

Kraków, 14. 10. 2020

Dr hab. n. med. Agata Bałdys-Waligórska

Katedra Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii

Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego

ul. G. Herlinga-Grudzińskiego 1  
30-705 Kraków

## **RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ**

**Mgr Agnieszka Zembska**

**Rola białka TRAIL i jego wybranych receptorów  
oraz polimorfizm genu *TNFRSF10A*  
w chorobach autoimmunologicznych tarczycy**

Promotor:

**prof. dr hab. n. med. Marek Bolanowski**

Autoimmunizacyjne choroby tarczycy (*autoimmune thyroid diseases*, AITDs) do których zaliczamy zapalenie tarczycy typu Hashimoto (*Hashimoto's thyroiditis*, HT) oraz chorobę Gravesa i Basedowa (*Graves' disease*, GD), są często występującymi chorobami tarczycy, w których złożony proces prowadzący do asutoimmunizacji nie jest całkowicie poznany.

W HT przeważa reakcja cytotoksyczna za pośrednictwem cytokin uwalnianych przez limfocyty T i śmierć komórek na drodze apoptozy, co może być przyczyną niedoczynności tarczycy.

W chorobie GD przeważa reakcja humoralna, w której udział biorą różne typy przeciwciał przeciwko receptorowi TSH (TRAb), pobudzające działanie tyreocytów, powodując powstanie wola i nadmierną produkcję hormonów, prowadząc do nadczynności tarczycy. W obu tych chorobach utrata tolerancji na antygeny tarczycy powoduje produkcję autoprzeciwciał i przewlekły stan zapalny.

Rozwój AITDs zależy od czynników genetycznych, w tym rodzinnej predyspozycji, czynników środowiskowych, i jak się ostatnio uważa, zaburzonego procesu apoptozy.

Glikoproteina TRAIL (*Tumor Necrosis Factor related apoptosis-inducing ligand*), która zainteresowała Doktorantkę ze względu na udział w swoistej indukcji apoptozy, była dotychczas przedmiotem zainteresowania onkologów ze względu na udział w apoptozie różnych komórek nowotworowych. Wiązanie TRAIL z receptorami śmierci (DR4 i DR5) uruchamia szlak przekazywania sygnałów prowadzący do apoptozy.

TRAIL jest białkiem należącym do nadrodziny białek czynnika martwicy nowotworów (*tumor necrosis factor*; TNF), wiąże się z 5. receptorami: TRAIL-R1 (DR4), TRAIL-R2 (DR5), TRAIL-R3 (DcR1), TRAIL-R4 (DcR2) oraz osteoprotegeryną (OPG), jest czynnikiem proapoptotycznym. Receptory DcR1, DcR2, i OPG nie indukują apoptozy. Głównym źródłem sTRAIL są aktywowane monocyty i neutrofile, ale ekspresję TRAIL można znaleźć w wielu komórkach immunokompetentnych takich jak komórki dendrytyczne, makrofagi, limfocyty T, komórki NK.

Stwierdzono związek pomiędzy białkiem TRAIL a chorobami autoimmunologicznymi, takimi jak wrzodziejące zapalenie jelita grubego, stwardnienie rozsiane czy toczeń rumieniowaty układowy. Niewiele badań jednak dotyczy związku nadczynności i niedoczynności tarczycy z stężeniem krążącego sTRAIL. Zwiększone stężenie białka TRAIL stwierdzono w chorobie Gravesa-Basedowa. Wiązanie się białka TRAIL z receptorami śmierci TRAIL-R1 (DR4), TRAIL-R2 (DR5) prowadzi do pobudzenia sygnału prowadzącego do aktywacji szlaku apoptotycznego. A zatem białko sTRAIL i jego receptory, a także polimorfizmy genów tych receptorów mogłyby TRAIL i jego receptorów nie jest ustalona w AITD, a w dostępnym piśmiennictwie nie ma żadnych publikacji na temat związku polimorfizmów genu *TNFRSF10A* kodującego receptor TRAIL-R1 (DR4) z występowaniem tych schorzeń, Autorka pracy podjęła trud wyjaśnienia etiopatogenezy schorzeń wpływ na rozwój chorób autoimmunizacyjnych tarczycy. Ponieważ rola białka sTRAIL w autoimmunizacyjnych chorobach tarczycy na gruncie molekularnym.

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych lek.med. Agnieszki Zembskiej została przedstawiona do recenzji jako opracowany 124. stronicowy maszynopis zawierający 34 tabel i 23 ryciny, 260 pozycji piśmiennictwa ułożonych w kolejności cytowania. Praca ma typowy

układ rozdziałów, są to: spis treści, wykaz stosowanych skrótów, spis tabel, spis rycin, wprowadzenie, założenia i cel pracy, materiał i metodyka, wyniki badań, dyskusja, wnioski, streszczenie w języku polskim i angielskim, piśmiennictwo

## Wstęp

W obszernym i dobrze udokumentowanym przeglądzie piśmiennictwa wstępie, Autorka pracy opisała:

- **mechanizmy komórkowe i humoralne** biorące udział w autoimmunizacyjnych chorobach tarczycy (zapaleniu tarczycy typu Hashimoto (*Hashimoto's thyroiditis*, HT) oraz chorobie Gravesa i Basedowa (*Graves' disease*, GD), kryteria rozpoznania tych chorób oraz przedstawiła ich epidemiologię.
- **białko TRAIL**, jego lokalizację i budowę oraz receptory: TRAIL-R1 (DR4), TRAIL-R2 (DR5), TRAIL-R3 (DcR1), TRAIL-R4 (DcR2) i osteoprotegerynę (OPG). Szczegółowo omówiła receptory dla TRAIL inicjujące apoptozę TRAIL-R1 i TRAIL-R2 (DR4 i DR5), które zawierają wewnątrzkomórkową domenę śmierci (*death domain*, DD), a także receptory dla TRAIL hamujące apoptozę: TRAIL-R3, TRAIL-R4 i osteoprotegerynę (OPG).
- **proces apoptozy**, który pełni istotną rolę w utrzymaniu homeostazy jako mechanizm regulacyjny i obronny przed np. nadmierną proliferacją komórek. Zaburzenia procesu apoptozy mają kluczowe znaczenie w karcynogenezie. Apoptoza jest procesem niezbędnym do prawidłowego funkcjonowania każdego organizmu. Udowodniono, że apoptoza jako fizjologiczny proces biologiczny pełni ważną funkcję w odpowiedzi immunologicznej, a uszkodzenie tego mechanizmu może prowadzić do ogólnoustrojowej autoimmunizacji, umożliwiając przetrwanie autoreaktywnych limfocytów T. Autorka opisała oba szlaki apoptozy: zewnątrzpochodny (receptorowy) i wewnątrzpochodny (mitochondrialny) ilustrując je bardzo prostą i oddającą dobrze sens procesu apoptozy, ryciną.
- **rolę apoptozy w patogenezie autoimmunizacyjnych chorób tarczycy**, która wiąże się z utrzymaniem homeostazy. Prawidłowe komórki tarczycy podlegają apoptozie, ale jej tempo jest niskie między innymi ze względu na wysoką ekspresję antyapoptotycznego białka Bcl-2 oraz oporność na apoptozę indukowaną przez na i TRAIL. W autoimmunizacyjnych chorobach tarczycy udowodniono, że nacieki limfocytarne komórek tarczycy w AITD inicjuje zaprogramowaną śmierć komórki, a cząsteczki FasL i TRAIL odgrywają rolę w patogenezie tych chorób. W AITD komórki naciekające tarczycę wydzielają czynniki prozapalne takie jak TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  czy IL-1 $\beta$ , które pobudzają receptory Fas-R i TRAIL-R, kierując tyreocyt na drogę apoptozy.
- **polimorfizm genu *TNFRSF10A***, kodującego receptor dla białka TRAIL, TRAIL-R1 (DR4). Wiązanie TRAIL z TRAIL-R1 aktywuje proteazy, które regulują proces apoptozy. Gen *TNFRSF10A* jest wysoce polimorficzny. Mutację tego genu opisano w różnych nowotworach, takich jak nowotwór piersi, żołądka, pęcherza moczowego, rak płuc, a także w raku wątrobowokomórkowym u pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C. Jednak żaden zespół badawczy, ani przeprowadzone metaanalizy nie udowodniły hipotezy, że polimorfizmy genu *TNFRSF10A* mogą modulować podatność na nowotwór. Polimorfizm w genie *TNFRSF10A* wykazano także

w chorobie neurodegeneracyjnej Alzheimera, w autoimmunologicznej chorobie Crohna, w oraz w wolu wieloguzkowym tarczycy.

- Najszerzej badanymi polimorfizmami są rs20575, rs20576, rs6557634 oraz rs2230229.

Doktorantka wykazała się dobrą znajomością aktualnego piśmiennictwa anglojęzycznego bardzo licznie cytowanego w tekście (260 pozycji).

## **Cel pracy**

W rozwoju oraz progresji chorób autoimmunizacyjnych tarczycy znaczny udział mają czynniki genetyczne, w tym mutacje i polimorfizmy genów związanych z funkcją układu odpornościowego. Jako cel pracy Doktorantka sformułowała następujące zadania:

- Ocenę stężenia białka sTRAIL oraz jego rozpuszczalnych receptorów: sTRAIL-R1, sTRAIL-R2 oraz OPG w surowicy krwi pacjentów z grupy badanej i kontrolnej.
- Ocenę zależności pomiędzy stężeniem białka sTRAIL i stężeniem jego rozpuszczalnych receptorów: sTRAIL-R1, sTRAIL-R2, OPG, a wybranymi parametrami klinicznymi oraz biochemicznymi w grupach badanej i kontrolnej.
- Analizę częstości występowania polimorfizmów rs2230229, rs20576, rs6557634
- genu *TNFRSF10A* kodującego białko TRAIL-R1 w grupie badanej i kontrolnej.
- Analizę zależności pomiędzy częstością występowania alleli polimorfizmów genu *TNFRSF10A* kodującego białko TRAIL-R1 a stężeniem białka sTRAIL i sTRAIL-R1 w grupach badanej i kontrolnej.
- Określenie korelacji częstości występowania badanych polimorfizmów genu *TNFRSF10A* z wybranymi parametrami klinicznymi oraz biochemicznymi w grupach badanej i kontrolnej.

## **Material i Metody**

W badaniu udział wzięły 133 osoby w wieku od 20 do 81 lat (średnia wieku  $53,5 \pm 14,5$  lat; 109 kobiet, 24 mężczyzn) hospitalizowane w Klinice Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami w latach 2018-2019. Grupę badaną stanowiło 92 pacjentów z chorobą autoimmunologiczną tarczycy, grupa kontrolna składała się z 41 pacjentów bez chorób tarczycy (grupa GK) (średnia wieku  $57,7 \pm 12,8$  lat).

Pacjentów kwalifikowano do badania według ściśle określonych kryteriów włączenia i wyłączenia. Grupę badaną ze względu na rozpoznanie kliniczne podzielono na 2. podgrupy: pacjentów z rozpoznaniem choroby Hashimoto (HT) (n=23, średnia wieku  $44,4 \pm 18,6$  lat) i pacjentów z rozpoznaniem choroby Graves-Basedowa (GD) (n=69, średnia wieku –  $53,9 \pm 13,1$  lat).

Na przeprowadzenie badań została udzielona zgoda Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu Nr KB528/2018. Wszyscy pacjenci zostali poinformowani o celu oraz zakresie przeprowadzanych badań i wyrazili na nie świadomą, pisemną zgodę.

W bazie danych gromadzono dane dotyczące: wieku, wzrostu, masy ciała, BMI.

Wykonano badania laboratoryjne: stężenie glukozy i insuliny na czczo, lipidogram, TSH, FT3, FT4, aTPO, aTg oraz TRAb.

Dokonano pomiaru stężenia białek w surowicy krwi: sTRAIL, sTRAIL-R1, sTRAIL-R2, OPG za pomocą metody immunoenzymatycznej ELISA.

Metoda identyfikacji wybranych trzech polimorfizmów rs2230229, rs20576, oraz rs6557634 polegała na przeprowadzeniu reakcji PCR przy użyciu gotowego zestawu TaKaRa Taq DNA Polymerase Amplification Kit i starterów zaprojektowanych samodzielnie. Określono temperaturę przyłączania primerów na 59°C, amplifikację badanych fragmentów przeprowadzono w termocyklerze TPersonal Thermocykler. W celu identyfikacji badanych polimorfizmów zastosowano reakcje minisekwencjonowania (SNaPshot) ze starterami zaprojektowanymi samodzielnie. Do analizy wielkości produktów wykorzystano oprogramowanie GENE MAPPER Software, v.4.0.

Analizę statyczną przeprowadzono przy pomocy pakietu statystycznego R (4.0), wykorzystano test U Manna Whitneya, analizę wariancji ANOVA z analizą post hoc metodą Tukeya. Cechy jakościowe w badanych grupach porównano z wykorzystaniem testu Fishera. Test Spearmana zastosowano do analizy istniejących korelacji.

## Wyniki

- Doktorantka wykazała, że w grupie badanej chorych z AITD występują istotnie większe stężenia białka sTRAIL niż u osób zdrowych. U pacjentów z chorobą Hashimoto stężenia rozpuszczalnego receptora sTRAIL-R1 były najwyższe w porównaniu do pacjentów z chorobą GD oraz grupy kontrolnej.
- W grupie pacjentów z chorobą Gravesa stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy stężeniem białka OPG a wiekiem pacjentów oraz ujemną korelację pomiędzy stężeniem OPG a stężeniem insuliny.
- Ponadto w grupie pacjentów GB stwierdzono istotne korelacje: dodatnią korelację pomiędzy stężeniem białek sTRAIL i sTRAIL-R1 a FT3 i ujemną korelację pomiędzy stężeniem białek sTRAIL i sTRAIL-R1 a TSH.
- W grupie pacjentów z HT stwierdzono istotną dodatnią korelację pomiędzy stężeniami białek sTRAIL i sTRAIL-R1, a BMI i podwyższonym stężeniem trójglicerydów.
- Doktorantka wykazała również, że w grupie pacjentów z HT podwyższonemu mianu przeciwciał anti-TPO towarzyszyły mniejsze stężenia sTRAIL-R2 i większe OPG.
- Częstość alleli wszystkich badanych polimorfizmów genu *TNFRSF10A*: **rs2230229**, **rs20576**, **rs6557634**, zarówno w grupach badanych, jak i w grupie kontrolnej była zgodna z prawem Hardy-Weinberga.
- Częstość występowania genotypów i alleli badanych polimorfizmów nie różniła się znacząco pomiędzy grupami. Analizując częstość występowania genotypów polimorfizmu rs6557634 genu *TNFRSF10A* zaobserwowano występowanie wszystkich trzech możliwych genotypów: GG, GA, AA, co różni go od pozostałych dwóch polimorfizmów:
- Stwierdzono brak istotnych zależności pomiędzy częstością występowania badanych polimorfizmów a stężeniem białka sTRAIL i jego receptora sTRAIL-

R1, a także wiekiem, BMI i parametrami gospodarki węglowodanowej (stężenie glukozy i insuliny na czczo).

- Analiza związku pomiędzy polimorfizmem rs6557634 a stężeniem cholesterolu całkowitego wykazała, że większe stężenie cholesterolu całkowitego występuje u homozygot GG z grupy GD w porównaniu z grupą HT oraz u homozygot AA z grupy HT w porównaniu z homozygotami z grupy GD.
- Stwierdzono istotną zależność pomiędzy polimorfizmem rs2230229 a mianem przeciwciał anti-TG i TRAb. Homozygoty AA zarówno w grupie GD, jak i HT charakteryzowały się większym mianem anti-TG niż heterozygoty AG. W grupie GD heterozygoty AG miały większe miano TRAb niż homozygoty AA, a w grupie HT homozygoty AA charakteryzowały się większym mianem TRAb w porównaniu do osób z genotypem AG.
- Istotą statystycznie zależność obserwowano pomiędzy polimorfizmem rs20576 a mianem anti-TG: grupa HT prezentowała najwyższe miano anti-TG we wszystkich genotypach w porównaniu do grupy GD i grupy GK.
- Stwierdzono istotną zależność między polimorfizmem rs6557634 a niemal wszystkimi analizowanymi parametrami hormonalnymi:
- **w grupie GD** nosiciele genotypu GA w polimorfizmie rs6557634 prezentowali znacząco mniejsze stężenie TSH w stosunku do pozostałych genotypów i grup HT i GK; heterozygoty GA i homozygoty AA miały wyższe stężenia  $fT_3$  i  $fT_4$  niż homozygota GG; homozygoty AA prezentowały statystycznie wyższe stężenie TRAb w porównaniu do genotypu GG i Ga oraz grupy HT i grupy kontrolnej.
- **w grupie HT** homozygoty AA charakteryzowały się wyższymi stężeniami TSH w porównaniu do genotypów GG i GA oraz grup GD i GK; oraz niższymi stężeniami  $fT_3$  i  $fT_4$  niż pacjenci z genotypem GA i GG; heterozygoty GA charakteryzowało najwyższe miano anti-TG w stosunku do genotypów GG i AA oraz względem grup GD i GK.

**Dyskusja** Autorki z wynikami uzyskanymi przez innych badaczy została przeprowadzona umiejętnie, świadczy o znajomości zagadnień związanych z patogenezą chorób autoimmunizacyjnych tarczycy, a także o swobodnym posługiwaniu się piśmiennictwem na temat stosunkowo niedawno odkrytego białka TRAIL i jego receptorów, a także roli białka TRAIL jako endogennego aktywatora apoptozy. Doktorantka zwraca uwagę na udział TRAIL w regulacji odpowiedzi immunologicznej i sugeruje, że białko sTRAIL, jego receptory, a także polimorfizmy genów tych receptorów mogłyby mieć wpływ na rozwój chorób autoimmunizacyjnych tarczycy.

Należy podkreślić, że niewiele publikacji dotyczy związku stężenie białka sTRAIL z nadczynnością lub niedoczynnością tarczycy, a w dostępnym piśmiennictwie nie ma żadnych publikacji na temat związku polimorfizmów genu *TNFRSF10A* kodującego receptor TRAIL-R1 (DR4) z występowaniem tych schorzeń. W dyskusji Doktorantka sugeruje, że białko TRAIL może mieć również działanie metaboliczne i porównuje wyniki uzyskane w niniejszej pracy z nielicznymi opublikowanymi badaniami innych autorów.

**Wnioski:**

Doktorantka podsumowuje dyskusję następującymi wnioskami:

- Chorobie Gravesa-Basedowa oraz chorobie Hashimoto występują wyższe stężenia sTRAIL niż u osób zdrowych z grupy kontrolnej. Najwyższe stężenia białka sTRAIL-R1 stwierdzono w grupie pacjentów z HT, co może świadczyć o zaangażowaniu tego receptora w proces apoptozy.
- W grupie GD wykazano, że im większe stężenie białek sTRAIL i sTRAIL-R1 tym mniejsze stężenia TSH oraz większe  $fT_3$ . Uzyskane wyniki świadczą o potencjalnym udziale badanych białek w patogenezie GD.
- Częstość występowania genotypów i alleli badanych polimorfizmów nie różniła się znacząco pomiędzy grupami, co może świadczyć o braku ich związku z etiopatogenezą AITD.
- Nie wykazano istotności statystycznej pomiędzy polimorfizmami rs2230229, rs20576, rs6557634 a stężeniami białka sTRAIL oraz receptora sTRAIL-R1.
- Istnieje korelacja polimorfizmu rs6557634 ze stężeniami cholesterolu całkowitego i frakcją cholesterolu LDL u pacjentów z grupy HT i GD, co może wskazywać na potencjalny udział tego polimorfizmu w rozwoju hipercholesterolemii u pacjentów z AITD.
- Analiza wyników pracy wskazuje na możliwy związek polimorfizmu rs6557634 z zaburzeniami hormonalnymi u pacjentów z AITD, ponieważ twierdzono istotną zależność między polimorfizmem rs6557634 a niemal wszystkimi analizowanymi parametrami hormonalnymi:

W podsumowaniu Doktorantka krytycznie ustosunkowała się do uzyskanych wyników, analizując ograniczenia wykonanych badań, takie jak mała liczebność grupy badanej i kontrolnej, która wynika z dotacji przeznaczonej na realizację tego projektu.

Przedstawiona do recenzji praca dotyczy nowego aspektu roli rozpuszczalnej formy białka TRAIL, receptorów sTRAIL-R1, sTRAIL-R2, OPG oraz polimorfizmów genu *TNFRSF10A* w chorobach autoimmunizacyjnych tarczycy.

Uważam, że uzyskane wyniki są interesujące, wnoszą nowe informacje i są cennym wkładem w poznanie roli badanych białek i polimorfizmów.

Z obowiązku recenzenta chciałabym zwrócić uwagę na pewne wątpliwości nasuwające się podczas analizy pracy:

- W pracy Doktorantka nie uzasadnia dlaczego wytypowała badane polimorfizmy. Na stronie 98 pisze: „Dodatkowo wskazane jest oznaczenie polimorfizmu rs20575 (C626G), który jest najczęściej badanym polimorfizmem genu *TNFRSF10A*”. Dlaczego nie wybrała tego polimorfizmu?
- W doborze pacjentów zwracają uwagę istotne statystycznie różnice w wieku pacjentów między różnymi grupami, co może również wpływać na wyniki badania.
- We wniosku 4. Doktorantka przedstawia wynik badania „Nie wykazano istotności statystycznej pomiędzy polimorfizmami rs2230229, rs20576, rs6557634 a stężeniami białka sTRAIL oraz receptora sTRAIL-R1”. Ale nie wyciąga wniosku na tej podstawie.
- We wniosku 5. napisano, że „Istnieje korelacja polimorfizmu rs6557634 ze stężeniami cholesterolu całkowitego i frakcją cholesterolu LDL u pacjentów z grupy HT i GD” – z

tabeli 31 korelacja z frakcją LDL nie wynika. I dalej „co może wskazywać na potencjalny udział tego polimorfizmu w rozwoju hipercholesterolemii u pacjentów z AITD”. Wydaje się, że jest to zbytne uogólnienie, wzięwszy pod uwagę, że w nadczynności tarczycy zwykle stężenie cholesterolu jest niskie.

- Co przedstawiają tabele 20 – 34? Tabele 20-34 przedstawiają wyniki dwuczynnikowej analizy wariancji i jako takie, nie mają bezpośredniego odniesienia do korelacji - użycie przez Doktorantkę w opisach tabel słowa "korelacja" jest błędne. Korelacja jest zależnością liniową pomiędzy dwoma badanymi parametrami, a badane zależności, nazywane przez Doktorantkę interakcjami nie są liniowe.
- Analiza wariancji ANOVA ocenia o istnienie bądź nieistnienie statystycznie istotnych różnic między wartościami parametru czynnik\_zależny\_od\_grupy, w różnych grupach, czynnik\_zależny\_od\_genotypu dla różnych genotypów, oraz czynnik\_interakcji\_genotyp\_grupa + błąd. ART Anova pozwala na wiarygodną ocenę różnic pomiędzy grupami, ale w ocenie interakcji popełnia często błąd polegający na przypisywaniu statystycznej znamienności gdy, w rzeczywistości, jej nie ma. Dlatego wnioski należy formułować ostrożnie.
- Autorka bada pewne korelacje, ale z tekstu pracy nie wynika jaka hipotezę chce udowodnić, np. dlaczego badała korelacje pomiędzy OPG i insuliną czy korelację pomiędzy stężeniami białek sTRAIL i sTRAIL-R1, a BMI i podwyższonym stężeniem trójglicerydów. Czy białko sTRAIL i sTRAIL-R1 czy raczej niedoczynność tarczycy mogły być przyczyną dodatkowej korelacji z BMI i stężeniem TG? Ponieważ grupy nie są randomizowane, może to oznaczać, że istnieją czynniki, których Doktorantka nie kontroluje, a których działanie daje pośredni efekt większego stężenia sTRAIL u osób chorych niż u osób zdrowych.
- W **Wynikach** nie opisano wszystkich znamiennych różnic dla aTPO, i TRAb w grupach podanych Tabeli 33 dla polimorfizmu rs 20576

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. Zm.). Oceniam ją pozytywnie za oryginalność oraz nowatorskie i molekularne podejście do tematu. Wnioskuje do Wysokiej **Rady Dyscypliny Nauki Medycznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu** o dopuszczenie Autorki mgr Agnieszki Zembskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Waldyśka



Kraków 25. 10. 2020 r.

**Dr hab. n. med. Agata Baldys-Waligórska, prof. nadzw.**  
**Katedra Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych**  
**Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu**  
**Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego**  
**ul. Gustawa Herlinga -Grudzińskiego 1**  
**30-705 Krakow**

**Przewodniczący**  
**Rady Dyscypliny Nauki Medyczne**  
**Prof. dr hab. Grzegorz Mazur**  
**Uniwersytet Medyczny im. Piastów śląskich**  
**we Wrocławiu**

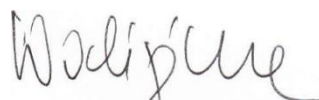
Wielce Szanowny Panie Przewodniczący, Szanowny Panie Profesorze,

Przesyłam recenzję rozprawy doktorskiej mgr Agnieszki Zembskiej

pt.: „**Rola białka TRAIL i jego wybranych receptorów oraz polimorfizm genu TNFRSF10A w chorobach autoimmunologicznych tarczycy**” która powstała w Katedrze i Klinice Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami pod kierownictwem **Prof. dr hab. n. med. Marek Bolanowskiego**.

Uprzejmie informuję, że pracę oceniam pozytywnie, spełnia ona całkowicie wymagania stawiane rozprawom doktorskim i wnioskuję do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie Autorki mgr Agnieszki Zaebskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z wyrazami szacunku



Dr hab. n. med. Agata Baldys-Waligórska