



UNIWERSYTET
MEDYCZNY
W ŁODZI

Uniwersytet Medyczny
Katedra Genetyki Klinicznej i Laboratoryjnej
Zakład Genetyki Klinicznej
Medycznej w Łodzi

prof. dr hab. med. Maciej Borowiec
ul. Pomorska 251, A1, 9p
92-213 Łódź
tel/fax: 042 272-57-67
e mail: maciej.borowiec@umed.lodz.pl

Łódź, 13.11.2019r.

Recenzja pracy doktorskiej

pt. „Związek locus 2p24.2 z przerostem lewej komory serca u chorych ze zwężeniem zastawki aortalnej” wykonanej przez mgr Angelikę Długosz w Katedrze i Klinice Chorób Wewnętrznych, Nadciśnienia Tętniczego i Angiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego pod kierunkiem prof. dr hab. n. med. Zbigniew Gacionga.

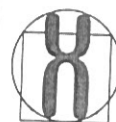
Czynniki genetyczne odgrywają zróżnicowaną i nie do końca poznaną rolę w etiopatogenezie zaburzeń strukturalnych jak i przewodnictwa mięśnia sercowego — od wpływu na ryzyko zachorowania i przebieg kliniczny choroby aż do pełnej determinacji wystąpienia schorzenia. Przyczyny rozwoju różnią się zależnie od typu zmian, nadmierny przerost lewej komory serca u chorych ze zwężeniem zastawki aortalnej jest wynikiem dziedziczenia jednej lub wielu mutacji w obrębie jednego genu i/lub wielu genów, którego produkt białkowy pełni różnorodne funkcje zarówno angażując się w budowę struktur serca jak i przekazywania sygnałowego.

Szacuje się, że stenoza aortalna występuje u około 12,4% populacji po 75 roku życia. Głównymi przyczynami stenozy aortalnej są: stenoza degeneracyjno-zwapnieniowa, poreumatyczna wada aortalna, **wada wrodzona tj. dwupłatkowa zastawka aorty.**

U pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej długotrwałe przeciążenie ciśnieniowe wymusza odpowiedź adaptacyjną, jaką jest przerost mięśnia lewej komory serca. Hipertrofia mięśnia sercowego początkowo kompensuje funkcje serca. Jednak w przewlekłej chorobie i dużym nasileniu może prowadzić do kardiomiopatii rozstrzeniowej, zaburzeń rytmu serca, niewydolności serca, a nawet nagłej śmierci. Na poziomie komórkowym zmiany obejmują nie tylko powiększenie i wydłużenie kardiomiocytów, ale również aktywację fibroblastów, patologiczne zwiększenie ilości substancji międzykomórkowej oraz wzrost zawartości kolagenu typu I. Skutkuje to zwłóknieniem i usztywnieniem

Katedra Genetyki Klinicznej i Laboratoryjnej

92-213 Łódź, ul. Pomorska 251
tel. 42 272 57 67
e-mail: katedra.genetyki@umed.lodz.pl
w4u.umed.lodz.pl/~genetyka



ścian serca. Co więcej, liczba naczyń wieńcowych, a co za tym idzie ilość dostarczanego tlenu i substancji odżywczych dla powiększonego serca nie zwiększa się wraz z przyrostem masy mięśniowej i zwiększeniem jej zapotrzebowania na tlen. Prowadzi to do niedokrwienia i objawów dławicy piersiowej. Na poziomie molekularnym w odpowiedź przerostową zaangażowanych jest wiele szlaków metabolicznych, których efektem jest uruchomienie ekspresji genów charakterystycznych dla fazy rozwoju płodowego serca.

Masa lewej komory serca, oraz inne wymiary serca, zależą w znacznej mierze od uwarunkowań genetycznych. Wskazują na to Badania Framingham Heart Study przeprowadzone na osobach z populacji ogólnej z różnym stopniem pokrewieństwa.

Odkrycie czynników genetycznych związanych z przerostem serca u chorych z AS umożliwiłoby wczesną identyfikację osób o wysokim ryzyku nadmiernego przerostu, co mogłoby stanowić wskazanie do wcześniejszej operacji wymiany zastawki, szczególnie przy użyciu metod mniej inwazyjnych i obarczonych coraz mniejszym ryzykiem powikłań. Badania genetyczne pozwoliłyby również na wskazanie nowych genów związanych z patologicznym przerostem serca, których produkty ekspresji mogłyby być miejscem uchwytu dla nowych leków zapobiegających przerostowi serca.

Doktorantka mgr Angelika Długosz w swojej pracy doktorskiej przyjęła za główny cel określenie czynników genetycznych i mechanizmów molekularnych związanych z przerostem mięśnia lewej komory serca w locus 2p24.2 u chorych ze zwężeniem zastawki aortalnej. Miejsce prowadzenia badań, profil pacjentów i spektrum problemów z jakimi spotyka się zespół specjalistów Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych, Nadciśnienia Tętniczego i Angiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego nie dziwi więc decyzja nad podjęciem wyzwania wysoce ambitnego. W związku z tym, wybór przez Pana Promotora i Doktorantkę tej tematyki badań uważam za bardzo interesujący i w pełni uzasadniony.

Recenzowana praca doktorska jest dysertacją liczącą 86 stron zawierającą 4 ryciny, 16 tabel i 123 pozycji literaturowych w większości pochodzących z ostatniego okresu czasu, które posłużyły do przygotowania monograficznej części poglądowej, doświadczalnej oraz dyskusji nad wynikami badań własnych. Dobór pozycji literaturowych nie budzi zastrzeżeń i wskazuje na to, że tematyka badań jest bardzo aktualna.

Pracę rozpoczyna część teoretyczna licząca 17 stron; zawiera 1 rycinę w pełni przedstawiającą i pozwalającą zrozumieć charakter i skalę trudności tematu. Osobne rozdziały części teoretycznej



stanowią zamierzone przejście do obszernego omówienia etiopatogenezy, podłoża fizjologicznego i molekularnego rozrostu komórek serca i wad zastawek będących zarówno przyczyną jak i skutkiem zaburzeń rozrostowych. Po krótkim wprowadzeniu, dotyczącym wad zastawki aortalnej oraz przerostu lewej komory serca, Doktorantka omówiła ścieżki sygnałowe mające istotne znaczenie w rozwoju przerostu lewej komory serca. Jest to proces skomplikowany, do chwili obecnej zidentyfikowano wiele ligandów, receptorów, przekaźników sygnałowych oraz czynników transkrypcyjnych związanych z przerostem lewej komory serca. Przedstawione w pracy 13 różnych punktów uchwytu tj. szlaków sygnałowych, czynników wzrostu czy miRNA, pokazuje jak bardzo jest to skomplikowany proces a zarazem przedstawia pracę jako niezwykle ciekawą i ambitną a nasuwające się przypuszczenia co do narzędzi analitycznych budzą ciekawość recenzenta. Pokazując niezwykle wysoki poziom trudności tematu.

Przygotowany przez mgr Angelikę Długosz przegląd piśmiennictwa stanowi oryginalnie przemyślany, wyjątkowo interesujący i świetnie zilustrowany wykład na temat podłoża molekularnego przerostu lewej komory serca u chorych ze zwężeniem zastawki aortalnej dokumentując, że szybka i prawidłowa diagnostyka pozwoli na właściwe leczenie, przewidywanie i zmniejszenie powikłań towarzyszących stosowanej terapii, analizę progresji choroby. Autorka dowiodła, że potrafi wykorzystywać dostępne dane literaturowe, twórczo je opracowywać, systematyzować i komentować. Przygotowana część teoretyczna nadaje się na bardzo dobry artykuł przeglądowy do którego z całym przekonaniem namawiam.

Część doświadczalna pracy obejmuje 11 stron. Poświęcona jest charakterystyce grup badanych, jakości i normalizacji cząstek materiału genetycznego na którym prowadzono badania oraz przedstawieniu metod oceny różnic genetycznych, na podstawie których poszukiwano powiązania choroby z podłożem genetycznym. Opisanie procedur metodycznych zastosowanych w prezentowanych badaniach, przedstawieniu uzyskanych wyników oraz ich interpretacji w kontekście danych opublikowanych przez innych autorów.

Rozdział „Założenia i cele pracy” wskazuje, iż Autorka postanowiła, w ramach założonego nurtu badań i w oparciu o zreferowane wcześniej przesłanki teoretyczne, w praktyce wypełnić, określając czynniki genetyczne i mechanizmy molekularne związane z przerostem lewej komory serca polegające na identyfikacji i ocenie polimorficznych loci w obszarze locus 2p24.2 wytypowanych na podstawie danych zawartych w bazie HapMap wskazanym przez analizę w programie HaploView jako jeden z



Katedra Genetyki Klinicznej i Laboratoryjnej

92-213 Łódź, ul. Pomorska 251
tel. 42 272 57 67
e-mail: katedra.genetyki@umed.lodz.pl
w4u.umed.lodz.pl/~genetyka



obszarów chromosomowych potencjalnie związanych z klinicznym obrazem choroby. Kolejne rozdziały pokazują, jak te zamierzenia zostały zrealizowane.

Przystępując do oceny merytorycznej tej części recenzowanej rozprawy, muszę podkreślić, że prezentowane w niej badania zostały zaplanowane bardzo wszechstronnie, z uwzględnieniem doświadczeń analizujących różne uwarunkowania poszczególnych zagadnień. Oparto je o bardzo nowoczesne, trudne techniki eksperymentalne biologii molekularnej między innymi analizę polimorficznych loci i wytypowanie polimorfizmów wiodących (tagging SNP). Identyfikując je nie tylko z danych literaturowych ale też z własnych analiz z wykorzystaniem dostępnych baz danych jak HapMap Project i reanalizy polimorfizmów wiodących wykorzystując oprogramowanie HaploView, modelując różne scenariusze analiz jednocześnie zmieniając kryteria oceny siły powiązania i grup opisujących obszary chromosomowe za pomocą polimorficznych loci. W powyższym etapie badania, Doktorantka wykorzystwała technikę genotypowania przy pomocy sond TaqMan. Co jest ogólnie przyjętym modelem oceny polimorfizmów, oszczędzającym czas i fundusze a jednocześnie uzyskując w pełni wiarygodne wyniki, pokazując dojrzałość i wiarygodność prowadzonych badań.

Autorka przedstawiła również technikę sekwencjonowania nowej generacji. Metoda ta może służyć do sekwencjonowania genomu, transkryptomu, badań interakcji białko-DNA lub charakteryzowania epigenomu. W powyższej dysertacji metoda ta wykorzystana została do analizy sekwencyjnej całego obszaru 2p24.2 w celu identyfikacji zmienności genetycznej powiązanych z przerostem lewej komory serca wywołanej zwężeniem zastawki aortalnej. Przedstawiła również nietuzinkowe podejście do analizy transkryptomu, obszaru genu w którym skupiła swoje dążenie do identyfikacji kluczowej zmiany genetycznej, opierając się zarówno na danych literaturowych jaki i własnych danych doświadczalnych.

Powyższe podejście pokazuje kunszt i poziom zaawansowania Doktorantki oraz znajomość komplikacji problemu z powiązaniem najnowocześniejszych narzędzi genetycznych aby uzyskiwane wyniki w pełni pomogły rozwiązać zadany temat. Wybór powyższych technik i podejścia do analiz genomowych nie jest dziełem przypadku i świadczy że dobór ich był dogłębnie przemyślany i wnikliwie weryfikowany. Świadczy o tym też wykonanie wielu precyzyjnych analiz bioinformatycznych i statystycznych przeprowadzanych po każdej analizie genomowej. Z jednoczesnym powiązaniem ich i wykorzystaniem w kolejnych etapach.



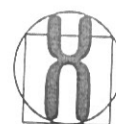


Badania po uprzednim uzyskaniu zgody Komisji Bioetyki Uniwersytetu Medycznego w Warszawie (KB/106/2007, KB/74/2012, KB/86/2014) oraz Instytutu Kardiologii (959, 1169, 1448) przeprowadzono na grupie chorych ze zwężeniem zastawki aortalnej $n=657$ (270 kobiet, 387 mężczyzn). Chorzy byli pod opieką Kliniki Wad Nabytych Serca Instytutu Kardiologii w Warszawie. U wszystkich chorych wykonano badanie elektrokardiograficzne, radiogram klatki piersiowej oraz podstawowe badania laboratoryjne. Dobór grupy jest niezwykle precyzyjny i dokładnie scharakteryzowany a wyczerpujące dane Doktorantka zawarła w tabeli 1.

Doktorantka w niniejszej rozprawie odnosząc się do badania całogenomowego GWAS i zidentyfikowanego polimorfizmu znacznikowego w obszarze chromosomu 2 – 2p24.2, podzieliła powyższy na haplobloki. Następnie zgodnie z metoda Strama wybrano polimorfizmy znacznikowe – określające zmienność genetyczną w obrębie haplobloku i wyznaczające częste haplotypy. Polimorfizmy powyższe znajdowały się w obszarze genu *FAM49A* (Homo sapiens family with sequence similarity 49 member A). Analiza rozkładu alleli powyższego polimorfizmu potwierdziła jego istotny związek z przerostem mięśnia lewej komory serca. Dane zostały przedstawione w tabeli 9. Również analiza polimorfizmów znacznikowych genu *FAM49A* wykazała znamienności statystyczne w badanej grupie a wyniki podsumowano w tabeli 10 i 11, przedstawiając zróżnicowane podejście analityczne.

W kolejnym etapie analizy regiony 2p24.2, Doktorantka zidentyfikowała 4 częste haplotypy wykazujące statystyczny związek z przerostem lewej komory serca w zróżnicowanych modelach analizy. Wyniki analizy haplotypów potwierdzają i uzupełniają wyniki otrzymane z analizy pojedynczych polimorfizmów. A szczegółowe wyniki Doktorantka zawarła w tabeli 12.

W celu wykrycia polimorfizmu funkcjonalnego związanego z masą lewej komory serca, Doktorantka pokusiła się o wykonanie sekwencjonowania różnicowego dla pacjentów ze skrajnie różnymi cechami genetycznymi i fenotypowymi. W tym celu Doktorantka wybrała siedmiu pacjentów będących homozygotami pod względem haplotypu h1.TGTG (chorzy oznaczeni w tabeli 12 jako S01-S07) oraz siedem homozygot dla haplotypu h3.CACC (S08-S14). Taka różnicowa analiza porównawcza dwóch haplotypów zwiększa istotnie prawdopodobieństwo odkrycia mutacji różnicujących te dwa haplotypy, tj. identyfikację funkcjonalnej mutacji. Sekwencjonowanie objęło obszar genu *FAM49A*. W badaniu zidentyfikowano 245 polimorfizmów (tabele 13-18). Analiza funkcjonalności powyższych nie wykazała ich wpływu na sekwencje aminokwasową czy wstępujących w obszarach konserwowanych



miejsce wiązania czynników transkrypcyjnych ale 6 polimorfizmów jest umiejscowionych w ostatnim eksonie genu *FAM49A* w części nieulegającej translacji 3'UTR. Przeprowadzona przez Doktorantkę analiza danych literaturowych dostarcza dowodów, świadczących o tym, iż polimorfizmy w regionie 3'UTR mogą zmieniać nie tylko siłę wiązania miRNA do mRNA (a przez to stabilność RNA), ale także stabilność struktur III rzędowych RNA, która może wpływać na efektywność translacji, oraz szybkość degradacji RNA. Wszystkie te procesy stanowią post-transkrypcyjne mechanizmy regulacji genu oraz jego produktu i mogą być przyczyną obserwowanego związku genu *FAM49A* z przerostem mięśnia lewej komory serca.

Powyżej stawiane pytania zostały przez Doktorantkę zrealizowane i w pełni udokumentowane w tabelach 19-21. Analizie poddano również stabilność mRNA genu *FAM49A* w odniesieniu do powyższych polimorfizmów, nie identyfikując zmian statystycznie znamiennej. Bada była również ekspresja genu w narażeniu na różne stężenia tlenu. Badanie w komorze hipoksyjnej wykazało 10 000 wzrost ekspresji genu *FAM49A* w odniesieniu do warunków atmosferycznych – rycina 4.

Jednocześnie Doktorantka pokusiła się o analizę związku powyższych polimorfizmów z parametrami echokardiograficznymi, uzyskując bardzo interesujące, znamienne statystyczne wyniki zawarte w tabeli 22 i 17.

Podsumowując tę część pracy chciałbym podkreślić, że wszystkie użyte metody charakteryzuje wysoki stopień obiektywizacji danych, a wykorzystane analizy statystyczne nie budzą zastrzeżeń. Przekonuje ona, że wszystkie doświadczenia przeprowadzone zostały ze skrupulatnością i obejmuje założone aspekty prowadzonych badań. Sposób ich prezentacji jest przemyślany, co pozwala śledzić postępy pracy i rejestrować realizację jej kolejnych celów i zadań.

W części Dyskusja Doktorantka przedyskutowała otrzymane wyniki. Konfrontując je z nielicznymi badaniami przeprowadzanymi na różnych populacjach. Jednakże trudno je jednoznacznie porównać gdyż większość dyskutowanych danych nie została zweryfikowana pomiędzy populacjami oraz nie wyjaśniono również mechanizmów molekularnych odpowiedzialnych za związek danego polimorfizmu z przerostem mięśnia serca. W większości doniesień naukowych, Doktorantka zauważa podstawowy problem w liczebnościach i częstości występowania zmian w odniesieniu do grup etnicznych. Badane grupy są zbyt małe a co za tym idzie uzyskiwane wyniki nawet z istotnością statystyczną nie są wiarygodne. Większość autorów pomija również podział badanych grup na płcie co



Katedra Genetyki Klinicznej i Laboratoryjnej

92-213 Łódź, ul. Pomorska 251
tel. 42 272 57 67
e-mail: katedra.genetyki@umed.lodz.pl
w4u.umed.lodz.pl/~genetyka

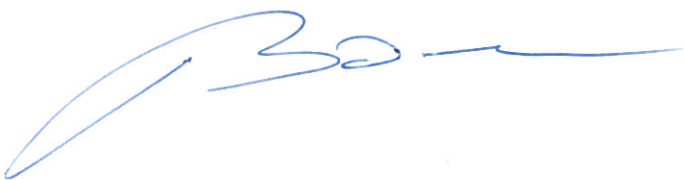


może prowadzić do zafałszowania wyników, zwłaszcza że znane są doniesienia o zależnościach genetycznych w przerostie serca występujących wyłącznie u jednej z płci.

Przyczyną tych niepowodzeń jest najprawdopodobniej zbyt małe nasilenie przerostu w populacji ogólnej, oraz u chorych z nadciśnieniem tętniczym, wymagające bardzo dużych grup badanych pozwalających na uzyskanie odpowiedniej mocy statystycznej. Innym powodem może być uwzględnianie w badaniach tylko wybranych genów oraz wybranych polimorfizmów, bez pełnej analizy zmienności genetycznej występującej w genie czy najlepiej w całym genomie. W przypadku Doktorantki próbą pokonania wyżej opisanych trudności było zaangażowanie metody przeszukiwania genomu przy użyciu mikromacierzy oceniających 500 000 markerów genetycznych. W połączeniu z walidacją zestawami TaqMan, analizą haplotypów, genotypowaniem polimorfizmów tagujących oraz analizą imputacji mieliśmy największe szanse na odnalezienie polimorfizmu funkcjonalnego w badanym obszarze, który już na wstępnym etapie wykazał silny związek z masą lewej komory serca. Wyniki genotypowania weryfikacyjnego przeprowadzonego przeprowadzone przez Doktorantkę z wykorzystaniem metody TaqMan potwierdziły związek badanego locus z indeksem masy mięśnia lewej komory serca. Również z wysokim prawdopodobieństwem potwierdziła ona też udział genu FAM49A, choć wiedza na temat jego białka znikoma, w literaturze nie istnieją żadne doniesienia mogące wskazywać funkcje tego genu. W literaturze istnieje kilka doniesień o związku genów w chromosomie 2 z masą lewej komory serca. Jednym z nich jest gen kodujący kalmodulinę II, położony w obszarze 2p21. Kalmodulina, jest białkiem modulatorowym stymulującym działanie wielu enzymów o udowodnionym krytycznym znaczeniu dla ścieżek sygnałowych istotnych w przerostie mięśnia sercowego. Jednakże jak Doktorantka nadmienia badań tych nie potwierdzono na grupie walidacyjnej, pacjentów rasy białej. Podobna sytuacja tyczy się kolejnego doniesienia dotyczącego genów 2 chromosomu, zlokalizowanych w obszarze q24.3 i q14.1.

Powyższe dane literaturowe potwierdzają unikalne spostrzeżenia Doktorantki, tak ściśle i wielorako udokumentowane w powyższych badaniach doświadczalnych, podnoszące wartość naukową dysertacji.

W dalszej części dyskusji, Doktorantka pokusiła się również o analizę i dyskusję na temat funkcjonalności polimorficznych loci i zmiany miejsc wiązania cząsteczek miRNA, stabilności cząsteczki mRNA czy stabilności struktur II rzędowych, przedstawiając doniesienia naukowe i cytując badania funkcjonalne. Nie uzyskując oczekiwanych odpowiedzi, jednak analizując dane literaturowe i



Katedra Genetyki Klinicznej i Laboratoryjnej

92-213 Łódź, ul. Pomorska 251
tel. 42 272 57 67
e-mail: katedra.genetyki@umed.lodz.pl
w4u.umed.lodz.pl/~genetyka





porównując własne wyniki które wpisują się w nurt światowych badań Ośrodków referencyjnych. Co więcej, podejmuję dyskusje i stara się wyjaśnić otrzymane dane. Które prawdopodobnie wpływają na większą stabilność struktur drugorzędowych, utrudniających dostęp do mRNA co może być wystarczającą przyczyną zmniejszenia ilości powstającego białka. Istnieje więc duże prawdopodobieństwo, że zaobserwowany wpływ polimorfizmów na masę lewej komory serca może być wynikiem wpływu na proces translacji. Niestety ta teoria wymaga zaawansowanych badań funkcjonalnych, lub wykazania związku polimorfizmu ze stężeniem białka w tkance.

Skomplikowość powyższych powiązań, ich powiązanie genetyczno-funkcjonalne na poziomie komórki świadczy o dużej wiedzy Doktorantki i dojrzałości w przemyśleniu tematu. A jej rzetelność i zaangażowanie znalazło odbicie w mnogości narzędzi biologii molekularnej i bioinformatyki użytych w powyższej rozprawie doktorskiej. Wyrazem powyższych są dwa precyzyjne i w pełni zasadne wnioski zaproponowane przez Doktorantkę podsumowujące powyższą pracę. Wnioski te są jednocześnie dowodem na zrealizowanie w pełni przez Doktoranta celów jego dysertacji.

Podsumowując, z pełnym przekonaniem uważam, że recenzowana rozprawa doktorska mgr Angelika Długosz pod każdym względem spełnia wymogi stawiane takim dysertacjom. Stanowi ona samodzielne i oryginalne rozwiązanie problemu naukowego oraz wnosi nowe, ważne poznawczo dane na temat związku locus 2p24.2 z przerostem lewej komory serca u chorych ze zwężeniem zastawki aortalnej.

Przygotowana dysertacja została w sposób właściwy, zarówno pod względem merytorycznym, jak i edycyjnym. Drobne uwagi, jakie posiadam do przedstawionej pracy są natury edytorskiej. Doktorantka nie ustrzegła się kilku błędów stylistycznych czy natury językowej np. brak rozwinięcia skrótu LVH, ...osób rasy białej lepiej brzmi osób rasy kaukaskiej i kilku innych. Kilka tych drobnych uchybień stylistycznych i tzw. literówek, które udało mi się zauważyć nie ma istotnego znaczenia dla jakości i rangi pracy.

Niepodważalne znaczenie dla wartości pracy – którą pod względem merytorycznym oceniam bardzo wysoko miała by kontynuacja dalszych badań na poziomie komórkowym, zaawansowanych badań funkcjonalnych, lub wykazania związku polimorfizmu ze stężeniem białka w tkance.

Jako Recenzent mam pytanie do Doktorantki czy powyższe dane zmienności genetycznej mogą w przyszłości posłużyć do szybkiej i wczesnej identyfikacji choroby?? Czy może w przyszłości kiedy



lepiej poznamy mechanizmy epigenetyczne, funkcjonalne również do definiowania terapii celowanych i prewencyjnych?

W podsumowaniu uważam, że praca doktorska mgr Angeliki Długosz zatytułowana „Związek locus 2p24.2 z przerostem lewej komory serca u chorych ze zwężeniem zastawki aortalnej.” **Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule naukowym w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz.595 z późn.zm.) w związku z art.179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz. 1669 z późn.zm.) dla rozprawy na stopień doktora, ze względu na bardzo duży walor aplikacyjny, oraz nowatorski zwracam się z wnioskiem do Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Warszawie o dopuszczenie mgr Angeliki Długosz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

Kierownik
Katedry Genetyki Klinicznej i Laboratoryjnej
Zakładu Genetyki Klinicznej
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

prof. dr hab. n. med. Maciej Borowiec

