

Dr hab. Adriana Magalska
Pracownia Epigenetyki Przestrzennej
Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN
Ul. Pasteura 3, 02-093 Warszawa
a.magalska@nencki.edu.pl

Warszawa 25.04.2025

RECENZJA PRACY DOKTORSKIEJ

Pani **mgr Magdaleny Alicji Strachowskiej**

Pt. „Przełamywanie oporności wielolekowej nowotworów na poziomie genomu: opracowanie metody zapobiegającej nadekspresji transporterów ABC w komórkach nowotworowych opartej na inhibitorach enzymów remodelujących chromatynę” wykonanej pod kierunkiem Prof. dr hab. Agnieszki Robaszkiewicz na Wydziale Biologii i Ochrony Środowiska Uniwersytetu Łódzkiego.

Przedstawiona mi do recenzji praca ma charakter kumulatywny, w jej skład wchodzi **Autoreferat** przygotowany w języku polskim i składający się z 13 rozdziałów oraz załączniki zawierające kopie czterech publikacji włączonych do dysertacji (dwóch prac eksperymentalnych (Strachowska i in., 2021, 2023), z odpowiednio 45% i 35% udziałem doktorantki i dwóch przeglądowych (Kończ i in., 2024; Strachowska i Robaszkiewicz, 2024), w których doktorantka oceniła swój udział na 25% i 50%). Całość dopełniają oświadczenia doktorantki i współautorów dotyczące ich udziału w powstanie tych prac.

Imponujący dorobek naukowy doktorantki opisany w pierwszej części autoreferatu zrobił na mnie bardzo pozytywne wrażenie. Pani Magdalena Strachowska prócz wspomnianych już 4 publikacji, stanowiących trzon jej doktoratu jest współautorką dwóch opublikowanych prac eksperymentalnych (Sobczak i in., 2021, 2022), jednej pracy przeglądowej (Sobczak i in., 2020) oraz manuskryptu kolejnej pracy doświadczalnej obecnie poddawanej recenzji (autoreferat nie zawiera informacji w jakim czasopiśmie). Poza tym doktorantka prezentowała uzyskane przez siebie wyniki na 14 konferencjach odbywających się w kraju i zagranicą i jest współautorką patentu „Inhibitor acetylotransferazy do zastosowania do leczenia niedrobnokomórkowego raka płuc”. Dodatkowo Pani Strachowska uzyskała finansowanie dla części projektu doktorskiego dotyczącej roli kompleksu PARP1/HPF1 w warunkowaniu oporności na doksorubicynę w potrójnie ujemnym raku piersi w postaci grantu Preludium 21, przyznany przez Narodowe Centrum Nauki (grant 2022/45/N/NZ5/01371). Doktorantka odbyła też staż zagraniczny na Uniwersytecie w Debreczynie (Węgry), gdzie zdobywała

umiejętności pozwalające jej na uzyskanie wyników eksperymentów zaplanowanych w wyżej wymienionym grantie. Taki dorobek świadczy nie tylko o pracowitości doktorantki, ale o jej dużym zaangażowaniu w pracę naukową, umiejętności pracy zespołowej i biegłości w posługiwaniu się zastosowanymi technikami. Prace przeglądowe pokazują zaś umiejętność analizy literatury naukowej i ogólną wiedzę na tematy związane z projektem.

Wszystkie prace zespołu Prof. Robaszkiewicz wchodzące w dorobek Pani Magdaleny Strachowskiej stanowią spójną tematycznie całość, która porusza nie tylko skomplikowany biologicznie problem, ale wskazuje nowe potencjalne drogi leczenia poważnej i często występującej choroby. Uważam, że praktyczny wymiar tego projektu jest jego bardzo mocną stroną, a podejście do problemu od strony modulacji epigenetycznej kontroli ekspresji genów jest niezwykle ciekawe. Prace te są dobrym połączeniem badań biologii podstawowej z potencjalnym praktycznym zastosowaniem.

Dalszą część autoreferatu stanowi bardzo krótki **Wstęp**, w którym doktorantka skupiła się na opisanu wyzwań w leczeniu nowotworów wynikających między innymi z nabywanej przez komórki nowotworowe oporności na stosowane chemioterapeutyki, które pomimo postępów w terapii onkologicznej, są najczęściej stosowaną metodą leczenia. Jednym z kluczowych problemów opisanych przez doktorantkę jest nabywanie oporności wielolekowej (MDR, ang. multidrug resistance), której jedną z przyczyn jest nadekspresja transporterów błonowych z rodziny ABC (bardzo pobieżnie opisanych w tej części Wstępu). Białka te umożliwiają komórkom nowotworowym przeżycie w warunkach stresowych. W tej części Wstępu doktorantka dobrze uzasadnia konieczność poszukiwania nowych metod leczenia, a w regulacji ekspresji białek z rodziny ABC Pani Strachowska upatruje szansę na przywrócenie komórkom wrażliwości na stosowane chemioterapeutyki.

Regulacja ekspresji genów to zagadnienie bardzo obszerne i wielopoziomowe, które w mojej opinii nie zostało przez doktorantkę dostatecznie opisane. A przecież dwie prace eksperymentalne wchodzące w skład tego doktoratu dotyczą właśnie modulacji ekspresji genów białek z rodziny ABC poprzez zastosowanie inhibitora bromodomeny acetylotrasferaz CBP (ang. CREB-binding protein) i P300 (ang. E1A-binding protein p300). Kolejnym zagadnieniem bardzo skrótowo opisanym we Wstępie jest udział białka PARP1 (ang. Poly ADP-Ribose Polymerase 1) w naprawie uszkodzeń DNA i ekspresji genów. Brak informacji o tym, jakie są ścieżki naprawy DNA, które białka są w nie zaangażowane, oraz jakie są inne funkcje białka PARP1, utrudnia zrozumienie wyników doktoratu przedstawionych na Rycinach 10-16. Ponieważ ta część wyników opisanych w pracy nie jest jeszcze opublikowana, tym bardziej oczekiwałabym poświęcenia większej uwagi we Wstępie zagadnieniom umożliwiającym późniejsze zrozumienie np. dlaczego doktorantka wyciszała ekspresję akuratu genu HPF1.

Jako element wstępu potraktowałam też publikację przeglądową „Poliploidia jako rezultat terapii przeciwnowotworowych” opublikowanej w języku polskim w czasopiśmie Postępy

Biochemii w 2024 roku. Praca w jasny i usystematyzowany opisuje przyczyny i skutki poliploidyzacji komórek nowotworowych będącej jednym z powodów wznowy choroby po pierwotnym leczeniu i tym samym nieskuteczności terapii przeciwnowotworowej. Przeczytałam tę pracę z dużą ciekawością, ponieważ w czasie doktoratu sama miałam okazję obserwować powstawanie takich komórek w hodowlach *in vitro*, biorąc udział w badaniach zespołu Prof. Sikory z Instytutu Biologii Doświadczalnej PAN. Od tego czasu, jak dowiedziałam się z pracy, lepiej poznano molekularne i komórkowe mechanizmy towarzyszące powstawaniu poliploidalnych olbrzymich komórek nowotworowych (ang. polyploid giant cancer cells, PGCC), a dodatkowo, jak opisują autorki, znaleziono możliwe sposoby ich przełamania oraz eliminacji samych komórek PGCC. Na uwagę zasługuje również fakt, że praca napisana jest w języku polskim, dzięki czemu stanowi także element popularyzacji wiedzy naukowej.

W kolejnej części doktorantka jasno i trafnie opisała główny **Cel pracy**, którym było określenie roli białek CBP/P300 w powstawaniu oporności wielolekowej na wybrane chemioterapeutyki. Do zbadania mechanizmów regulacji transkrypcji genów transbłonowych białek z rodziny ABC wykorzystano inhibitory bromodomeny białek CBP/P300 i ich koaktywatora białka PARP1 oraz nowotworowe linie komórkowe w różnym stopniu wrażliwe na działanie kilku rodzajów chemioterapeutyków stosowanych w leczeniu nowotworów.

Hipoteza badawcza opisana przez doktorantkę zakładała, że zastosowanie komercyjnie dostępnego inhibitora acetylotransferazy CBP/P300 – I-CBP 112 jako uzupełnienia standardowej chemioterapii umożliwi obniżenie lub całkowite wyeliminowanie nabytej oporności wielolekowej komórek nowotworowych poprzez zahamowanie transkrypcji genów białek z rodziny ABC. Transbłonowe białka z rodziny ABC są odpowiedzialne za usuwanie leków poza komórkę lub ich akumulowanie w wewnątrzkomórkowych organellach i co za tym idzie, są przyczyną nieskuteczności terapii przeciwnowotworowej. Dodatkowo w przypadku komórek linii MDA-MB-231 opornych na działanie doksorubicyny hipoteza uzupełniająca zakładała udział kompleksu PARP1/HPF1 w regulowaniu transkrypcji genów białek z rodziny ABC i powstawaniu oporności na ten lek.

Wymienione po hipotezie **cele szczegółowe** opisane w dalszej części dysertacji przejrzyście pokazują drogę, którą podążała doktorantka w trakcie realizacji projektu i głównego celu pracy.

W rozdziale 8 opisującym użyte w projekcie **Materiały i metody** panuje straszny chaos. Rozumiem, że duża część użytych w pracy odczynników i technik jest szczegółowo opisana w publikacjach, ale w podrozdziale tym znalazłam także uzasadnienie wyboru białka HPF1. Ostatnia część Materiałów i Metod opisana pod podrozdziałem „Analizy statystyczne” jest mieszaniną informacji, które powinny znaleźć się we Wstępie, Materiałach i Metodach, a może

nawet Wynikach. Ciężko mi było z niej wyłowić opis konkretnych metod, odczynników i ich stężeń zastosowanych do uzyskania nieopublikowanych wyników pokazanych na Rycinach 10-16.

Do tego rozdziału pracy mam dwa pytania.

- 1) W doświadczeniach prowadzonych z użyciem inhibitorów, inhibitor najczęściej podawany był na 72 h przed traktowaniem komórek chemioterapeutykami przez kolejne 48 h. Czy dobrze rozumiem, że przed dodaniem leków przeciwnowotworowych zmieniana była pożywka? A jeśli tak, to czy brak stałego hamowania wybranych przez doktorantkę enzymów uczestniczących w regulacji transkrypcji nie powodowałby ponownej aktywacji ekspresji genów białek z rodziny ABC, a za tym obniżenie pozytywnego działania inhibitora?
- 2) Jestem nieco skonfundowana, bo w opisie pomiaru zawartości DNA adherentnej linii MDA-MB-231 użyto cytometrii przepływowej, a nigdzie nie znalazłam informacji, na jakim etapie i w jaki sposób komórki odklejano od podłoża?

Chcę dodać, że repertuar zastosowanych metod był bardzo bogaty, a uzyskane wyniki potwierdzano na kilka sposobów.

Rozdział **Wyniki** zilustrowany jest 17-stoma Rycinami i jedną Tabelą i pokazuje część wyników opublikowanych w dołączonych pracach oraz nieopublikowane dane zawarte na Ryc. 10-16. W tej części recenzji odniosę się zarówno do wyników opisanych przez doktorantkę w dysertacji, jak i pokazanych w publikacjach.

Wyniki bardzo jasno pokazują, że zastosowanie inhibitora I-CBP 112 łączącego się bromodomeną białek CBP/P300 uwrażliwia linie nowotworowe o różnym stopniu oporności na chemioterapeutyki na śmierć indukowaną lekami stosowanymi w leczeniu nowotworów. Co więcej, pokazują także molekularny mechanizm działania polegający na epigenetycznym wyciszeniu ekspresji genów białek z rodziny ABC, których podwyższony poziom jest charakterystyczny dla fenotypu oporności wielolekowej i przyczyną braku skuteczności chemioterapii. Zastosowanie inhibitora prowadzi do akumulacji leków w komórkach nowotworowych, co skutkuje śmiercią komórek. W pracy przeglądowej (Strachowska i Robaszkiewicz, 2024) autorki dokonały kompleksowej i rozległej analizy inhibitorów białek CBP/P300, które ze względu na ich epigenetyczny udział w regulacji ekspresji genów potencjalnie mogą być wykorzystane w terapii przeciwnowotworowej. Autorki skupiły między innymi na możliwych i klinicznie istotnych efektach ubocznych inhibitorów CBP/P300, wynikających z ich różnej specyficzności i różnego mechanizmu działania. Co ciekawe, dodatkowe cele działania tych inhibitorów mogą według autorek zwiększyć ich potencjał przeciwnowotworowy, dlatego wydaje się istotnym zbadanie ich właściwości jak wchłanianie, dystrybucja, metabolizm, wydalanie czy toksyczność. Co więcej, zastosowanie inhibitorów w

połączeniu z dotychczasowo stosowanymi lekami przeciwnowotworowymi może pozwolić na obniżenie skutecznej dawki leków, a tym samym niepożądanych skutków ubocznych terapii.

Zacznę od ogólnych komentarzy i uwag dotyczących tego rozdziału pracy.

Opisy pod rycinami w dysertacji są lakoniczne, czasem ograniczone do tytułu (np. Ryc. 7 i 15) i często nie umożliwiają zrozumienia, co dana rycina pokazuje. Tak na marginesie słowo Figura używane przez doktorantkę jest kalką z angielskiego *figure*, który w anglojęzycznym naukowym piśmiennictwie oznacza rysunek, wykres lub schemat. W języku polskim „figura” ma inne znaczenia, np. kształt, sylwetka, postać, co sprawia, że użycie go w tym kontekście jest niepoprawne. W terminologii naukowej przyjęło się używać określeń „rycina”, „rysunek”, „schemat”, „ilustracja” lub „obraz”, zależnie od kontekstu.

Na większości zdjęć uzyskanych za pomocą mikroskopii brakuje skali, a jak już się ona pojawia, to w opisie brakuje, jakiej jest wielkości. Trudno czasem było mi się zorientować, na co patrzę, zwłaszcza że nie zawsze pokazane jest to samo powiększenie, nawet w ramach jednego panelu tej samej ryciny (np. Ryc. 10J).

Na przyszłość mam sugestię wynikającą z mojej długoletniej pracy z obrazami mikroskopowymi. Obrazy pokazujące pojedynczy kanał zdjęcia najlepiej przedstawiać w skali szarości, dzięki czemu to, co chcemy pokazać, jest lepiej widoczne. Używanie kolorów RGB ma sens przy obrazach, na których chcemy pokazać złożenie kilku kanałów, lub ich kolokalizację.

Pytania szczegółowe, które mam do tej części i do których zaraz przejdę, nie zawsze mają charakter krytyczny, a część z nich wynika z mojej naukowej ciekawości i chęci dyskusji wyników z doktorantką.

- 1) Zacznę od pytania, co tak naprawdę pokazuje test z wykorzystaniem resazuryyny? Według mnie, tak jak test MTT, pokazuje nasilenie metabolizmu komórek i jest wypadkową zmian w liczbie komórek wynikających z ich proliferacji i śmierci. Jaki więc miał wpływ na komórki sam inhibitor I-CBP 112? W dysertacji Pani Strachowska napisała: „Ponieważ badany inhibitor istotnie zmniejszył IC50 wszystkich badanych leków przeciwnowotworowych we wszystkich trzech rozpatrywanych liniach komórkowych, a jednocześnie sam **obniżył liczbę żywych komórek w populacji do 60%**”. Jednakże zarówno w dysertacji, jak i w załączonych publikacjach wyraźnie pokazane jest, że sam inhibitor nie prowadzi do śmierci komórek (brak aktywacji kaspazy 3 i ujemny wynik testu z aneksyną V). Rozumiem, że komórki poddawane działaniu I-CBP 112 miały zmniejszone tempo podziałów, o czym świadczy też zmniejszenie poziomu markerów proliferacji, ale czy wiadomo, czy były zatrzymane w jakiejś konkretnej fazie cyklu? Profil DNA z Ryc. 9 nie wskazuje na żadne zmiany w cyklu komórkowym, jak więc wyjaśnić 60% spadek w teście z wykorzystaniem resazuryyny i zmniejszony poziom markerów proliferacji PCNA i CDK4 pod wpływem inhibitora?

Zaciekało mnie, że często na obrazach mikroskopowych jądra komórkowe komórek traktowanych I-CBP 112 wydają się większe (np. Ryc. 2C z dysertacji, Fig. 2A (Strachowska i in., 2021)), co oczywiście może być przypadkowym zbiegiem okoliczności.

- 2) Na Ryc. 2B zdjęcia przedstawiające barwienie białka ABCC4 w komórkach kontrolnych i traktowanych inhibitorem I-CBP 112 są zamienione miejscami. Co więcej, według mnie, a bardzo uważnie przyjrzałam się obrazom zarówno z doktoratu, jak i materiałów głównych oraz dodatkowych z publikacji, Ryc. 2B oraz Fig. 3C (Strachowska i in., 2021) pokazuje dokładnie ten sam obraz, tej samej komórki, co Ryc. 4B oraz Fig. 1I (Strachowska i in., 2023). Z opisu wynika jednak, że są to dwie różne linie komórkowe, i dwa różne barwienia immunofluorescencyjne odpowiednio, MDA-MB-231 bazowa, barwienie białka ABCC4 (Ryc. 2B i Fig. 3C (Strachowska i in., 2021) i MDA-MB-231 oporna na dokсорubicynę, barwienie białka ABCC10 (Ryc. 4B i Fig. 1I (Strachowska i in., 2023)). Proszę o wyjaśnienie.
- 3) Na Ryc. 3D niepodpisane są poszczególne ścieżki na zdjęciach pokazujących wynik metody Western blot.
- 4) Na Ryc. 8A i Fig. 4B (Strachowska i in., 2023) pokazano wyniki testu z wykorzystaniem resazuryiny przeprowadzonego na monocytach i limfocytach traktowanych I-CBP 112 i chemioterapeutykami, rozumiem, że były to komórki spoczynkowe. Czy przeprowadzane były takie testy na komórkach proliferujących, np. aktywowanych limfocytach? Spoczynkowe limfocyty są odporne na apoptozę z uwagi na wysoki poziom białka BCL2 (np. Bureau F, i in, Blood. 2002 May 15;99(10):3683-91. doi: 10.1182/blood.v99.10.3683). Dlatego jestem ciekawa, czy I-CBP 112 także hamowałby proliferację aktywowanych limfocytów i jak wpływałby na nie w połączeniu z lekami.
- 5) W odniesieniu do wyników pokazanych na Ryc. 9, czym jest polinukleacja? Według mojej wiedzy nie ma takiego terminu, jest poliploidyzacja lub polianeuploidyzacja. Co w doświadczeniu zostało przyjęte jako 100% w procentowym udziale komórek z poszczególnych faz cyklu. Przy liniowej skali zawartości DNA (zakładam, że to pokazuje wykres, bo opis na osi jest słabo widoczny) komórki poliploidalne o $N > 8$ będą znajdowały się poza skalą. Myślę, że należałoby użyć tu skali logarytmicznej. Dziwi mnie także brak frakcji SubG1 w komórkach traktowanych inhibitorem I-CBP 112 i dokсорubicyną, charakterystycznej dla komórek apoptotycznych, w których dochodzi do fragmentacji DNA. Jak może być tego przyczyna? Obecność tej frakcji jest jednym ze sposobów ilościowej analizy apoptozy.
- 6) W części wyników opisujących udział białka PARP1 w regulacji ekspresji białek ABC w pierwszym akapicie, na stronie 37 doktorantka napisała: „Proces ADP-rybozylacji p300 odgrywa istotną rolę w regulowaniu transkrypcji genów (18).” Już sam tytuł cytowanej pracy: “Mono-ADP-ribosylation of **histone 3** at arginine-117 promotes proliferation through its interaction with P300” wyraźnie wskazuje jedynie na interakcję białek PARP1 i P300 i ich udział w regulacji ekspresji np. białka c-myc i proliferacji komórek

poprzez mono-ADP-rybozylację histonu H3, a nie białka P300. Czy są prace pokazujące ADP-rybozylację CBP/P300 i jej wpływ na funkcję tych białek?

- 7) Na Ryc. 11 pokazano wyniki traktowania komórek z wyciszoną ekspresją białek PARP1 i HPF1. Po pierwsze skąd wiadomo, że ekspresja tych białek jest wyciszona i w jakim stopniu? Czy sprawdzono stopień wyciszenia na poziomie mRNA i białka? Jak można interpretować wyniki kolejnych eksperymentów pokazujących komórki traktowane siRNA bez informacji, czy ono skutecznie wyciszono ekspresję badanych białek?
- 8) Panel E pokazuje kolokalizację białek PARP1 i HPF1. Poza tym, że nie wiadomo które białko jest pokazane w jakim kolorze, to na zdjęciu w ogóle niewiele widać. Jeśli chcemy mówić o kolokalizacji, należałoby sprawdzić np. współczynniki kolokalizacji jak współczynnik Pearsona czy Mandersa pamiętając o odpowiednich kontrolach podczas uzyskiwania obrazu z użyciem mikroskopii konfokalnej. W panelu F opis jest w języku angielskim, ale też nie wiadomo, ADP-rybozylacja czego jest tu pokazana, brakuje tu też kontroli ilości nałożonych białek, może w ścieżkach 4-6 jest po prostu mniej lizatu?
- 9) Skąd wiadomo, że udało wyciszyć się ekspresję białek ABCC10 (Ryc. 14) i SMARCA1 (Ryc.16) w komórkach z nabytą opornością na doksorubicynę? Czy sprawdzono stopień wyciszenia na poziomie mRNA i białka? Tu także nie można zinterpretować wyników kolejnych eksperymentów pokazujących komórki traktowane siRNA bez informacji, czy ono zadziałało.
- 10) Czy na Ryc. 17 w dolnym panelu schematu podsumowującego wyniki ostatniej części pracy, kompleks znajdujący się na skondensowanej chromatynie nie powinien zawierać tylko białek P300 i SMARCA1, skoro ekspresja PARP1 i HPF1 została wyciszona przy pomocy siRNA? Rozumiem, że brak tych białek zapobiega powstawaniu kompleksu i nadekspresji białek z rodziny ABC, ale mam wrażenie, że ten dolny panel jest mieszaniną dwóch sposobów prezentacji tej hipotezy (obecność kompleksu pokazana na skondensowanej chromatynie).

Koimmunoprecypitacja białek PARP1, HPF1, P300 ze SMARCA1 w komórkach opornych na doksorubicynę jest bardzo intrygującym wynikiem. Czy kompleks ten formowany jest na skutek wytworzonej oporności na doksorubicynę? A może wywoływane przez doksorubicynę uszkodzenia DNA są pierwotną przyczyną podwyższonej ekspresji białek PARP1, HPF1 i SMARCA1, które biorą udział w naprawie tych uszkodzeń. Czy ta podwyższona ekspresja białek wchodzących w skład kompleksu, który z jakiegoś powodu bierze udział w aktywacji transkrypcji właśnie genów białek z rodziny ABC, skutkuje nabywaniem przez komórki oporności? Ciekawi mnie też udział samej mono-ADP-rybozylacji w regulacji transkrypcji. Jakie białka ulegają tej modyfikacji prócz wspomnianego histonu H3 i jak modyfikacja ta wpływa na strukturę chromatyny? Chciałabym poznać przemyślenia doktorantki na ten temat. Rozumiem, że **Dyskusja** wyników nie jest obowiązkowym elementem prac kumulatywnych, ale chciałabym wyrazić moje ubolewanie nad jej brakiem w tej dysertacji. Jest to zazwyczaj moja ulubiona część prac, która często wyjaśnia wiele pytań

rodzących się podczas interpretacji wyników. Oczywiście każda z załączonych prac eksperymentalnych zawiera dyskusję przedstawionych w niej wyników, ale właśnie wyżej wspomniane nieopublikowane dane, proszą się o dyskusję.

Praca podsumowana jest 3 adekwatnymi **wnioskami**. Pierwszy podkreśla istotną rolę transporterów z rodziny ABC w rozwoju oporności komórek nowotworowych na chemioterapeutyki. Drugi wskazuje inhibitor CBP/p300, I-CBP112 jako atrakcyjnego kandydata do stworzenia terapii skojarzonej z niektórymi tradycyjnie stosowanymi chemioterapeutykami. Trzeci sugeruje udział białka SMARCA1 i kompleksu PARP1/p300 w regulacji ekspresji transporterów ABCC3 i ABCC4, które wydają się mieć istotny wpływ na uzyskanie oporności na doksorubicynę w linii potrójnie negatywnego raka piersi. We wniosku tym doktorantka zapomniała o białku HPF1, które w jakiś sposób uczestniczy w tym kompleksie.

W dysertacji zacytowano jedynie 18 pozycji **literaturowych**, co nie dziwi patrząc na potężny spis literatury w pracach, które są jej nieodłączną częścią. Literatura jest dobrze dobrana i prezentuje wiele publikacji zarówno najnowszych, jak i starszych.

Dysertacja zawiera **obowiązkowe streszczenia napisane w języku polskim i angielskim**, które dobrze podsumowują tematykę, cel badań oraz główne wyniki projektu.

W pracy pojawiło się kilka niezręcznych sformułowań (jak modyfikacja ogonów histonów, czy wspomniana wcześniej polinukleacja), i literówek, ale wspominam o nich tylko z obowiązku recenzenta.

W powyższej ocenie przedstawiłam krytyczne uwagi i komentarze, niemniej uważam, że rozprawa i opublikowane artykuły potwierdzają ogólną wiedzę teoretyczną doktorantki i pokazują jej umiejętność samodzielnego prowadzenia badań naukowych. Poważnym błędem było użycie tego samego zdjęcia w celu ilustracji dwóch różnych linii komórkowych i dwóch różnych barwień immunofluorescencyjnych. Wierzę jednak, że jest to niedopatrzenie, a nie wyraz nierzetelności w prowadzeniu badań. Niemniej sugeruję wprowadzenie erraty w bibliotecznej wersji dysertacji i w publikacji (Strachowska i in., 2023), która jest jej nieodłączną częścią.

Podsumowując, stwierdzam, że przedłożona mi do oceny rozprawa doktorska mgr Magdaleny Alicji Strachowskiej spełnienia warunki określone w Art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2023 r. poz. 742 z późn. zm.) W związku z powyższym wnioskuję do Komisji Uniwersytetu Łódzkiego do Spraw Stopni Naukowych w dyscyplinie Nauki Biologiczne o dopuszczenie mgr Magdaleny Alicji Strachowskiej do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora.

Z powodu wyżej opisanego błędu, pomimo niewątpliwie wysokiego poziomu naukowego projektu i prac składających się na rozprawę doktorską, z wielkim ubolewaniem nie mogę zarekomendować jej do wyróżnienia.



Dr hab. Adriana Magalska