszczególnych próbek całkowitą liczbę odczytów, liczbę odczytów przypisanych do poszczególnych frakcji RNA oraz odczytów niezmapowanych. Zdaję sobie sprawę z tego, że są to szczegóły techniczne, a praca doktorska jest zorientowana na wykazanie zależności kliniczno-molekularnych w badanej grupie. Jednak na pewno warto zadbać o prezentację takich danych na etapie publikacji wyników.

Uwagi dodatkowe

Najważniejsze uwagi

1. Str. 14: *W ujęciu genetycznym karcynogeneza jest wynikiem mutacji w genach, które w warunkach fizjologicznych regulują zdolność komórki do wzrostu i podziałów*; to nieco zbyt uproszczona definicja, należałoby tu jeszcze wymienić przynajmniej geny odpowiedzialne w warunkach fizjologicznych za apoptozę oraz naprawę uszkodzeń DNA.
2. Str. 18: *Mutacje w genach mutatorowych wpływają na utratę funkcji naprawczych i promują niestabilność mikrosatelitarną związaną z krótkimi powtórzeniami nukleotydów w DNA*; promują niestabilność genetyczną (chodzi o szersze pojęcie konsekwencje mutacji w genach mutatorowych).
3. Str. 35. *Genom to zbiór całego materiału genetycznego organizmu. Składa się z (tu dodałabym) „w głównej mierze z” sekwencji DNA, które zawierają informacje genetyczne niezbędne do syntezy RNA oraz kodujące białka*. Warto w ten sposób doprecyzować te informacje, biorąc pod uwagę, że ok. 76% ludzkiego genomu jest transkrybowane na RNA, podczas gdy zaledwie 1.2% koduje białka, a pozostała część genomu zawiera głównie sekwencje powtórzone oraz sekwencje ruchome.
4. Str. 35: (...) *ekspresja genów to bardzo skomplikowany i wieloetapowy proces, kontrolowany przez liczne mechanizmy regulacyjne, takie jak metylacja DNA, białka wiążące DNA czy mały RNA interferujący (siRNA)*; w tym fragmencie zamiast określenia mały RNA interferujący (siRNA) lepiej byłoby użyć szerszego określenia małe niekodujące RNA lub małe regulatorowe RNA, obejmującego zarówno siRNA jak i miRNA, jako że miRNA również stanowią ważny element w regulacji ekspresji genów, a tutaj je pominięto. Dla dopełnienia, warto by wspomnieć również o kwestii konformacji chromatyny jako czynnika wpływającego na ekspresję genów.
5. Str. 39: *Obecnie w metodach badań transkryptomu można wyróżnić trzy główne kierunki: mikromacierze, ilościową reakcję łańcuchową polimerazy w czasie rzeczywistym (qRT-PCR) oraz sekwencjonowanie wysokoprzepustowe*. Takie stwierdzenie jest dyskusyjne. Zdecydowanie nie zaliczyłabym qRT-PCR do metod badania transkryptomu. Termin transkryptom określa całość cząsteczek RNA (wszystkie frakcje RNA, włączając frakcje niekodujących RNA) w pojedynczej komórce lub w badanej grupie/ populacji komórek (w zależności od typu analizy, odpowiednio scRNA-seq lub tzw. bulk RNA-seq). Na takie całościowe spojrzenie na ekspresję genów pozwalają techniki sekwencjonowania następnej generacji, w mniejszym stopniu – mikromacierze, ale nie RT-qPCR.
6. Str. 39: *pomiar obniżonej lub podwyższonej ekspresji mRNA za pomocą mikromacierzy jest dobrym narzędziem do analizy aktywności genów i zachowania molekularnego transkryptomu (...)*; zachowanie molekularne transkryptomu jest niezbyt fortunnym określeniem, może lepiej obraz lub krajobraz transkryptomiczny, na wzór ang. *transcriptomic landscape*.
7. Str. 41: *RNA-Seq umożliwia analizę ekspresji genów na dużą skalę z niezwykle precyzyjną dostarczając danych na temat sekwencji RNA, poziomu ekspresji, wariantów splicingowych, i modyfikacji posttranskrypcyjnych [152]. Umożliwia także analizę modyfikacji epigenetycznych i ncRNA (...)*. Poproszę Doktoranta o wyjaśnienie w jaki sposób rozumie możliwość zastosowania RNA-seq do analizy modyfikacji epigenetycznych.

8. Str. 48: w pracy używane jest określenie „grupy genowe” (profilowanie ekspresji grup genowych itp.), w mojej ocenie lepszym określeniem jest po prostu profil ekspresji genów. Poproszę Doktoranta o wyjaśnienie dlaczego posługuje się określeniem „grupy genowe”, czy jest ku temu szczególny powód.
9. Str. 52 i dalej: w pracy używane jest określenie całkowita patologiczna odpowiedź na leczenie; określenie to pochodzi od angielskiego Pathologic Complete Response, wydają się jednak, że w języku polskim właściwym określeniem jest całkowita odpowiedź patomorfologiczna.
10. Str. 59: w Tabeli 6 jeden z parametrów to czystość próbki opisywana w %. Domyślam się, że chodzi o udział komórek nowotworowych w tkance, ale dla porządku należałoby to wyklarować.

Pomniejsze uwagi (nie wymagające komentarza ze strony Doktoranta)

11. Wykaz skrótów:

ChIP-Seq – *chromatin immunoprecipitation sequencing* – *sekwencjonowanie immunoprecypitacji chromatyny*; bardziej trafnym określeniem jest immunoprecypitacja chromatyny w połączeniu z sekwencjonowaniem

CSC – *cancer stem cells*; stem

FDR – *false discovery rate* – *oczekiwana proporcja błędów wśród wyników istotnych statystycznie*; oczekiwana proporcja błędów rodzaju wśród wyników istotnych statystycznie

MAPK – *mitogen activated protein kinases* – *kinazy aktywowane proteinami*; aktywowane mitogenami

12. Str. 11: (...) co przekłada się na poprawę wskaźników umieralności, (...); lepszym określeniem wydaje się poprawa wskaźników przeżycia.

13. Str. 12: *Obserwowana heterogenność może wynikać z zmian genetycznych*; ze zmian genetycznych

14. Str. 14: (...) *badania ostatnich lat wskazują, że regularne palenie papierosów zwłaszcza w młodym wieku generuje większe ryzyko rozwoju [24]*; większe ryzyko rozwoju raka piersi.

15. Str. 15 *z wzrostem*; ze wzrostem

16. Str. 15 *Onkogeny są aktywną postacią protoonkogenów*; protoonkogen też jest aktywną postacią genu – spełnia swoje fizjologiczne funkcje; onkogen należałoby raczej nazwać nadmiernie aktywną lub nadmiernie aktywowaną postacią protoonkogenu.

17. Str. 16: *na ramieniu długim chromosome 17*; chromosomu

18. Str. 16: (...) *jest receptorem dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGF), zaangażowanym w przekazywaniem komórkom sygnałów*; w przekazywanie

19. Str. 17: *zawierający domeny bHLH (ang. basic helix-loop-helix)*; helix-loop-helix

20. Str. 17: *odpowiedzialnych na zdolność komórki do proliferacji*; za zdolność

21. Str. 21: *rozpoznania dziedzicznych predyspozycji na nowotwory*; dziedzicznych predyspozycji do zachorowania na nowotwory.

22. Str. 28: (...) *2 podtypy bazalopodobnych TNBC (BL1 i BL2), immunomodulacyjny (IM), mezenchymalny (M), mezenchymalny przypominający komórki macierzyste (MSL) oraz luminalny z receptorami androgenowymi (LAR)*; dla porządku przydałoby się podać w nawiasach angielskie nazwy podtypów od których pochodzą wymienione skróty.

23. Str. 31: nie rozwinęto skrótów cTNM oraz pTNM; podobnie jak skrótów CMS1-CMS4 na stronie 44.

24. Str. 34: *Zmiany genetyczne i globalne zmiany w ekspresji genów można rozważyć na trzech różnych poziomach, tj. genomowym, transkryptomycznym i proteomicznym, gdzie każdy poziom ma swoje unikalne zalety i ograniczenia*; skrót myślowy - analiza każdego z poziomów ma swoje zalety i ograniczenia.

25. Str. 42: Opis zalet cytogenetyki klasycznej w tabeli 4 wydaje się niedokończony.

26. Str. 47: *Na przykład profil ekspresji snRNA [179] i 4-miRNA [180] mogą być używane do wczesnej diagnozy niedrobnokomórkowego raka płuc (NSCLC)*. Określenie 4-miRNA jest mylące, jakby dotyczyło jakiejś odrębnej klasy miRNA, tymczasem w cytowanej pracy mowa o sygnaturze molekularnej raka płuc, na którą składają się 4 miRNA.

27. Str. 47: *piRNA, które biorą udział w mechanizmach ciszenia wyciszania na poziomie transkrypcyjnym i posttranskrypcyjnym (...); wyciszania.*
28. Str. 68: *(...) wyselekcjonowano 9 różnych genów (...); wyselekcjonowano 9 genów*
29. Str. 70: *obniżona ekspresja w genie ABCA3 stanowi; obniżona ekspresja genu*
30. Str. 76: *poszukiwania nowych biomarkerów*

PYTANIA

1. W pracy zastosowano sekwencjonowanie transkryptomu z próbki (tzw. bulk RNA-seq), ale korzystano także z bazy danych z sekwencjonowania transkryptomu z pojedynczych komórek (scRNA-seq). Jaka jest przewaga scRNA-seq nad bulk RNA-seq?
2. Heterogenność komórek nowotworowych w obrębie guza to jedna z przyczyn oporności na leczenie. Zjawisko heterogenności nowotworu łączy się ze zjawiskiem ewolucji klonalnej. Jakie jest znaczenie obu zjawisk w kontekście gorszych wyników leczenia nawrotów choroby lub przerzutów w stosunku do leczenia pierwotnego ogniska choroby?
3. Jakie są plany publikacyjne dotyczące uzyskanych wyników?

Wnioski końcowe

W mojej ocenie, rozprawa doktorska Pana Stanisława Supplitta jest wartościowym, oryginalnym opracowaniem naukowym, dotyczącym ważnego, zarówno poznawczo jak i praktycznie, problemu naukowego zróżnicowanej odpowiedzi pacjentów z potrójnie ujemnym rakiem piersi na leczenie neoadjuwantowe. Oceniana rozprawa doktorska świadczy o dobrym opanowaniu przez Kandydata ogólnej wiedzy teoretycznej w zakresie prowadzonych badań oraz o przygotowaniu do prowadzenia samodzielnej pracy naukowej.

Stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska, zatytułowana „*Analiza transkryptomu w komórkach raka piersi – poszukiwanie markerów prognostycznych u pacjentek z różną odpowiedzią na leczenie*”, przygotowana w formie monografii naukowej, spełnia warunki określone w Ustawie z dnia 20 lipca 2018 roku prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (art. 187, pkt 1-4) i wnioskuję do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie Stanisława Supplitta do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia doktora.

Z poważaniem,

dr hab. n. med. i n. o zdr. Małgorzata Dawidowska