



WARSZAWSKI UNIwersYTET MEDYCZNY
MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW

Katedra i Zakład Technologii Leków i Biotechnologii Farmaceutycznej

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Anastazji Marii Poczty
p.t. „Aktywność przeciwnowotworowa nowych pochodnych melfalanu w komórkach białaczek
szpikowych oraz szpiczaka mnogiego”,
wykonanej w Katedrze Biofizyki Medycznej Instytutu Biofizyki
Wydziału Biologii i Ochrony Środowiska
Uniwersytetu Łódzkiego
Promotor: Prof. dr hab. Agnieszka Marczak
Promotor pomocniczy: dr inż. Piotr Krzczyński
Sieć Badawcza Łukasiewicz – Instytut Chemii Przemysłowej, Warszawa

Celem badań stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej mgr Anastazji Poczty była analiza właściwości biologicznych nowych syntetycznych analogów melfalanu oraz wytypowanie struktury, która wykaże korzystniejsze własności biologiczne (wyższą aktywność względem komórek szpiczaka mnogiego oraz komórek ostrej białaczki monocytowej i promielocytowej) niż struktura wiodąca.

Oceniając celowość podjęcia tej tematyki badawczej należy przypomnieć, że melfalan będący pochodną iperytu azotowego, związek o działaniu alkilującym, jest jednym z chemioterapeutyków najdłużej stosowanych w terapii nowotworów. Wprowadzenie w roku 1960 do leczenia melfalanu stanowiło pierwszy przełom w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytozy. Zaletą melfalanu był bowiem fakt, że jego działanie alkilujące dotyczyło szczególnie komórek szybko dzielących się jakimi są komórki nowotworowe. Kolejny przełom w terapii rozpoczęło wprowadzenie w roku 1980 wysokodawkowanej, submieloablacyjnej chemioterapii z użyciem melfalanu. Metoda była kontrowersyjna, jednak skojarzona z następowym podaniem autologicznych komórek hematopoetycznych pozwoliła na znaczne skrócenie fazy odbudowy hematopoezy i obniżyło śmiertelność okołoprzeszczepową. Pomimo wdrożenia schematów leczenia z wykorzystaniem również tzw. nowych leków (Bortezomib, Talidomid i Lenalidomid) oraz sterydów, melfalan w skojarzeniu z innymi preparatami pozostaje nadal lekiem z wyboru np. u chorych nie kwalifikujących się do autotransplantacji szpiku.

Ze stosowaniem melfalanu wiąże się jednak ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych dotyczących tkanek prawidłowych o częstych podziałach komórkowych (np. szpik kostny, tkanka nabłonkowa). Działania te stanowią często bezpośrednie zagrożenie życia pacjenta. Podjęcie więc badań

mających na celu modyfikację struktury melfalanu prowadzącą do otrzymania pochodnych o większej aktywności i/lub słabszych działaniach niepożądanych jest w pełni uzasadnione.

Badania przedstawione w publikacjach stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej pani mgr Anastazji Poczty dotyczą projektowania, syntezy, badania własności biologicznych, w tym mechanizmu działania i określania zależności działanie-budowa dla pochodnych wybranej struktury wiodącej, którą był melfalan. Podjęcie przedstawionej w tytule dysertacji tematyki było, jak napisałam powyżej, w pełni uzasadnione.

Praca doktorska została wykonana w ramach projektu "InterDOC-START – Interdyscyplinarne Studia Doktoranckie" realizowanego na Wydziale Biologii i Ochrony Środowiska Uniwersytetu Łódzkiego (Nr projektu: POWR.03.02.00-IP.08-00-DOK/16) realizowany w latach 2018–2023 pod kierunkiem prof. dr hab. Agnieszki Marczak.

Badania były prowadzone we współpracy z dwoma Instytutami Sieci Badawczej Łukasiewicz: Instytutem Biotechnologii i Antybiotyków w Warszawie i Instytutem Chemii Przemysłowej imienia Profesora Ignacego Mościckiego w Warszawie oraz z Friedrich-Alexander-Universität Erlangen – Nürnberg, Niemcy.

Ocena układu rozprawy doktorskiej oraz zastosowanego piśmiennictwa

Podstawą recenzowanej rozprawy doktorskiej są cztery publikacje w recenzowanych czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym, o wysokim sumarycznym współczynniku oddziaływania równym 21,759. We wszystkich czterech publikacjach Doktorantka jest pierwszym lub równorzędnym pierwszym autorem; w trzech pracach jest również autorem korespondencyjnym. Do rozprawy dołączone są oświadczenia wszystkich współautorów każdej z publikacji stanowiących podstawę rozprawy (publikacje są wieloautorskie), określające ich indywidualny wkład w powstanie poszczególnych prac.

Pierwsza z publikacji wchodzących w skład dysertacji to praca przeglądowa, stanowiąca równocześnie szeroki wstęp teoretyczny oraz uzasadnienie podjętej tematyki badawczej. Doktorantka dokonała w niej przeglądu publikacji dotyczących farmakokinetyki oraz farmakodynamiki melfalanu, poddała analizie skutki uboczne terapii prowadzonej z jego wykorzystaniem, przedstawiła schematy klinicznego zastosowania melfalanu w terapii skojarzonej z nowymi terapeutykami oraz mechanizmy powstawania lekooporności. Doktorantka podsumowała również doniesienia dotyczące modyfikacji struktury cząsteczki melfalanu w celu opracowania nowego leku o lepszych właściwościach terapeutycznych, w tym tworzenia koniugatów czy proleku melfalanu. Cytowane w publikacji piśmiennictwo jest szerokie i obejmuje 143 pozycje. Udział Doktorantki w powstaniu publikacji polegał na współudziale w tworzeniu koncepcji, zebraniu piśmiennictwa, autorstwie poszczególnych rozdziałów i wykonaniu ilustracji. Wyrażony w procentach udział jest wysoki - oceniany na 80%.

W trzech pracach doświadczalnych stanowiących podstawę dysertacji udział Doktorantki polegał na współautorstwie koncepcji, analizie piśmiennictwa, prowadzeniu części prac badawczych, analizie

statystycznej wyników, przygotowaniu wstępnego kształtu manuskryptów oraz pełnieniu funkcji autora korespondencyjnego.

Udział Doktorantki w pracach wynosił odpowiednio 60, 55 oraz 40%. Opisana w pracach metodyka badawcza i analiza wyników badań zostanie omówiona w dalszej części tej recenzji.

Całość rozprawy uzupełnia 9-stronicowe wprowadzenie zawierające uzasadnienie podjętej tematyki badawczej, hipotezę badawczą, cel główny oraz cele szczegółowe, materiały i metody badawcze pracy. Załączone jest również 12-stronicowe omówienie prac wchodzących w skład rozprawy doktorskiej oraz streszczenia pracy w języku polskim i angielskim.

Dołączony do podsumowania przegląd piśmiennictwa jest szeroki; obejmuje 53 pozycje w wysokim procencie opublikowane w okresie ostatnich 10 lat. Wraz z pracą przeglądową opisaną powyżej stanowi czytelną podstawę dla postawionej przez Doktorantkę hipotezy badawczej. Podsumowując stwierdzam, że układ pracy jest bardzo czytelny a hipoteza badawcza poparta szeroką analizą piśmiennictwa.

Ocena zastosowanych metod badawczych

Metody badawcze zastosowane w badaniach przez Doktorantkę były zgodnie z metodyką stosowaną powszechnie w procesie poszukiwania i rozwoju innowacyjnego leku syntetycznego, obejmującą we wstępnej fazie ciąg działań: koncepcja, wybór struktury wiodącej, synteza zaprojektowanych analogów, testy aktywności biologicznej, określenie zależności działanie-budowa, wstępne badania przedkliniczne (ADMETox).

Krótko scharakteryzuję je poniżej zgodnie ze stosowanym przez Doktorantkę podziałem na etapy pracy odpowiadające trzem kolejnym publikacjom wchodzącym w skład rozprawy.

- W pierwszym etapie pracy zostały zaprojektowane modyfikacje struktury melfalanu (4-[Bis(2-chloroethylo)amino]-L-fenylalaniny) mające na celu podwyższenie aktywności przeciwnowotworowej i zwiększenie biodostępności. Podstawą do tworzenia koncepcji były doniesienia literaturowe oraz wyniki wcześniejszych badań prowadzonych w zespole pani Profesor Agnieszki Marczak. Modyfikacje struktury wiodącej którą był melfalan polegały na zastąpieniu grupy di-N-propyloaminowej resztą amidynową podstawioną pierścieniem morfolinowym lub dwoma łańcuchami n-propylowymi, oraz na estryfikacji grupy karboksylowej.

Otrzymane na drodze syntezy w Instytucie Chemii Przemysłowej Sieci Badawczej Łukasiewicz pochodne melfalanu (8 związków) poddane następnie zostały testom aktywności cytotoksycznej w badaniach *in vitro* wykorzystując linie komórkowe szpiczaka mnogiego, ludzkiej ostrej białaczki promielocytowej, ludzkiej ostrej białaczki monocytowej oraz jako kontrolę - jednojądrzaste komórki krwi obwodowej (komórki prawidłowe). Dla związków, dla których działanie było zależne od dawki wyznaczono wartość IC₅₀. Następnie Doktorantka poddała analizie wewnątrzkomórkowe mechanizmy cytotoksycznego działania badanych związków. Ponieważ głównym mechanizmem działania melfalanu jest alkilowanie, oceniono wpływ nowych związków na strukturę DNA wykonując alkaliczną wersję testu kometowego oraz test TUNEL.

Ze względu na fakt, że dolność niektórych leków stosowanych w terapii nowotworów do indukcji apoptozy uznawana jest za ważne kryterium oceny ich skuteczności terapeutycznej, Doktorantka poddała ocenie właściwości proapoptyczne nowych pochodnych melfalanu. Wykonany został szereg badań w celu oceny występowania zmian morfologicznych i biochemicznych związanych z programowaną śmiercią komórki, w tym analiza kondensacji chromatyny oraz eksternalizacji fosfatydyloseryny; zbadana została również aktywność kaspazy 8 zaangażowanej głównie w zewnętrzny szlak apoptozy, kaspazy 9 biorącej udział w wewnętrznym szlaku oraz kaspaz 3/7 zaangażowanych w oba te szlaki. Na tej podstawie określono szczegółowy proces aktywowania apoptozy w komórkach nowotworowych po inkubacji z badanymi analogami melfalanu.

Ze względu na fakt, że w komórkach, które ulegają apoptozie obserwowany jest wzrost stężenia jonów wapnia w cytozolu oraz mitochondriach, spowodowany uwolnieniem ich z retikulum endoplazmatycznego, przeprowadzono również badanie wewnątrzkomórkowego poziomu jonów wapnia za pomocą sondy fluorescencyjnej Fluo – 4NW. Doktorantka przeprowadziła też analizę korelacji uzyskanych wyników z wcześniej uzyskanymi danymi dotyczącymi aktywności kaspaz egzekutorowych oraz inicjatorowych.

- W drugim etapie pracy zaprojektowane i przeprowadzone zostały dalsze modyfikacje struktury melfalanu, mające na celu rozszerzenie zakresu badań działanie - budowa. Pod kierownictwem pana dr inż. Piotra Krzeczyńskiego, w Sieci Badawczej Łukasiewicz- Instytucie Chemii Przemysłowej w Warszawie przeprowadzono syntezę nowych analogów estrów metylowych melfalanu, w których zastąpiono grupę di-N-propyloaminowej resztą amidynową podstawioną tiomorfoliną, indoliną oraz 4-(4-morfolinylo)-piperidyną. Analogicznie jak w etapie I, zbadano aktywność cytotoksyczną nowych związków wobec linii komórek nowotworowych i prawidłowych, określono wartości IC_{50} , zbadano własności genotoksyczne Si proapoptyczne (metodyka opisana jest powyżej). Przeprowadzona została ocena występowania zmian morfologicznych i biochemicznych związanych z programowaną śmiercią komórki.

Wykonano także *in silico* analizę QSAR mającą na celu sprawdzenie, czy nowe związki posiadają właściwości lekopodobne.

- W trzecim etapie badań Doktorantka przeprowadziła dla wybranych pięciu analogów melfalanu, wyselekcjonowanych na podstawie wyników badań przeprowadzonych w poprzednich etapach, rozszerzone badania mające na celu głębsze poznanie mechanizmów działania tych związków.

W badaniu mechanizmu interakcji pochodnych melfalanu z DNA wykorzystana została technika spektroskopii dichroizmu kołowego. Zbadano również mechanizmy wewnątrzkomórkowe związane z działaniem analogów melfalanu na DNA. Ocenie poddano również zdolności pochodnych melfalanu do hamowania cyklu podziałów komórek nowotworowych wynikające z działania genotoksycznego. Rozszerzone zostały również badania dotyczące szlaków śmierci komórek nowotworowych po inkubacji z badanymi związkami. Rozszerzenie polegało na ocenie aktywności kaspazy 2, która jest zaangażowana w utrzymanie stabilności genomu.

Podsumowując, Doktorantka w swojej pracy zastosowała bardzo szeroki zakres zaawansowanych metod badawczych z zakresu zarówno biologii molekularnej jak i chemii medycznej. Na uznanie zasługuje zarówno zdolność do zastosowania tych metod w praktyce, jak i umiejętność analizy uzyskanych wyników.

Ocena części rozprawy dotyczącej omówienia wyników badań

Przedstawione poniżej w skrótovej wersji wyniki badań są wyczerpująco i czytelnie przedstawione zarówno w rozdziałach *Discussion* i *Conclusions* trzech publikacjach badawczych stanowiących podstawę dysertacji doktorskiej mgr Anastazji Poczty (Sci Rep; 2020; 11;10(1):4479, Int J Mol Sci. 2022; 23(3):1760, Int J Mol Sci. 2022; 23(22): 14258), jak i w rozdziale 5. dysertacji zatytułowanym „*Omówienie prac wchodzących w skład rozprawy doktorskiej*”.

Podsumuję je w skrótovej formie, w podziale na etapy badań opisane w trzech kolejnych publikacjach.

- Wyniki pierwszego etapu badań wykazały, że zaprojektowana modyfikacja struktury melfalanu polegająca na zamianie grupy di-N-propyloaminowej na amidynową zawierającą pierścień morfolinowy oraz estryfikacji grupy karboksylowej okazała się celowa i istotna dla zwiększenia własności cytotoksycznych, genotoksycznych oraz proapoptotycznych tych związków, przy czym wzmocnienie efektu cytotoksycznego korelowało ze wzrostem fragmentacji DNA. Testy mechanizmu działania cytotoksycznego nowych pochodnych melfalanu prowadzone na 3 liniach komórek nowotworowych wykazały, że mechanizm działania jest różny dla różnych typów komórek nowotworowych. W przypadku linii komórkowych białaczki aktywacji ulegał głównie mitochondrialny szlak apoptozy, natomiast w przypadku komórek szpiczaka mnogiego stwierdzono możliwość inicjacji innego niż apoptoza mechanizmu śmierci komórki lub aktywacji innych proteaz zaangażowanych w fazę inicjatorową programowanej śmierci komórki.

- Wyniki drugiego etapu badań, prowadzonych według podobnej metodyki jak w etapie pierwszym, ale dla nowej puli syntetycznych analogów melfalanu wykazały że modyfikacja cząsteczki polegająca na estryfikacji grupy karboksylowej oraz zastąpieniu grupy di-N-propyloaminowej grupą amidynową zawierającą resztę tiomorfolinową powoduje – podobnie jak dla pochodnych badanych w pierwszym etapie - wzrost aktywności cytotoksycznej, genotoksycznej oraz proapoptotycznej wobec komórek nowotworowych oraz obniżony efekt cytotoksyczny względem komórek prawidłowych. Zaprojektowane modyfikacje struktury melfalanu ponownie okazały się celowe.

- W rozwoju nowego leku syntetycznego zasadą jest typowanie do następnego etapu badań związków o najwyższej aktywności wykazanej w badaniach poprzedniego etapu. Zgodnie z tą zasadą do kolejnego etapu badań, mającego na celu wyjaśnienie mechanizmów hamowania proliferacji komórek nowotworowych i indukcji apoptozy, Doktorantka zakwalifikowała pięć analogów melfalanu które w testach aktywność biologiczną wykazały znacznie wyższą aktywność od struktury wiodącej (niemodyfikowanego leku): ester etylowy melfalanu (EE-MEL), ester metylowy melfalanu (EM-MEL) oraz

estry metylowe melfalanu zawierające pierścień morfolinowy (EM-MOR-MEL), tiomorfolinowy (EM-T-MEL) lub indolinowy (EM-I-MEL).

Najwyższą aktywność przeciwnowotworową w komórkach białaczkowych oraz szpiczaka mnogiego wykazały analogi melfalanu będące estrami zawierającymi pierścień morfolinowy i tiomorfolinowy. Nie zaobserwowano znaczących różnic aktywności estrów metylowych i etylowych melfalanu.

Badania mechanizmu działania nowych pochodnych melfalanu wykazały, że podobnie jak dla melfalanu głównym ich celem molekularnym jest DNA. Estry melfalanu zawierające grupę amidynową z pierścieniem morfolinowym lub z pierścieniem tiomorfolinowym wpływały na konformację struktury B-DNA poprzez częściową interkalację, co skutkowało wzrostem poziomu ufosforylowanego histonu H2AX. W wyniku genotoksycznego działania badanych analogów cykl komórkowy był zatrzymywany w fazach S i G2/M. Doktorantka wykazała również, że śmierć komórek szpiczaka mnogiego następowała poprzez aktywację katastrofy mitotycznej.

Z badań przeprowadzonych przez Doktorantkę wynika, że mechanizm aktywacji molekularnych szlaków śmierci przez melfalan oraz jego nowe pochodne był różny w zależności od testowych linii komórek nowotworowych: komórki ostrej białaczki monocytowej i promielocytowej indukowały śmierć komórki głównie poprzez aktywację mitochondrialnego (dla białaczki monocytowej) lub receptorowego (dla białaczki promielocytowej) szlaku apoptozy. Śmierć komórek szpiczaka mnogiego następowała natomiast głównie przez inicjację katastrofy mitotycznej.

Podsumowując, wyniki badań są przedstawione w rozprawie bardzo czytelnie, w stanowiących podstawę rozprawy publikacjach również w postaci tabel i wykresów. Są zarówno w publikacjach jak i w rozdziale „Omówienie prac wchodzących w skład rozprawy doktorskiej” szeroko dyskutowane, co nie było łatwym zadaniem ze względu na ich rozległość.

Aplikacyjność prowadzonych badań

Badania dotyczące projektowania, otrzymywania na drodze syntezy, badania aktywności biologicznej, określania zależności działanie-budowa oraz badanie mechanizmów działania związków o działaniu biologicznym/farmakologicznym wpisują się zarówno w zakres badań podstawowych jak i aplikacyjnych: ich celem jest otrzymanie nowej substancji farmakologicznie czynnej i w efekcie - nowego leku. Badania przedstawione w dysertacji pani mgr Anastazji Poczty wpisują się w taki zakres badań. Zgodnie z informacją zamieszczoną na stronie 10 rozprawy struktury pochodnych otrzymanych w pierwszym etapie badań są chronione patentem PL220880 B1.

Uwagi krytyczne i zagadnienia wymagające dodatkowego wyjaśnienia przez Doktorantkę są nieliczne. W mojej ocenie w Rozdziale 5 dysertacji, wobec zastosowanego przez Doktorantkę systemu oddzielnej analizy wyników badań aktywności biologicznej związków otrzymanych w pierwszym i drugim etapie badań eksperymentalnych (zgodnie zakresem kolejnych publikacji) powinno się znaleźć zestawienie wyników uzyskanych dla pochodnych syntezowanych w dwóch etapach pracy łącznie. (w postaci np. tabeli). Związki otrzymane w pierwszym i drugim etapie badań to pochodne tej samej struktury wiodącej.

Dla obydwu grup zastosowano zbliżoną metodykę badania aktywności. Do badań w trzecim etapie pracy wybrano spośród wszystkich nowych związków pochodne o najwyższej aktywności biologicznej. Zestawienie najważniejszych wyników aktywności zwiększyło czytelność kryteriów wyboru pochodnych do trzeciego etapu badań (bez konieczności wyszukiwania przez czytelnika odpowiednich danych w publikacjach II i III) i ułatwiło ocenę zależności działanie - budowa.

Podsumowanie

Podsumowując pragnę stwierdzić, że mgr Anastazja Poczta przedłożyła bardzo wartościową pracę, wnoszącą poważny wkład do wiedzy na temat projektowania, metod otrzymywania, badania aktywności, mechanizmów działania i wybranych parametrów farmakokinetycznych innowacyjnych chemioterapeutyków przeznaczonych do terapii nowotworów układu krwiotwórczego.

Doktorantka wykazała się szeroką wiedzą teoretyczną dotyczącą dyscypliny, w zakresie której prowadzi badania naukowe, umiejętnością tworzenia hipotezy badawczej, przeprowadzenia złożonych eksperymentów związanych z poszukiwaniem i badaniem własności biologicznych kandydatów na leki, w tym projektowania modyfikacji struktury wiodącej w poszukiwaniu nowych aktywnych cząsteczek oraz badania własności, aktywności biologicznej i mechanizmów działania potencjalnych chemioterapeutyków. Wykazała również wysokie kompetencje w zakresie analizy otrzymanych wyników oraz formułowania wniosków. Postawiona przez Doktorantkę hipoteza badawcza została pozytywnie zweryfikowana wynikami prac eksperymentalnych. Rozprawa pani mgr Anastazji Poczty w mojej ocenie stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego.

Podsumowując, w mojej ocenie rozprawa doktorska pani mgr Anastazji Poczty w pełni odpowiada wymaganiom Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. *Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce* (Dz. U. z 2018 r. poz. 1668) stawianym pracom doktorskim. W związku z tym przedkładam Komisji Uniwersytetu Łódzkiego ds. Stopni Naukowych w dyscyplinie nauk biologicznych wniosek o dopuszczenie pani mgr Anastazji Poczty do dalszych etapów postępowania doktorskiego.

Biorąc pod uwagę wysoki poziom recenzowanej pracy, szczególne walory poznawcze i aplikacyjne, oryginalność i złożoność stosowanych metod badawczych, zwracam się do Wysokiej Komisji z wnioskiem o wyróżnienie rozprawy doktorskiej pani magister Anastazji Poczty.

Uzasadnienie:

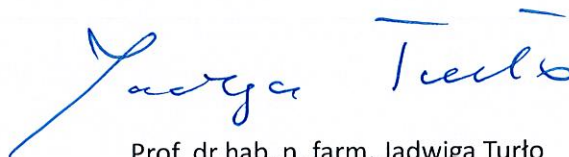
- Praca posiada szczególne walory poznawcze i aplikacyjne. Badania Doktorantki dotyczyły projektowania nowych syntetycznych związków o działaniu farmakologicznym (nowych cytostatyków pochodnych melfalanu); obejmowały etap weryfikacji hipotezy badawczej poprzez wielokierunkowe badania aktywności biologicznej nowych struktur, w tym również etap określenia mechanizmów ich działania, a następnie prowadziły do wyciągnięcia wniosków na temat zależności działanie-budowa w grupie nowych pochodnych. Jest to cykl działań typowych dla poszukiwania nowych leków syntetycznych, badania wpisują się więc zarówno w zakres badań podstawowych jak i aplikacyjnych. Co istotne badania

doprowadziły do zidentyfikowania nowych struktur chemicznych wykazujących – zgodnie z założeniami – wyższą aktywność biologiczną od struktury wiodącej oraz słabsze oddziaływanie na komórki prawidłowe. Zidentyfikowano więc struktury kandydatów na nowe leki cytostatyczne lub na nowe struktury wiodące w dalszych badaniach. Część aktywnych pochodnych została objętych patentem.

- Praca cechuje się wyróżniającym poziomem merytorycznym. Podjęta tematyka jest niezwykle istotna ze względu na ciągle duże znaczenie pochodnych iperytu azotowego (melfalan) w terapii nowotworów układu krwiotwórczego. Czynnikiem ograniczającym ich stosowanie jest jednak ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych dotyczących tkanek prawidłowych o częstych podziałach komórkowych. Poszukiwanie nowych leków o bardziej selektywnym oddziaływaniu na komórki nowotworowe jest bardzo istotne. Praca charakteryzuje się również bardzo szerokim zakresem badań dotyczących mechanizmu działania nowych pochodnych melfalanu, opisanych powyżej.

- jak wspomniałam powyżej w recenzji, podstawą rozprawy są cztery publikacje w recenzowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym (lista JCR), o wysokim sumaryczny współczynniku oddziaływania równym 21,759 oraz sumarycznej punktacji MNiSW równej 560. We wszystkich czterech publikacjach Doktorantka jest pierwszym lub równorzędnym pierwszym autorem; w trzech pracach jest również autorem korespondencyjnym.

Warszawa 12 kwietnia 2023



Prof. dr hab. n. farm. Jadwiga Turło