

**RECENZJA**  
**rozprawy doktorskiej mgr Justyny Kocik-Król**

**pt. „Characterization of bioactivity of PD-1/PD-L1 interaction inhibitors using classical and new *in vitro* models”**

wykonanej na Wydziale Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego pod kierunkiem dwóch promotorów:  
dr hab. Łukasza Skalniaka z Wydziału Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego oraz  
prof. dr hab. Macieja Siedlara z Zakładu Immunologii Klinicznej Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu  
Jagiellońskiego.

Ze względu na zwiększającą się liczbę zachorowań na nowotwory (w 2022 roku rozpoznano 19,3 mln nowych przypadków) istnieje ciągła potrzeba poszukiwania i rozwijania nowych terapii przeciwnowotworowych. Obecnie, duże nadzieje w walce z chorobami nowotworowymi wiąże się z immunoterapią. Idea wykorzystania układu immunologicznego do zwalczania komórek nowotworowych została zapoczątkowana przez Rudolfa Virchowa już 150 lat temu. Natomiast w 2018 roku Tasuku Honjo wspólnie z Jamesem P. Allisonem otrzymali nagrodę Nobla w dziedzinie fizjologii lub medycyny, za odkrycie terapii przeciwnowotworowej, opartej na negatywnej inhibicji układu immunologicznego a w szczególności na blokowaniu tworzenia kompleksu pomiędzy białkami PD-1 i PD-L1, które należą do tzw. punktów kontrolnych układu immunologicznego. Białko PD-1 jest receptorem (znajdującym się na powierzchni limfocytów T), który tworzy kompleks ze swoim ligandem, białkiem PD-L1 (znajdującym się na powierzchni komórek prezentujących antygen i komórek nowotworowych). Utworzenie kompleksu PD-1/PD-L1 skutkuje zahamowaniem proliferacji limfocytów T oraz produkcji cytokin, przez co układ immunologiczny nie zwalcza i nie eliminuje komórek nowotworowych. Udowodniono, że zablokowanie powstawania kompleksu PD-1/PD-L1 prowadzi do aktywacji odpowiedzi immunologicznej, dlatego też prowadzone są liczne badania, mające na celu znalezienie inhibitorów wiązania się wyżej wspomnianych białek. Należy podkreślić również, że rozwój terapii przeciwnowotworowych jest dodatkowo ograniczony ze względu na brak odpowiednich testów umożliwiających badanie mechanizmów zwalczania komórek nowotworowych przez układ

immunologiczny w obecności inhibitorów oddziaływania PD-1/PD-L1. W nurt tych badań wpisuje się praca doktorska mgr Justyny Kocik-Król, która postanowiła przebadać nową grupę inhibitorów ale przede wszystkim opracować testy komórkowe które oddawałyby jak najwierniej realne środowisko nowotworu.

Rozprawa doktorska mgr Justyny Kocik-Król została wykonana pod opieką dr hab. Łukasza Skalniaka oraz prof. dr hab. Macieja Siedlara. Obaj promotorzy zapewнили Doktorantce wsparcie merytoryczne odpowiednio w zakresie badań nad inhibitorami tworzenia kompleksu PD-1/PD-L1, testów komórkowych oraz badań immunologicznych. Praca doktorska była realizowana w ramach Środowiskowych Studiów Doktoranckich "Interdyscyplinarność dla medycyny innowacyjnej" InterDokMed. Badania finansowane były z projektu Narodowego Centrum Nauki (NCN) SONATA oraz z Fundacji na Rzecz Nauki Polskiej - TEAM. Praca doktorska posiada układ typowy dla prac eksperymentalnych z zakresu nauk ścisłych i przyrodniczych. Całość rozprawy obejmuje 150 stron maszynopisu i podzielona jest na 7 głównych rozdziałów (tj. wstęp literaturowy, cel pracy, materiały i metody, wyniki badań, dyskusje, podsumowanie oraz literatura). Rozdziały te poprzedza wykaz skrótów i oznaczeń stosowanych w pracy, natomiast na końcu pracy znajduje się informacja o dorobku naukowych Doktorantki. W pracy umieszczono kilkanaście tabel, kolorowych rysunków oraz schematów, które znacznie ułatwiły zrozumienie przedstawionych wyników. Spis piśmiennictwa obejmuje aż 250 pozycji (16 stron) a około 50% z nich to odniesienia do publikacji z ostatnich sześciu lat, co świadczy o tym, że podjęty przez Doktorantkę temat pracy doktorskiej jest nowatorski oraz cieszy się bardzo dużym zainteresowaniem. Napisana jest w języku angielskim, w sposób poprawny i przystępny.

Szczególną uwagę zwracają podziękowania, skierowane do promotorów, współpracowników i rodziny. Ich treść wskazuje, że Doktorantka jest świadoma, iż jej praca powstała dzięki współpracy, pomocy i wsparciu innych osób. Doktorantka spędziła w zespole ok dziewięć lat co zapewne mocno wpłynęło na ukształtowanie jej „naukowego charakteru”.

W rozdziale pierwszym zatytułowanym „Wstęp” Kandydatka wprowadziła czytelnika w tematykę przeciwnowotworowych terapii immunologicznych i choć istnieje bardzo dużo opracowań na ten temat to rozdział ten przeczytałam z dużym zainteresowaniem. Głównie ze względu na to, iż mgr Kocik-Król postarała się przedstawić najnowsze informacje na temat terapii związanych z blokowaniem punktów kontrolnych układu immunologicznego. Świadczy o tym zastosowanie w przeglądzie literaturowym odniesień głównie do publikacji z ostatnich sześciu lat. W rozdziale tym mgr Kocik-Król opisała w jaki sposób dochodzi do odpowiedzi immunologicznej organizmu wobec nowotworów oraz w jaki sposób komórki nowotworowe unikają niszczyielskiego działania układu immunologicznego. Bardzo podoba mi się szczegółowy opis zachodzących w komórkach układu immunologicznego procesów związanych z przekazywaniem

sygnałów komórkowych. Kandydatka w rozdziale tym przedstawiła także podział obecnie istniejących immunoterapii ze szczególnym uwzględnieniem terapii celujących w immunologiczne punkty kontrolne. Z uwagi na temat pracy szczegółowo opisała jeden z nich czyli immunologiczny punkt kontrolny PD-1/PD-L1 oraz białkowe, peptydowe i niskocząsteczkowe inhibitory punktów kontrolnych z uwzględnieniem ich mechanizmu działania. Mgr Kocik-Król w sposób syntetyczny opisała dotychczas stosowane testy komórkowe służące do oceny skuteczności działania inhibitorów oddziaływania PD-1/PD-L1. Doskonały przegląd literaturowy zagwarantowało Doktorantce w prawidłowym zlokalizowaniu potrzeb w zakresie badań nad immunologicznymi punktami kontrolnymi.

Motywacją dla Doktorantki do realizacji pracy doktorskiej był fakt że z uwagi na negatywne aspekty terapii z wykorzystaniem przeciwciał monoklonalnych, istnieje ciągła potrzeba poszukiwania nowych inhibitorów tworzenia kompleksu PD-1/PD-L1. Stąd, **pierwszym celem badań pracy doktorskiej była charakterystyka bioaktywności niskocząsteczkowych związków bifenylowych lub terfenylowych oraz makrocyclicznych peptydowych inhibitorów PD-L1 a także stworzenie nowego modelu *in vitro* interakcji nowotworu z układem odpornościowym.** Dodatkową motywacją do realizacji drugiego celu badawczego pracy doktorskiej jest fakt, że rozwój terapii przeciwnowotworowych jest ograniczony ze względu na brak odpowiednich narzędzi oraz modeli umożliwiających badanie mechanizmów zwalczania komórek nowotworowych przez układ immunologiczny w obecności inhibitorów oddziaływania PD-1/PD-L1. Dlatego też drugim celem pracy doktorskiej Doktorantki było **opracowanie nowatorskiego modelu komórkowego do weryfikacji zdolności inhibitorów do blokowania oddziaływania ludzkiego białka PD-1 (hPD-1) oraz mysiego liganda PD-L1 (mPD-L1). Model ten miałby imitować układ istniejący w modelach *in vivo* stosowanych podczas testowania nowych związków będących inhibitorami punktów kontrolnych.** Potrzeba opracowania takiego testu podyktowana jest faktem, że ludzkie białko PD-L1 wykazuje stosunkowo niską identyczność sekwencji wynoszącą 69,4% i podobieństwa wynoszące 87,6% z białkiem mysim. Dlatego ważne jest zweryfikowanie hipotezy, że różnice w sekwencji i strukturze ludzkiego i mysiego białka PD-L1 wpływają na wyniki dla testowanych potencjalnych leków. W mojej ocenie zarówno pierwszy jak i drugi cel pracy doktorskiej został postawiony prawidłowo, gdyż istnieje realna potrzeba stosowania uproszczonych modeli, ale jak najlepiej oddających realne mikrośrodowisko nowotworu i układu immunologicznego człowieka.

Następny rozdział pracy doktorskiej, zatytułowany „Materiały i metody”, został przez Doktorantkę podzielony na dziesięć części, w których opisała wszystkie zastosowane przez siebie materiały i metody badawcze. Na początku rozdziału opisała wszystkich testowanych przez siebie inhibitorów, podała także pochodzenie eukariotycznych linii komórkowych (niemodyfikowanych oraz modyfikowanych) oraz komórek pierwotnych. Następnie mgr Kocik-Król opisała procedury i

metody stosowane podczas testowania inhibitorów PD-L1 oraz służące opracowaniu nowego testu hPD-1/mPD-L1. Należały do nich, w dużym uproszczeniu: (i) izolacja i hodowla komórek PBMC, (ii) testy blokady immunologicznego punktu kontrolnego ludzkiego i mysiego PD-1/PD-L1, (iii) testy cytotoksyczności, (iv) cytometria przepływowa, (v) testy aktywacji komórek T (TCA), (vi) testy Western blot, (vii) klonowanie molekularne. Wszystkie czynności zostały dokładnie opisane i na pewno będą służyły młodszym koleżankom i kolegom jako źródło „gotowych procedur” w ich badaniach.

W kolejnym rozdziale zatytułowanym „Wyniki badań” Doktorantka przedstawiła wyniki badań dla inhibitorów, celujących w białko PD-L1. Do badań wybrała związki, które uzyskały pozytywne wyniki w testach funkcjonalnych (najczęściej HTRF). Związki te zostały wcześniej zsyntezowane przez współpracowników z Zespołu Chemii Bioorganicznej i Medycznej lub przez zespół prof. Łukasza Berlickiego z Wydziału Chemicznego Politechniki Wrocławskiej. W recenzowanej pracy doktorskiej mgr Kocik-Król zastosowała komórkowe metody *in vitro* takie jak: komercyjnie dostępny test blokady punktu kontrolnego układu odpornościowego PD-1/PD-L1, oraz kolorymetryczny test cytotoksyczności. W badaniu inhibitorów opracowała test w którym chemiczne komórki nowotworowe z nadekspresją ludzkiego białka hPD-L1 oraz aktywatorem pierwszego sygnału (CHO-K1/TCRAktiv/hPD-L1) były hodowane wraz z komórkami jednojądrzastymi krwi obwodowej (PBMC), zawierającymi populację limfocytów T, wyizolowanymi od dawców krwi. Jako kontrola stosowane były komórki bez aktywatora i/lub bez białka hPD-L1. Opracowany przez Doktorantkę test komórkowy naśladuje mikrośrodowisko nowotworu będącego w bezpośrednim kontakcie z komórkami układu immunologicznego. W opracowanym przez Doktorantkę modelu, chemiczne komórki nowotworowe prezentują na swojej powierzchni TCRAktywator (fragment przeciwciała anty-CD3), który pełni rolę komórek prezentujących antygen oraz ludzkie białko PD-L1 (hPD-L1). W ten sposób białko TCRAktywatora kontaktuje się z pierwotnymi komórkami odpornościowymi w obecności inhibitorów tworzenia kompleksu hPD-1/hPD-L1. Stworzony przed Doktorantką test komórkowy posłużył jej do badania inhibitorów ale także do monitorowania poziomu markerów aktywacji na powierzchni limfocytów T oraz umożliwił badanie uwalniania cytokin związanych z aktywacją układu immunologicznego.

W kolejnych podrozdziałach Doktorantka opisała uzyskane przez siebie wyniki badań najpierw dla makrocyclicznych peptydów a potem dla niskocząsteczkowych inhibitorów bifenylowych i terfenylowych. Jako kontrolę zastosowała przeciwciała monoklonalne anty-PD-1 i anty-PD-L1 zatwierdzone do stosowania w terapiach przeciwnowotworowych. Wyniki badań dla inhibitorów peptydowych o nazwie Peptyd-101 (cykliczny peptyd zawierający białkowe reszty aminokwasowe) oraz Peptyd-AC65 (cykliczny peptydomimetyk) wskazały, że ten drugi posiada siłę blokowania PD-L1 ( $EC_{50}=0,58$  nM) porównywalną z siłą blokowania przez terapeutyczne przeciwciało anty-PD-L1 (atezolizumab o  $EC_{50}=0,14$  nM). Jednocześnie peptydy te nie są cytotoksyczne wobec komórek odpornościowych i stymulują uwalnianie cytokin. Ilość i rodzaj

uwolnionych cytokin różni się pomiędzy badanymi peptydami. Dla Peptydu-AC65 wyniki nie miały istotności statystycznej. Skąd więc, oprócz różnic pomiędzy dawcami, może wynikać brak określonych tendencji w zakresie uwalnianych cytokin? Oprócz peptydowych inhibitorów, Doktorantka przebadła serię bifenylowych (10 związków) i terfenylowych (6 związków) małowcząsteczkowych inhibitorów PD-L1. W rozprawie doktorskiej opisana została szczegółowo ich budowa chemiczna oraz modyfikacje, mające na celu poprawę ich aktywności. Wyniki przeprowadzonych przez Kandydatkę badań wskazują, że związki o najwyższym potencjale inhibicyjnym z serii bifenylovej to **2g**, **2k** oraz **3d**. Niestety związek **2g** charakteryzował się wysoką cytotoksycznością a spośród badanych jedynie związek **2k** prowadził do znaczącego wzrostu ekspresji receptora PD-1 na powierzchni zarówno limfocytów T CD4+, jak i CD8+. Obserwacja ta potwierdziła zdolność związku **2k** do przywracania funkcji pierwotnych limfocytów T. Wśród związków z serii terfenylovej wszystkie badane związki, oprócz **8g**, wykazywały zdolność do przywracania funkcji limfocytów ( $EC_{50}$  było w zakresie około 1-3  $\mu$ M). Niestety związki te były cytotoksyczne w stężeniu powyżej 1  $\mu$ M stężenia wobec komórek Jurkat T/hPD-1 po 48 godzinach hodowli. Na podstawie obliczonego parametru selektywności (SI) jedynie związki o najwyższej wartości tj. **8j** i **8h** zostały przebadane pod względem skuteczności aktywacji odpowiedzi przeciwnowotworowej z wykorzystaniem ludzkich komórek PBMC. W obu przypadkach Doktorantka zanotowała znaczący wzrost liczby komórek PD-1 dodatnich wśród limfocytów T CD4+ i CD8+. Niestety dla związku **8h** zaobserwowała spadek ekspresji markerów CD69 i CD25 zarówno na komórkach CD4+, jak i CD8+, po 8 godzinach inkubacji. Związek **8h** powodował również silne uwalnianie cytokin związanych z układem odpornościowym, nawet większe aniżeli terapeutycznie stosowane przeciwiało atezolizumab. Czy tak silna aktywacja uwalnianych cytokin związanych z odpornością może być pozytywna dla organizmu ludzkiego?

Trzeci podrozdział dotyczył badań nad opracowaniem testu komórkowego opierającego się na mysim białku PD-L1 (mPD-L1), który uzasadniałoby wykorzystanie mysiego modelu *in vivo*. Doktorantka z wykorzystaniem technik inżynierii genetycznej oraz biologii molekularnej zmodyfikowała mysie komórki nowotworowe B16-F10 czerniaka w taki sposób, że wprowadziła do nich gen TCRAktywatora. W ten sposób uzyskała linię komórkową posiadającą białko mPD-L1 i TCRAktywatora. Doktorantka opracowała nowy test immunologicznego punktu kontrolnego hPD-1/mPD-L1 poprzez współhodowlę mysiej linii komórek nowotworowych wyrażających mPD-L1 i nadekspymujących TCRAktywator z komórkami Jurkat T EC wyrażającymi hPD-1 i lucyferazę pod kontrolą promotora NFAT-RE. Test ten, podobnie jak komercyjnie dostępny test hPD-1/hPD-L1 umożliwia aktywację komórek T Jurkat poprzez receptor TCR i jednoczesne monitorowanie reaktywacji immunologicznej. Tak opracowany test mgr Kocik-Król wykorzystana do badania aktywności inhibicyjnej punktu kontrolnego hPD-1/mPD-L1 mierząc poziom luminescencji. Test ten posłużył jej do zbadania wyselekcjonowanych wcześniej związków. Uzyskane wyniki wskazały, że ani badane peptydy makrocykliczne, ani małowcząsteczkowe inhibitory PD-L1 nie zapewniają funkcjonalnej blokady immunologicznego punktu kontrolnego hPD-1/mPD-L1 w stężeniach aktywnych wobec interakcji hPD-1/hPD-L1 w warunkach *in*

*vitro*. Co ciekawe, zatwierdzone klinicznie przeciwciała anty-PD-L1 atezolizumab i avelumab, ale nie durvalumab, wykazywały w opracowanym modelu potencjał do hamowania oddziaływania hPD-1/mPD-L1. W mojej opinii doświadczenie zdobyte przez Doktorantkę podczas realizacji tej części projektu a także uzyskane wyniki przyczyniły się do postawienia nowych hipotez badawczych i pokazały, że różnice międzygatunkowe w testowaniu leków immunologicznych są istotne i należy je brać pod uwagę podczas wyboru odpowiedniego modelu *in vivo* podczas przedklinicznej oceny właściwości przeciwnowotworowych związków celujących w PD-L1.

Lektura kolejnego rozdziału pt. „Dyskusje” wskazała na bardzo dużą dojrzałość naukową mgr Justyny Kocik-Król. W kolejnych podrozdziałach przedstawiła wyniki swoich badań w odniesieniu do danych literaturowych. Szczególnie podoba mi się analiza zależności struktura-aktywność dla związków małocząsteczkowych, która umożliwiła Doktorantce określić wpływ wprowadzonych modyfikacji chemicznych na aktywność inhibicyjną i cytotoksyczność związków. Wyniki te mogą stanowić cenne wskazówki do dalszych badań realizowanych w zespole dr hab. Łukasza Skalniaka. Bardzo istotne, z punktu widzenia testowania nowych inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych, są wyniki uzyskane przez Doktorantkę dla opracowanego przez nią testu hPD-1/mPD-L1. Wyniki te dowodzą istnienia różnic w podatności na leki ludzkiego i mysiego PD-L1 z badanymi cząsteczkami i przeciwciałami monoklonalnymi.

Po lekturze pracy doktorskiej nasunęły mi się następujące pytania:

- 1) Czy podane w pracy wartości  $IC_{50}$  podane są jako wartość relatywna czy absolutna?
- 2) Jaka jest wartość równowagowej stałej dysocjacji dla układu hPD-1/mPD-L1 i jak się ona ma dla układu hPD-1/mPD-L1?
- 3) Czy i jaki sens miało stosowanie kontroli 3A2 (str. 102) jeśli linia ta nie miała nadekspresji TCRAktywatora? Kontrolą przecież była linia natywna.
- 4) Czy związki badane przez Doktorantkę mogą posiadać aktywność alergizującą? Wiadomo bowiem, że peptydy posiadające niebiałkowe aminokwasy mogą posiadać takie właściwości. Czy takie testy były robione?
- 5) Jakie inne, oprócz składu i budowy białek immunologicznych punktów kontrolnych, istnieją różnice w działaniu układu immunologicznego myszy i człowieka? Czy różnice te mogą mieć wpływ na wyniki testowanych *in vivo* inhibitorów?
- 6) Czy dla najbardziej obiecujących związków planowane są badania *in vivo*?
- 7) W jaki sposób można by zmodyfikować strukturę związku małocząsteczkowego w celu uzyskania jeszcze bardziej aktywnego związku. Jakie metody i techniki mogłyby być pomocne podczas projektowania nowych inhibitorów?

Pracę doktorską kończy rozdział zatytułowany „Plany i perspektywy” w którym Doktorantka opisała obecnie realizowane przez nią badania naukowe w ramach projektu NCN – PRELUDIUM. W swoim projekcie zaplanowała stworzenie i zoptymalizowanie trójwymiarowych hodowli wybranych ludzkich a nie chemicznych linii nowotworowych w postaci sferoidów. Okazuje się że mechanizmy działania immunostymulującego inhibitorów PD-1/PD-L1 mogą być niewiarygodne ze względu na różnice w szlakach sygnałowych człowiek/chomik. W badaniach będzie korzystała z doświadczeń uzyskanych w ramach swojej pracy doktorskiej tj. model z komórkami nowotworowymi chomika chińskiego hodowanymi razem z ludzkimi PBMC. W ramach projektu PRELUDIUM wyprowadzane będą linie komórek raka ludzkiego (raka piersi MDA-MB-231 i raka jelita grubego RKO) wykazujące ekspresję PD-L1 i TCRActywatora, również w ko-hodowli 3D z PBMC. W planach Doktorantki jest stworzenie trzeciego modelu umożliwiającego mechanistyczne badania aktywności immunostymulującej inhibitorów w kontekście badań proliferacji komórek odpornościowych oraz eliminacji nowotworów przez aktywowane komórki odpornościowe poprzez badanie apoptozy i test zabijania komórek T. W mojej ocenie to bardzo ambitne ale i bardzo potrzebne badania z których mam nadzieję również skorzystać w przyszłości.

Do najważniejszych osiągnięć pracy, stanowiących jednocześnie element nowości naukowej, zaliczam **pełną charakterystykę nowych inhibitorów oddziaływania PD-1/PD-L1** oraz sprawdzenie ich działania w modelu opartym na ko-hodowli komórek nowotworowych i PBMCs służący do monitorowania efektów immunostymulacyjnych. Na podkreślenie zasługuje fakt **opracowania przez Doktorantkę testu *in vitro* do weryfikacji potencjału inhibitorów do blokowania punktu kontrolnego hPD-1/mPD-L1**. Reasumując, uważam, że cele pracy doktorskiej zostały w pełni zrealizowane. Wartość merytoryczną rozprawy mgr Justyny Kocik-Król potwierdza fakt, że jest to materiał już opublikowany, a więc przepuszczony przez gęste sito wnikliwych recenzji specjalistów w dziedzinie.

Na zakończenie recenzji warto podkreślić, że p. Justyna Kocik-Król jest współautorem jedenastu publikacji naukowych w czasopismach z listy JCR. Cztery z tych publikacji to materiał umieszczony w pracy doktorskiej i zostały opublikowane w następujących czasopismach tj. *J. Med. Chem. (2x)*, *Adv. Ter.*, *iScience*. Jeden manuskrypt (*Mol. Cancer.*) jest obecnie w trakcie recenzji. W dwóch z wymienionych powyżej jest pierwszym autorem, co dowodzi na jej duży wkład merytoryczny w powstałe prace. Brała także udział w prezentowaniu wyników naukowych w formie doniesień podczas trzech konferencji. Warto podkreślić, że Doktorantka jest obecnie kierownikiem projektu NCN - PRELUDIUM, a także uczestniczyła jako wykonawca w realizacji projektu NCN - SONATA (kierownik dr hab. Łukasz Skalniak) oraz w realizacji projektu TEAM, finansowanego przez Fundację na Rzecz Nauki Polskiej (kierownik prof. Tadeusz Holak). Dorobek naukowy Doktorantki jest imponujący i zasługuje na szczególną pochwałę.

Uważam, że tematyka pracy doktorskiej jest bardzo interesująca i niezwykle potrzebna w świetle pogarszających się statystyk zachorowalności na nowotwory oraz braku skutecznych leków. Część doświadczalna pracy doktorskiej została dobrze zaplanowana a wyniki doskonale przedyskutowane i zinterpretowane. Rozprawa mgr Justyny Kocik-Król zawiera bogaty, solidny i wartościowy materiał doświadczalny. Biorąc pod uwagę powyższe fakty, stwierdzam, że przedłożona do oceny rozprawa spełnia ustawowe i zwyczajowe kryteria stawiane rozprawom doktorskim zgodnie z wymaganiami artykułu 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2022 r. poz. 574 z późn. zm.). W tym odniesieniu wnoszę do Rady Dyscypliny Naukowej Nauki chemiczne Uniwersytetu Jagiellońskiego o dopuszczenie mgr Justyny Kocik-Król do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauki chemiczne.

Ponadto, mając na względzie wkład pracy Doktorantki w uzyskanie nowych w skali światowej wyników badań, dotyczących opracowania nowego testu *in vitro* do weryfikacji potencjału inhibitorów do blokowania punktu kontrolnego hPD-1/mPD-L1, zwracam się do Wysokiej Rady z wnioskiem o wyróżnienie tej rozprawy.

