



Wrocław, 1. kwietnia 2023 r.

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

pod tytułem

**WYKORZYSTANIE NANOFORMULACJI LIPOSOMALNYCH DO ZWIĘKSZENIA POTENCJAŁU
PRZECIWNOWOTWOROWEGO WYBRANYCH ZWIĄZKÓW POCHODZENIA NATURALNEGO**
przedłożonej

Kolegium Nauk Farmaceutycznych
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
przez panią lekarz weterynarii i mgr analityki medycznej
Ludwikę Piwowarczyk

miejsce realizacji rozprawy – Katedra Chemii Farmaceutycznej

Promotor: **prof. dr hab. n. farm. Anna Jelińska**

Promotor pomocniczy: **dr n. farm. Dariusz Młynarczyk**

Przedstawiona mi do oceny na zlecenie Kanclerz Kolegium Nauk Farmaceutycznych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, rozprawa doktorska pani Ludwika Piwowarczyk spełnia wymogi ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, w szczególności art. 187, ust 1, 2 i 3, a tym samym uprawnia do ubiegania się o stopień doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki farmaceutyczne. Przedmiotem rozprawy jest bowiem oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, polegającego na oddziaływaniu polifenolowych roślinnych produktów naturalnych w nanoformulacjach liposomowych z komórkami nowotworowymi *in vitro*. Ponadto, rozprawa prezentuje ogólną wiedzę teoretyczną kandydatki w dyscyplinie nauki farmaceutyczne oraz umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Rozprawę stanowi zbiór opublikowanych i powiązanych tematycznie artykułów naukowych.

Poniżej przedstawiam uzasadnienie powyższej opinii.

Uwagi ogólne na temat problematyki podjętej w rozprawie oraz ocena układu pracy

Oceniana dysertacja, złożona w toku postępowania o nadanie stopnia doktora nauk farmaceutycznych, opiera się na czterech opublikowanych wieloautorskich artykułach, z czego dwa mają charakter przeglądowy (narrative literature review – nr 1 Cancers 2020 i nr 3 Biomed Pharmacother 2022), a dwa są doświadczalne (nr 2 Nanomaterials 2022 i nr 4 Cancers 2022). Pani Ludwika Piwowarczyk jest pierwszą autorką we wszystkich, a korespondującą w trzech (2, 3 i 4) artykułach, a oświadczenia współautorów nie budzą wątpliwości, co do istotnego i niezastąpionego udziału doktorantki w ich powstawaniu. Tym samym, kryterium umiejętności samodzielnego prowadzenia badań naukowych należy uznać za spełnione.

Motywnym wiodącym jest potencjał kilku roślinnych związków naturalnych i ich pochodnych w rozwoju terapeutyków o działaniu przeciwnowotworowym, z wykorzystaniem formułacji liposomowych w celu poprawy właściwości fizykochemicznych wpływających na stabilność, biodostępność i farmakokinetykę. Jest zupełnie oczywiste, że temat jest aktualny i o dużym znaczeniu dla farmacji i medycyny. Jednocześnie, prace autorki przyczyniają się do uzupełnienia wiedzy o oddziaływaniu nośników lipofilnych z dość wrażliwymi substancjami polifenolowymi. Jak podkreśla wielokrotnie autorka, leczenie nowotworów mimo spektakularnego postępu, wciąż jest dalekie od

zadowalającej skuteczności, a niektóre rodzaje nowotworów niezmiennie stanowią duży problem w ochronie zdrowia. W pracach przeglądowych rozprawy, pani Piwowarczyk skupiła się na nowotworach pęcherza moczowego [publikacja 1] oraz głowy i szyi [publikacja 3], natomiast w części doświadczalnej, obiektami badań były linie komórkowe, w publikacji 2 oprócz raka pęcherza (5637) także linia raka prostaty (LNCaP) oraz nienowotworowa linia ludzkich fibroblastów płuca (MRC-5), zaś w publikacji 4, dwie linie glejaka (T98G i U-138MG). Wszystkie typy nowotworów reprezentowanych przez modelowe linie komórkowe, należą do najczęstszych oraz problematycznych z punktu widzenia wyleczalności i nawrotów. Z kolei, wybrane do badań roślinne związki fenolowe z klasy pochodnych hydroksycynamonowych (kurkuminoidy kurkumina i jej pochodna bisdemetoksykurkumina oraz akteozyd) i flawonoidów (acylowany flawan-3-ol EGCG i C-glikozyd flawonolowy orientyna) są dość pospolite i popularne w badaniach z zakresu fitofarmakologii, a jednocześnie, mimo obfitej literatury, wciąż wykorzystywane w ograniczonym stopniu. Przyczyną tego, w przypadku intensywnie badanych kurkuminy i EGCG jest ich niska biodostępność oraz niestabilność w warunkach fizjologicznych. Ponadto, czego autorka jednak niestety nie podkreśla, związki te mają bardzo szerokie działanie na bardzo różne funkcje organizmu, co nie ułatwia określenia specyficznego zastosowania ze sprecyzowanym punktem uchwytu i określonym mechanizmem działania, a kieruje uwagę raczej w stronę postępowania holistycznego i uzupełniającego oraz profilaktyki. Warto byłoby zauważyć, że spośród bohaterów rozprawy, kurkumina i EGCG występują w popularnych produktach żywnościowych (popularna azjatycka przyprawa kłącze ostryżu i jeszcze popularniejszy surowiec do sporządzania codziennych napojów – liść herbaty). Dlatego za największą zaletę pracy, należy uznać aspekt technologiczny w postaci uzyskania kompozycji liposomowych, po uprzedniej optymalizacji procedur, ich kompleksową analizę, a także skuteczne połączenie różnych związków w jednej formulacji, co umożliwiło określenie synergistycznego ich działania i korzystnego wpływu na stabilność substancji czynnych. W ten sposób rozprawa wpisuje się w aktualne trendy w badaniach technologicznych mających na celu rozszerzenie możliwości wprowadzenia substancji naturalnych do badań klinicznych a jednocześnie ich wykorzystania w profilaktyce onkologicznej i nie tylko.

Warto podkreślić, że w przedstawionej rozprawie, autorka nie ogranicza się do suchego opisu zawartości publikacji, ale w żywy i przystępny, a jednocześnie bardzo fachowy sposób charakteryzuje na pięciu stronach zagadnienie badawcze (rozdz. 3. "Przedmiot badań i komentarz"). Autorka odnosi się zarówno ogólnie do znaczenia substancji naturalnych w farmakoterapii, jak i opisuje dokładnie przedmiot badań własnych – kurkuminoidy, galusan epigallokatechiny (EGCG), werbaskozyd (akteozyd) i orientynę. Następnie, autorka przechodzi do wprowadzenia zasadniczej problematyki rozprawy, czyli charakterystyki nanoformulacji liposomowych i ich potencjału w poprawie parametrów, ale także w badaniach farmakodynamicznych (np. mechanizmów komórkowych działania substancji). W ten sposób, doktorantka udokumentowała swoją rozległą wiedzę teoretyczną o tematyce rozprawy, a także w zakresie dyscypliny nauki farmaceutycznej.

Ten nieskazitelny obraz, minimalnie tylko naruszają drobne uchybienia, głównie redakcyjne, takie jak "modelowanie" białek zamiast modulowanie (nawiasem mówiąc pojawia się ten sam błąd też w publikacjach 1 i 3 po angielsku). Inne po kolei to zdanie "Wśród wielu grup związków naturalnych, silną aktywność przeciwnowotworową wykazują polifenole", które jest trochę mylące, bo co wtedy powiedzieć o takich niepolifenolowych związkach naturalnych jak paklitaksel, winblastyna, kamptotecyna, homoharringtonina i tak dalej? Spośród nominalnych polifenoli, chyba tylko podofilotoksyna może z nimi konkurować jako substancja przeciwnowotworowa.

Dalej, wspomniana 30% zawartość EGCG w liściach herbaty to chyba za dużo, tyle mogłoby być wszystkich polifenoli. Zdanie o skuteczności akteozydu w leczeniu nowotworów, nie jest poparte cytowaną literaturą [25-28], która odnosi się do badań *in vitro*, a nie leczenia. Ta kwestia jest też poruszona w dalszych częściach recenzji.

W rozprawie zawarto także informacje dodatkowe, takie jak opis aktywności naukowej i dorobku kandydatki. Nie jest to wprawdzie element, który musiałby być poddany ocenie recenzenta, ale warto i tak podkreślić dużą aktywność i imponującą determinację kandydatki w poszerzaniu kompetencji i zgłębianiu wiedzy w różnych dziedzinach, co odzwierciedlone jest choćby w ukończeniu studiów na dwóch bardzo wymagających kierunkach regulowanych. Przy tym, aktualnie główne zainteresowania doktorantki wyewoluowały w stronę nowych zagadnień chemii i technologii farmaceutycznej i farmakologii, co jeszcze bardziej zwiększa szacunek dla jej ścieżki naukowej i zawodowej.

Ocena celu pracy i metodologii badań służącej do rozwiązania podjętych problemów

W rozdziale Założenia i cele rozprawy, autorka precyzyjnie formułuje zarówno hipotezę badawczą ("założenia pracy"), jak i wyszczególnia dwa główne cele badań. Ponadto, wymienione zostały etapy pracy w postaci zadań badawczych. Jest to część pracy nie budząca najmniejszych zastrzeżeń.

Pod względem metodologicznym, praca zasługuje więc na bardzo dobrą ocenę. Autorka wykorzystowała bowiem nowoczesny warsztat produkcji form liposomowych, uzyskując bardzo dobrej jakości formułacji, nie zaniedbując jednocześnie rzetelnej analityki w badaniach stabilności, a jednocześnie zastosowała solidną metodykę badań na liniach komórkowych

Pani Ludwika Piwowarczyk udowodniła w ten sposób swoje szerokie kompetencje, skrupulatność i wielokierunkowe zdolności badawcze, niezbędne w naukach farmaceutycznych.

Krytyczne uwagi do omówienia zbioru powiązanych tematycznie publikacji

Najbardziej jaskrawym, w mojej opinii, problemem tej rozprawy jest nie tyle strona techniczna czy merytoryczna, co nadinterpretacja i nieadekwatnie użyte sformułowania odnoszące się do znaczenia uzyskanych wyników. Autorka zdecydowanie nadużywa daleko idących stwierdzeń, nie mogących mieć oparcia w wynikach. Przede wszystkim, chodzi o określenia sugerujące możliwość leczenia nowotworów badanymi związkami na podstawie wyników na liniach komórkowych. Jest to często spotykana nieprawidłowość w interpretacji u badaczy niedoświadczonych badaczy lub niebędących specjalistami w takiej tematyce. Od naukowca reprezentującego dyscyplinę ściśle związaną z zagadnieniami farmakoterapii, oczekuje się jednak unikania uproszczeń i większego krytycyzmu w stosunku do takich konkluzji. Jest to tym ważniejsze, że treści dotyczące tak wrażliwego problemu jak zastosowanie roślinnych substancji leczniczych w terapii onkologicznej łatwo przenikają do publicznej przestrzeni informacyjnej, prowadząc do nieporozumień i niepotrzebnie entuzjastycznych wyobrażeń o skuteczności fitoterapeutyków w chorobach nowotworowych.

Drugim przejawem niezręcznej interpretacji zarówno wyników własnych, jak i omawianych w przeglądach literatury jest mylenie obserwowanych/mierzonych efektów na poziomie komórkowym czy molekularnym z mechanizmami. Autorka często pisze, że np. mechanizmem molekularnym działania kurkuminy czy EGCG było obniżenie aktywności/poziomu jakiegoś białka czy innej cząsteczki sygnałowej, a to przecież tylko obserwowalny skutek traktowania komórek tymi związkami. Mechanizmem molekularnym byłoby np. wiązanie się ligandu (czyli tu np. badanej substancji) do określonego czynnika transkrypcyjnego albo receptora i w ten sposób wpływanie na ekspresję genu. W ogromnej większości badań, nie ma takich danych, a wykonane eksperymenty nie wykazują konkretnych mechanizmów, a pozostawiają je na etapie hipotez

Żeby nie być gołosłownym, oprócz już wspomnianego zdania ze strony 16, przytoczę wybrane, ale dalece nie wszystkie przykłady takich niefortunnych sformułowań.

Na stronie 23, pierwsze zdanie już odnosi się do "roli w leczeniu BC", a w dodatku jest powtórzone w następnym akapicie. Na str. 24. napisano "... pozytywny efekt terapeutyczny przeciwko BC, podobny do tego, jaki dotychczas obserwowano w leczeniu raka jajnika [52], piersi [53] i prostaty [54]." Przy tym, w żadnej z cytowanych publikacji nie ma dowodu na leczenie, a tylko badania *n vitro*, względnie w [54] analizy epidemiologiczne spożycia polifenoli w prewencji oraz badania mechanizmów chemoprewencji, co nie jest tożsame z leczeniem. Na tej samej stronie niżej jest: "Udowodniono, że EGCG hamował CSCs ukierunkowane na szlak sygnałowy Shh ..." Nie jest odpowiednim zwrotem pisanie o "hamowaniu komórek" poprzez hamowanie ekspresji białek. Pewnie chodziło o hamowanie proliferacji.

W samej publikacji nr 1 [Cancers 2020] na str. 15. jest stwierdzenie, że EGCG wykazując pewne ("some") właściwości przeciwzapalne, odgrywa tym samym ("thus") ważną rolę w hamowaniu raka pęcherza. Oczywiście wszyscy wiemy o znaczeniu stanów zapalnych w kancerogenezie, ale w tym przypadku to też trochę za daleko posunięty wniosek. Przecież samo działanie przeciwzapalne (choćby wielu popularnych NLPZ, czy nawet i sterydów) nie oznacza hamowania nowotworów!

Nie sposób się także zgodzić ze zdaniem otwierającym rozdział wnioski (6. Conclusions) w publikacji 1, że naturalne polifenole kurkumina i EGCG oferują nowe opcje terapeutyczne w raku pęcherza, bowiem żadna z cytowanych prac tego nie potwierdza. Jedyne solidne cytowane badanie kliniczne preparatu wzbogaconego w EGCG [34 Gee i wsp. 2017] potwierdza tylko poprawę pewnych wskaźników proliferacji i apoptozy u operowanych pacjentów z rakiem pęcherza, a zatem sugeruje potencjał w prewencji onkogenezy i nawrotów choroby. To za mało, żeby ogłaszać nowe opcje terapeutyczne, nawet w obliczu licznych danych *in vitro* i nielicznych z modeli zwierzęcych (a właściwie tylko na gryzoniach).

Z drobnych uchybień, zauważono wśród słów kluczowych w przeszukiwaniu bibliotek internetowych "T24 line cell", "5637 line cell", które np. w PubMed nie dają ani jednego wyniku, więc powinno być odpowiednio "T24 cell line", "5637 cell line".

Warto byłoby także wyjaśnić bliżej, albo chociaż spróbować wysunąć jakieś hipotezy, dlaczego w cytowanych badaniach na tym samym związku (czy to kurkumina, czy EGCG, czy jakkolwiek inny produkt naturalny) obserwuje się na komórkach, a nawet *in vivo* tak różne efekty, np. oddziaływanie z odmiennymi szlakami sygnałów komórkowych, stanów zapalnych, proliferacji albo wstrzymania cyklu komórkowego, itd. Odnosi się wrażenie, że jeden związek działa akurat na ten mechanizm, który był przedmiotem badania/publikacji – czy to ERK1/2, ERK5/AP-1, czy aktywacja kaspaz, PARP, Bcl-2, a innym razem znowu hamowanie MMP czy hipermetylacji promotora TFPI, *et cetera, et cetera*. Przy tym wszystkim stwierdza się pośredniczenie ROS i stresu oksydacyjnego (w zależności od układu eksperymentalnego, obniżająco lub wręcz podwyższająco).

Wyłania się z tego obraz substancji działających uniwersalnie i plejotropowo, w zależności od potrzeby badacza, niemalże panaceum (gdybyż tylko nie ta niska biodostępność). Warto byłoby więc poznać także opinię (krytyczną) doktorantki, jako uzupełnienie omówienia tych wszystkich badań z tezą wyłącznie pozytywnego działania i wielokierunkowego wpływu tych związków na komórki nowotworowe. Może warto byłoby krytycznie spojrzeć na układy eksperymentalne cytowanych badań i poszukać nie tylko silnych, ale i słabych stron – co wszak powinno być celem artykułów przeglądowych i analizy literatury w pracach eksperymentalnych.

Bardzo dobrym przykładem takiego ujęcia jest aspekt związany z tożsamością komórek linii Hep-2, który właśnie w taki, krytyczny sposób autorka omówiła w publikacji 3 [Biomed Pharmacother 2022]. Ta właśnie praca ma zdecydowanie bardziej krytyczny i pogładowy charakter (zgodnie zresztą z podtytułem: A critical review). Zwrócenie przez autorkę uwagi na tę kwestię może mieć pozytywny wpływ na jakość badań naukowych na całym świecie. Cennym aspektem jest także omówienie wraz z istniejącymi wciąż niedociągnięciami zastosowania kurkuminy w terapii fotodynamicznej nowotworów.

W artykułach doświadczalnych, obydwu bardzo dobrych autorka przedstawia wyniki prac nad otrzymaniem nanoform, zawierających badane polifenole.

Z publikacji 2 [Nanomaterials 2022] można dowiedzieć się pierwszym w literaturze sukcesie łączonej inkorporacji kurkuminy i peracetylowanego EGCG w liposomach POPC z wydajnością przekraczającą 90%. Drugim ważnym osiągnięciem jest wykazanie zwiększenia stabilności kombinacji dwóch polifenoli w porównaniu z pojedynczymi związkami, a także satysfakcjonującej stabilności samych liposomów. W odniesieniu do badań na komórkach 5637 wykazano zbliżone działanie form liposomowych i rozpuszczonych w DMSO, a jednocześnie zachowanie wysokiej aktywności kurkuminy w obecności perEGCG – pojedynczo nieaktywnego.

W pracy tej jedna drobna sprawa zwraca uwagę i wymaga wyjaśnienia - dlaczego w opisie metody analitycznej HPLC zastosowano oznaczenie silniejszego eluentu (ACN) jako A, a słabszego (roztwór 1% kwasu octowego z chlorkiem potasu) jako B? W konwencji faz odwróconych, zwyczajowo oznacza się silną fazę ruchomą jako B, a słabą jako A.

Druga nieścisłość dotyczy wartości IC_{50} podanych w opisie na str. 27 – dla kurkuminy i 5637 napisano $19,50 \pm 3,23 \mu\text{M}$ po 24 godzinach i $15,33 \pm 2,03 \mu\text{M}$ po 48, a w publikacji jest 17.95 ± 6.68 i 11.25 ± 2.47 dla DMSO oraz 17.12 ± 4.09 i 12.27 ± 2.91 dla liposomów. Tamte wartości dotyczą kurkuminy w kombinacji z perEGCG.

W publikacji 4 [Cancers 2022], nie badano już EGCG, ale zastosowano dodatkowo trzy związki – pochodną kurkuminy (demetoksylowaną), akteozyd i orientynę. Tym razem, obiektem traktowanym tymi związkami były linie komórek glejaka, w których oprócz prostego oznaczenia przeżywalności MTT zmierzono poziom kaspazy-3 i białka p53. Sukcesem tej pracy było otrzymanie wysokiej jakości i dość jednorodnych liposomów zawierających każdą z badanych substancji osobno oraz w kombinacji. Liposomy te były poddane bardzo skrupulatnej analizie, w tym określającej właściwości fizykochemiczne z użyciem metod EPR i NMR. Dzięki tej pierwszej technice udowodniono zdolność neutralizacji wolnych rodników przez formułację z kurkumina. Badanie NMR wykazało mniejszą anizotropowość upakowanych liposomów – wynik przewidywalny, ale istotne jest podanie konkretnych wartości i różnic między formułacjami. Zastosowane formułacje silnie działały cytotoksycznie na badane komórki, a IC_{50} akteozydu osiągnęło wartość poniżej $3 \mu\text{M}$, co sytuuje ten wynik w zakresie obiecującym farmakologicznie.

Niestety, w tej pracy także pomyłono oznaczenia faz ruchomych, więc chyba to jakiś indywidualny zwyczaj autorki. Ponadto, w omówieniu na stronie 30, nie wiadomo po co napisano, że "Prezentowana praca miała na celu omówienie problemu glejaka wielopostaciowego ...", a przecież cel pracy był zupełnie inny.

We wnioskach zaproponowanych na koniec opisu zbioru publikacji, nie mogę zgodzić się z punktem 2) tzn., że "wykazano nowe możliwości zastosowania wybranych związków naturalnych w LECZENIU nowotworów OUN i układu moczowo-płciowego ...". Co wykazano, to jedynie potencjał do dalszych badań i raczej nie w leczeniu, lecz w prewencji. Na obecnym etapie, wyniki to tylko sugestie modulującego wpływu na cykl komórkowy, od czego daleko do zastosowań medycznych, a tym bardziej w onkologii klinicznej.

Na koniec uwaga edytorska o spisie literatury (str. 34-38), który domaga się ujednolicenia formatu. W streszczeniu polskim i angielskim powtarza się kwestia "zastosowania w leczeniu", więc po raz kolejny apeluję o rozważne szafowanie tak mocnymi sformułowaniami. Niezręczne jest też zdanie, że "W części doświadczalnej przedstawiono badania eksperymentalne".

Najważniejsze osiągnięcia eksperymentalnej części pracy doktorskiej

- Opracowanie technologii, optymalizacja i skuteczne otrzymanie nanoformulacji liposomowych o wysokiej jednorodności, z inkorporowanymi substancjami roślinnymi o dużej aktywności farmakologicznej, w tym przeciw komórkom nowotworowym
- Zaproponowanie na podstawie eksperymentów dalszych kierunków badań rozwojowych związanych z działaniem antyproliferacyjnym kurkuminy, EGCG i akteozydu
- Wykazanie interakcji w kombinowanych preparatach zawierających dwa związki polifenolowe, w tym zwiększenie stabilności bardzo podatnego na degradację EGCG

Wnioski końcowe

Wszystkie wyszczególnione powyżej uwagi krytyczne i niedoskonałości, mają głównie charakter techniczny i stylistyczny, więc są łatwe do usunięcia albo wyjaśnienia. Nie zmieniają faktu, iż od strony wartości naukowej praca uzupełnia stan wiedzy w naukach farmaceutycznych i jest oryginalna. Dobrze zaplanowane, przeprowadzone i zinterpretowane eksperymenty oraz wnikliwe i skrupulatne analizy zaowocowały otrzymaniem nowych formułacji i kombinacji roślinnych polifenoli i ich pochodnych oraz ich wszechstronnym przebadaniem pod względem oddziaływania na komórki nowotworowe.

Doktorantka wykazała się doskonałą znajomością technologii wytwarzania liposomowych form nośników substancji czynnych, a jednocześnie potrafiła zastosować zróżnicowane techniki analityczne do ich scharakteryzowania. Ponadto, udowodniła swoje umiejętności w badaniach biologicznych na liniach komórkowych, wskazując na biochemiczne mechanizmy indukcji apoptozy i hamowania cyklu komórkowego. W publikacjach o charakterze przeglądowym zostały zebrane i w miarę krytycznie ocenione możliwości i perspektywy zastosowania kurkuminy i EGCG w nowotworach pęcherza oraz głowy i szyi.

Podsumowując stwierdzam, że oceniana rozprawa doktorska, autorstwa pani lek. wet./mgr analityki med. Ludwika Piwowarczyk, w pełni kwalifikuje się do przyjęcia przez Kolegium Nauk Farmaceutycznych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, zgodnie z wymogami odpowiednich przepisów (w tym aktualnej ustawy 'Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce'), określających warunki stawiane rozprawom doktorskim na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne.

Zatem, w zgodzie z art. 190 ust. 3. w/w ustawy, zwracam się z wnioskiem o przyjęcie rozprawy i dopuszczenie pani lek. wet. i mgr analityki med. Ludwika Piwowarczyk do dalszych etapów postępowania doktorskiego.

Wrocław, 1. kwietnia 2023 r.

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich
we Wrocławiu
KATEDRA BIOLOGII
I BIOTECHNOLOGII FARMACEUTYCZNEJ
kierownik

prof. dr hab. Adam Matkowski