

Recenzja rozprawy doktorskiej

Autor: Mgr Marta Aleksandra Popęda

Tytuł: Profile transkrypcyjne związane z układem immunologicznym w kontekście rozsiewu raka piersi

Promotor: prof. dr hab. Anna Żaczek

Dziedzina: Nauki ścisłe i biologiczne

Dyscyplina: Nauki biologiczne

Niniejsza recenzja została przygotowana na zlecenie Rady Dyscypliny Nauki Biologiczne uniwersytetu Gdańskiego (dec. N0002/2022/35) z dnia 01.07.2022.

Ogólna charakterystyka rozprawy i ocena wyboru tematyki rozprawy

Przedłożona do recenzji rozprawa doktorska obejmuje cztery publikacje opublikowane w następujących czasopismach naukowych: Cancers (IF=6.126, punktacja ministerialna 140 pkt.), British Journal of Cancer (IF=7.640, punktacja ministerialna 140 pkt.), Acta Biochimica Polonica (IF=2.149, punktacja ministerialna 70 pkt.) oraz Scientific Reports (IF=4.379, punktacja ministerialna 140 pkt.). Wszystkie publikacje są pracami wieloautorskimi, a w dwóch z nich Doktorantka jest pierwszym autorem.

Tekst pracy liczy 129 stron, w tym 17 stron tekstu pełniącego rolę przewodnika po publikacjach. Praca obejmuje 11 części: spis treści, wykaz prac wchodzących w skład rozprawy, streszczenie i jego tłumaczenie na język angielski, wykaz skrótów, wprowadzenie, cele pracy, omówienie publikacji wchodzących w skład rozprawy, podsumowanie i dyskusje, literatura, kopie publikacji wchodzących

w skład rozprawy wraz z uzupełnieniami i oświadczeniami współautorskimi, oraz wykaz osiągnięć Doktorantki.

Tematyka pracy jest związana z obszarem badawczym grupy naukowej, której członkiem jest Doktorantka, i skupia się na badaniu tła immuno-transkrypcyjnego procesów rozstania (przerzutowania) raka piersi. Są to bardzo ważne zagadnienia, w mojej opinii jedno z kluczowych kierunków badań współczesnej onkologii. Uzłośliwienie i przerzutowanie nowotworów są to bardzo złożone procesy, w których oddziałują ze sobą wiele czynników, m.in. pojawianie się w genomie komórek nowotworowych mutacji somatycznych różnych typów, zmiany w funkcjonowaniu ścieżek sygnałowych, procesów metabolicznych, procesów cyklu komórkowego i wreszcie złożone oddziaływanie pomiędzy rozwijającą się populacją komórek nowotworowych a układem odpornościowym. Badanie tych złożonych zagadnień wymaga powiązania odpowiednio zaprojektowanych prac eksperymentalnych prowadzących do wytworzenia zbiorów danych obserwacyjnych, a następnie przeprowadzenia analiz z użyciem szeregu narzędzi bioinformatycznych oraz zaawansowanych technik biostatystycznych.

Wybór tematyki badawczej należy uznać za wpisujący się w dziedzinę nauk biologicznych oraz uznać za niezwykle ważny i aktualny. Jak wspomniano powyżej, obszar badawczy czy też obszary badawcze obecne w ocenianej rozprawie doktorskiej są kluczowymi dla onkologii oraz biologii molekularnej. Istotnym aspektem oceny tematyki badawczej jest obecność we wszystkich publikacjach wchodzących w skład rozprawy wyników obserwacyjnych (eksperymentalnych) o oryginalnym, a czasami wręcz unikalnym charakterze, a także odpowiednio zaprojektowane potoki analiz, poprawnie dobrane do charakteru danych obserwacyjnych, posiadające oryginalne elementy.

Publikacje wchodzące w skład rozprawy

Publikacja nr 1.

Popeda, M., Stokowy, T., Bednarz-Knoll, N., Jurek, A., Niemira, M., Bielska, A., ... & Zaczek, A. J. (2019). *NF-kappa B signaling-related signatures are connected with the mesenchymal phenotype of circulating tumor cells in non-metastatic breast cancer.* *Cancers*, 11(12), 1961.

W pracy przebadano grupę 35 pacjentek chorych na nowotwór piersi ze stopniem zaawansowania od I do III. Dokonano podstawowego podziału na porównywane grupy bazując na dwóch czynnikach. Pierwszym czynnikiem był stan CTC (ang. circulating tumour cells), 23 pacjentki – stan negatywny, 12 pacjentek – pozytywny. Drugim był fenotyp molekularny komórek CTC, epitelialny (EPI, 14 pacjentek) lub mezynchermalny (MES, 9 pacjentek). Dla sformowanych grup pacjentek dokonano pomiarów i porównań ekspresję 730 genów (584 po filtracji genów o zbyt niskim średnim poziomie ekspresji) związanych z układem immunologicznym. Pomiarów dokonano z wykorzystaniem technologii nCounter firmy NanoString. Interesującym wynikiem jest zaobserwowanie znamienych statystycznie różnic poziomów ekspresji pomiędzy podgrupami pacjentek o fenotypie epitelialnym w odniesieniu do podgrupy pacjentek o fenotypie mezynchermalnym w ramach grupy CTC negatywnej. Posiłkując się testem nieparametrycznym Mann-Whitneya z uwzględnieniem korekty na wielokrotne testowanie zidentyfikowano 38 genów o różnicowej ekspresji (dla $FDR < 0.20$). Przedstawione są one w Tabeli 1. Zaobserwowano, że duża liczba genów spośród zidentyfikowanego profilu różnicującego związanych jest ze ścieżką sygnałową NF- κ B. Ponadto, wykorzystując dane kliniczne oraz transkryptomiczne z bazy TCGA dla 877 pacjentek z rozpoznany rakiem piersi, badano wpływ ekspresji genów ze znalezionej profilu różnicującego na czas przeżycia (OS, overall survival) oraz na czas do nawrotu choroby (DFS, disease free survival). Stosowano model hazardu Coxa ze stanem zaawansowania choroby jako zmienną korygującą (analiza wieloczynnikowa) oraz wykorzystywano krzywe Kaplana – Meiera. Grupy pacjentek podzielono dla każdego z genów na trzy podgrupy: o niskim poziomie ekspresji analizowanego genu (poniżej dolnego kwartyła), średnim (pomiędzy dolnym a górnym kwartyłem) oraz wysokim poziomie ekspresji (powyżej górnego kwartyła). Wyniki przedstawiono graficznie na Rys. 2.

Pytania i uwagi do publikacji nr 1:

1. Dlaczego zdecydowano się na przeprowadzenie dwóch analiz porównawczych: grupa pozytywna versus grupa negatywna a potem w jednej podgrupie z podziałem na EPI i MES. Czy nie byłoby interesującym przeprowadzenie analizy porównawczej ANOVA, połączonej z odpowiednimi

- testami post hoc, z uwzględnieniem od razu wszystkich trzech podgrup? Takie podejście mogłoby wspomóc zrozumienie analizowanych procesów a zidentyfikowana sygnatura byłaby pośrednio skorygowana o profil osób z pozytywnym wynikiem CTC.
2. W przedstawionym podsumowaniu wyników przyjęto próg odcięcia dla FDR na poziomie 20%. Czy Doktorantka mogłaby uzasadnić tę decyzję?
 3. Oryginalny zbiór danych oraz ten będący częścią bazy TCGA są zbiorami o silnie różnych licznosciach, co, jak wiadomo, przekłada się na różną moc wnioskowań statystycznych. Czy rozważano przeprowadzenie analizy na podstawie miar wielkości efektu (effect size), które mogłyby pogłębić zrozumienie obserwowanych relacji? Pozwoliłyby też, po przeprowadzeniu odpowiedniej korekty ze względu na niezrównoważenie licznosci grup low/moderate/high, porównać w sposób nieobciążony otrzymane oszacowania HR.
 4. Wydaje się, że w trakcie analizy funkcjonalnej skorzystano jedynie z tzw. pierwszej generacji algorytmów (ORA). Co stanowiło punkt odniesienia (tzw. universum) dla konstrukcji tabel kontyngencyjnych – całość transkryptomu, wybranych 730 genów czy też analizowanych 584? Czy dokonano preselekcji analizowanych ścieżek lub też terminów ontologicznych? Czy podjęto próbę skorzystania z kolejnych generacji np. GSEA?
 5. Dla modeli przeżywalności budowano jedynie modele Coxa dla pojedynczych genów, korygowane ze względu na stan zaawansowania choroby? Wobec relatywnie wysokiej liczebności próby (877 pacjentek), może warto byłoby zbudować model wielowymiarowy, uwzględniający kooperację wszystkich zidentyfikowanych genów. Zastosowanie w kolejnych krokach technik optymalizacji modelu regresyjnego pozwoliłoby na wskazanie najistotniejszych czynników predykcyjnych i nieobciążone (czy też mniej obciążone) oszacowanie ich powiązania z OS oraz DFS?

Publikacja nr 2.

Bednarz-Knoll, N., **Popęda, M.**, Kryczka, T., Kozakiewicz, B., Pogoda, K., Szade, J., ... & Żaczek, A. J. (2022). *Higher platelet counts correlate to tumour progression and can be induced by intratumoural stroma in non-metastatic breast carcinomas*. *British Journal of Cancer*, 126(3):464-471

W pracy przedstawiono wyniki analiz przeprowadzonych na podstawie materiału pozyskanego w grupie 70 (n=108 przed czyszczeniem danych) pacjentek chorych na nowotwór piersi, ze stopniem zaawansowania od I do III. Część analiz wykonano na podstawie próby rozszerzonej, będącej połączeniem pierwotnej grupy gdańskiej (n=70) oraz pacjentek z Centrum Onkologii w Warszawie (n=184). W grupie tej wydzielono dwie podgrupy: pacjentki o relatywnie normalnym poziomie liczby płytek przed rozpoczęciem leczenia (nPC) oraz o podwyższonym (hPC). Za próg odcięcia przyjęto górny kwartyl normy. Zebrano dane dotyczące przedoperacyjnej liczby płytek krwi, przedoperacyjnego statusu krążących komórek nowotworowych. Dane te wykorzystywano do analiz związanych ze statusem nowotworu (cechami kliniczno-patologicznymi) oraz przeżywalnością pacjentek. Dodatkowo dla części grupy znane były dane immuno-transkryptomiczne opisane w publikacji nr 1. Zaobserwowano, że wartość liczby płytek krwi w górnym kwartylu zakresu zmienności (nazywana statusem hPC) była związana z szeregiem cech kliniczno - patologicznych. Wykonano analizę składu populacyjnego komórek podścieliska guza, wykorzystując posiadane profile immuno-transkrypcyjne oraz stosując opublikowany w literaturze algorytm CIBERSORTx. Wyniki tej analizy posłużyły do wykazania różnic w proporcjach populacji różnych typów komórek a także różnic pomiędzy ekspresjami RNA pewnych genów, pomiędzy chorymi ze statusem hPC oraz chorymi ze statusem nPC.

Pytania i uwagi do publikacji nr 2:

Część uwag dotyczących publikacji 1 pozostaje aktualnych, ale wydaje się, że warto odnieść się do dodatkowych kwestii, specyficznych dla tej pracy.

1. Na rysunku 1 pokazano, że wartości PC silnie wiążą się ze statusem T oraz obecnością CTC i jego podtypów. Potwierdzają to również krzywe przeżycia (panele e oraz f). Z czego wynika przedstawiony na wykresie 1g podział na 3 grupy?
2. Dlaczego zdecydowano się w większości przypadków na zastąpienie liczby PC stanem normal/high (np. Tabela S4)? Podobnie z wielkością podścieliska - tutaj również dokonano dyskretyzacji wielkości. Analiza w przestrzeni rzeczywistych wielkości, poparta analizą wielkości efektów mogłaby ujawnić dodatkowe zależności i trendy.

3. Na wykresie 1h przedstawiono wpływ PC na przeżywalność w grupie pacjentek z luminalnym rakiem piersi. Czy był to podtyp A czy połączone A i B – tak mi się wydaje ale proszę o potwierdzenie? Grupa liczyła 151 osób, zatem pozostałe 103 to pacjentki z innym podtypem raka. Według Tabeli S3 podtyp znany był dla 89 osób. Czy przebadano w tej grupie powiązanie PC z OS?
4. W tabeli umieszczonej na Rys. 2 panel d przedstawiono oszacowanie FC dla proporcji pomiędzy grupami nPC oraz hPC występowania określonych podtypów komórek. Zdefiniowano je jako iloraz median w obu grupach. Czy, ze względu na relatywnie niewielką liczebność grup, estymator FC zdefiniowany jako mediana serii ilorazów wyliczonych dla każdej z możliwych par pomiarów ($k=20*12/2$) nie byłby tutaj lepszym wyborem? Pozwala to również na ocenę zmienności tego parametru pomiędzy populacjami.
5. Analiza porównawcza wyników dla tzw. cohort 1 i cohort 2, zamieszczonych w tabelach S5 i S7 pozwala zauważyć, że wyniki nie są spójne i dla rozszerzonej próby status N zyskuje znamienność. Czy jest to efektem zwiększenia liczebności próby czy też różnych udziałów grup 0 i 1 pomiędzy ośrodkami?
6. Czy Doktorantka mogłaby skomentować jakość i wiarygodność wyników uzyskiwanych z wykorzystaniem algorytmu CIBERSORTx?
7. We wnioskach końcowych pracy pojawia się stwierdzenie, że istnieje powiązanie pomiędzy wielkością podścieliska, wysoką liczbą płytek przed terapią, poziomem CTC a gorszymi prognozami terapeutycznymi. Czy przeprowadzono taką analizę konstruując wieloczynnikowy model COXa dla tych wszystkich cech i/lub wprowadzając do analizy na poziomie tablic kontyngencyjnych zmienną pomocniczą definiującą spełnienie lub niespełnienie tych wszystkich trzech warunków? Taka analiza byłaby z pewnością bardzo interesująca.

Publikacja nr 3.

Markiewicz, A., Topa, J., **Popęda, M.**, Szade, J., Skokowski, J., Wełnicka-Jaśkiewicz, M., & Żaczek, A. (2021). *Activation of epithelial-mesenchymal transition process during breast cancer progression—the impact of molecular subtype and stromal composition*. *Acta Biochimica Polonica*, 68(3), 385-392.

To studium prezentuje z kolei wyniki badań w grupie 88 pacjentek. Podstawowym kryterium podziału na dwie grupy porównawcze był podtyp molekularny nowotworu, luminalny oraz potrójnie ujemny. Wiadomo, że podtypy te wykazują duże różnice w rokowaniach, a także w profilach molekularnych próbek tkankowych. Dla grupy 88 pacjentek dokonano także oznaczenia stanu EMT (epitelialny versus mezynchemalny) komórek nowotworowych. Zarejestrowano także stan zajętości węzłów chłonnych (N+ versus N-). Stwierdzono, że guzy o statusie luminalnym u pacjentek, u których nie zaobserwowano zajętości węzłów chłonnych (stan N-) miały najniższy odsetek wartości aktywacji EMT. W nowotworach potrójnie ujemnych obserwowano częstszą aktywację EMT. Jednak żadne z opisanych powyżej zależności nie wykazały znamiennej statystycznej na poziomie istotności $p=0.05$. W dalszej części badań przeprowadzono analizę immuno-transkryptomu stosując techniki opisane w publikacji 1. Dla partycji zbioru badawczego na bazie statusu EMT oraz statusu zajęcia węzłów chłonnych dokonywano porównania wielkości ekspresji zbioru genów uzyskanych przy zastosowaniu techniki nCounter firmy NanoString. Przy tej analizie zaobserwowano kilka statystycznie istotnych wyników.

Pytania i uwagi do publikacji nr 3:

1. Podobnie jak w przypadku prac 1 i 2, dla wyników, które nie wykazywały znamiennej statystycznej, jednak były jej bliskie oraz wykazywały relacje, które posiadały logiczne interpretacje biologiczne ponownie warto byłoby policzyć statystyki wielkości efektu.
2. Podając udziały procentowe w tablicach kontyngencyjnych nie można pomijać informacji o liczebności prób – nie znalazłam tej informacji ani w legendach ani też w opisach rysunków/tabel.
3. Czy rozważano wykorzystanie, do analiz immuno-transkryptomicznych partycji statusu EMT oraz stanu (N+ versus N-) dwuczynnikowej ANOVA?
4. Za wartość graniczną np. w przypadku analizy wieku przyjęto 50 lat. Z czego wynika ta wartość? Czy podjęto próbę określenia innego progu, dopasowanego do analizowanego problemu?

Publikacja nr 4.

Popeda, M., Markiewicz, A., Stokowy, T., Szade, J., Niemira, M., Kretowski, A., ... & Zaczek, A. J. (2021). *Reduced expression of innate immunity-related genes in lymph node metastases of luminal breast cancer patients.* Scientific reports, 11(1):1-9.

Badaną grupą było 79 pacjentek z nowotworem piersi typu luminalnego. W badaniach dążono do identyfikacji/opisu zmian w obrębie immuno-transkryptomu pomiędzy komórkami nowotworowymi w przerzutach do węzłów chłonnych oraz komórkami guza pierwotnego. Wyzwaniem dla zaprojektowania badań były fizjologiczne różnice pomiędzy tkanką piersi oraz węzłów chłonnych. Dla zbudowania metody statystycznej wykorzystano statystykę proporcji pomiędzy sparowanymi wartościami ekspresji genów. Dla znalezienia/oceny rozkładów odniesienia, to znaczy rozkładów rozrzutu dla tkanek normalnych, wykorzystano publicznie dostępne dane z projektu Genotype Tissue Expression (GTEx). Na podstawie zaproponowanej metody analizy wyznaczono dwa zbiory, 11 genów o podwyższonej oraz 70 genów o obniżonej ekspresji w LNM względem prawidłowego węzła chłonnego. Dokonano analiz funkcjonalnych znalezionych zbiorów genów.

Pytania i uwagi do publikacji nr 4:

1. Dlaczego mając dostęp do danych referencyjnych zdecydowano się na transformację poziomów ekspresji w postaci ilorazów (pomijając tym samym naturalną zmienność poziomów)? Czy mogę prosić o dokładne wyjaśnienie kroków procedury? Czy wstępna normalizacja do postaci tzw. z-scores w odniesieniu do tkanki zdrowej a potem porównanie nie byłoby tutaj alternatywą?
2. Czy mogę prosić o dprecyzowanie pojęć: „współczynniki tkanek nowotworowych”, „współczynniki tkanek zdrowych”.

Ocena rozprawy

Moja ogólna ocena rozprawy jest zdecydowanie **pozytywna**. Poniżej przedstawione są jej poszczególne elementy.

Pierwszym elementem oceny jest rozważenie indywidualnego wkładu Doktorantki w badania naukowe przedstawione w czterech publikacjach wchodzących w skład rozprawy, w aspekcie faktu, że pracuje ona w wieloosobowym zespole badawczym oraz, że wszystkie te publikacje są wieloautorskie. W dwóch z czterech publikacji, w pierwszej (Cancers) oraz w czwartej (Scientific Reports) Doktorantka jest pierwszą autorką. Do wszystkich prac dołączone są oświadczenia współautorskie. Wynika z nich, że w pracy pierwszej i czwartej Doktorantka brała udział w opracowaniu koncepcji badań. Ponadto w pracy trzeciej (Acta Biochimica Polonica) Doktorantka była autorką metodologii (potoku) analizy immuno-transkryptomu dla tej pracy. We wszystkich pracach brała udział w opracowaniu danych obserwacyjnych/eksperymentalnych, analizach statystycznych, przygotowaniu rysunków i tabel do manuskryptów, zarządzaniu danymi oraz pracami związanymi z dyskusjami w trakcie procesu recenzyjnego. Tekst rozprawy, zawierający poza kopiami prac także szereg dodatków, streszczeń, komentarzy i omówień, także świadczy na korzyść Doktorantki. Jest logicznie zbudowany, napisany ładnym i jasnym językiem. Problematyka rozszewu komórek nowotworowych jest opisana metodycznie, wykorzystywane pojęcia są wprowadzone i jasno przedstawione. Z powyższych uwag wyłania się solidny i różnorodny warsztat naukowy oraz duży udział w zrealizowaniu wartościowych i oryginalnych projektów naukowych. Widać także kompetencje Doktorantki oraz dobre panowanie nad całokształtem złożonych aspektów naukowych związanych z czterema omawianymi publikacjami.

Drugim aspektem oceny jest ranga, jakość i oryginalność wyników naukowych zawartych w publikacjach wchodzących w skład rozprawy. Rangę, jakość i oryginalność wyników należy także ocenić bardzo wysoko. Prace zostały opublikowane w bardzo renomowanych czasopismach naukowych. Ponadto należy podkreślić spójność tematyczną czterech artykułów. Wszystkie prace bazują na oryginalnych zbiorach danych eksperymentalnych/obserwacyjnych oraz klinicznych. Wyniki w nich umieszczone uzupełniają się nawzajem i jako całość tworzą logiczny i uporządkowany zbiór tez naukowych, które wzbogacają oraz budują teorię tła immuno-transkrypcyjnego procesów rozszewu w nowotworach. Publikacje te stanowią na pewno pole do dyskusji naukowej. Dla każdej publikacji, po bardzo krótkim jej omówieniu, przedstawiłam kilka pytań i uwag, które chciałabym

przedyskutować (przynajmniej częściowo, w miarę możliwości czasowych) z Doktorantką w czasie obrony.

Wreszcie jako trzeci aspekt oceny warto uwzględnić dorobek naukowy Doktorantki, który nie mieści się w czterech omawianych powyżej publikacjach. Należy stwierdzić, że zwłaszcza, że jest to dorobek doktorski, ma on bardzo znaczną wielkość i jakość naukową. W jego skład wchodzi 18 publikacji wieloautorskich w międzynarodowych, renomowanych czasopismach naukowych oraz bardzo liczne doniesienia konferencyjne. Tematyka tych prac jest bardzo różnorodna, zogniskowana jednak na zagadnieniach współczesnej onkologii eksperymentalnej, klinicznej, a także częściowo obliczeniowej. Łączna wartość współczynnika oddziaływania prac, których współautorką jest Doktorantka wynosi 92.8835 (dla wszystkich publikacji oraz 72.541 dla prac niewchodzących w skład rozprawy). Łączna liczba cytowań publikacji, których współautorką jest Doktorantka wynosi 116 a indeks Hirscha wynosi 6 (według bazy Scopus). Doktorantka była laureatką dwóch grantów (grantu Preludium 2.0 oraz grantu Młody Twórca Nauki Uniwersytetu Gdańskiego). Uzyskiwała także nagrody i wyróżnienia.

Najważniejszymi elementami rozprawy decydującymi o jej wartości naukowej i badawczej są:

- 1) Określenie profilu immuno-transkrypcyjnego guzów pierwotnych raka piersi, ogółem i z uwzględnieniem procesu przerzutowania do węzłów chłonnych, w odniesieniu do fenotypu krążących we krwi obwodowej komórek nowotworowych.
- 2) Powiązanie profilu immuno-transkrypcyjnego z liczbą płytek we krwi mierzonych przed rozpoczęciem leczenia.
- 3) Porównanie profili immuno-transkryptomicznych guzów pierwotnych i ich przerzutów do węzłów chłonnych.

Poprawność treści rozprawy nie wzbudza zastrzeżeń, a stwierdzenia w niej zawarte wydają się być w pełni godne zaufania, co wynika w szczególności z przedstawionych podstaw teoretycznych popartych wynikami przeprowadzonych badań eksperymentalnych.

Syntetyczna o cenie rozprawy:

- A. Czy rozprawa zawiera oryginalne rozwiązanie problemu naukowego? Zdecydowanie TAK
- B. Czy kandydatka posiada ogólną wiedzę teoretyczną w dyscyplinie? Zdecydowanie TAK
- C. Czy posiada umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej? Zdecydowanie TAK

Konkluzja

Osiągnięcia i oryginalne elementy publikacji wchodzących w skład rozprawy, a także jakość całego tekstu rozprawy, są na pewno wystarczające do jej ogólnej pozytywnej oceny oraz znacznie przewyższają zwyczajowe wymagania stawiane rozprawom doktorskim.

Stwierdzam zatem z pełnym przekonaniem, że opiniowana rozprawa Pani mgr Marty Aleksandry Popędy pt. „Profile transkrypcyjne związane z układem immunologicznym w kontekście rozsiewu raka piersi” zawiera samodzielne rozwiązanie ważnego i istotnego problemu naukowego, jednocześnie spełniając wszystkie wymagania przewidziane dla rozpraw doktorskich w aktualnie obowiązującej Ustawie o Tytule Naukowym i Stopniach Naukowych.

W związku z tym stawiam wniosek o dopuszczenie rozprawy doktorskiej do publicznej obrony.

Ponadto, biorąc pod uwagę opublikowanie czterech prac wchodzących w skład rozprawy w renomowanych międzynarodowych czasopismach naukowych, dojrzałość naukową Doktorantki, bardzo dobry warsztat naukowy, wiele interesujących koncepcji i duży wkład Doktorantki w powstanie recenzowanych prac, a także posiadanie przez Doktorantkę szerszego, znaczącego dorobku naukowego, wnioskuję o **wyróżnienie rozprawy**.

