

dr hab. n.med. Renata Perlikowska, prof. uczelni
Zakład Chemii Biomolekularnej
Wydział Lekarski
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Łódź, 05.01.2024

Recenzja rozprawy doktorskiej
mgr Mateusza Pawła Kciuka,
zatytułowanej

„Komórkowe mechanizmy aktywności biologicznej sulfonamidów, pochodnych układu
pirazolo[4,3-*e*][1,2,4]triazyny w prawidłowych i nowotworowych komórkach
człowieka *in vitro*”

wykonanej w Katedrze Biotechnologii Molekularnej i Genetyki na Wydziale Biologii
i Ochrony Środowiska Uniwersytetu Łódzkiego

Nowotwory niezmiennie stanowią narastający problemem zdrowotny, społeczny i ekonomiczny w Polsce i na świecie. Skalę tego problemu określa liczba nowych zachorowań, przy jednoczesnej niewielkiej poprawie wskaźników przeżycia. Pomimo postępów w leczeniu chorób nowotworowych (tj. rozwoju chirurgii, radioterapii, terapii hormonalnej, genowej i immunoterapii) chemioterapia pozostaje metodą najbardziej uniwersalną. Niestety leczenie systemowe z zastosowaniem leków chemioterapeutycznych, wiąże się z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych dotyczących komórek prawidłowych, jak również rozwoju oporności komórek nowotworowych na zastosowane terapie, co ogranicza skuteczność działania leków oraz obniża jakość życia pacjentów. Wobec powyższego, dalsze poszukiwania nowych, skutecznych leków chemioterapeutycznych o lepszym profilu farmakologicznym, działających swoiście na komórki nowotworowe i niewywierających toksycznego wpływu na komórki prawidłowe, wydaje się konieczne. Wiele obecnie stosowanych leków przeciwnowotworowych zawiera w swojej strukturze pierścienie heterocykliczne (np.: 5-fluorouracyl, metotreksat lub doksorubicyna), co więcej strukturę chemiczną o potencjalnym działaniu przeciwnowotworowym mogą tworzyć pochodne triazyny, w tym układ [1,2,4]triazynowy. Dotychczasowe wyniki badań wskazują, że [1,2,4]triazyny skondensowane z pięcioczłonowymi heterocyklami wykazują obiecującą aktywność biologiczną.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska wpisuje się w nurt badań dotyczących ustalenia aktywności biologicznej nowych, syntetycznych, sulfonamidowych pochodnych pirazolo[4,3-*e*]tetrazolo[1,5-*b*][1,2,4]triazyny w prawidłowych i nowotworowych komórkach

człowieka *in vitro*. W świetle powyższych danych, tematyka przedstawionej do oceny rozprawy doktorskiej mgr Mateusza Pawła Kciuka przygotowanej pod kierunkiem Pani Promotor dr hab. Renaty Kontek prof. UŁ z Katedry Biotechnologii Molekularnej i Genetyki na Wydziale Biologii i Ochrony Środowiska UŁ oraz Pana Promotora prof. dr hab. Mariusza Mojzycha z Instytutu Nauk Chemicznych, UPH w Siedlcach, jest wartościowa i uzasadniona, a badania wychodzą naprzeciw oczekiwaniom współczesnej onkologii.

Celem niniejszej rozprawy doktorskiej była synteza nowych sulfonamidowych pochodnych pirazolo[4,3-*e*]tetrazolo[1,5-*b*][1,2,4]triazyny (związków **MM**), a także ocena ich właściwości biologicznych względem komórek nowotworowych gruczolakoraka trzustki (BxPC-3), raka jelita grubego (HCT-116), raka prostaty (PC-3), oraz wobec prawidłowej linii ludzkich (WI-38) i mysich (L929) fibroblastów.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska Pana mgr Mateusza Pawła Kciuka została opracowana w formie spójnego tematycznie zbioru czterech artykułów, co spełnia wymagania określone w art. 187 ust. 3 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce (Dz. U. z dnia 30 sierpnia 2018 r., poz. 1668, z późniejszymi zmianami). Cykl prac składa się z jednej publikacji przeglądowej i trzech publikacji oryginalnych (w dwóch z nich Doktorant jest autorem korespondencyjnym) o łącznym IF wynoszącym 21,212 i punktacji Ministerstwa Edukacji i Nauki wynoszącej 560 punktów, tj.

Praca przeglądowa:

1. Bernat Z.; Szymanowska A.; **Kciuk M.**; Kotwica-Mojzych K.; Mojzych M. Review of the Synthesis and Anticancer Properties of Pyrazolo[4,3-*e*][1,2,4]Triazine Derivatives. *Molecules* 2020, 25, 3948, IF: 4,412; punkty MEiN: 140 pkt.

Prace oryginalne:

2. **Kciuk M.**; Mujwar S.; Szymanowska A.; Marciniak B.; Bukowski K.; Mojzych M.; Kontek R. Preparation of Novel Pyrazolo[4,3-*e*]Tetrazolo[1,5-*b*][1,2,4]Triazine Sulfonamides and Their Experimental and Computational Biological Studies. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, IF: 5,6; punkty MEiN: 140 pkt.

3. **Kciuk M.**; Mujwar S.; Marciniak B.; Gielecińska A.; Bukowski K.; Mojzych M.; Kontek R. Genotoxicity of Novel Pyrazolo[4,3-*e*]Tetrazolo[1,5-*b*][1,2,4]Triazine Sulfonamides in Normal and Cancer Cells In Vitro. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24, 4053, IF: 5,6; punkty MEiN: 140 pkt.

4. **Kciuk M.**; Marciniak B.; Celik I.; Zerroug E.; Dubey A.; Sundaraj R.; Mujwar S.; Bukowski K.; Mojzych M.; Kontek R. Pyrazolo[4,3-*e*]Tetrazolo[1,5-*b*][1,2,4]Triazine Sulfonamides as an Important Scaffold for Anticancer Drug Discovery—In Vitro and In Silico Evaluation. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24, 10959, IF: 5,6; punkty MEiN: 140 pkt.

Wszystkie publikacje zostały uprzednio poddane rygorystycznej procedurze recenzyjnej w renomowanych czasopismach specjalistycznych z listy JCR o wysokich współczynnikach wpływu oraz dużej liczbie punktów MNiSW. Ponadto zgodnie z zamieszczonymi oświadczeniami współautorów, Pan mgr Mateusz Paweł Kciuk miał wiodący udział w przygotowaniu omawianych publikacji. We wszystkich pracach Doktorant zarówno współtworzył koncepcje prac, planował jak i wykonywał eksperymenty, interpretował wyniki, przygotowywał manuskrypty, co świadczy o bardzo dużym zaangażowaniu i samodzielności Autora.

Układ rozprawy doktorskiej Pana mgr Mateusza Pawła Kciuka jest zgodny z normami przyjętymi dla tego typu opracowań, uwagę zwraca staranność pod względem edytorskim i przejrzystości, co wynika z właściwie przyjętej koncepcji przygotowania rozprawy. Przedstawiony do oceny autoreferat zawiera 90 stron; jest podzielony na następujące rozdziały, w tym (1) współpraca naukowa, (2) źródła finansowania (3 i 4) spis publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej oraz pozostały dorobek naukowy, (5) wprowadzenie, (6) omówienie publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej, (7 i 8) dyskusja i wnioski, (9) literatura uzupełniająca, (10 i 11) streszczenie w języku polskim i angielskim, (12) kopie publikacji wchodzących w zakres rozprawy doktorskiej, (13) oświadczenia współautorów. Wprowadzenie złożone jest z pięciu podrozdziałów: (5.1) uzasadnienia podjętej tematyki, (5.2) hipotezy, (5.3) celu głównego, (5.4) celów szczegółowych, (5.5) materiałów i metod badawczych. Wykaz bibliografii uzupełniającej obejmuje 182 pozycje piśmiennicze, odpowiednie dla treści pracy, uszeregowane zgodnie z kolejnością cytowań, których większość została opublikowana w latach 2000-2023, co świadczy o aktualnym wymiarze naukowo-badawczym przeprowadzonych badań. Pracę uzupełnia wykaz skrótów. Należy stwierdzić, że układ poszczególnych części rozprawy jest prawidłowy, pod względem formalnym i strukturalnym praca została wykonana poprawnie.

W części wprowadzającej Pan mgr Mateusz Paweł Kciuk rzeczowo nakreślił problemy, wyzwania i cele badawcze współczesnej onkologii. Podkreślił rolę badań w obszarze poszukiwania nowych związków o aktywności przeciwnowotworowej, w kontekście rosnącej oporności, ograniczonej selektywności i towarzyszących działań niepożądanych. Scharakteryzował jedną z bardziej obiecujących grup związków, którą stanowią pochodne triazyny, głównie analogi układu [1,2,4]triazyny. Do tej pory zsyntezowano szereg związków opartych na budowie powyższego pierścienia, które wykazały szeroką aktywność biologiczną, w tym przeciwnowotworową, poprzez m.in. hamowanie aktywności kinaz lub anhydraz węglanowych. Wybór pochodnych był poprzedzony solidnym rozpoznaniem naukowym, co udokumentowane zostało w pracy przeglądowej „*Review of the Synthesis and Anticancer Properties of Pyrazolo[4,3-e][1,2,4]Triazine Derivatives. Molecules*” opublikowanej w 2020

w *Molecules* (IF: 4,412), wchodzącej w skład cyklu publikacji stanowiącego podstawę pracy doktorskiej.

Hipoteza, cel główny oraz cele szczegółowe pracy badawczej sformułowane zostały w sposób spójny i wyczerpujący. Korespondują z postawionym problemem badawczym. Doktorant wymienił zastosowane materiały i metody badawcze, w tym scharakteryzował linie komórkowe wykorzystane w badaniach (nowotworowe i prawidłowe), wymienił nazwy oraz przedstawił struktury chemiczne sulfonamidowych pochodnych pirazolo[4,3-*e*]tetrazolo[1,5-*b*][1,2,4]triazyny użytych w badaniach. Analiza tej treści rozprawy pozwoliła na weryfikację przydatności przyjętych metod badawczych do założonych celów pracy. Pan mgr Mateusz Paweł Kciuk realizował postawione cele badawcze z zastosowaniem szerokiego panelu metod badawczych z zakresu zarówno biologii molekularnej jak i chemii medycznej. Metody te były w pełni wystarczające do realizacji założonych celów pracy i analizy wyników. Z opisu rozprawy, treści oświadczeń współautorów i szacunkowego wkładu w powstanie prezentowanych artykułów wynika, że Autor bardzo dobrze opanował wiele różnych technik eksperymentalnych, wykazał kompetencje w zakresie analizy uzyskanych wyników, zdobył duże doświadczenie w planowaniu i prowadzeniu badań.

Dalej, Doktorant przedłożył spójny tematycznie i szczegółowo zrealizowany opis czterech publikacji stanowiących podstawę pracy doktorskiej, omówił strategię i metody badawcze, wraz z opisem uzyskanych wyników i wniosków.

Całość cyklu otwiera wspomniana wyżej praca przeglądowa pt. „*Review of the Synthesis and Anticancer Properties of Pyrazolo[4,3-*e*][1,2,4]Triazine Derivatives. Molecules*” opublikowana w 2020 w *Molecules* (IF: 4,412), która stanowi rzetelnie i przejrzystie ujęty przegląd prac naukowych, dotyczących [1,2,4]triazyny, jako struktury wiodącej, której dalsze modyfikacje mają na celu opracowanie nowego, klinicznie użytecznego związku o lepszych właściwościach terapeutycznych. W pracy zostały przedstawione metody otrzymywania analogów pirazolo[4,3-*e*][1,2,4]triazyny, oraz ich aktywność cytotoksyczna/cytostatyczna względem komórek nowotworowych. Zwrócono również uwagę na określone cele molekularne, które mogą odpowiadać za aktywność przeciwnowotworową wybranych pochodnych. Zaprezentowany przegląd prac naukowych, stanowi rzetelne i wyczerpujące opracowanie, oparte na 51 pozycjach piśmienniczych w przeważającej ilości z ostatniej dekady. Praca ta niewątpliwie stanowi bazę teoretyczną służącą projektowaniu i syntezie nowych analogów pirazolo[4,3-*e*][1,2,4]triazyny, oraz planowaniu dalszych badań. Wysoka jakość pracy przeglądowej wskazuje na dużą wiedzę Doktoranta i zainteresowanie tematem.

W pierwszej pracy oryginalnej zatytułowanej „*Preparation of Novel Pyrazolo[4,3-*e*]Tetrazolo[1,5-*b*][1,2,4]Triazine Sulfonamides and Their Experimental and Computational*

Biological Studies” opublikowanej w roku 2022 w International Journal of Molecular Sciences (IF: 5,6) Pan mgr Mateusz Paweł Kciuk opisał syntezę 4 sulfonamidowych pochodnych pirazolo[4,3-*e*]tetrazolo[1,5-*b*][1,2,4]triazyny, nazywanych dalej odpowiednio: **MM134**, **MM136**, **MM137**, **MM139**. Wybór tego typu modyfikacji był poprzedzony solidnym rozpoznaniem naukowym i poparty wcześniejszymi rezultatami badań przeprowadzonych w zespole Pana prof. dr hab. Mariusza Mojzycha. Analiza widm ^1H NMR otrzymanych związków wykazała przewagę formy zamkniętej-tetrazolowej nad otwartą-azydkową, po ustaleniu równowagi tautomerycznej, co determinowało właściwości fizykochemiczne i biochemiczne analogów. Otrzymane związki wykazały wyższą cytotoksyczność względem komórek linii nowotworowych niż komórek prawidłowych. W dalszych badaniach ocenie poddano aktywność proapoptotyczną związków. Posłużono się w tym celu analizą cytometryczną, mikroskopową oceną morfologii przy zastosowaniu barwników fluorescencyjnych oraz oceną zmian potencjału błony mitochondrialnej. Wnioski wysunięte przez Doktoranta, wskazują, że mimo zróżnicowanej aktywności pochodne generalnie wykazały wyższy potencjał proapoptotyczny wobec komórek linii BxPC-3 niż względem PC-3. Zaobserwowano również obniżenie potencjału błony mitochondrialnej komórek nowotworowych, co wynikać mogło z zainicjowanego pochodnymi procesu apoptozy. Doktorant zwrócił uwagę na dominację wewnątrzpochodnego szlaku apoptozy w komórkach nowotworowych. Ponadto analiza ADMET (ang. Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion and Toxicity) otrzymanych pochodnych, pozwoliła ustalić, że związki te mają właściwości lekopodobne (ang. drug – like). Natomiast najkorzystniejsze parametry farmakokinetyczne (wysoka wchłanialność z przewodu pokarmowego oraz brak aktywności hamującej wobec enzymów z rodziny CYP) wykazał związek **MM137**. Badania *in silico* z użyciem dokowania molekularnego i dynamiki molekularnej kompleksów związek-białko potwierdziły, że zsyntezowane pochodne są inhibitorami wytypowanych celów molekularnych (m.in. kinazy ABL, BCR, CDK, itp.), a utworzone kompleksy są stabilne.

Stopień genotoksyczności ww. pochodnych został scharakteryzowany w pracy opublikowanej w roku 2023 na łamach czasopisma International Journal of Molecular Sciences (IF: 5,6), pt. *Genotoxicity of Novel Pyrazolo[4,3-*e*]Tetrazolo[1,5-*b*][1,2,4]Triazine Sulfonamides in Normal and Cancer Cells In Vitro*”. Zaobserwowano, zależny od dawki oraz specyficzny dla rodzaju użytych komórek nowotworowych (BxPC-3 i PC-3) wzrost uszkodzeń DNA w obu wariantach testu kometowego (alkalicznej i neutralnej). Dodatkowo pochodne pirazolo[4,3-*e*]tetrazolo[1,5-*b*][1,2,4]triazyny spowodowały wzrost poziomu fosforylacji histonu H2AX w komórkach PC-3, sugerując obecność dwuniciowych pęknięć DNA. Badane związki indukowały mniej uszkodzeń DNA w komórkach prawidłowych. Podobnie jak w poprzedniej publikacji, badania *in silico* pozwoliły na ustalenie wiodących

celów molekularnych dla badanych związków, odpowiedzialnych za ich własności genotoksyczne.

Ostatnia z cyklu praca opublikowana w roku 2023 na łamach czasopisma *International Journal of Molecular Sciences* (IF: 5,6), pt. „*Pyrazolo[4,3-*e*]Tetrazolo[1,5-*b*][1,2,4]Triazine Sulfonamides as an Important Scaffold for Anticancer Drug Discovery—In Vitro and In Silico Evaluation.*” przedstawia poszerzony zakres badań nad sulfonamidowymi pochodnymi pirazolo[4,3-*e*]tetrazolo[1,5-*b*][1,2,4]triazyny. Doktorant wykazał, że badane związki spowodowały szereg zmian m.in. indukowały wzrost produkcji reaktywnych form tlenu (BxPC-3 i PC-3), aktywację kaspaz efektorowych 3/7 (BxPC-3), zahamowanie proliferacji komórek (PC-3) oraz utratę potencjału klonogenego (BxPC-3 i PC-3). Badanie ekspresji genów wykazało mieszany charakter śmierci komórkowej, bowiem Doktorant zauważył również, że mogła być ona inicjowana nekroptozą. Ponadto wskazał na udział białka GADD45α w zahamowaniu proliferacji oraz klonogenności komórek nowotworowych w odpowiedzi na badane pochodne. Badania *in silico*, potwierdziły, że prawdopodobnym celem molekularnym związków była kinaza AKT.

Szczegółowy opis otrzymanych wyników Pan mgr Mateusz Paweł Kciuk zakończył zwartą dyskusją, w której zaznaczył jeszcze raz, że sulfonamidowe pochodne pirazolo[4,3-*e*]tetrazolo[1,5-*b*][1,2,4]triazyny wykazały obiecującą cytotoksyczność, genotoksyczność, zdolność do indukowania apoptozy oraz stresu oksydacyjnego w komórkach nowotworowych *in vitro*. Wskazał znaczenie antyproliferacyjnego i antyklogenego działania związków. Podkreślił znaczenie zastosowanych modyfikacji chemicznych, które zadecydowały o potencjale onkoterapeutycznym otrzymanych pochodnych. Sposób przeprowadzenia dyskusji świadczy o dużej wiedzy Doktoranta.

Doktorant wypunktował w sposób poprawny i syntetyczny najważniejsze wnioski i obserwacje z opublikowanych prac, które odpowiadają postawionej hipotezie oraz celom rozprawy. Podkreślił strategiczną rolę łączenia układu heterocyklicznego pirazolo[4,3-*e*]tetrazolo[1,5-*b*][1,2,4]triazyny w chemiczną strukturę, celem otrzymania nowych potencjalnych leków o aktywności przeciwnowotworowej. Wnioski wysunięte przez Doktoranta mają w mojej ocenie bardzo ważny wymiar poznawczy i aplikacyjny. Badania pozwoliły zidentyfikować nowe struktury chemiczne, o wysokiej aktywności biologicznej, które stanowią bazę do dalszych poszukiwań kandydatów na leki przeciwnowotworowe.

Rozprawa Pana mgr Mateusza Pawła Kciuka zakończona jest streszczeniem całości pracy w języku polskim i angielskim. Napisana jest poprawnym językiem polskim, układ pracy jest czytelny, a rysunki i tabele przejrzyste. Piśmiennictwo zostało dobrane prawidłowo i w pełni wykorzystane w treści rozprawy.

W podsumowaniu stwierdzam, że cykl publikacji Pana mgr Mateusza Pawła Kciuka wniósł istotny wkład do wiedzy na temat projektowania i syntezy nowych chemioterapeutyków, badania ich aktywności oraz mechanizmów działania. Został prawidłowo zaplanowany i przedstawiony pod względem metodycznym. Wyniki są spójne z hipotezą badawczą i odpowiadają postawionym celom.

Moje zastrzeżenia dotyczą następujących elementów:

1. Rozdział 5.1. *Uzasadnienie podjętej tematyki*. napisany jest interesująco, na pewno pokazuje zakres wiedzy jaką dysponuje Doktorant, aczkolwiek mam wątpliwości co do obszerności zagadnień w nim podjętych. Charakterystyka związku wyjściowego jest jak najbardziej zasadna, natomiast szczegółowe opisy szlaków sygnałowych bez wielkiej straty mogłyby być skrócone.
2. W części tej pojawia się również nieścisłość dotycząca działania inhibitorów, zatem proszę o rozwinięcie myśli zawartej w stwierdzeniu: „Związki te wiążą się z miejscem aktywnym ATP enzymu (...)” (str. 20).
3. W „Metodach badawczych...” brakuje informacji dotyczącej analizy statystycznej.
4. W Tabeli 2 (str. 35) wartość % komórek apoptotycznych w populacji komórek PC-3 dla związku MM136 to 6, czy wartość jest poprawna, brak tu $\pm$ SD?

Przy lekturze rozprawy doktorskiej Pana mgr Mateusza Pawła Kciuka nasuwają się też pewne pytania:

- Czy Doktorant zamierza w przyszłości badać ekspresję genów na poziomie białek związanych z apoptozą metodą Western-blot?
- Jakie są dalsze kierunki badawcze, w których sulfonamidowe pochodne układu pirazolo[4,3-*e*][1,2,4]triazyny mogłyby być wykorzystane?

Niniejsze uwagi, mają charakter marginalny i w niczym nie umniejszają wartości naukowej recenzowanej rozprawy.

Rozprawa stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego opisanego w celach pracy, zawartość merytoryczna, przedstawienie wyników i ich wnikliwa analiza, świadczą o dużej wiedzy teoretycznej i praktycznej, oraz samodzielności i dojrzałości naukowej Doktoranta. Biorąc pod uwagę szeroki zakres badań, warto docenić nakład pracy włożony przez Doktoranta w realizację planu. Badania zostały wykonane w ramach współpracy z wieloma ośrodkami badawczymi m.in. Instytutem Nauk Chemicznych Uniwersytetu Przyrodniczo-Humanistycznego w Siedlcach (synteza i charakterystyka sulfonamidowych pochodnych układu pirazolo[4,3-*e*][1,2,4]triazyny), Chitkara College of Pharmacy, Rajpura, Punjab, Indie (badania obliczeniowe *in silico*) oraz innych wyszczególnionych w rozprawie. Źródła finansowe pochodziły z subwencji Katedry Biotechnologii Molekularnej i Genetyki, dofinansowania dla doktorantów Szkoły Doktorskiej Nauk Ścisłych i Przyrodniczych UŁ oraz

projektu grantowego („Aktywność biologiczna syntetycznych, sulfonamidowych pochodnych układu pirazolo[4,3,-e]tetrazolo[4,5,-b][1,2,4]triazyny w prawidłowych oraz nowotworowych komórkach człowieka *in vitro*”) UŁ Doktoranckie Granty badawcze (Inicjatywa Doskonałości- Uczelnia Badawcza)

Pan mgr Mateusz Paweł Kciuk jest wyjątkowo aktywnym badaczem, opublikował do tej pory imponującą ilość artykułów i monografii, wykazuje doskonale przygotowanie do dalszej pracy naukowej, a przedstawiona rozprawa pt. „Komórkowe mechanizmy aktywności biologicznej sulfonamidów, pochodnych układu pirazolo[4,3-e][1,2,4]triazyny w prawidłowych i nowotworowych komórkach człowieka *in vitro*” spełnia wymagania stawiane rozprawom doktorskim przez Ustawę z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce. W związku z powyższym, przedstawiam Komisji ds. Stopni Naukowych w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauki biologiczne Uniwersytetu Łódzkiego **wniosek o przyjęcie i dopuszczenie** Pana mgr Mateusza Pawła Kciuka **do dalszych etapów postępowania doktorskiego**.

Jednocześnie, z uwagi na znaczenie podjętej tematyki dla współczesnej onkologii, kompetencje Doktoranta, jego bardzo bogaty dorobek naukowy, opublikowanie uzyskanych wyników w renomowanych czasopismach, fakt realizacji badań w międzynarodowym i interdyscyplinarnym zespole badawczym oraz znaczenie uzyskanych wyników dla rozwoju badań nad lekami o aktywności przeciwnowotworowej, zwracam się z wnioskiem do Komisji ds. Stopni Naukowych w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauki biologiczne Uniwersytetu Łódzkiego **o wyróżnienie rozprawy doktorskiej Pana mgr Mateusza Pawła Kciuka** zatytułowanej „Komórkowe mechanizmy aktywności biologicznej sulfonamidów, pochodnych układu pirazolo[4,3-e][1,2,4]triazyny w prawidłowych i nowotworowych komórkach człowieka *in vitro*”, wykonanej pod kierownictwem Pani Promotor dr hab. Renaty Kontek prof. UŁ oraz Pana Promotora prof. dr hab. Mariusza Mojzycha.

