



Politechnika Łódzka



Katedra Biotechnologii Środowiskowej

Dr hab. Adriana Nowak, prof. PŁ
Katedra Biotechnologii Środowiskowej
Wydział Biotechnologii i Nauk o Żywności
Politechnika Łódzka
ul. Wólczańska 171/173
90-530 Łódź

Łódź, 14.07.2023 r.

RECENZJA

pracy doktorskiej mgr Karola Zbigniewa Bukowskiego

pt.: „*Aktywność przeciwnowotworowa nowych trójcyklicznych pochodnych układu pirazolo[4,3-e][1,5-b][1,2,4]triazyny w komórkach linii nowotworowych człowieka*”

wykonanej w Katedrze Biotechnologii Molekularnej i Genetyki, Instytutu Biologii Eksperymentalnej na Wydziale Biologii i Ochrony Środowiska Uniwersytetu Łódzkiego w dyscyplinie nauki biologiczne

pod kierunkiem promotor dr hab. Renaty Kontek, prof. UŁ
oraz promotor pomocniczej dr Beaty Marciniak

Podstawa opracowania recenzji

Ocenę pracy doktorskiej wykonano na podstawie decyzji Komisji Uniwersytetu Łódzkiego do spraw stopni naukowych w dyscyplinie nauki biologiczne, podjętej na posiedzeniu w dniu 27 czerwca 2023 r., podpisanej przez Przewodniczącą Komisji – prof. dr hab. Agnieszkę Marczak.

Komentarz wstępny i uzasadnienie podjęcia tematu

Podjęte badania skupiają się na analizie aktywności biologicznej zsyntetyzowanych *de novo* pochodnych pirazolo[4,3-e]tetrazolo[1,5-b][1,2,4]triazyny o potencjalnych właściwościach przeciwnowotworowych: MM129, MM130 i MM131. Badania te wpisują się

w trend poszukiwania nowych, skutecznych leków przeciwnowotworowych, który jest stale rozwijającym się i wciąż wiodącym kierunkiem badań na świecie. Podjęcie analiz w niniejszym zakresie uważam za wysoce uzasadnione.

Formalna ocena pracy

Praca doktorska Pana Karola Bukowskiego to zbiór opublikowanych i powiązanych tematycznie trzech publikacji naukowych: jednej przeglądowej oraz dwóch doświadczalnych w języku angielskim, zgodny z wymaganiami Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki. Są to następujące artykuły:

1. **Bukowski K.**, Kciuk M., Kontek R. (2020) Mechanisms of Multidrug Resistance in Cancer Chemotherapy. *International Journal of Molecular Sciences* 21, 3233.
IF: 5,923; 140 pkt. MEiN
2. **Bukowski K.**, Marciniak B., Kciuk M., Mojzych M., Kontek R. (2022) Pyrazolo[4,3-e]tetrazolo[1,5-b][1,2,4]triazine Sulfonamides as Novel Potential Anticancer Agents: Cytotoxic and Genotoxic Activities *In Vitro*. *Molecules* 27, 3761.
IF: 4,927; 140 pkt. MEiN
3. **Bukowski K.**, Marciniak B., Kciuk M., Mujwar S., Mojzych M., Kontek R. (2023) Pyrazolo[4,3-e]tetrazolo[1,5-b][1,2,4]triazine Sulfonamides as Novel Potential Anticancer Agents: Apoptosis, Oxidative Stress, and Cell Cycle Analysis. *International Journal of Molecular Sciences* 24, 8504.
IF: 6,208; 140 pkt. MEiN

Wszystkie artykuły zostały opublikowane w latach 2020-2023 w czasopismach z listy *JCR* o łącznym 5-letnim współczynniku **Impact Factor 17,058** (wg listy z 2022 r.) i **420 punktach MEiN**. We wszystkich publikacjach Doktorant jest pierwszym autorem, w dwóch z nich (tj. w pracy przeglądowej i jednej oryginalnej) jest autorem korespondencyjnym. Publikacja nr 3 powstała we współpracy międzynarodowej z Chitkara College of Pharmacy Chitkara University, Rajpura, Punjab, w Indiach.

Wkład Doktoranta w powstaniu jednorodnego tematycznie cyklu publikacji oceniam jako wysoki i wiodący. Wkład ten obejmował wszystkie etapy pracy naukowej, takie jak: współtworzenie koncepcji prac, planowanie doświadczeń i prowadzenie części eksperymentów (dotyczyły one przede wszystkim hodowli linii komórkowych i wykonywanych na nich testów,

m.in. takich jak pomiar cyto- i genotoksyczności, barwienie komórek, cytometria przepływowa, określenie potencjału błony mitochondrialnej, pomiar reaktywnych form tlenu – RFT), poprzez interpretację i analizę statystyczną wyników, wykonanie grafik, opracowanie każdego manuskryptu do publikacji, a także ich korektę. Dołączone do pracy oświadczenia Współautorów potwierdzają, iż we wszystkich artykułach Doktorant jest autorem wiodącym. Swoją udział w publikacjach Doktorant oszacował na: 80% (publikacja nr 1 przeglądowa), 70% (publikacja nr 2 oryginalna) oraz 60% (publikacja nr 3 oryginalna).

Objętość rozprawy doktorskiej Pana Karola Bukowskiego to ok. 144 strony wydruku komputerowego oraz zamieszczone na końcu oświadczenia współautorów. Zbiór publikacji Doktorant uzupełnił o 40-stronicowe polskojęzyczne opracowanie autorskie zatytułowane „*Aktywność przeciwnowotworowa nowych trójcyklicznych pochodnych układu pirazolo[4,3-e][1,5-b][1,2,4]triazyny w komórkach linii nowotworowych człowieka*”. W opracowaniu Doktorant zaprezentował cykl publikacji wchodzący w skład osiągnięcia naukowego oraz skrócony opis prac obejmujący rozdziały takie jak: wprowadzenie, cel pracy, materiał i metody badawcze, omówienie prac wchodzących w skład rozprawy doktorskiej, wnioski oraz spis literatury uzupełniającej. Tytuł rozprawy został sformułowany właściwie. We wprowadzeniu Doktorant sumarycznie przedstawił zarys problemu oraz uzasadnienie podjęcia tematu pracy. Cel ogólny, hipoteza badawcza oraz cele szczegółowe zostały sformułowane jasno i konkretnie. Doktorant poprawnie przedstawił materiał badawczy oraz zastosowaną metodologię: test oceny cytotoxyczności MTT, test kometowy w wersjach alkalicznej i neutralnej do analizy genotoksyczności, wykorzystanie sondy fluorescencyjnej H₂DCF-DA do określania RFT, oszacowanie apoptozy w komórkach oraz przebieg cyklu komórkowego z wykorzystaniem cytometrii przepływowej, techniki barwienia komórek do oceny zmian morfologicznych, zmianę potencjału transbłonowego z zastosowaniem sondy fluorescencyjnej MitoTracker Red CMXRos, a także badania *in silico* – dokowanie molekularne oraz symulacja dynamiki molekularnej. Dobór metod badawczych przez Doktoranta uważam za prawidłowy. Następnie Doktorant omówił osiągnięcie badawcze, w ramach którego przedyskutował wyniki badań opublikowane w najnowszej literaturze naukowej dostępnej w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym oraz dokonał podsumowania wyników, na zakończenie sformułował osiem dość rozbudowanych wniosków. Spis literatury obejmuje 30 pozycji i jest związany z tematyką prac będących podstawą rozprawy doktorskiej. Całość opracowania wieńczy dobrze zredagowane streszczenie w języku polskim i angielskim. Do opracowania autorskiego dołączono kopie publikacji przedstawionych do oceny. Opracowanie zawiera również

pozostały dorobek naukowy Doktoranta, tj.: siedem współautorskich artykułów w języku angielskim opublikowanych w latach 2017-2023 z listy *JCR*, spośród których w dwóch jest pierwszym autorem; cztery rozdziały w monografiach pokonferencyjnych oraz dziewięć doniesień zjazdowych. Sumaryczny *Impact Factor* niniejszych publikacji wynosi 27,504 (wg listy z 2022 r.) oraz 690 pkt. MEiN. **Sumaryczny *Impact Factor*** całego dorobku naukowego Doktoranta to **44,563** (wg listy z 2022 r.) oraz **1110 pkt. MEiN**. Liczba cytowań publikacji (bez autocytowań) według bazy *Web of Science* wynosi **535** bez autocytowań (dane z 10.07.2023 r.), a wartość indexu Hirscha 5. Należy podkreślić, iż w mojej opinii **szczególnym osiągnięciem i sukcesem** Doktoranta jest **liczba cytowań** uzyskana dla publikacji nr 1 (przeglądowej): Bukowski K., Kciuk M., Kontek R. (2020) Mechanisms of Multidrug Resistance in Cancer Chemotherapy opublikowanej w *International Journal of Molecular Sciences* 21, 3233 (wyd. MDPI), która według bazy *Web of Science* wynosi aż **486** (dane z 10.07.2023 r.) w ciągu trzech lat i dwóch miesięcy od momentu opublikowania. Tym samym, według danych dostępnych na stronie *Web of Science*, artykuł ten na przełomie stycznia i lutego 2023 r. uzyskał wystarczającą liczbę cytowań, aby znaleźć się wśród **1% najlepiej cytowanych** artykułów w dziedzinie chemii w danym roku publikacji (praca jest wyróżniona na stronie *Web of Science InCites Essential Science Indicators*). Fakt ten wskazuje, iż Doktorant jest osobą znaną oraz cenioną w środowisku naukowym w swoim obszarze badawczym.

Opracowanie autorskie zostało przedstawione starannie, choć zawiera kilka drobnych usterek technicznych, o których piszę w dalszej części recenzji („Uwagi i pytania”), jednakże **w żaden sposób nie wpływają one** na jakość rozprawy przedstawionej do oceny.

Badania realizowane przez Pana Karola Bukowskiego w niniejszej dysertacji były prowadzone we współpracy z Katedrą Chemii Instytutu Nauk Chemicznych Uniwersytetu Przyrodniczo-Humanistycznego w Siedlcach oraz Chitkara College of Pharmacy Chitkara University, Rajpura, Punjab, w Indiach. Źródłem finansowania były subwencja Katedry Biotechnologii Molekularnej i Genetyki Uniwersytetu Łódzkiego oraz dotacja dydaktyczna Stacjonarnych Studiów Doktoranckich Genetyki Molekularnej, Cytogenetyki i Biofizyki Medycznej Uniwersytetu Łódzkiego.

Ocena merytoryczna pracy

Najistotniejszą częścią rozprawy doktorskiej jest cykl trzech współautorskich artykułów naukowych, które zostały już wcześniej poddane procesowi recenzowania naukowego.

W publikacji nr 1 (przeglądowej) pt.: „Mechanisms of Multidrug Resistance in Cancer Chemotherapy” opublikowanej w 2020 r. w czasopiśmie *International Journal of Molecular Sciences* 21, 3233 (IF 5,923) Doktorant szczegółowo opisał podstawowy podział chemioterapeutyków ze względu na ich mechanizm działania oraz molekularne podłoże mechanizmów związanych z lekoopornością komórek nowotworowych. Publikacja ta jest doskonałym wprowadzeniem i zarówno uzasadnieniem podjęcia tematu rozprawy.

W publikacji nr 2 (doświadczalnej) pt.: „Pyrazolo[4,3-e]tetrazolo[1,5-b][1,2,4]triazine Sulfonamides as Novel Potential Anticancer Agents: Cytotoxic and Genotoxic Activities *In Vitro*” opublikowanej w 2022 r. w czasopiśmie *Molecules* 27, 3761 (IF 4,927) Doktorant zaprezentował wyniki dotyczące aktywności cyto- i genotoksycznej trzech pochodnych układu pirazolo[4,3-e]tetrazolo[1,5-b][1,2,4]triazyny, tj.: MM129, MM130 i MM131 wobec czterech ludzkich nowotworowych linii komórkowych (HeLa, HCT 116, PC-3 oraz BxPC-3). Do analizy cytotoksyczności dodatkowo włączono dwie ludzkie linie komórek prawidłowych (Hs27 oraz PBMCs). Badania obejmowały wykonanie analizy aktywności metabolicznej komórek testem MTT (bromek 3-(4,5-dimetylotiazol-2-ylo)-2,5-difenylo-tetrazoliowy) oraz pomiar genotoksyczności testem elektroforezy pojedynczych komórek w żelu (test kometowy) w wersji alkalicznej i neutralnej. W celu potwierdzenia obecności podwójnych pęknięć nici DNA wykonano immunocytochemiczne wykrywanie histonu γ -H2AX. W wyniku przeprowadzonych analiz Doktorant zaobserwował m.in., iż badane związki charakteryzowały się silną aktywnością cytotoksyczną w bardzo niskim zakresie stężeń, przy czym komórki nowotworowe wykazywały nawet prawie 5-krotnie większą wrażliwość w porównaniu do komórek prawidłowych. Związek MM131 wykazywał najsilniejszą aktywność genotoksyczną wobec komórek PC-3 i HCT 116, natomiast komórki Hela charakteryzowały się najwyższą opornością wobec testowanych związków. Najwyższy poziom pęknięć dwuniciowych DNA Doktorant zaobserwował w przypadku ekspozycji komórek HCT 116. Metoda immunocytochemicznego wykrywania histonu γ -H2AX potwierdziła najsilniejszą genotoksyczność związku MM131. Publikacja ta jest bardzo obszerna i wzbogacona dokumentacją fotograficzną.

Kolejna **publikacja nr 3** (doświadczalna) pt.: „Pyrazolo[4,3-e]tetrazolo[1,5-b][1,2,4]triazine Sulfonamides as Novel Potential Anticancer Agents: Apoptosis, Oxidative Stress, and Cell Cycle Analysis”, która została opublikowana w 2023 r. w czasopiśmie *International Journal of Molecular Sciences* 24, 8504 (IF 6,208) dotyczy zdolności nowych pochodnych pirazolo-triazyny (MM129, MM130 i MM131) do indukcji apoptozy, stresu

oksydacyjnego oraz zmian w przebiegu cyklu komórkowego. Do tego celu Doktorant wykorzystał szereg metod badawczych, m.in. cytometrię przepływową do oceny poziomu apoptozy komórek przy użyciu barwników aneksyny V oraz jodku propidyny, a także do analizy przebiegu cyklu komórkowego i jego poszczególnych faz; podwójne barwienie fluorescencyjne komórek mieszaniną fluorochromów (oranżu akrydyny i bromku etydyny) w celu obserwacji zmian morfologicznych; ocenę potencjału błony mitochondrialnej komórek, jako jedną z najwcześniejszych zmian związanych z indukcją apoptozy, z zastosowaniem sondy fluorescencyjnej MitoTracker Red CMXRos, czy też oszacowanie poziomu wewnątrzkomórkowych RFT, które są związane z regulacją szlaków apoptozy. Publikacja ta została wzbogacona bardzo wartościowymi badaniami *in silico*, pozwalającymi na ocenę potencjału wiązania badanych związków do kinaz zależnych od cyklin (dokowanie molekularne) oraz sprawdzenia stabilności tych kompleksów (symulacja dynamiki molekularnej). W wyniku przeprowadzonych badań Doktorant stwierdził m.in., iż pochodne pirazolo-triazyny indukowały apoptozę w komórkach HeLa oraz HCT 116 przy stężeniu równym wyznaczonym wartościom IC_{50} , podczas gdy dla komórek linii PC-3 i BxPC-3 zmiany te zaobserwowano po ekspozycji na najwyższe badane stężenie (czyli $2 \times IC_{50}$). Najwyższy potencjał proapoptotyczny wykazał związek MM129. Zmiany morfologiczne w komórkach potwierdziły występowanie apoptozy. Również najwyższy spadek potencjału mitochondrialnego Doktorant wykazał dla związku MM129 w komórkach HeLa. Każdy testowany związek indukował zależny od stężenia wzrost RFT we wszystkich badanych typach komórek nowotworowych, co potwierdziło ich silną aktywność proooksydacyjną. Publikacja ta jest również bardzo obszerna i wzbogacona obfitą dokumentacją fotograficzną.

Analiza aktywności biologicznej nowych pochodnych pirazolo-triazyny (MM129, MM130 i MM131) przeprowadzona przez Doktoranta w układzie *in vitro* wykazała, iż testowane związki wykazują silny potencjał onkoterapeutyczny, tj. aktywność genotoksyczną, proooksydacyjną i proapoptotyczną w zastosowanym modelu eksperymentalnym. Doktorant przeanalizował, przedyskutował i ocenił wyniki własne w świetle badań innych autorów, co świadczy o dużej wiedzy w dyscyplinie nauk biologicznych oraz umiejętności Doktoranta do prowadzenia pracy naukowej. Prawidłowo dobrane metody badawcze umożliwiły realizację celów i założeń prac eksperymentalnych będących częścią cyklu publikacji przedstawionego do oceny. Wyniki zostały omówione w sposób zrozumiały. Chciałam podkreślić, iż mimo jedynie 2 opublikowanych prac eksperymentalnych badania wykonane przez Doktoranta są obszerne, czaso- i pracochłonne – obejmowały ocenę aktywności trzech nowo

zsyntetyzowanych związków w wielu stężeniach z wykorzystaniem czterech (plus w badaniu cytotoksyczności dodatkowo dwóch) linii komórkowych w różnych układach doświadczalnych w trzech niezależnych eksperymentach. Tego typu badania wymagają procesjonalnego warsztatu badawczego oraz odpowiedniego przygotowania i umiejętności planowania.

Reasumując, badania wykonane przez Pana Karola Bukowskiego oraz uzyskane przez Doktoranta wyniki dostarczają nowatorskich informacji związanych z aktywnością biologiczną pochodnych pirazolo[4,3-e]tetrazolo[1,5-b][1,2,4]triazyny wobec komórek nowotworowych i są wartościowe zarówno pod względem poznawczym, jak i aplikacyjnym. Przedstawioną do oceny pracę przeczytałam z dużym zaciekawieniem. Przedłożony do recenzji cykl publikacji uważam za logiczny, stanowi on oryginalne rozwiązanie określonego problemu. Według mojej opinii cel naukowy został zrealizowany. **Rozprawę doktorską oceniam pozytywnie.**

Uwagi i pytania

1. We Wprowadzeniu, w zdaniu na str. 7: „Wśród powszechnie stosowanych leków przeciwnowotworowych wyróżniamy...” Doktorant zastosował styl osobowy, podczas gdy styl naukowy wymaga raczej stosowania stylu bezosobowego.
2. W opracowaniu na str. 21 w zdaniu: jest „...potwierdzono wykorzystując mikroskopie fluorescencyjną...”, a powinno być „mikroskopię”. Natomiast zdanie: „Analizując wyniki otrzymane z testu wiązania...” lepiej brzmiałoby „Analizując wyniki otrzymane w teście wiązania...”.
3. W Streszczeniu w języku polskim, w zdaniu na str. 33: „Wykazano, iż związki MM129, MM130 i MM131 posiadają...” Doktorant zastosował figurę retoryczną, jaką jest personifikacja, która raczej nie powinna mieć miejsca w rozprawach naukowych w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych. Sytuacja ta zdarza się kilkakrotnie w opracowaniu.
4. Na str. 6 w danych bibliometrycznych Doktorant podaje sumaryczny *Impact Factor* całego dorobku naukowego wynoszący 44,562, podczas gdy według moich wielokrotnych obliczeń powinno być 44,563. Również na str. 6 Doktorant podaje sumaryczne punkty MEiN jako 1100 pkt., natomiast na str. 39 wartość ta (aczkolwiek poprawna) jest równa 1110 pkt.
5. Na czym podczas realizacji badań polegała współpraca Doktoranta z Chitkara College of Pharmacy Chitkara University, Rajpura, Punjab w Indiach?

6. Publikacja nr 2. Dlaczego w teście MTT inkubował Pan komórki z testowanymi związkami 72h? Czy z reguły dłuższy czas ekspozycji nie powoduje silniejszej cytotoksyczności? Czy prowadził Pan również w tym teście inkubację 24-godzinną? W publikacji nr 3 w eksperymencie dotyczącym oceny morfologicznej komórek podwójnym barwieniem fluorochromami inkubuje Pan komórki z testowanymi związkami przez 48h; w teście MMP 24 i 48h, a w teście detekcji apoptozy z zastosowaniem cytometrii przepływowej w 3 punktach czasowych: 24, 48 i 72h. Proszę o uzasadnienie.
7. Publikacja nr 2. Z czego może wynikać odmienna wrażliwość różnych linii komórkowych na ten sam związek?
8. Na str. 16 opracowania Doktorant stwierdza: „Opisane w publikacji wyniki testu MTT wskazały na silne właściwości przeciwnowotworowe badanych związków MM w stosunku do badanych typów komórek w bardzo niskim zakresie stężeń ($IC_{50} = 0,17-1,15 \mu M$) po 72 h inkubacji”. Czy w odniesieniu do testu MTT można mówić o aktywności przeciwnowotworowej związków? Czy nie jest to zbyt daleko wysunięty wniosek?
9. Dlaczego w publikacjach Doktorant zastosował w ocenie statystycznej wyników tylko jeden poziom istotności?
10. W spisie literatury uzupełniającej pozycja nr 20 – Doktorant cytuje publikację nie będącą bezpośrednim źródłem podanych na stronie 17 opracowania informacji dotyczących kryteriów cytotoksyczności, ale będącej źródłem wtórnym. Nie mam do tego zastrzeżeń, ale czy Doktorantowi udało się dotrzeć do publikacji pierwotnej?
11. Czy synteza chemiczna testowanych przez Doktoranta związków jest opłacalna na skalę przemysłową?
12. Jaka jest przyszłość podjętych badań?
13. Który badany związek jest najbardziej obiecujący w świetle uzyskanych wyników?

Wnioski końcowe

Praca doktorska Pana mgr Karola Bukowskiego jest nowatorska, ma charakter nie tylko poznawczy, ale również potencjał aplikacyjny. Według mojej wiedzy, po przeanalizowaniu bazy PubMed, temat badań dotyczący aktywności biologicznej nowych trójcyklicznych pochodnych układu pirazolo[4,3-e][1,5-b][1,2,4]triazyny podjęty przez Doktoranta jest unikatowy i stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego.

W mojej opinii przedstawiony do recenzji zbiór opublikowanych i powiązanych tematycznie pięciu artykułów naukowych spełnia wymagania merytoryczne i formalne stawiane pracom doktorskim zgodnie z ustawą z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, art. 187 (tekst jednolity Dz.U. z 2023 r., poz. 742 ze zmianami).

Zwracam się do Komisji Uniwersytetu Łódzkiego do spraw stopni naukowych w dyscyplinie nauki biologiczne z wnioskiem o przyjęcie rozprawy doktorskiej i dopuszczenie Pana mgr Karola Bukowskiego do dalszych etapów w postępowaniu doktorskim.

Wniosek o wyróżnienie

Po zapoznaniu się z rozprawą doktorską Pana Karola Bukowskiego mogę stwierdzić, że spełnia ona warunki *sine qua non* do jej wyróżnienia:

1. Praca jest oryginalnym, nowatorskim rozwiązaniem problemu naukowego o randze światowej. W literaturze nie znajduję badań innych zespołów z wykorzystaniem trójcyklicznych pochodnych układu pirazolo[4,3-e][1,5-b][1,2,4]triazyny w podobnym modelu badawczym.
2. Praca cechuje się wysoką jakością badań, zastosowanych metod i narzędzi badawczych, powszechnie stosowanych w naukach biologicznych, medycznych i chemicznych na całym świecie w poszukiwaniu nowych związków o aktywności przeciwnowotworowej.
3. Praca ma charakter wysoce aplikacyjny, a przetestowane *in vitro* związki mogą być poddane kolejnym eksperymentom zarówno w badaniach podstawowych, przedklinicznych i klinicznych, mają zatem szansę być wykorzystane w przyszłości w terapii przeciwnowotworowej.
4. Wszystkie przedstawione do oceny publikacje znajdują się na liście *JCR*, a w każdej Doktorant jest autorem wiodącym.
5. Na szczególne wyróżnienie zasługuje liczba cytowań artykułu przeglądowego (publikacja nr 1) pt.: Mechanisms of Multidrug Resistance in Cancer Chemotherapy. *International Journal of Molecular Sciences* 21, 3233 opublikowanej 2 maja 2020 r., która wynosi aż 486 (dane z 10.07.2023 r.).

Powyższe stwierdzenia oraz szczegółowa ocena pracy zawartej w przedłożonej recenzji są podstawą do złożenia wniosku o wyróżnienie rozprawy doktorskiej Pana mgr Karola Bukowskiego.

Wnioskuje zatem do Komisji Uniwersytetu Łódzkiego do spraw stopni naukowych w dyscyplinie nauki biologiczne o wyróżnienie przedstawionej mi do oceny rozprawy doktorskiej Pana mgr Karola Bukowskiego pt.: *„Aktywność przeciwnowotworowa nowych trójcyklicznych pochodnych układu pirazolo[4,3-e][1,5-b][1,2,4]triazyny w komórkach linii nowotworowych człowieka”*.



dr hab. Adriana Nowak, prof. PŁ