



Łódź, dnia 12 czerwca 2018r.

*Prof. nadzw. UM dr hab. n. med. Katarzyna Starska-Kowarska
I Katedra i Klinika Otolaryngologii i Laryngologii Onkologicznej
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi*

OCENA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

mgr Agnieszki Ciesielskiej

**pt.: „UDZIAŁ α KLOTHO W TRANSFORMACJI NOWOTWOROWEJ
PĘCHERZA MOCZOWEGO”**

Dane epidemiologiczne dotyczące wskaźników zachorowania i śmiertelności w raku pęcherza moczowego, zarówno w Polsce, jak i na świecie wskazują na istotny problem onkologiczny. To właśnie w Europie notuje się największą zachorowalność na ten typ nowotworu, który jest jednocześnie najczęściej występującym guzem układu moczowego w Polsce. Stanowi on także czwartą przyczynę zgonów wśród nowotworów u mężczyzn, po raku płuca, prostaty i okrężnicy.

Niestety, pomimo wielokierunkowych i wieloletnich badań i projektów naukowych z zakresu onkologii, biologii molekularnej, immunologii i patomorfologii nadal realizowanych w licznych ośrodkach badawczych w kraju i na świecie, nie wskazano dotychczas jednoznacznych diagnostyczno-prognostycznych biomarkerów pozwalających na wczesne wykrycie choroby nowotworowej oraz umożliwiających monitorowanie progresji zmian, a tym samym przyczyniających się do wprowadzania coraz nowocześniejszych, mało inwazyjnych metod leczniczych. Co istotne, nadal pozostają niewyjaśnione mechanizmy molekularne zjawiska inicjacji kancerogenezy oraz rola poznawanych nowych genów/białek sygnałowych i szlaków wewnątrzkomórkowych zaangażowanych w zjawisko nowotworzenia w tkance

pęcherza moczowego, determinujących agresywność biologiczną guza i progresję procesu nowotworowego.

Dlatego też, nadal zarówno z badawczego, jak i klinicznego punktu widzenia, aktualnym pozostaje kwestia wskazania użytecznych klinicznie parametrów molekularnych opisujących mechanizmy determinujące proces transformacji nowotworowej i wpływające na rzeczywisty stopień agresywności miejscowej guza i inwazyjności regionalnej nowotworu. Zapewne pozwoliłoby to na zaproponowanie optymalnego i bardziej skutecznego modelu postępowania terapeutycznego u każdego chorego, a więc indywidualizację i personalizację terapii w konkretnym przypadku raka oraz opracowanie nowatorskich efektywnych ukierunkowanych terapii przeciwnowotworowych.

Najnowsze doniesienia literatury światowej podkreślają udział i znaczenie w procesie transformacji nowotworowej i progresji choroby nowotworowej mechanizmów związanych z aktywnością genu/białka α Klotho, odkrytego niedawno, bo pod koniec XX wieku, w regulacji sygnalizacji szlaków tj. szlak FGF/FGFR, insulina/IGF-1, Wnt i TGF- β i innych szlaków w raku pęcherza moczowego. Poznanie mechanizmów determinujących w/w sygnalizację za pośrednictwem α Klotho, mogącego działać jako supresor progresji zmian nowotworowych oraz dokładne opisanie zmian epigenetycznych tj. metylacja wysp CpG w regionie promotorowym genu α KL, jako sposobu na blokowanie funkcji genu w komórkach nowotworowych, być może pozwoliłoby w przyszłości na wskazanie molekularnych podstaw do podjęcie próby modyfikacji stosowanych dotychczas schematów postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku pęcherza moczowego.

Należy zaznaczyć, że tematyka podjętych przez Doktorantkę mgr Agnieszkę Ciesielską zadań badawczych zasługuje na podkreślenie i uznanie. Poruszana problematyka jest bardzo interesująca zarówno z punktu widzenia biologa jak i onkologa-klinicysty, jak też daje możliwość poznania istotnych aspektów badawczych, a więc nowych informacji naukowych na temat molekularnego podłoża zaburzeń ekspresji i roli genu/białka α Klotho w raku pęcherza moczowego oraz, co istotne, aspektów praktycznych tj. wykorzystania zdobytej wiedzy w odniesieniu do badanych parametrów kliniczno-prognostycznych.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska mgr Agnieszki Ciesielskiej została przygotowana pod opieką naukową Pani Prof. dr hab. Magdaleny Bryś, promotora pracy oraz Dr n. biol. Ewy Formy, promotora pomocniczego w Katedrze Cytobiochemii Uniwersytetu Łódzkiego, w ramach stacjonarnych Studiów Doktoranckich Biochemiczno-Biofizycznych. Praca jest napisana i opracowana w układzie typowym dla rozpraw doktorskich. Całość rozprawy obejmuje 158 stron maszynopisu. Dysertacja podzielona jest na 15 rozdziałów oraz kilkanaście odpowiadających omawianym problemom naukowym podrozdziałów, które w sposób uporządkowany, z zachowaniem właściwych proporcji

przedstawiają i omawiają przeprowadzone przez Doktorantkę zadania badawcze. Praca zawiera 9 tabel przedstawiających szczegółowe zestawienie uzyskanych wyników badań i 23 starannie wykonane barwne ryciny w formie wykresów i przykładowych elektroferogramów, ułatwiających zapoznanie się z uzyskanymi wynikami i stanowiących czytelną oprawę graficzną i cenne uzupełnienie wykonanych analiz molekularnych i badań doświadczalnych. W pracy zacytowano 237 pozycji piśmiennictwa, w przeważającej części obcojęzycznego, z czego ponad 80% prac obejmuje publikacje odnoszące się do tematu badawczego z ostatnich 10 lat oraz 7 odniesień do źródeł elektronicznych. Na podstawie sprawdzenia cytowań wrywkowo wybranych pozycji piśmiennictwa mogę przyjąć, że sposób przytaczania danych literaturowych jest poprawny i nie budzi zastrzeżeń. Rozprawa doktorska została napisana dobrą polszczyzną, a sposób formułowania zdań jest jasny, zrozumiały i w pełni zgodny z zasadami językowymi. Na podkreślenie zasługuje także bardzo przejrzyste i logiczne prezentowanie uzyskanych wyników badań oraz ciekawa dla czytelnika treść prowadzonych rozważań naukowych, w tym zadań doświadczalnych i trudnych w interpretacji rezultatów molekularno-klinicznych, co czyni pracę bardzo interesującą i łatwą w czytaniu. Zwraca również uwagę, szczególnie we Wstępie i Dyskusji, umiejętność z jaką Doktorantka porusza omawiane zagadnienia i bardzo dobrze dobiera do dyskusji liczne dane literaturowe dotyczące poruszanej tematyki oraz właściwie interpretuje wyniki badań innych autorów.

Tytuł pracy sformułowany jest jasno i krótko oraz przedstawia w odpowiedni sposób tematykę i zakres przeprowadzonych badań.

W rozbudowanym Wstępie dysertacji Doktorantka bardzo interesująco i szczegółowo prezentuje aktualną wiedzę dotyczącą struktury genu/białka α Klotho i pozostałych przedstawicieli białek rodziny Klotho oraz ich udział w regulowaniu sygnalizacji wewnątrzkomórkowej indukowanej za pośrednictwem i/lub z udziałem m.in. szlaków FGF/FGFR (FGFR1-FGFR4) (obecnie znany jest także, co powinno być uzupełnione w rozprawie, FGFR5 określany także jako FGFR1 i FHFR), insuliny/IGF-1, Wnt i TGF- β , jak też podkreśla znaczenie aktywowanych kaskad sygnalizacyjnych w metaplastji nowotworowej w oparciu o najnowsze dane literaturowe. Szczegółowa charakterystyka mechanizmów i efektów aktywacji genu/białka α KL, w tym udział badanych cząsteczek jako supresorów inicjacji zjawiska kancerogenezy i progresji choroby nowotworowej, stanowią dla czytelnika swoiste kompendium aktualnej wiedzy dotyczącej opisywanych zagadnień.

W rozdziale siódmym Doktorantka sformułowała w sposób rzeczowy i uporządkowany trzy szczegółowe cele pracy, wskazujące na złożoność i trudność zaplanowanych ambitnie zadań badawczych.

Rozdział Materiał zawiera szczegółowy opis badanego materiału klinicznego, w formie czytelnych tabeli, obejmującego preparaty tkankowe raka pęcherza moczowego pochodzące od 73 pacjentów (62 mężczyzn i 11 kobiet), w tym 7 wycinków brodawkowatego urotelialnego nowotworu o niskim potencjale złośliwości PUNLMP, uzyskane od chorych leczonych chirurgicznie z zastosowaniem elektroresekcji guza pierwotnego (TURBT) w II Klinice Urologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi oraz 5 preparatów tkankowych prawidłowego pęcherza moczowego, jako układu kontrolnego. Do badań zostało włączonych także 96 preparatów krwi obwodowej pobranej od pacjentów (68 mężczyzn i 28 kobiet) z rozpoznaniem rakiem przejściowokomórkowym pęcherza moczowego oraz preparaty krwi obwodowej od 114 zdrowych ochotników, u których nie stwierdzono choroby nowotworowej, jako grupy kontrolnej. W badaniach doświadczalnych wykorzystano komórki raka pęcherza moczowego linii T24 wyprowadzonej z raka narządu pochodzącego z nabłonka przejściowokomórkowego 81-letniej kobiety rasy kaukaskiej. Koniecznym podkreśleniem, z prawnego punktu widzenia, wymagającym uzupełnienia w dysertacji, jest informacja o uzyskanej zgodzie Komisji Bioetycznej UM w Łodzi i/lub UŁ na pobieranie materiału tkankowego ludzkiego oraz na przeprowadzenie badań będących podstawą przygotowanej rozprawy doktorskiej. Mam nadzieję, że taką zgodę Doktorantka otrzymała. Liczebność badanych grup pacjentów z rozpoznaną chorobą nowotworową jest wystarczająca. Komentarza natomiast wymaga relatywnie mała liczba preparatów nienowotworowej tkanki pęcherza moczowego, która zapewne wynika z doboru grupy chorych z mniej inwazyjnymi formami guza (Ta-T2, bez analizowania guzów o znacznej rozległości miejscowej T3-T4) i tym samym zastosowania nieinwazyjnych endoskopowych metod terapeutycznych, wykluczających z etycznego punktu widzenia, pobieranie materiału z niezmięnionej nowotworowo tkanki narządu. Koniecznym jest także wskazanie w pracy zastosowanych kryteriów włączenia chorych do grupy badanej i kontrolnej.

Rozdział dziewiąty Metody zawiera dokładne, ale jasne dla czytającego omówienie sposobu hodowli komórek linii T24 i ich stymulacji/poddaniu działania (zastosowanie w rozprawie określenie „traktowanie” wydaje się być mało naukowe) w układzie badawczym: 5-aza-2'-deoksycytydina (AZA) – trichostatyna (TSA), pobierania i archiwizacji materiału klinicznego, przygotowania i postępowania z preparatami tkankowymi pęcherza moczowego i krwi obwodowej. Doktorantka rzeczowo i skrupulatnie, ale przejrzysto przedstawia kolejne etapy zaplanowanych badań molekularnych oraz zamieszcza wyczerpującą i dokładną informację o zastosowanych metodach i narzędziach badawczych tj. izolacji RNA i DNA, spektrofotometrycznej oceny jakościowej i ilościowej preparatów kwasów nukleinowych, reakcji odwrotnej transkrypcji, analizy ilościowej przyrostu produktu łańcuchowej reakcji polimerazy w czasie rzeczywistym (real-time PCR), immunodetekcję białek techniką Western

blot, analizę metylacji DNA techniką metylospecyficjnej reakcji łańcuchowej polimerazy (MSP-PCR) oraz analizę polimorfizmów jednonukleotydowych z zastosowaniem reakcji PCR-CTPP i z użyciem sond TagMan®. Właściwie dobrane metody analizy statystycznej nie budzą żadnych wątpliwości. O dużej wartości poznawczej i merytorycznej przeprowadzonych badań stanowi zastosowanie szerokiego panelu metod badawczych i wskaźników oceny analizowanych zmian molekularnych jako biomarkerów transformacji nowotworowej w raku pęcherza moczowego, także, a może przede wszystkim w odniesieniu do klinicznego zastosowania badanych parametrów w ocenie inwazyjności zmian nowotworowych i ryzyka wystąpienia choroby nowotworowej.

W kolejnej części dysertacji Doktorantka przedstawia, analizuje i krótko komentuje Wyniki przeprowadzonych badań. Omówienie rezultatów wielokierunkowych analiz kliniczno-molekularnych oraz wyniki eksperymentów *in vitro* zostało uzupełnione o kolorowe, bardzo starannie wykonane przejrzyste wykresy, tabele i ryciny, co znacząco ułatwia ocenę oraz interpretację tak złożonych i szczegółowych wyników badań zawartych w tej części rozprawy doktorskiej. Prezentacja rezultatów przeprowadzonych zadań badawczych i doświadczeń stanowi systematyczną i logiczną całość, łatwą w przyswajaniu zawartej w rozdziale wiedzy, stanowiąc dowód na rzetelną realizację stawianych w pracy celów badawczych zgodnie z założeniami rozprawy doktorskiej. Analizy statystyczne zostały przeprowadzone w sposób właściwy i spełniają kryteria konieczne do przedstawienia miarodajnych i rzetelnych wniosków. Doktorantka w 4 głównych podrozdziałach 10.1 – 10.4 przedstawia ocenę ekspresji genu α Klotho na poziomie mRNA, stopień metylacji wysp CpG w regionie promotorowym genu kodującego białko α KL w nowotworowej i niezmienionej nowotworowo tkance pęcherza moczowego, także w doniesieniu do zaawansowania miejscowego guza (cecha T), stopnia złośliwości histologicznej (cecha G) oraz naciekania tkanki mięśniowej ściany narządu. Bardzo wartościową z poznawczego i badawczego punktu widzenia jest kolejna część pracy stanowiąca wyniki badań doświadczalnych przedstawionych w dysertacji, a dotycząca analizy wpływu inhibitorów metylotransferaz DNA oraz deacetylaz białek histonowych na ekspresję genu α Klotho oraz poziom metylacji jego regionu promotorowego w komórkach raka pęcherza moczowego, jak też oceny wpływu białka α Klotho na aktywność szlaku FGF/FGFR tj. ekspresję genów docelowych regulowanych przez kinazy MAP na poziomie mRNA oraz ekspresję ufosforylowanych aktywnych form kinaz tyrozynowych ERK1/2, poddanych stymulacji czynnikami FGF1/FGF2 w różnych stężeniach. W rozdziale przedstawiono także wyniki dotyczące związku wybranych polimorfizmów jednonukleotydowych SNP w regionie paromotorowym genu α Klotho (g.33590184G>A, g.33634983C>T, g.33628193G>C) w odniesieniu do ryzyka zachorowania na raka pęcherza moczowego. Doktorantka wykazała znamienne niższą ekspresję genu

αKlotho w raku pęcherza moczowego w porównaniu z układem kontrolnym oraz obniżenie względnej ekspresji genu *αKL* na poziomie mRNA wraz ze wzrostem stopnia zaawansowania nowotworu w rakach Ta-T2 oraz stopnia zróżnicowania histologicznego guzów G1-G3. Wskazała, że molekularnym podłożem zmian ekspresji badanej cząsteczki i jej związku ze zjawiskiem kancerogenezy i progresji zmian w raku pęcherza moczowego mogą być mechanizmy wewnątrzkomórkowe: 1) polegające na zmianie poziomu metylacji wysp CpG regionu promotorowego genu *αKlotho* i "wyciszenia" funkcji tego genu, co Doktorantka udowodniła w zaproponowanych doświadczeniach w układzie badawczym: 5-aza-2'-deoksycytydina (AZA) – trichostatyna (TSA) w komórkach nowotworowych linii T24, 2) mechanizmy będące efektem supresorowej funkcji białka *αKlotho* w regulacji szlaków wewnątrzkomórkowych zależnych od aktywacji układu FGF1/2–FGFR i zmniejszenia stopnia fosforylacji kinaz ERK1/2, oraz 3) mechanizmy związane z występowaniem polimorfizmów pojedynczych nukleotydów genu *αKlotho*, tj. rs1207568 (g.33590184G>A) i rs9527025 (g.33628193G>C), które mogą zwiększać ponad dwukrotnie ryzyko zachorowania na raka pęcherza moczowego (odpowiednio: heterozygoty lub homozygoty pod względem allelu A dla rs1207568 i nosiciele genotypu GC dla rs9527025). Co istotne, w preparatach klinicznych pęcherza moczowego nie wykazano związku pomiędzy poziomem ekspresji genu *αKlotho* a stopniem metylacji jego regionu promotorowego. Z redakcyjnego punktu widzenia zwracam uwagę na konieczność weryfikacji wyniku przedstawionego na Rycinie 9B i dotyczącego stopnia metylacji regionu promotorowego badanego genu w tkance nienowotworowej, który nie jest zgodny z tym samym wynikiem przedstawionym na Rycinie 8B, gdzie poziom metylacji wynosi $9,64 \pm 1,68\%$. Uzupełnienia o szczegółowe wyniki analiz wymaga także podrozdział 10.3.2., gdzie poza przykładowymi fotografiami immunoidentyfikacji ERK1/2 i p-ERK1/2 po stymulacji komórek linii T24 białkiem *αKlotho* oraz FGF1/FGF2 brak jest wyników liczbowych przeprowadzonych doświadczeń np. w formie tabeli, tak jak pozostałych danych.

W przeprowadzonej w rozdziale 11 Dyskusji Doktorantka podsumowuje, interpretuje i porównuje z danymi literaturowymi wyniki badań własnych dotyczących supresorowej roli genu/białka *αKlotho*, zjawiska metylacji/demetylacji regionu promotorowego genu *αKL* oraz regulacyjnych mechanizmów wewnątrzkomórkowych z udziałem szlaku FGF/FGFR w raku pęcherza moczowego, także w odniesieniu do innych najczęstszych nowotworów występujących u człowieka. W sposób wyważony i rzeczowy, swobodnie analizuje i konfrontuje uzyskane w przeprowadzonych doświadczeniach wyniki oraz wskazuje na znaczenie badanych mechanizmów, także w aspekcie oceny klinicznej zaawansowania choroby nowotworowej. Prowadzona dyskusja, rozważania naukowe oraz próba wyjaśnienia i szczegółowej interpretacji uzyskanych rezultatów badań kliniczno-doświadczalnych,

w oparciu o wyczerpujący i rzetelny przegląd światowego piśmiennictwa dotyczącego omawianego tematu, wskazuje na dużą dojrzałość naukową Doktorantki. Prowadzona polemika, poparta przykładami z licznych pozycji piśmiennictwa odnosi się do wszystkich analizowanych w pracy doktorskiej wykładników molekularnych. Doktorantka z dużą umiejętnością cytuje, analizuje i przytacza wyniki innych badaczy przedstawiając także krytyczną ocenę swoich obserwacji, co potwierdza bardzo dobrą znajomość poruszanej problematyki. Na uwagę zasługują także nowatorskie spostrzeżenia i wnioski odnoszące się do molekularnego podłoża analizowanych zaburzeń mechanizmów wewnątrzkomórkowych związanych z aktywnością genu/białka α Klotho w komórkach guza pęcherza moczowego, roli zjawiska metylacji regionu promotorowego badanego genu oraz regulacji szlaku sygnalizacyjnego FGF/FGFR inicjowanej przez białko α Klotho, jak też związku polimorfizmów genu α KL z procesem transformacji nowotworowej. Szczegółowe omówienie przez Doktorantkę wpływu inhibitorów metylotransferaz DNA (AZA) i deacetylaz białek histonowych (TSA) na ekspresję genu α KL i stopień metylacji CpG promotora oraz znaczenia oddziaływania białka α Klotho i FGF1/FGF2 na ekspresję wybranych genów docelowych w utkaniu nowotworowym raka pęcherza moczowego, jak też wybranych polimorfizmów pojedynczego nukleotydu (SNP) genu α Klotho, na tle dostępnej literatury naukowej, tym bardziej wskazuje na wysokie kwalifikacje naukowe Doktorantki i umiejętność do samodzielnej interpretacji własnych spostrzeżeń. Piśmiennictwo dotyczące, w głównej mierze, nowotworów innego pochodzenia oraz brak jednoznacznych wyników badań dotyczących mechanizmów regulacyjnych z udziałem genu/białka α KL w badanym typie nowotworu oraz staranne zestawienie parametrów molekularnych z danymi klinicznymi potwierdza nowatorski wymiar przeprowadzonych badań. Niezbędnym, z racji powierzonego zadania recenzenta pracy, pozostaje jednak zwrócenie uwagi na konieczność bardziej szczegółowego komentarza i podjęcia próby odpowiedzi na pytanie dlaczego ekspresja genu α Klotho kształtowała się na podobnym poziomie, niezależnie od stopnia zaawansowania i stopnia złośliwości histologicznej nowotworu (być może nie bez wpływu pozostaje liczba przebadanych preparatów i/lub przewaga guzów o mniejszej inwazyjności zmian Ta/T1 w analizowanym materiale). Ponadto, nieuzasadnionym i niepotrzebnym jest przytaczanie i omawianie, a tym bardziej porównywanie wyników badań innych autorów dotyczących polimorfizmów pojedynczego nukleotydu genu α Klotho w populacjach pacjentów ze schorzeniami innymi niż choroby nowotworowe, które z przyczyn oczywistych nie mogą stanowić punktu odniesienia dla rezultatów zawartych w pracy.

Wnioski przedstawione w rozprawie doktorskiej w pełni odpowiadają na sformułowane pytania i wskazane cele oraz są przedstawione jasno i precyzyjnie zgodnie z przyjętymi założeniami pracy. W sposób logiczny wynikają z przeprowadzonych badań kliniczno-

doświadczalnych. Prezentowane w pracy wnioski są oryginalnymi, własnymi wnioskami Doktorantki.

Niedosyt budzi fakt braku znaczącej publikacji prezentującej wyniki przeprowadzonych w dysertacji badań kliniczno-doświadczalnych w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym ze znaczącym wskaźnikiem IF. Mam nadzieję, że opublikowanie tak ciekawych rezultatów wielokierunkowych analiz jest jedynie kwestią właściwego przygotowania danych i najbliższego czasu.

W podsumowaniu, warte podkreślenia są walory poznawcze rozprawy w zakresie nowej wiedzy dotyczącej roli genu/białka α Klotho oraz aktywowanych przez nie szlaków sygnalizacji wewnątrzkomórkowej za pośrednictwem FGF/FGFR w transformacji nowotworowej pęcherza moczowego. Istotny jest nie tylko aspekt poznawczy pracy, ale również możliwość potencjalnego wykorzystania klinicznego wyników dokonanych analiz molekularnych w przyszłości m.in. możliwość zastosowania w praktyce onkologicznej jako jednego z istotnych elementów dokładniejszej i bardziej rzetelnej oceny zwiększonego ryzyka wystąpienia choroby nowotworowej, jak i molekularnego szacowania większej agresywności zmian w wybranych, dyskusyjnych przypadkach raka pęcherza moczowego.

Wskazane przeze mnie pojedyncze uwagi i komentarze nie mają jednak wpływu na bardzo wysoką ocenę merytoryczną pracy.

Na podstawie dokonanej oceny przedstawionej do recenzji pracy stwierdzam, że rozprawa doktorska pt.: „UDZIAŁ α KLOTHO W TRANSFORMACJI NOWOTWOROWEJ PĘCHERZA MOCZOWEGO” stanowi samodzielne rozwiązanie przez Doktorantkę mgr Agnieszkę Ciesielską problemu naukowego wskazując na jej dużą wiedzę teoretyczną, umiejętność interpretacji uzyskanych wyników oraz zdolność do krytycznej oceny porównawczej rezultatów pracy własnej. Oceniona przeze mnie rozprawa doktorska w pełni spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 z późn. zm.). W związku z powyższym mam zaszczyt i przyjemność przedłożyć Wysokiej Radzie Wydziału Biologii i Ochrony Środowiska Uniwersytetu Łódzkiego wniosek o dopuszczenie **Doktorantki mgr Agnieszkę Ciesielską** do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie ze względu na wysokie walory poznawcze i aplikacyjne ocenianej pracy wnoszę o wyróżnienie rozprawy.



Prof. nadzw. UM dr hab. n. med. Katarzyna Starska-Kowarska
I Katedra i Klinika Otolaryngologii i Laryngologii Onkologicznej
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi