



Prof. dr hab. Jan Barciszewski



[Jan.Barciszewski@ibch.poznan.pl](mailto:Jan.Barciszewski@ibch.poznan.pl)

09.05.2024

Recenzja rozprawy doktorskiej

**mgr Tomasza Kmiolka**

pt.

**Regulacja epigenetyczna oraz jej wpływ na równowagę komórek Th17/Treg u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów**

1. Tematyka badawcza rozprawy

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) to, postępująca choroba stawów o podłożu autoimmunologicznym, na którą do tej pory brak skutecznego leku. Obecnie wydaje się, że wdrożenie leczenia farmakologicznego, efektywnej rehabilitacji i diety, może częściowo ograniczyć to schorzenie. W Polsce na RZS choruje około 1% osób dorosłych. Dotychczas nie zidentyfikowano pojedynczego genu związanego z ryzykiem RZS, chociaż szeroko dyskutowany w tym kontekście jest polimorfizm genów niektórych metaloproteinaz i cytokin prozapalnych, zwłaszcza czynnika martwicy nowotworów  $\alpha$  oraz interleukiny 4. Szczególną rolę w etiopatogenezie RZS pełnią czynniki środowiskowe jak palenie tytoniu, długotrwały stres, niewłaściwa dieta oraz intensywny wysiłek fizyczny. Infekcje wirusowe i bakteryjne także inicjują RZS. Do ważnych czynników zwiększających ryzyko zachorowania na RZS należą zaburzenia odpowiedzi immunologicznej, charakterystyczne dla wszystkich chorób autoimmunologicznych. Wytwarzanie dużej ilości przeciwciał w chorobach autoimmunologicznych powoduje, że organizm niszczy własne komórki, a w przypadku RZS są to tkanki okołostawowe. W organizmie pacjentów z RZS stwierdza się również podwyższone stężenie markerów stresu oksydacyjnego, a także małe stężenie antyoksydantów, które zasadniczo chronią przed szkodliwym działaniem reaktywnych form tlenu (RFT). Mogą one przyspieszać destrukcję stawów i przewlekły proces zapalny, co prowadzi do hiperplazji komórek błony maziowej, które wchodzi w interakcje z krwiopochodnymi komórkami jednojądrzastymi. Uszkodzenie stawów w RZS rozpoczyna się od proliferacji fibroblastów, infiltracji oraz

gromadzenia aktywowanych makrofagów i limfocytów T. Choroba jest częściowo napędzana przez komórki T, które stymulują proces zapalny. Pomocnicze limfocyty T CD4+ regulują odpowiedź immunologiczną na wiele patogenów i charakteryzują się szeregiem odrębnych grup komórek, takich jak komórki Th1, Th2, Th17, regulatorowe limfocyty T (Treg) czy Th17. Limfocyty T CD4+ mogą różnicować się do różnych typów komórek pod wpływem stymulacji komórek prezentujących antygen (APC). Brak równowagi w komórkach T powoduje nieprawidłową odpowiedź humoralną i komórkową oraz aktywację autoantygenicznych limfocytów T i B, co prowadzi do syntezy przeciwciał, takich jak RF i anty-CCP, zapalenia błony maziowej i uszkodzenia stawów.

Komórki Th17 i Treg kontrolują wzajemną proliferację oraz stan równowagi, a mechanizmy różnicowania komórek Th17/Treg wpływają na odporność, wzrost komórkowy, różnicowanie i hematopoezę. Komórki Th17 są źródłem prozapalnej interleukiny-17 (IL) i chronią przed infekcjami bakteryjnymi, grzybowymi i zewnątrzkomórkowymi oraz odgrywają kluczową rolę w rozwoju autoimmunologicznego zapalenia stawów. Komórki Th17 uczestniczą w różnicowaniu i proliferacji osteoklastów powodujących resorpcję kości, a pod wpływem IL-23 wytwarzają IL6, IL-17, IL-22, TNF- $\alpha$  oraz GM-CSF. Różnicowanie naiwnych limfocytów T CD4+ w komórki Th17 odbywa się poprzez: a) indukcję TGF- $\beta$  i IL-6, b) amplifikację przez IL-21, oraz c) stabilizację IL-23. TGF- $\beta$  i IL-21 warunkują różnicowanie komórek Th17 z niedojrzałych komórek T, natomiast IL-1 $\beta$  i IL-6 są niezbędne do zintensyfikowania tego procesu. Aktywność limfocytów T jest osłabiana przez przeciwzapalne regulatorowe limfocyty T CD25+CD4+ z wysoką ekspresją czynnika transkrypcyjnego forkhead box P3 (Foxp3). Komórki Treg są podtypem limfocytów CD4+ które modulują ogólną odpowiedź immunologiczną przeciwko infekcjom i proliferacji komórek nowotworowych. TGF- $\beta$  oraz FoxP3 są niezbędne do różnicowania komórek Treg, TGF- $\beta$ , IL-10 i IL-35 ograniczają stan zapalny i odpowiedź immunologiczną poprzez ekspresję cytotoksycznego białka 4 związanego z limfocytami CTLA4.

Rozróżniamy naturalne oraz indukowane komórki Treg. Naturalne komórki Treg rozwijają się w grasicy, przechodzą do tkanek obwodowych, gdzie ograniczają aktywację auto reaktywnych komórek T. Ekspresja FoxP3 uwalnia naturalne Treg z grasicy. IL-2 stymulowana poprzez CD3 i CD28 jest niezbędna do ekspansji naturalnych komórek a TGF- $\beta$  jest kluczowy do utrzymania komórek Treg po opuszczeniu grasicy. Indukowane komórki Treg, FoxP3+ CD4+ CD25+ pośredniczą w hamowaniu procesu zapalnego poprzez syntezę cytokin immunosupresyjnych takich jak IL-10 i TGF- $\beta$ . Kluczowymi czynnikiemami w indukcji ekspresji FOXP3 w komórkach CD4+ CD25 są IL-2 i TGF- $\beta$ .



Rola komórek Th17 i Treg w rozwoju chorób autoimmunologicznych i zapalnych jest odmienna. Th17 sprzyjają autoimmunizacji a komórki Treg kontrolują procesy autoimmunizacji. Stosunek Th17/Treg jest zatem kluczowym parametrem w rozwoju chorób autoimmunologicznych. Cytokiny IL-6, IL-21 mają istotną rolę w utrzymaniu równowagi Th17 i Treg oraz FoxP3/ROR $\gamma$ t. Doktorant wskazuje ważną rolę krótkich jednoniciowych, niekodujących RNA, zwanych mikroRNA (miRNA) w odpowiedzi immunologicznej. Różne miRNA np. miR-155 i miR-146a wpływają na funkcję komórek T i modulują patogenezę autoimmunologiczną. Wzrost ekspresji miR-146a i miR-155 w jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej u pacjentów z RZS sugeruje, że miRNA mogą być zaangażowane w patogenezie. miRNA kierują ekspresją genów oraz regulują odporność wrodzoną i nabytą poprzez udział w wytwarzaniu komórek odpornościowych takich jak: komórki T, komórki B i komórki dendrytyczne. Zidentyfikowano wiele miRNA w komórkach w stawach pacjentów z RZS, jak let-7a, miR-16, miR-21, miR-103a, miR-125b, miR-132, miR-145, miR-146a, miR-155, miR-221, miR-222, miR-301a, miR-548. Jest oczywiste, że miRNA odgrywają kluczową rolę w funkcjonowaniu układu odpornościowego, a także w patogenezie RZS.

## 2. Cele rozprawy doktorskiej

Celem badań było zbadanie wpływu czynników genetycznych i epigenetycznych na równowagę komórek T u pacjentów cierpiących na RZS oraz znalezienie potencjalnych biomarkerów (np. czynniki transkrypcyjne i miRNA) dla diagnozy i prognozy RZS. Z przeprowadzonych badań wynika, że czynniki białkowe SMAD3 i STAT3 posiadają największy potencjał diagnostyczny w klasyfikacji pacjentów z RZS. Wykazano istotną rolę miR-146a jako czynnika przeciwzapalnego a w szczególności pokazano, że zmniejszenie jego ekspresji w komórkach Treg może promować proliferację i łagodzić proces zapalny. Pokazano również, że dobrymi znacznikami diagnostycznymi do rozróżnienia RZS od HC są miR-26 i miR-155. Rozprawa doktorska opisująca uzyskane wyniki badań została przygotowana w oparciu o 3 publikacje na temat roli wybranych mikroRNA w rozwoju oraz obrazie klinicznym reumatoidalnego zapalenia stawów

- 2.1. Kmiołek T. Rzeszotarska E. Wajda A. Walczuk E. Kuca-Warnawin E. Romanowska-Próchnicka K. Stypińska B. Majewski D. Jagodziński P P. Pawlik A. Paradowska-Gorycka A. The Interplay between Transcriptional Factors and MicroRNAs as an Important Factor for Th17/Treg Balance in RA Patients. *International Journal of Molecular Sciences* 2020, 21, 7169.
- 2.2. Paradowska-Gorycka A. Wajda A. Romanowska-Próchnicka K. Walczuk E. Kuca-Warnawin E. Kmiołek T. Stypińska B. Rzeszotarska E. Majewski D. Jagodziński P.P. Pawlik A.

Th17/Treg-Related Transcriptional Factor Expression and Cytokine Profile in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Frontiers in Immunology* 2020, 11, 572858.

2.3. Kmiolek T. Paradowska-Gorycka A. miRNAs as Biomarkers and Possible Therapeutic Strategies in Rheumatoid Arthritis. *Cells* 2022, 11, 452

3. Główne wyniki zawarte w rozprawie doktorskiej

- 3.1. Odsetek komórek Treg u pacjentów z RZS był niższy niż u pacjentów z OA i HC, natomiast u Th17 był wyższy w RZS i OA niż w HC.
- 3.2. Zaobserwowano różnice w oddziaływaniu różnych czynników transkrypcyjnych na immunosupresję (Treg) i autoimmunizację (Th17) u pacjentów chorych na RZS a także zwiększoną częstotliwość występowania limfocytów Th17 oraz niższy stosunek Th17/Treg u pacjentów z RZS. Może to być prawdopodobnie efekt stosowania leków.
- 3.3. Pokazano, że poziom IL-17 w surowicy był większy u pacjentów z RZS niż u osób zdrowych, a stan zapalny indukowany przez Th17 może powodować odporność na glikokortykoidy.
- 3.4. W surowicy pacjentów RZS w porównaniu do grupy OA, zaobserwowano zwiększony poziom IL-21, a także wyższą ekspresję IL-2 i IFN- $\gamma$ .
- 3.5. Stwierdzono wpływ interleukin IL-17 i IL-23 na aktywację STAT3, który odgrywa kluczową rolę podczas różnicowania komórek Th17.
- 3.6. STAT5 wykazywał wyższą ekspresję u pacjentów z RZS w porównaniu do HC. W komórkach Th17 nie wykryto ekspresji STAT5 i HELIOS.
- 3.7. Wykazano wysoki poziom ekspresji genów HELIOS i FOXP3 w komórkach Treg u pacjentów z RZS. Ekspresja genu HELIOS jest związana z ekspresją genu FOXP3. Stwierdzono podwyższony poziom limfocytów Treg w grupie OA, natomiast ekspresja genu HELIOS była większa w grupie RZS. Spowodowane to może być różnicami etiopatologicznymi obu chorób. OA jest chorobą zwyrodnieniową, natomiast RZS jest chorobą autoimmunologiczną regulowaną przez odpowiedź zapalną, za którą odpowiada wrodzony i nabyty układ odpornościowy.
- 3.8. Zaobserwowano pozytywną korelację pomiędzy SMAD3 i STAT3 u chorych na RZS oraz negatywną pomiędzy HIF-1A i SMAD2 w komórkach Treg u RZS z wynikiem DAS-28.
- 3.9. Zaobserwowano, wyższą ekspresję genów STAT5A i SMAD2 u pacjentów z RZS przyjmujących leki biologiczne, oraz obniżony poziom ekspresji SMAD2 w komórkach Th17 RA/OA w porównaniu z komórkami Treg, który może być pozytywnym regulatorem różnicowania Th17. W komórkach Th17 fosforylowany SMAD2 jest co-aktywatorem STAT3, w procesie różnicowania. W komórkach Treg STAT5 jest pozytywnym regulatorem FOXP3, co manifestuje się niskim poziomem ekspresji.



- 3.10. U pacjentów z DAS-28>5.1 ekspresja SOCS1 i STAT3 była niższa w komórkach Treg niż w komórkach Th17, co może sugerować, że oba czynniki są niezbędne w różnicowaniu limfocytów Th17 w zaawansowanym stadium RZS oraz zaburzeniach równowagi Th17/Treg.
- 3.11. Wykazano brak korelacji między badanymi czynnikami transkrypcyjnymi i HIF-1A u pacjentów DAS-28> 5.1, co może być spowodowane czasem choroby oraz rodzajem leczenia. Zarówno terapia MTX, jak i leczenie biologiczne mogą wpływać na ekspresję genów oraz na równowagę komórek Th17/Treg.
- 3.12. Ekspresja w surowicy IL-17 i IL-21 była wyższa u pacjentów z RZS niż z OA, oraz IL-2 i IFN- $\gamma$  była wyższa u chorych na RZS i OA niż w HC.
- 3.13. Zróznicowana ekspresja czynników transkrypcyjnych STAT3 i RORc oraz niższy poziom cytokin (IL-6) w surowicy mogą być spowodowane sposobem leczenia.
- 3.14. Potwierdzono wysoką ekspresję SOCS1 w komórkach Treg oraz jej wpływ na różnicowanie i funkcjonowanie komórek Th17. Nadekspresja SOCS1 we krwi pacjentów z RZS może powodować hamowanie szlaków sygnałowych cytokin, jak również zapobiegać szkodliwym efektom cytokin prozapalnych.
- 3.15. Kombinacja HIF-1A, SMAD3 i STAT3 ma potencjał diagnostyczny do odróżnienia RZS od HC, natomiast kombinacja SMAD2, SMAD3, SMAD4 i STAT3 jest optymalna do odróżnienia RZS od OA.
- 3.16. Wydaje się, że SMAD3 i STAT3 mogą być wykorzystane w diagnostyce jako biomarkery do rozróżnienia RZS i OA. Nadekspresja STAT3 aktywuje RORc, oraz hamuje wiązanie STAT5-FOXP3, co prowadzi do różnicowania limfocytów Th17 i zaburzenia równowagi Th17/Treg. STAT3 jako kluczowy czynnik transkrypcyjny w rozwoju komórek Th17 jest niezbędny do aktywowania receptora czynnika kappa-B, syntezy chemokin, oraz tworzenia osteoklastów i zapalenia błony maziowej, reguluje transkrypcję i aktywność białka HIF-1A.
- 3.17. Stwierdzono hiperaktywację STAT3, i jednocześnie brak ekspresji STAT5 w komórkach Treg co może sugerować konwersję do komórek podobnych do Th17, oraz niekontrolowaną odpowiedź zapalną.
- 3.18. SMAD3 odgrywa istotną rolę w homeostazie stawów oraz w naprawie chrząstki. Jest też kluczowym mediatorem szlaku TGF- $\beta$ . Ekspresja genu SMAD3 może być również zależna od mutacji i SNP, które prowadzą do deregulacji tego szlaku.
- 3.19. Podczas analizy ekspresji miRNA i czynników transkrypcyjnych w komórkach Th17 zaobserwowano zależność pomiędzy miR-155 a STAT3, jak również pomiędzy miR-26 a STAT3, SMAD3 i SOCS1 w grupie badanej. Nie stwierdzono korelacji między miRNA, i TF w grupach OA i HC.

- 3.20. W komórkach Treg stwierdzono zależność pomiędzy miR-155 a SMAD3 i SMAD4, miR-31 a SMAD3 oraz pomiędzy miR-26 a SOCS1. Wyniki te wskazują że miR-155 może być potencjalnym biomarkerem RZS. W grupie OA zaobserwowano korelację pomiędzy miR-24 a SMAD3, miR-31 a SMAD4, miR-146a a SMAD3 oraz miR-155 a SOCS1, SMAD3 i STAT3. Wcześniej w grupie HC zaobserwowano zależność pomiędzy miR-24 a SOCS1, miR-126 a SOCS1, miR-155 a SOCS1 oraz negatywną korelację pomiędzy miR-155 a SMAD3 i STAT3.
- 3.21. Wykazano pozytywną korelację ekspresji w komórkach Treg u chorych na RZS między miR-26 i SOCS1, miR-31 i SMAD3, miR-155 i SMAD3, SMAD4 oraz w komórkach Th17 między miR-26 i SMAD3, STAT3, SOCS1, miR-155 i STAT3 oraz negatywną korelację pomiędzy między miR-26, miR-126 i STAT5A w komórkach Treg w RZS.
- 3.22. Potwierdzono, że miR-155 posiada potencjał markera diagnostycznego dzięki pozytywnej korelacji z SMAD3 i STAT3 w grupach RZS i OA oraz negatywnej w grupie HC.
- 3.23. Zaobserwowano wyższą ekspresję miR-31 w Th17 u pacjentów z RZS od niskim DAS-28 oraz wyższy poziom ekspresji miR-24 w komórkach Treg dla pacjentów o wysokim DAS-28.
- 3.24. Analiza miRNA w komórkach Th17 i Treg wykazała, że ekspresja miR-26 jest znacznie wyższa wśród pacjentów RZS niż w grupie osób zdrowych natomiast miR-24 i miR-31 wykazały znaczącą zmianę ekspresji między komórkami Th17 i Treg w grupie HC. Poziom miR-146a w komórkach Treg był znacząco większy niż w komórkach Th17 u chorych na RZS, jak i na OA, co pozwala na identyfikację miR-146a jako czynnika przeciwzapalnego.
- 3.25. Obserwowano zwiększoną ekspresję miR-155 w komórkach Th17 w grupie HC w porównaniu do RZS, oraz większą w komórkach Treg niż Th17 w grupach RZS i OA. W limfocytach Treg w grupie RZS z DAS-28 > 5.1 zaobserwowano zwiększony poziom SOCS1 pod wpływem miR-155.
- 3.26. miR-146a i miR-155 mogą działać na zasadzie obustronnego miecza, ze względu na swoją rolę w reakcjach zapalnych oraz podczas aktywności choroby oraz negatywną rolę w niszczeniu stawów. Oba miRNA można wykorzystać do wczesnego wykrywania RZS. Wykazano, że miR-26 może być znacznikiem procesu zapalnego dzięki zmniejszonej ekspresji w komórkach Treg w RZS w porównaniu do HC.
- 3.27. Poziom miR-146a jest istotnie wyższy u pacjentów RZS niż u osób zdrowych. Jest to ważne spostrzeżenie, które można wykorzystać w diagnostyce RZS.
- 3.28. Analiza ekspresji miRNA i parametrów klinicznych wykazała że u pacjentów z DAS-28 ≤ 5.1 obserwowano wyższy poziom ekspresji miR-31 w komórkach Th17 a wyższą ekspresją miR-24 w komórkach Treg. U pacjentów tych zaobserwowano również podwyższony poziom ekspresji miR-155 i miR-146a.



- 3.29. Wykazano, że poziom ekspresji miR-146a w komórkach Treg jest wyższy u pacjentów z wysokim RF oraz pacjenci z dodatnim wynikiem anty-CCP mają niski poziom ekspresji miR-31 w komórkach Treg niż pacjenci z ujemnym wynikiem anty-CCP.
- 3.30. Poziom ekspresji miR-155 jest dodatnio skorelowany z aktywnością choroby a miR-31 miał niższą ekspresję u pacjentów z dodatnim wynikiem anty-CCP. miR-31 może zostać wykorzystany do wykrywania RZS we wczesnym stadium choroby, natomiast zwiększona ekspresja miR-21, miR-146a i miR-155 świadczy o zaawansowanym stadium choroby i może być pomocny w dopasowaniu terapii dla pacjentów.
- 3.31. Analiza ROC - AUC sugeruje, że miR-26 i miR-155 mogą różnicować grupę RZS od HC, szczególnie kombinacja miR-155 z miR-26 w komórkach Th17 wykazała wysoki potencjał diagnostyczny.
- 3.32. SMAD3 i STAT3 mają największy potencjał do bycia biomarkerami diagnostycznymi RZS.
- 3.33. SMAD2 może być wykorzystany do wczesnego wykrywania RZS.
- 3.34. Z badanych miRNA największy potencjał do bycia biomarkerami diagnostycznymi RZS posiadają miR-26 i miR-155.
- 3.35. Doktorant zauważa pewne ograniczenia badań własnych jak: brak sortowania komórek natychmiast po przeprowadzeniu izolacji z krwi, izolacja po nocnej hodowli, umierające komórki podczas nocnej hodowli wydzielają różne substancje, które mogą wpływać na aktywację innych komórek, mimo wysokiej żywotności komórek w doświadczeniu nie można wykluczyć wpływu martwych komórek na uzyskane wyniki, ze względu na sposób bramkowania nie można wykluczyć zanieczyszczenia małymi komórkami Th17 populacji komórek Treg, terapie immunosupresyjne pacjentów RZS i stosowanie wysokich dawek leków mogło prowadzić do braku korelacji między badanymi genami, a aktywnością RZS, wielkość grup w badaniu miRNA.

#### 4. Uwagi do rozprawy doktorskiej

- 4.1. Objaśnienia skrótów powinny być przygotowane starannie i bezbłędnie. Ponowne objaśnienia skrótów w tekście jest zbędne (str. 8, 10 i następne).
- 4.2. TGF-beta nie jest cytokiną (str.11).
- 4.3. W pracy powinny być rysunki a nie figury.
- 4.4. Określenie „ujemna rola w regulacji...” jest niezręczne (str. 17).
- 4.5. Niefortunne określenie „metaloproteinaza macierzy” ??? (str. 18).
- 4.6. Białko C-reaktywne, ang. Creative protein, CRP ??? (str. 19).
- 4.7. Błąd: ...został zaakceptowany przez FGA? (str. 20).
- 4.8. Opisy Tabeli 1 i 2 oraz tekst zawierają inne informacje (str. 25, 26).

- 4.9. Jakość wyizolowanego RNA została zmierzona na spektrofotometrze ??? (str. 27).
- 4.10. Spis odnośników literaturowych powinien być przygotowany starannie i równo.
- 4.11. Podstawowa publikacja do rozprawy doktorskiej, The Interplay between Transcriptional Factors and MicroRNAs as an Important Factor for Th17/Treg Balance in RA Patients, w której Doktorant jest pierwszym autorem ma błędny odnośnik literaturowy.
- 4.12. Analizując udział microRNA w patogenezie RZS, Doktorant nie znalazł miR-92a-3p, którego wpływ na równowagę Treg/Th17 był zidentyfikowany przez innych autorów (M. Fujwara, R. Raheja, L.P. Garo, A.K. Ajay, R. Kadowaki-Saga, S.H. Karandikar, G. Gabriely, R. Krishnan, V. Beynon, A. Paul, A. Patel, S. Saxena, D. Hu, B.C. Healy, T. Chitnis, R. Gandhi, H.L. Weiner, G. Murugaiyan. microRNA-92a promotes CNS autoimmunity by modulating the regulatory and inflammatory T cell balance. J Clin Invest. 2022;132(10):e155693).
- 4.13. Doktorant zauważył, że miR26 i miR155 mogą być dobrymi znacznikami w RZS. Wydaje się, że należałoby podjąć próbę rozpoznania ich właściwości i celów molekularnych obu miRNA.

## 5. Wniosek końcowy

- 5.1. Na podstawie analizy osiągnięć badawczych zawartych w rozprawie oraz dorobku naukowego uważam, że Doktorant mgr Tomasz Kmiołek:
- rozporządza rozległą wiedzą teoretyczną w tematyce objętej rozprawą,
  - dysponuje umiejętnościami niezbędnymi do prowadzenia prac eksperymentalnych,
  - posiada potencjał intelektualny do rozwiązywania problemów badawczych,
  - ma zdolność stawiania hipotez oraz proponowania rozwiązań.
- 5.2. Stwierdzam, że przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska spełnia warunki określone w ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 22018 r., poz. 1668 z późniejszymi zmianami), ustawie z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018 r., poz. 1669 z późniejszymi zmianami) oraz wypełnia Regulamin postępowania w sprawie nadania stopnia doktora w Narodowym Instytucie Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji im. Eleonory Reicher w Warszawie. Wnioskuje do Rady Naukowej Narodowego Instytutu Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji o dopuszczenie mgr Tomasza Kmiołka do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia doktora.

