



UNIWERSYTET
PRZYRODNICZY
WE WROCŁAWIU

KATEDRA CHEMII ŻYWNOŚCI I BIOKATALIZY



PODPIS ZAUFANY

ANTONI
SZUMNY
22.11.2025 16:37:26 GMT+1
Dokument podpisany elektronicznie
podpisem zaufanym

Prof. dr hab. Antoni Szumny

Wrocław, 2025-11-21

Recenzja Rozprawy Doktorskiej Pani mgr inż. Darii Kamińskiej pt.:

“Rola prenylacji białek w komórkach układu odpornościowego i komórkach β wysp trzustkowych”

“The role of protein prenylation in immune and pancreatic islet β -cells”

wykonanej w Instytucie Biotechnologii Molekularnej na Wydziale Biotechnologii i Nauk o Żywności Politechniki Łódzkiej

Promotorzy:

dr hab. Edyta Gendaszewska-Darmach, prof. uczelni

oraz

dr hab. inż. Katarzyna Błazewska, prof. uczelni

Uwagi ogólne na temat przedstawiony w dysertacji

Cukrzyca typu 2 należy do najpoważniejszych wyzwań zdrowia publicznego XXI wieku. Według danych Światowej Organizacji Zdrowia choroba ta dotyka setek milionów osób na całym świecie, a liczba zachorowań rośnie w tempie, które pozwala mówić o globalnej epidemii. Schorzenie to, w przeciwieństwie do cukrzycy typu 1, nie jest wynikiem jednego, jasno określonego defektu metabolicznego, lecz powstaje na skutek złożonej interakcji czynników środowiskowych, immunologicznych, hormonalnych i genetycznych. Rosnąca długość życia, siedzący tryb pracy, łatwy dostęp do wysokoenergetycznej żywności oraz postępująca urbanizacja prowadzą do narastania otyłości i zaburzeń metabolicznych, które bezpośrednio zwiększają ryzyko cukrzycy typu 2. Jednocześnie obserwuje się, że chorobie tej towarzyszy przewlekły stan zapalny, zaburzenie funkcji komórek układu odpornościowego oraz stopniowa degeneracja komórek β trzustki.



Współczesna diabetologia, immunologia i biotechnologia koncentrują się obecnie na poszukiwaniu mechanizmów molekularnych odpowiedzialnych za te zaburzenia, aby możliwe było opracowanie bardziej celowanych i skutecznych terapii. Jednym z takich mechanizmów, którego znaczenie w ostatnich latach wzrosło niezwykle dynamicznie, jest szlak kwasu mewalonowego oraz związana z nim prenylacja białek, czyli potranslacyjna modyfikacja warunkująca prawidłowe działanie licznych małych GTPaz. Grupa tych białek pełni kluczowe funkcje w regulacji transportu pęcherzykowego, kontroli cyklu komórkowego, sekrecji hormonów, aktywacji limfocytów, migracji monocytów, dojrzewania komórek dendrytycznych, a także w procesach zapalnych i metabolicznych. Zaburzenia w dostępności izoprenoidów – będących substratami w prenylacji – mogą zatem prowadzić do szerokiego spektrum dysfunkcji komórkowych, szczególnie istotnych w kontekście chorób przewlekłych o podłożu metaboliczno-zapalnym.

W ostatniej dekadzie zwrócono uwagę na możliwe powiązania pomiędzy długotrwałym stosowaniem statyn a zwiększonym ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 2. Statyny są lekami blokującymi kluczowy enzym szlaku mewalonowego – reduktazę HMG-CoA – a więc oprócz obniżenia syntezy cholesterolu wpływają również na dostępność FPP i GGPP, niezbędnych do prenylacji białek. Choć korzyści kardioprotekcyjne ze stosowania statyn są niepodważalne, obserwacje epidemiologiczne wykazały u części pacjentów zwiększoną częstość występowania zaburzeń glikemii. Problem ten jest przedmiotem intensywnych badań, jednak wciąż pozostaje nie w pełni zrozumiały. Jedną z hipotez jest to, że zaburzenia prenylacji małych GTPaz w komórkach β , makrofagach, monocytach i komórkach dendrytycznych mogą odgrywać kluczową rolę w patogenezie tego efektu. Tym samym zagadnienie podjęte w przedłożonej rozprawie doktorskiej wpisuje się w najbardziej aktualne kierunki badań z pogranicza biochemii komórki, immunologii i diabetologii. Zrozumienie, jak inhibicja szlaku mewalonowego wpływa na sekrecję insuliny, funkcję komórek odpornościowych oraz ekspresję enzymów prenylacyjnych w PBMCs pacjentów z cukrzycą, może mieć więc ogromne znaczenie zarówno poznawcze, jak i aplikacyjne.

Zagadnienia podjęte w dysertacji są więc ważne nie tylko z perspektywy nauk podstawowych (jak mogło by się z pozoru wydawać), lecz także, a może przede wszystkim technologii żywności i żywienia w kontekście projektowania i modyfikacji diety. Praca mgr inż.



Darii Kamińskiej podejmuje temat niezwykle złożony, interdyscyplinarny i wymagający, a jednocześnie kluczowy dla zrozumienia przyczyn mechanizmu procesu.

Ocena celu pracy i metodologii badań, służących rozwiązaniu

podjętych problemów i wyników

W przedstawionej dysertacji Autorka podjęła się uzupełnienia stanu wiedzy kontekście wpływu enzymów szlaku kwasu miewalonowego i prenylotransferaz w funkcjonowaniu komórek β trzustki i komórek tucznych (modele komórkowe), a także komórek jednojądrzastych krwi obwodowej (wyizolowanych od zdrowych osób i pacjentów z cukrzycą typu II oraz ocenę ich potencjalnego znaczenia w patogenezie cukrzycy. Celami szczegółowymi na modelu *in vitro* było określenie:

- a) cytotoksyczności wybranych (przedstawionych w Tabeli 5) komercyjnie dostępnych w syntezowanych na Politechnice Łódzkiej inhibitorów badanych enzymów;
- b) ich wpływu na sekrecję insuliny i aktywację komórek tucznych;
- c) poziomu inhibicji prenylacji wybranych białek z nadrodziny Ras

Z kolei w badaniach wykorzystujących komórki monojądrowe krwi obwodowej za cel postawiono sobie ocenę:

- a) ocenę ekspresji genów kodujących enzymy szlaku MVA oraz prenylotransferaz;
- b) analizę poziomu ekspresji enzymów MVA i prenylotransferaz w różnych subpopulacjach PBMCs na poziomie białka za pomocą cytometru;
- c) ocenę korelacji pomiędzy danymi klinicznymi, a ekspresją enzymów w poszczególnych subpopulacjach komórek monojądrowych krwi obwodowej.

Metodyka zastosowana w rozprawie doktorskiej mgr inż. Darii Kamińskiej jest wielopoziomowa i obejmuje zarówno zaawansowane badania *in vitro* na liniach komórkowych, jak i analizy *ex vivo* z udziałem ludzkich komórek jednojądrzastych krwi obwodowej (PBMCs) pozyskanych od pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz osób zdrowych. Autorka w sposób konsekwentny łączy podejście komórkowe, biochemiczne, molekularne i cytometryczne, co pozwala kompleksowo



ocenić rolę szlaku kwasu miewalonowego i prenylacji białek w komórkach β trzustki oraz w kluczowych populacjach komórek układu odpornościowego.

Centralnym elementem metodyki są doświadczenia na dwóch liniach komórkowych: mysiej linii komórek β trzustki MIN6 oraz linii komórek tucznych szczura RBL-2H3, które służą jako modele odpowiednio sekrecji insuliny oraz reakcji degranulacyjnych. Komórki poddawano działaniu panelu selektywnych inhibitorów enzymów szlaku miewalonowego, prenylotransferaz oraz kinazy ROCK, aby ocenić wpływ modulacji prenylacji małych GTPaz (m.in. Rab, Rap) na ich aktywność metaboliczną i odpowiedź funkcjonalną. Aktywność metaboliczną oceniano testem MTT, natomiast stymulowaną glukozą sekrecję insuliny (GSIS) w komórkach MIN6 oznaczano przy użyciu komercyjnego, konkurencyjnego testu ELISA, w starannie zdefiniowanych warunkach stężenia glukozy i czasu inkubacji. W przypadku komórek RBL-2H3 analizowano stopień degranulacji po zastosowaniu badanych związków, co pozwalało na powiązanie zmian w prenylacji z funkcją efektorową komórek tucznych. Doktorantka przep[rowadziła również rozdział frakcji białek cytozolowych i błonowych oraz ocenę translokacji wybranych małych GTPaz, co umożliwia pośrednią ocenę stopnia ich prenylacji. Autorka zastosowała klasyczne procedury izolacji białek, oznaczania ich stężenia metodą Bradforda, a następnie analizę białek z wykorzystaniem techniki *Western blot*, z użyciem zestawu dobrze dobranych przeciwciał pierwotnych i wtórnych. Dzięki temu możliwe było śledzenie zmian lokalizacji białek (cytozol vs frakcja błonowa) pod wpływem zastosowanych inhibitorów, co bezpośrednio wiąże się z funkcjonalnymi konsekwencjami zaburzeń prenylacji. Komponent *ex vivo* mgr inż. Daria Kamińska oparła na izolacji PBMCs z krwi obwodowej dorosłych pacjentów z T2DM oraz osób zdrowych, z wykorzystaniem wirowania w gradiencie gęstości. Następnie z tych komórek izolowano RNA, przeprowadzano odwrotną transkrypcję oraz ilościową reakcję PCR w czasie rzeczywistym (qPCR), po uprzednim starannym doborze i walidacji starterów. Pozwoliło to na oznaczenie poziomu mRNA genów kodujących enzymy zaangażowane pośrednio i bezpośrednio w prenylację białek (m.in. enzymy szlaku MVA, prenylotransferazy) oraz ocenę różnic w ekspresji pomiędzy grupą kontrolną a chorymi na cukrzycę typu 2.



Wyjątkowo dopracowanym elementem pracy jest kompleksowa optymalizacja i zastosowanie wielokolorowej cytometrii przepływowej do analizy ekspresji wybranych enzymów w określonych subpopulacjach PBMCs. Autorka przeprowadziła szereg badań pilotażowych, obejmujących miareczkowanie przeciwciał, określenie minimalnej liczby komórek niezbędnych do wiarygodnej analizy, testowanie kompatybilności fluorochromów oraz optymalizację protokołów barwienia z użyciem czterech, pięciu i sześciu barwników fluorescencyjnych. Na tej podstawie opracowano zoptymalizowaną, powtarzalną procedurę barwienia, pozwalającą na równoczesne oznaczenie markerów powierzchniowych definiujących główne subpopulacje limfocytów i monocytów oraz wybranych białek zaangażowanych w prenylację. Zastosowane metody statystyczne szczegółowo opisane w podrozdziale 5.4.18 obejmowały zarówno klasyczną analizę porównawczą (testy istotności różnic dla wyników doświadczeń komórkowych i ekspresji genów), jak i analizy korelacyjne pomiędzy poziomem ekspresji badanych enzymów a parametrami klinicznymi pacjentów (m.in. wskaźnikami kontroli glikemii i lipidogramu). Takie podejście umożliwiło nie tylko wykazanie różnic pomiędzy grupami badanymi, ale także powiązanie zmian na poziomie molekularnym z rzeczywistym stanem metabolicznym pacjentów. Połączenie badań *in vitro* na liniach komórkowych z analizami *ex vivo* PBMCs oraz złożoną analizą statystyczną nadaje pracy wyraźny, nowoczesny charakter badań translacyjnych i w pełni uzasadnia formułowane przez Autorkę wnioski.

Techniczna i edytorska ocena rozprawy

Przedłożona do oceny rozprawa doktorska mgr inż. Darii Kamińskiej została opracowana w sposób przejrzysty, spójny i zgodny z wymogami edytorskimi obowiązującymi w przewodach doktorskich na Politechnice Łódzkiej. Praca ma klasyczny układ monografii naukowej i obejmuje wszystkie elementy wymagane w tego typu opracowaniach. Dysertacja składa się z części wstępnych (streszczenie, abstract, podziękowania, wykaz skrótów), obszernej części teoretycznej, szczegółowo opisanej metodologii badań, rozbudowanej części wynikowej, pogłębionej dyskusji oraz podsumowania i bibliografii. Właściwa treść rozprawy została podzielona na następujące zasadnicze rozdziały:



1. Wstęp teoretyczny, w którym Autorka prezentuje aktualny stan wiedzy dotyczący patogenezы cukrzycy typu 2, funkcjonowania szlaku kwasu mewalonowego oraz biologii prenylacji białek, a także charakterystykę komórek układu odpornościowego i ich roli w zaburzeniach metabolicznych. Rozdział ten stanowi szeroki i nowoczesny przegląd literatury, obejmujący zarówno zagadnienia biochemiczne, jak i immunologiczne, i prowadzi do jasnego zdefiniowania obszaru badawczego;
2. Cele pracy, sformułowane w sposób rzeczowy i precyzyjny, odzwierciedlające interdyscyplinarny charakter dysertacji. Autorka wyznaczyła cele dotyczące zarówno modeli komórkowych komórek β i komórek tucznych, jak i badań z wykorzystaniem świeżo izolowanych PBMCs od osób zdrowych i pacjentów z cukrzycą typu 2;
3. Materiały i metody, obejmujące szczegółową charakterystykę zastosowanych inhibitorów, linii komórkowych, udziału uczestników badań, zestawu odczynników oraz aparatury badawczej. Rozdział zawiera pełną dokumentację zastosowanych procedur: hodowli komórkowych, testów cytotoksyczności, oznaczeń sekrecji insuliny, degranulacji, Western blottingu, izolacji PBMCs, reakcji RT-qPCR oraz analiz cytometrii przepływowej. Opis metod jest kompletny i umożliwia powtórzenie eksperymentów;
4. Wyniki, stanowiące jeden z najbardziej rozbudowanych i merytorycznie wartościowych elementów pracy. Zostały przedstawione w formie logicznie uporządkowanej: od ocen cytotoksyczności badanych inhibitorów, poprzez analizy funkcjonalne linii MIN6 i RBL-2H3, aż po kompleksowe badania ekspresji genów i białek enzymów prenylacji w PBMCs osób zdrowych i pacjentów z T2DM. Rozdział zawiera liczne tabele, wykresy i ryciny, które przejrzysto dokumentują uzyskane wyniki;
5. Dyskusja, w której Autorka dokonuje wyczerpującej interpretacji danych eksperymentalnych w kontekście aktualnego stanu wiedzy. Dyskusja jest krytyczna, dobrze uargumentowana i obejmuje zarówno aspekty biochemiczne, jak i immunologiczne oraz potencjalne implikacje kliniczne;
6. Podsumowanie, zawierające syntetyczne ujęcie najważniejszych wniosków z badań własnych oraz wskazujące kierunki dalszych analiz w obszarze biologii prenylacji oraz patofizjologii komórek β i PBMCs w cukrzycy typu 2.



Strukturę dysertacji uzupełniają: wykaz skrótów, rozbudowana bibliografia obejmująca najnowsze pozycje literaturowe oraz podsumowanie działalności naukowej doktorantki.

Moje drobne uwagi do dysertacji mają charakter typowo edytorski (jaka dysertacja jest od nich wolna?) lub polemiczny, co do których Doktorantka może mieć całkowicie odrębne zdanie. W moim przekonaniu:

- a) Na stronie 20 simwastatyna została narysowana błędnie (brak „estrowego” tlenu);
- b) Na stronie 20 prawastatyna została narysowana błędnie (brak „estrowego” tlenu);
- c) Pitawastatyna na stronie 20 przedstawia inny distereoizomer;
- d) Zaznaczono na schemacie inne diastereoizomery „farmakoforu” i np. prawastatyny;
- e) Atorwastatyna na stronie 20 jest błędnie przedstawiona (położenie grupy izopropylowej);
- f) Błędnie narysowano strukturę lowastatyny na str. 77
- g) Nie zgodził bym się z informacją, że grupa karboksylowa prawastatyny i rosuwastatyny nie jest odpowiedzialna za jej polarność, **Rys. 3**;
- h) Czy grupa metylsulfonylowa w rosuwastatynie jest rzeczywiście bardzo polarna?
- i) Bardzo wiele przedstawionych rysunków, np. 8 jest bezpośrednią kopią. Być może warto rozważyć ich przedstawienie jako zmodyfikowanych grafik własnych;
- j) Za zbędne uważam podawanie anglojęzycznych nazw, dla substancji tłumaczących się identycznie np. *cis*-palmitooleinowy (cPOA, ang. *cis*-palmitooleic acid)
- k) W przypadku składu kwasów tłuszczowych owoców rokitnika (**Str. 35**) doprecyzował bym że chodzi o olej z miąższu (pulp oil) a nie owoców z nasionami, gdzie udział kwasu palmitooleinowego jest zawsze dużo niższy;
- l) IDF to „International Diabetes Federation”
- m) GGTaza III (GGTIII) u ludzi nie została potwierdzona jako enzym o funkcji prenylacyjnej analogicznej do GGTI/GGTII więc przedstawienie GGTIII jako „*pewny, funkcjonalny enzym ssaczy*” może być nadinterpretacją;
- n) Autorka napisała, że RhoB występuje w 30% jako farnezylowane i w 70% jako geranylogeranylowane. W nowszej literaturze wskazuje się, że proporcje są zależne od typu tkanki i dostępności FPP/GGPP, a nie stałe;



- o) Nie zgodził bym się ze sformułowaniem „Jako powszechne lipidy, FPP i GGPP, a także ich alkoholowe pochodne farnesol (FOH), geranylgeraniol (GGOH) i inne, występują naturalnie w czerwonym mięsie oraz wielu owocach, warzywach i ziołach [45]”. Szczególnie GGPP występuje w ilościach śladowych, niemalże niewykrywalnych klasycznymi technikami LC-MS, a jego stężenie jest zazwyczaj kilka rzędów niższe niż form nieestryfikowanych;
- p) Brakuje informacji dotyczących czystości związków (6-Me-F-MinPC oraz 6-CHO-C6H4-F-MinPC) zsyntezowanych w zespole dr hab. inż. Katarzyny Błażewskiej, prof. uczelni z Wydziału Chemicznego Politechniki Łódzkiej i jaką techniką były one wyznaczane;
- q) Czy zaprezentowany na **Rys. 90** porównanie obliczonych lipofilowości statyn nie powinno zostać uzupełnione o formy aktywne np. dane dla kwasu lowastatynowego.
- r) W pacy widoczne są drobne uchybienia edytorskie np. mieszanie konwencji β i „beta”, W opisach typów komórek (CD14, CD16) raz stosowane są nad- i podindeksy, innym razem zwykły tekst („CD14 CD16+”)
- s) Poprawne przedstawienie Na **Rys. 93** difosforanu i bisfosfonianu wymaga przedstawienia zjonizowanej grupy -OH;
- t) Na **Rys. 92** przedstawiono kwas mewalonowy a nie mewalonian;
- u) Na tym samym rysunku doprecyzował bym rolę ubichinonu w przemianach wapnia ale mitochondriów;
- v) Zastanawia fakt zastosowania różnych rozpuszczalników, np. DMSO i wody dla związków po podobnej rozpuszczalności w wodzie, np. chlorowodorki amin rozpuszczano w DMSO, podczas gdy powinny być dobrze rozpuszczone w wodzie;
- w) Czy kwas ryzedronowy i zoledronowy rzeczywiście rozpuszcza się w buforze PBS? Jego rozpuszczalność w wodzie jest niemal zerowa, a nawet zastosowanie DMSO umożliwia jego rozpuszczenie zaledwie w ilości 2.83 mg/ml i wymaga sonifikacji. Czy mogło mieć to wpływ na wyniki? Czy pH buforu wynoszące 7.2 umożliwi jego rozpuszczenie?

Wnioski końcowe



Wymienione powyżej drobne uwagi krytyczne i edytorskie niedociągnięcia mają charakter marginalny i nie wpływają na wysoką jakość przedstawionej do recenzji pracy. Bardzo dobrze zaplanowany cel pracy został **zrealizowany**, a przedstawione wyniki nie budzą wątpliwości.

Podsumowując stwierdzam, że praca doktorska Pani mgr inż. Darii Kamińskiej posiada **niebagatelną wartość merytoryczną** zawiera bogaty materiał badawczy i metodologiczny w obszarze badań nad rozpoznaniem wpływu zarówno szeroko stosowanych jak i komercyjnie niedostępnych, otrzymanych przez współpracowników z PŁ, inhibitorów enzymów szlaku kwasu mewalonowego, prenylotransferaz i kinazy ROCK mogą ingerować w procesy związane z patogenezą cukrzycy typu 2.

W mojej opinii dysertacja **spełnia** wszelkie kryteria **ustawowe i zwyczajowe** stawiane rozprawom doktorskim i z pełnym przekonaniem składam do Przewodniczącej Rady Naukowej Dyscypliny, technologia żywności i żywienia Pani prof. dr hab. inż. Doroty Żyżelewicz wniosek o **dopuszczenie rozprawy** do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dodatkowo, za bardzo wysoki poziom prezentowanych badań i niezwykle kluczowe dla dyscypliny technologia żywności i żywienia wnioski dotyczące wpływu inhibitorów enzymów szlaku kwasu mewalonowego, prenylotransferaz i kinazy ROCK na ingerencje w procesy związane z patogenezą cukrzycy typu 2 oraz udowodnienie, że prenylacja może stanowić jeden z mechanizmów leżących u podstaw tej patologii choroby wnoszę o **wyróżnienie dysertacji**.



Wniosek o wyróżnienie rozprawy Doktorskiej Pani mgr inż. Darii Kamińskiej pt.:

“Rola prenylacji białek w komórkach układu odpornościowego i komórkach β

wysp trzustkowych”

Zwracam się do członków Rady Dyscypliny Technologia Żywności i Żywnienia Wydziału Biotechnologii i Nauk o Żywności Politechniki Łódzkiej o wyróżnienie rozprawy doktorskiej Pani mgr inż. Darii Kamińskiej.

Przedłożona do oceny rozprawa doktorska mgr inż. Darii Kamińskiej wyróżnia się wysokim poziomem merytorycznym, metodologicznym i edytorskim, znacząco przekraczającym standardowe wymagania stawiane pracom doktorskim. Autorka podjęła zagadnienie o dużej złożoności i istotności biologiczno-medycznej, dotyczące roli prenylacji białek w funkcjonowaniu komórek β trzustki oraz komórek układu odpornościowego, integrując wiedzę z zakresu biochemii, immunologii, biologii molekularnej i diabetologii. Praca wyróżnia się nowatorskim podejściem badawczym polegającym na jednoczesnym zastosowaniu modeli komórkowych *in vitro* oraz materiału biologicznego pobranego od pacjentów z cukrzycą typu 2, co nadaje jej znaczący wymiar translacyjny i kliniczny.

Metodologia zastosowana w dysertacji obejmuje kombinację zaawansowanych technik, takich jak analiza prenylacji białek metodą Western Blot z rozdzieleniem frakcji błonowej i cytosolowej, wielokolorowa cytometria przepływowa subpopulacji PBMCs oraz liczne testy funkcjonalne, w tym GSIS i degranulację komórek tucznych. Autorka wykazała się doskonałą znajomością narzędzi eksperymentalnych, umiejętnością ich optymalizacji oraz pełną świadomością ograniczeń stosowanych metod. Wyniki badań są obszerne, spójne, a ich interpretacja – dojrzała, krytyczna i oparta na aktualnym stanie wiedzy światowej.

Wyjątkową wartość mają także prezentacja graficzna wyników, klarowna struktura tekstu. Rozprawa stanowi spójny, wartościowy wkład w rozwój badań nad rolą prenylacji w patofizjologii cukrzycy typu 2, z potencjałem publikacyjnym w czasopismach o wysokim współczynniku wpływu. Dysertacja mgr inż. Darii Kamińskiej ma wyraźne znaczenie dla



Technologii Żywności i Żywienia człowieka, ponieważ dostarcza nowych, molekularnie uzasadnionych danych dotyczących regulacji metabolizmu glukozy, funkcji komórek β i komórek odpornościowych oraz zaburzeń wynikających z dietozależnej patogenezы cukrzycy typu 2. Bardzo wartościowe jest też poprzez badanie inhibitorów enzymów szlaku kwasu mewalonowego, prenylotransferaz i kinazy ROCK na ingerencje w procesy związane z patogenezą cukrzycy typu 2 oraz udowodnienie, że prenylacja może stanowić jeden z mechanizmów leżących u podstaw tej patogenezы tej choroby. Jednocześnie praca wnosi istotny wkład w rozwój nutrigenomiki, biologii żywności funkcjonalnej oraz rozumienia interakcji między dietą a układem odpornościowym.

Podsumowując, z uwagi na nowatorski charakter, imponującą jakość wykonania badań oraz wyraźne przekroczenie typowych standardów doktoratu, uważam, że rozprawa w pełni zasługuje na **wyróżnienie**.