



UNIWERSYTET IM. ADAMA MICKIEWICZA W POZNANIU

Wydział Chemii

ZAKŁAD SYNTEZY I STRUKTURY ZWIĄZKÓW ORGANICZNYCH

Prof. UAM, dr hab. Magdalena Rapp  
Wydział Chemii  
Uniwersytet im. Adama Mickiewicza  
w Poznaniu  
[magdrapp@amu.edu.pl](mailto:magdrapp@amu.edu.pl)

Poznań, 25 stycznia 2021 roku

### RECENZJA

Pracy doktorskiej Pani mgr inż. Weroniki Wanat

pt.: „**Fosfonowe analogi aminokwasów aromatycznych zawierające w pierścieniu fenylovym atomy fluoru – inhibitory wybranych enzymów**”

Przedstawiona do recenzji praca doktorska Pani mgr inż. Weroniki Wanat została wykonana w Katedrze Chemii Bioorganicznej na Wydziale Chemicznym Politechniki Wrocławskiej pod kierunkiem Pana prof. dr. hab. inż. Pawła Kafarskiego. Praca doktorska dotyczy syntezy kwasów aminoalkilofosfonowych oraz ich właściwości biologicznych, czyli tematyki, w której uznanym autorytetem jest promotor pracy.

Chemia związków fosforo- oraz fluoroorganicznych stanowi niezwykle ważny i dynamicznie rozwijający się obszar badawczy fascynujący wielu chemików i biochemików na całym świecie. Jest to często związane z bogatą i zróżnicowaną aktywnością biologiczną, którą wykazują te ciekawe związki. Przedstawiona praca dotyczy syntezy modyfikowanych kwasów  $\alpha$ -aminofosfonowych, analogów takich aminokwasów aromatycznych jak fenyloglicyny, fenyloalaniny oraz homofenyloalaniny zawierających atom(y) fluoru lub grupę trifluorometylową. Ponadto, otrzymane związki przebadano pod kątem hamowania aktywności takich enzymów jak: amoniakolizazy L-fenyloalaniny czy enzymów z grupy aminopeptydaz wyizolowanych z materiałów biologicznych pochodzenia ludzkiego, zwierzęcego lub roślinnego. Za cel pracy postawiono także określenie wpływu rodzaju podstawnika i jego usytuowania w pierścieniu fenylovym na hamowanie aktywności enzymów posiadających określone centrum katalityczne (tzw. badania SAR - ang. *structure-activity relationship*) oraz zbadanie mechanizmu inhibicji czy scharakteryzowanie powinowactwa enzym-ligand.

Część badań została wykonana w trakcie krótkich staży w École Nationale Supérieure de Chemie (w grupie badawczej Prof. Jean-Luc Pirata) oraz na Uniwersytecie Opolskim (współpraca z Prof. UO Małgorzatą Pawełczak).

Efektom pracy były wyniki opublikowane w formie pięciu oryginalnych publikacji o zasięgu międzynarodowym z listy *Journal Citation Reports*, stanowiących także część praktyczną przedstawionej do recenzji pracy doktorskiej (*Structural Chemistry* IF 2,081; *Biochemie* IF 3,413; *Pharmaceuticals* IF 4,286 oraz dwa artykuły w *Biomolecules* IF 4,082). We wszystkich powyższych publikacjach Doktorantka była także pierwszą Autorką, a w trzech pełniła rolę autora korespondencyjnego (*Structural Chemistry*, *Biomolecules*).

#### *Ocena pracy*

Treść pracy odpowiada tematowi określoneemu w tytule. Praca w postaci jednotomowego opracowania zawiera 189 ponumerowanych stron i zawiera osiem rozdziałów. Zbudowana jest

następująco: zawiera wprowadzenie (str. 24-25), starannie przygotowaną część teoretyczną (Rozdziały 1 i 2, str. 26-81), sprecyzowane cele pracy doktorskiej (Rozdział 3, str. 82-83) oraz część omawiającą wyniki (Rozdział 4, str. 84-95). Opis badań własnych zawiera pięć podrozdziałów odnoszących się do artykułów naukowych stanowiących część praktyczną omawianej pracy doktorskiej, w których każdorazowo zawarty jest cel publikacji, krótki opis wyników badań oraz wyszczególniony wkład Doktorantki w przygotowanie konkretnej publikacji. Całość zamykają podsumowanie (Rozdział 5, str. 96), spis cytowanej literatury (Rozdział 6, str. 97-107), dorobek naukowy (Rozdział 7, str. 108-109) oraz załączniki: publikacje naukowe wraz z oświadczeniami współautorów (Rozdział 8, str. 110-191, 192-199). Ponadto w pracy znajduje się wykaz stosowanych skrótów (str. 10-13), a także streszczenie pracy w języku polskim oraz angielskim. Taki układ pracy pozwala właściwie, w sposób przejrzysty i logiczny zaprezentować przeprowadzone badania i uzyskane wyniki.

Część literaturowa wprowadza czytelnika w tematykę kwasów aminoalkilofosfonowych, ich właściwości fizyko-chemiczne oraz zastosowanie jako inhibitory metaloaminopeptydaz. Podrozdziały omawiające role aminopeptydaz (LAP, APN) w organizmie oraz poświęcone najważniejszym aspektom ich struktury, z czym wiążą się mechanizmy katalizowanych przez nie reakcji hydrolizy wiązania peptydowego, uzasadniają naukowo podjęcie działań ukierunkowanych na ich inhibicję. Autorka dokonała także porównania budowy fosfonowych, fosfinowych oraz fosfonamidowych analogów aminokwasów i peptydów oraz ich potencjału inhibitorowego.

W kolejnej części Doktorantka opisała wpływ jaki wywiera elektroujemny atom fluoru na wybrane właściwości tej klasy połączeń związków organicznych (kwasowość i zasadowość, lipofilowość, konformacje). Autorka pracy omówiła także oddziaływania pomiędzy związkami fluoroorganicznymi pełniącymi rolę ligandów i białkami oraz wpływ atomu fluoru na stabilizację struktury przestrzennej białka. Co więcej, dzięki zastosowaniu  $^{19}\text{F}$  NMR możliwe było zbadanie interakcji pomiędzy określonym substratem i miejscem aktywnym enzymu.

W tej części pracy Autorka nie uniknęła kilku określeń lub zdań, które są niepoprawne lub zredagowane w sposób za mało precyzyjny. Z obowiązku Recenzentki poniżej wymieniam niektóre z nich:

Strona 44: stwierdzenie „*dodatkowo umacnia siłę sąsiadujących wiązań C-C*” jest nieco zbyt żargonowe- atom fluoru zwiększa energię dysocjacji wiązania C-C.

Strona 45: stwierdzenie „*właściwości stereoelektroniczne*” proponuję zastąpić pojęciem „*właściwości stereoelektronowe*”.

Strona 46: stwierdzenie „*włączenie atomów fluoru do atomu węgla*” powinno być zastąpione przez „*przyłączenie atomów fluoru do atomu węgla*”.

Strona 48: stwierdzenie „*nie następuje utrata entalpii*” nie jest precyzyjnym określeniem chemicznym czy Doktorantka miała na myśli „*nie następuje zmiana entalpii*”?

Strona 50: stwierdzenie „*kierują*” częściowo ujemny atom fluoru” – bardziej poprawnie „*kierują*” posiadający cząstkowy ładunek ujemny atom fluoru”

W tym miejscu należy też stwierdzić, że znalezionych błędów jest niewiele i że w żaden sposób nie wpływają na pozytywną ocenę rozprawy.

W dalszej części Pani mgr inż. Weronika Wanat w sposób kompetentny opisała wybrane metody tworzenia wiązania węgiel-fluor, ze szczególnym rozwinięciem fluorowania kwasów fosfonowych i ich pochodnych. W swojej pracy Doktorantka opisuje także alternatywne podejście do syntezy związków docelowych, w którym następuje wprowadzenie ugrupowania fosfonowego do fluorowanych prekursorów (imin, enaminy, związków diazowych) oraz reakcje trójskładnikowe. Ostatni podrozdział opatrzony jest komentarzem, w którym Autorka opisuje swoje badania związane z reakcją Oleksyszyna-Soroki w syntezie alifatycznych aminofosfonianów zawierających reszty trifluoroacetylowe. Ten fragment pracy uwidoczniiony jest odmiennym kolorem, a synteza i aktywność inhibitorowa opisana jest w pracy w punkcie 4.4.

Ponadto, w pracy znajduje się część opisująca znane metody syntezy  $\beta$ -amino- $\alpha$ -hydroksyfosfonianów i ich reakcje prowadzące do otrzymania  $\alpha$ -fluoro- $\beta$ -amino-alkilofosfonianów lub ich regioizomerów. Ten podrozdział opatrzony jest także komentarzem i dyskusją wyników własnych Doktorantki otrzymanych w trakcie realizowania pracy doktorskiej. Autorka biele przeprowadziła odpowiednie aminokwasy zabezpieczone odpowiednimi grupami ochronnymi: grupą *tert*-butoksykarbonylową lub ftaloilową i w kilku etapach przekształciła je w *N*-Boc lub w *N*-Pht  $\beta$ -amino- $\alpha$ -hydroksyfosfoniany. Deoksyfluorowanie z zastosowaniem odczynnika DAST nie doprowadziło jednak do pożądaných  $\alpha$ -fluoro- $\beta$ -aminofosfonianów, a użycie PyFluor (w obecności DBU jako zasady) skutkowało utworzeniem pochodnych sulfonianowych.

W związku z tym fragmentem pracy nasuwa się pytanie, czy reakcja z DAST była monitorowana z zastosowaniem zarówno  $^{19}\text{F}$  NMR jak i  $^{31}\text{P}$  NMR? Czy, mimo, że reakcja z DAST nie doprowadziła do otrzymania odpowiednich fluorków, obserwowane były inne produkty np. powstałe w wyniku ataku grupy C=O (z ugrupowania *N*-Boc) na łatwo opuszczającą sfunkcjonalizowaną grupę hydroksylową (-OSF<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>)? Czasami też, aby zaszło fluorowanie reakcja musi być prowadzona w temperaturze około 50 °C. W jakich warunkach prowadzone były reakcje fluorowania z DAST?

W tej części pracy chciałabym także zwrócić Doktorantce uwagę na pewne, nieliczne drobne błędy językowe oraz niedociągnięcia merytoryczne. Poniżej wymieniam niektóre z nich:  
Strona 59: stwierdzenie "związki fluoryzujące" proponuję zastąpić "związki fluorujące".  
Strony 60,62: w przedstawionych na rysunkach (Rys. 17, Rys 19) strukturach substratów są błędy - raz jest za dużo, a raz za mało o jeden atom węgla. Wydaje mi się także, że w wyniku reakcji bisfosfonianu z 3-bromopirydyną nie powstanie produkt zawierający pierścień imidazolowy.  
Strony 65,68: w miejscu nazwy jonu "jon azyrydynowy" powinna być nazwa "jon azyrydyniowy".  
Strona 75: nazwę „azotan izopropylu” proponuję zastąpić bardziej poprawnym "azotan(III) izopropylu".

Poproszę także o wyjaśnienie:

- Czy w wyniku fluorowania za pomocą PyFluor przedstawionym na Rys.27 (str. 68) - nie następuje inwersja konfiguracji? Czy miał tutaj miejsce udział grup sąsiednich (sąsiadujących)?
- Co oznacza stwierdzenie „w przypadku użycia katalizatora o 5% chiralności” (str. 70)?

Badawcza część rozprawy doktorskiej zawiera cykl 5 publikacji. Tak jak wspomniałam powyżej każda z nich ma odniesienie w podrozdziale zawierającym cel pracy i krótkie omówienie zwracające uwagę na najistotniejsze aspekty badawcze i przedstawiające konkretne wnioski oraz wypunktowany wkład Doktorantki w przygotowaniu publikacji.

W pierwszej z omawianych publikacji Doktorantka przedstawiła interesujący materiał dotyczący syntezy, charakterystyki spektroskopowej (1D i 2D NMR, MS) oraz analizy struktur krystalograficznych czterech kwasów aminobenzylfosfonowych zawierających jeden, dwa lub trzy atomy fluoru lub grupę trifluorometylową w pierścieniu fenyowym. Autorka zaobserwowała, że wprowadzenie tych podstawników nie wpływa znacząco na kształt i geometrię grupy aminofosfonowej uczestniczącej w tworzeniu wiązań wodorowych także z rozpuszczalnikami obecnymi w kryształach. Co więcej, stwierdzono także istnienie słabych oddziaływań F $\cdots$ H w cząsteczkach, a obecność jednego lub kilku atomów fluoru sprzyja tworzeniu dodatkowych oddziaływań w kryształach. W części eksperymentalnej publikacji można zauważyć szczególnie skomplikowany wpływ jednego lub większej liczby atomów fluoru oraz ich położenia w pierścieniu na wartość przesunięcia chemicznego sygnałów w widmie  $^{19}\text{F}$  NMR (zakres od -142,9 ppm dla 3,4-difluorobenzylowej pochodnej **2** do -117,6 ppm dla kwasu 2-fluoro-4-hydroksybenzylfosfonowego **4**) oraz wartości stałych sprzężenia  $^1J_{\text{C-F}}$  w widmie  $^{13}\text{C}$  NMR ( $^1J_{\text{C-F}}$  od 242 Hz dla podstawionego *o*-F,*p*-OH związku **4**) przez 96 Hz dla *m*-,*p*-difluorowanego analogu (związek **2**, D<sub>2</sub>O+NaOD), do 26 Hz (D<sub>2</sub>O) dla *o*-,*o*-,*p*-trifluorobenzylowej pochodnej kwasu aminofosfonowego (związku **3**). Wyniki tych badań opublikowane zostały w pracy pt. "New crystal

structures of fluorinated  $\alpha$ -aminophosphonic acid analogues of phenylglycine" (*Structural Chemistry*, **2020**, *31*, 1197-1209).

W kolejnej części pracy, Doktorantka przebadła serię podstawionych w różny sposób, w tym mono- di- oraz trifluorowanych analogów fenyloglicyny (w tym trzy z powyżej otrzymanych związków) pod kątem inhibicji amoniakolizacji L-feniloalaniny (PAL) wyizolowanej z bulw ziemniaka (*Solanum tuberosum* L.) a wartości te porównała z zawartymi w literaturze danymi dotyczącymi PAL wyizolowanej z gryki (*Fagopyrum esculentum*). Tytułowe związki otrzymano z dobrymi wydajnościami w wyniku zastosowania trójskładnikowej reakcji amidoalkilowania wg procedury opisanej przez Oleksyszyna i Soroka. Co zasługuje na dodatkowe podkreślenie Doktorantka nie tylko podjęła się syntezy i charakterystyki docelowych związków, ale też przeprowadziła izolację enzymu (PAL) z bulw ziemniaka i przeprowadziła badania enzymatyczne we współpracy z Panią Prof. Małgorzatą Pawełczak na Uniwersytecie Opolskim. Wyniki okazały się zróżnicowane w zależności od struktury substratu oraz pochodzenia enzymu. Autorka stwierdziła, że badane związki w większości hamują aktywność PAL w zakresach mikromolarnych, a wprowadzenie jednego atomu fluoru do cząsteczki nie wpływa znacząco na określaną aktywność biologiczną. Najefektywniejszym inhibitorem okazał się kwas 1-amino-(3-chloro-4-fluoro)benzylofosfonowy. Co ciekawe, spośród monopodstawionych analogów najlepszymi inhibitorami okazały się podstawione w pozycję *para*-, lub *meta*- pochodne fenyłowe, a spośród związków podstawionych w pozycji *para*- atomem fluoru, chloru, bromu lub grupą metylową, aminową, czy trifluorometylową najefektywniejszym inhibitorem okazał się związek podstawiony atomem chloru, co sugerowało względy steryczne jako najistotniejsze w trakcie inhibicji. Dalsze symulacje dopasowania substratów (ligandów) do enzymów wykazały obecność dwóch potencjalnych miejsc wiązania z enzymem. Wyniki tych badań zostały zawarte w publikacji pt. "Substituted phosphonic analogues of phenylglycine as inhibitors of phenylalanine ammonia lyase from potatoes" (*Biochimie*, **2018**, *151*, 119-127).

Dalsza część rozprawy związana jest z badaniami aktywności inhibitorowej otrzymanych mono- di lub trifluorowanych analogów fenyloglicyny, względem aminopeptydazy pochodzenia roślinnego (wyizolowanej z ziaren jęczmienia) oraz ssaczej aminopeptydazy (pAPN). Doktorantka określiła, że otrzymane związki hamują aktywność aminopeptydaz pochodzących z różnych źródeł, w zakresach mikromolarnych, chociaż otrzymane wartości stałych inhibicji różniły się w zależności od budowy kieszeni hydrofobowej w obu enzymach i w zależności od budowy potencjalnego inhibitora. Stwierdzono też, że badane związki wykazują wyższe powinowactwo do ssaczej aminopeptydazy N, niż enzymu wyizolowanego z materiału roślinnego, a najefektywniejszym inhibitorem obu aminopeptydaz okazał się kwas 1-amino-(3-chloro-4-fluoro)benzylofosfonowy. W omawianej pracy Doktorantka otrzymała związki do badań, przeprowadziła także izolację enzymu z ziaren jęczmienia i badania enzymatyczne we współpracy z Panią Prof. UO Małgorzatą Pawełczak na Uniwersytecie Opolskim. Wyniki tych badań ukazały się jako artykuł pt., "Phosphonic Acid Analogues of Phenylglycine as Inhibitors of Aminopeptidases: Comparison of Porcine Aminopeptidase N, Bovine Leucine Aminopeptidase, Tomato Acidic Leucine Aminopeptidase and Aminopeptidases from Barley Seeds" (*Pharmaceuticals*, **2019**, *12*, 1-12. Art. 139).

Kolejne badania Doktorantki, związane były z syntezą i zbadaniem wpływu rodzaju oraz położenia podstawnika na aktywność biologiczną ludzkiej oraz ssaczej aminopeptydazy N. Doktorantka zaprojektowała syntezę, otrzymała pożądane związki, określiła i scharakteryzowała budowę produktów pośrednich i ubocznych (we współpracy z Prof. Jean-Luc Piratem w École Nationale Supérieure de Chimie w Montpellier) ale i przeprowadziła badania enzymatyczne. Syntezę fosfonowych analogów fenyloalaniny zawierających różną liczbę atomów fluoru lub grup trifluorometylowych otrzymała z zastosowaniem wieloetapowej procedury „*on line*” bez oczyszczania nietrwałych produktów, wychodząc z odpowiednich kwasów fenylooctowych. Następnie w wyniku przekształcenia odpowiednich chlorków kwasowych w  $\alpha$ -ketofosfoniany, ich konwersję do odpowiednich oksymów oraz redukcję otrzymała estry kwasów aminofosfonowych. Hydroliza w warunkach kwaśnych prowadziła do otrzymania krystalicznych fluorowanych analogów fenyloalaniny. Co interesujące, w celu zredukowania otrzymanych oksymów *E/Z*,

konieczne było użycie manganu oraz cynku, podczas gdy inne metody nie przyniosły pozytywnych rezultatów. Przeprowadzone dalsze badania aktywności inhibitorowej dwóch aminopeptydaz: ludzkiej (hAPN) oraz ssaczej (pAPN) wykazały, że otrzymane przez Doktorantkę związki wykazywały aktywność w zakresach mikro i submikromolarnych (trzy związki -**1i**, **1l**, **1t**)  $K_i$  poniżej  $1 \mu\text{M}$  dla hAPN, a ze sposobu wiązania inhibitorów przez obie aminopeptydazy Doktorantka wywnioskowała podobieństwo kieszeni wiążących. Okazało się także, że podczas gdy część aminofosfonowa wiąże się w aktywnym centrum obu enzymów, część aromatyczna (w zależności od modyfikacji pierścienia) wiąże się w kieszeniach hydrofobowych S1 w przypadku ludzkiej lub S1' w przypadku ssaczej aminopeptydazy N. Wyniki powyżej opisanych badań zostały opublikowane w pracy „Phosphonic Acid Analogues of FluoroPhenylalanine as Inhibitors of Human and Porcine Aminopeptidase N: Validation of the Importance of the Substitution of the Aromatic Ring” (*Biomolecules*, **2020**, *10*, 1-20. Art. 579).

W piątej z publikacji stanowiącej fragment praktycznej części pracy doktorskiej znajduje się omówienie syntezy serii fosfonowych analogów homofenyloalaniny oraz fenyloalaniny, zawierających atomy fluoru i bromu lub chloru w pierścieniu fenyłowym. Opis wielu podejść do syntezy związków docelowych wskazuje na biegłość Doktorantki w zakresie syntezy organicznej. Pracę tą czyta się z dużym zainteresowaniem. Jako dogodne substraty zastosowano fluorowane, bromowane kwasy 3-fenylopropionowe lub 2-fenylooctowe, które zostały przekształcone w aldehydy. W następnym etapie zostały one przekształcone w *N*-Cbz pochodne 1-aminoalkilofosfonianów. Następnie, reakcje transestryfikacji i hydrolizy w warunkach kwaśnych prowadziły do otrzymania pożądaných analogów. Warto tutaj wspomnieć, że opisany ciąg reakcji wymagał wielokrotnie optymalizacji metod syntezy, co wskazuje na dobry warsztat pracy laboratoryjnej Doktorantki. Następnie Autorka zbadała aktywność inhibitorową otrzymanych związków wobec dwóch aminopeptydaz: ludzkiej (hAPN) oraz ssaczej (pAPN). Okazało się, że otrzymane przez nią analogi homofenyloalaninowe wykazywały znaczną aktywność, najefektywniejszym inhibitorem okazał się kwas 1-amino-3-(3-fluorofenylo)propylofosfonowy **15c**, a wyznaczona stała inhibicji wynosiła  $0.13 \mu\text{M}$  wobec hAPN. Stwierdzono także, że wprowadzenie atomu fluoru do pierścienia sprzyja dodatkowym oddziaływaniom z budującymi centrum aktywne enzymu resztami aminokwasowymi, a dzięki wprowadzeniu kolejnego atomu bromu zwiększa się powinowactwo tych związków do ludzkiej (hAPN) i ssaczej (pAPN) aminopeptydazy, choć otrzymane pochodne są słabszymi inhibitorami w porównaniu z analogami homofenyloalaniny. Podobnie jak we wcześniej opisanej publikacji stwierdzono, że dzięki obecności modyfikowanych pierścieni aromatycznych możliwe jest wiązanie się inhibitorów z hydrofobową kieszenią S1 ludzkiej hAPN lub S1' w przypadku ssaczej aminopeptydazy. Opracowane przez Doktorantkę wyniki zostały opublikowane jako „Synthesis and inhibitory studies of phosphonic acid analogues of homophenylalanine and phenylalanine towards Alanyl Aminopeptidases” (*Biomolecules*, **2020**, *10*, 1-22. Art. 1319).

Zestawione powyżej publikacje wyników własnych Pani mgr inż. Weroniki Wanat wskazują na dużą znajomość tematyki. Znajdujące się w publikacjach opisy technik badawczych, procedur syntetycznych, charakterystyki otrzymanych produktów oraz dane dotyczące badań enzymatycznych są opisane wyczerpująco, tak aby spełniały standardy konieczne do opublikowania wyników w rygorystycznych kryteriach międzynarodowych ekspertów związanych z procesem ewaluacji i publikacji otrzymanych wyników (materiału). Związki znane z literatury zostały scharakteryzowane i porównane z referencyjnymi. Wszystkie schematy, rysunki oraz tabele są ponumerowane, w tekście znajdują się odsyłacze do rysunków, schematów i tabel. Praca doktorska zawiera cytowania ze 184 źródeł literaturowych. Źródła dobrano i wykorzystano prawidłowo. Spis rzeczy i odsyłacze wykorzystano prawidłowo. Doktorantka doskonale opanowała technikę pisania opracowań naukowych, umiejętnie interpretuje istniejące fakty, potrafi przeprowadzić dyskusję uzyskanych wyników i wyciągać właściwe wnioski.

*Wniosek końcowy*

W mojej opinii praca doktorska Pani mgr inż. Weroniki Wanat spełnia warunki określone w art. 13 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. (z późniejszymi zmianami) o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki i może być podstawą nadania stopnia naukowego doktora, w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych, w dyscyplinie nauki chemiczne. Wobec tego stawiam wniosek o dopuszczenie Pani mgr inż. Weroniki Wanat do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie biorąc pod uwagę wartościowy naukowo i wysoki poziom merytoryczny badań, ich wszechstronność, a także fakt opublikowania wyników w postaci 5 publikacji w renomowanych czasopismach, pokazujący wiedzę Doktorantki w zakresie omawianych treści, zgłaszam wniosek o wyróżnienie.

Z poważaniem,

*Krzysztof Repp*