

Łódź, 20.09.2023r.

Prof. dr hab. n. med. Józef Kobos
Kierownik Zakładu Histologii i Embriologii
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Recenzja rozprawy doktorskiej lekarz Beaty Klaudii Nowaszewskiej zatytułowanej: „Ocena ekspresji wybranych białek proliferacji, PD-L1, CTLA-4 oraz obecności wirusów HPV i EBV w rakach płaskonabłonkowych jamy ustnej.” na zlecenie: Wydziału Lekarski Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku promotor pracy: dr hab. n. med. Joanna Reszeć-Giełżyn, promotor pomocniczy dr n. med. Dorota Dziemiańczyk-Pakieta.

Rak płaskonabłonkowy jamy ustnej to nowotwór o złożonej, heterogennej patogenezie obejmującej szereg zaburzeń molekularnych. Nowotwór ten jest najczęściej spotykanym złośliwym guzem w tej okolicy. Badania ostatnich lat rzuciły nowe światło na czynniki etiologiczne wpływające na rozwój tego nowotworu. Wyodrębnienie HPV-zależnych raków jako oddzielnej jednostki klinicznej spowodowało konieczność modyfikacji uprzednio obowiązujących klasyfikacji histo-klinicznych oraz zwrócenie uwagi na różnice w przebiegu klinicznym w odniesieniu do umiejscowienia poszczególnych guzów. Obecnie oddzielnie klasyfikuje się guzy „właściwej” jamy ustnej i nowotwory ustnej części gardła, obejmujące podniebienie miękkie i nasadę języka. Ponadto raki płaskonabłonkowe jamy ustnej pojawiają się w znacznie „starszej” wiekowo grupie chorych niż HPV-zależne raki ustnej części gardła.

Charakterystyka i ocena formalna rozprawy.

Rozprawa doktorska lek. Beaty Klaudii Nowaszewskiej, zatytułowana: „Ocena ekspresji wybranych białek proliferacji, PD-L1, CTLA-4 oraz obecności wirusów HPV i EBV w rakach płaskonabłonkowych jamy ustnej.”, pod względem struktury ma składowe typowe dla oryginalnych opracowań. Tekst dysertacji 156 stronicowy zawiera: Wstęp, Cel pracy, Materiał i metody, Wyniki, Dyskusję, Wnioski, Streszczenie, Summary, Opis zdjęć histologicznych, Spis tabel, rycin i wykresów oraz obszerne Piśmiennictwo zawierające 216 pozycji. Część teoretyczna i

empiryczna wzbogacona jest 4 rycinami i 53 tabelami oraz 15 wykresami. Wstęp poprzedza Spis treści. Język recenzowanej rozprawy jest poprawny, używane pojęcia są merytoryczne i precyzyjne w ramach omawianej tematyki.

Charakterystyka i ocena merytoryczna rozprawy.

Tematyka rozprawy dotyczy poszukiwań współzależności występowania obecności wirusów HPV i EBV oraz ekspresji białka p16, które w praktyce patomorfologicznej uważane są za surogat zakażenia HPV. Uzyskane dane zostały zestawione z wieloma danymi histo-klinicznymi i poddane krytycznej analizie. W dysertacji autorka opierała się na danych od pacjentów z regionu Polski północno-wschodniej i zestawiała je z danymi z piśmiennictwa. Ponadto badała obecność komórek nacieku zapalnego, w tym limfocytów linii B i Linii T i komórek plazmatycznych w odniesieniu do szeregu danych histo-klinicznych. Znaczenie nacieku zapalnego w przebiegu raka płaskonabłonkowego głowy i szyi zostały zainicjowane w adoptowanej klasyfikacji Annerotha, Batsakisa i Luny, następnie w ocenie tzw. „oceny frontu guza”. Badania autorki wzbogacone jeszcze o korelacje ekspresji PD-L1 i CTLA4 z danymi histo-klinicznymi badanych pacjentów pozwoliły na poznanie tych zależności w ocenianej populacji. W dysertacji dokonano także oceny ekspresji markera proliferacji białka Ki-67 i białka p53 w badanych guzach i zestawione je z szeregiem danych histo-klinicznych. Przeprowadzone przez autorkę badania mają, przede wszystkim, bardzo duże znaczenie poznawcze odnoszące się do grupy pacjentów regionu Polski północno-wschodniej oraz poddają krytycznej analizie współzależność badanych markerów z cechami histo-klinicznymi guzów u badanych chorych.

Zasadność wyboru tematu i aktualność podjętej tematyki badawczej.

Doktorantka we wprowadzeniu do tematyki dysertacji we Wstępie wyróżniła 9 podrozdziałów liczących łącznie 40 stron.

W podrozdziale 1. Wstępu autorka omówiła epidemiologię raka płaskonabłonkowego jamy ustnej zwracając uwagę na znaczący wzrost zachorowań na HPV-zależnego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi w okolicy ustnej części gardła. Ponadto wskazała na znaczne zróżnicowanie geograficzne częstości tego nowotworu z przewagą krajów azjatyckich oraz jak opisała „niepokojący wzrost licznych młodych pacjentów diagnozowanych powodu SCC”. Kolejny podrozdział 2.1-10 Wstępu poświęcony jest opisowi różnych czynników ryzyka tego nowotworu takich jak płeć, rasa, tytoń i alkohol, marihuana, stan zapalny, tzw. zmiany potencjalnie złośliwe, dieta i czynniki środowiskowe, występowanie rodzinne oraz predyspozycje genetyczne i niedobory odpornościowe. W podrozdziale tym Doktorantka zwróciła uwagę na wzrost zachorowań u młodych kobiet, a także związanych z wzrostem liczby palaczy w krajach rozwijających się, do których autorka zaliczyła także Japonię. W następnym podrozdziale 3. Doktorantka przedstawiła charakterystykę badanych markerów w tym: Białka p53, białka proliferacyjnego Ki-67, receptora PD-1/ ligandu PD-L1, receptora CTLA-4, wirusa HPV i wirusa EBV. Kolejny podrozdział 4. obejmuje opis objawów klinicznych, następny 5. opis obrazu klinicznego. W podrozdziale 6. Autorka podaje dane dotyczące umiejscowienia raka jamy ustnej. W następnym podrozdziale 7.1-2 Doktorantka

szeroko opisuje szczegóły klasyfikacji tego nowotworu. W kolejnym podrozdziale 8. Przedstawione są cechy obrazu histologicznego badanego guza, w podrozdziale 9. Autorka zamieszcza informacje dotyczące metod leczenia raka płaskonabłonkowego jamy ustnej. W rozdziale tym Doktorantka zwraca uwagę na to, że istnieje tendencja do bardziej agresywnego leczenia u „młodych” pacjentów z tym guzem.

W podsumowaniu ocena treści wprowadzenia do problematyki dysertacji wykazuje bardzo dobre przygotowanie teoretyczne lek. Beaty Klaudii Nowaszewskiej do podjęcia przeprowadzonych badań. Należy podkreślić zasadność wyboru tematu i dobór podjętej tematyki badawczej pozwalającej na osiągnięcie zamierzonych celów pracy.

Sformułowany cel pracy.

Doktorantka postawiła 4 cele pracy:

Pierwszym celem była ocena częstości współwystępowania HPV i EBV oraz ekspresji białka p16 u pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym jamy ustnej i gardła w regionie Polski północno-wschodniej oraz korelacja wyników z danymi histo-klinicznymi (stopień zróżnicowania raka, stopień nacieku zapalnego, głębokość nacieku nowotworowego. Kolejny cel to ocena obecności komórek zapalnych, tj. limfocytów B (CD20), limfocytów T (CD3) oraz komórek plazmatycznych w rakach płaskonabłonkowych jamy ustnej i gardła oraz korelacja wyników z danymi histo-klinicznymi. Następnym celem była ocena ekspresji PD-L1 i CTLA-4 w rakach w tej samej grupie guzów. Czwartym celem była ocena ekspresji białka proliferacji Ki-67 oraz białka p53 w rakach płaskonabłonkowych jamy ustnej oraz korelacja wyników z danymi histo-klinicznymi.

Sformułowane cele są poprawne pod względem formalnym oraz merytorycznym i odpowiadają tytułowi pracy.

Zastosowane metody i materiał badawczy.

Badania przeprowadzono na grupie 105 pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym jamy ustnej i ustnej części gardła, których operowano lub pobrano wycinki do badania histopatologicznego w Klinice Chirurgii Szcękowo-Twarzowej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku w latach 2010-2020. Największą grupę stanowili chorzy z rakiem jamy ustnej 70,5%, a pozostałe 29,5% to pacjenci z rakiem płaskonabłonkowym ustnej części gardła. Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę komisji bioetycznej (kopia zgody załączona w pracy).

Szczegółowy opis zastosowanych metod dotyczących oceny danych histo-klinicznych oraz badanych przeciwciał (białek) i oceny ich nasilenia autorka zamieściła w rozdziale „Materiał o metody”. Do analizy statystycznej posłużono się testem Shapiro-Wilka dla oceny normalności rozkładu, testem t Studenta dla zmiennych o rozkładzie parametrycznym, a dla zmiennych

nieparametrycznych testem Chi kwadrat oraz testem ANOVA. Analizę statystyczną przeprowadzono z użyciem programu MS Excel oraz pakietu statystycznego PQStat 1.8.6.

W opisie ekspresji badanych białek proponuję aby nie używać określenia „wybarwione”, gdyż to raczej oznacza że nie ma reakcji barwnej. Bardziej poprawne jest w tym przypadku określenie „zabarwione”.

W rozdziale Materiał i metody przedstawiono wyczerpująco grupę badawczą, a zastosowane w pracy metody doboru pacjentów oraz oceny statystycznej, świadczą o bardzo dobrym przygotowaniu Doktorantki do prowadzenia działalności naukowo-badawczej w zakresie nauk medycznych.

Wyniki badań.

Wyniki swoich badań Doktorantka przedstawiła w 7 podrozdziałach, w których znajduje się opis grupy badanej, ocenę możliwej korelacji danych histo-klinicznych klinicznych i obecności, a także nasilenia badanych markerów oraz ocenę zależności badanych białek i danych histo-klinicznych od stopnia zaawansowania nowotworu (TNM), ponadto ocena możliwej koekspresji białka LMP-1 (EBV) oraz infekcji HPV i białka p16 oraz ocena zależności stopnia zróżnicowania badanych guzów od ekspresji badanych białek, także ocena zależności pomiędzy stopniem zróżnicowania i zaawansowania badanych nowotworów a paleniem papierosów i spożyciem alkoholu oraz czasem przeżycia pacjentów.

Grupę badaną stanowiło 105 pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym jamy ustnej i ustnej części gardła, których operowano lub pobrano wycinki do badania histopatologicznego w Klinice Chirurgii Szczękowo-Twarzowej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku w latach 2010-2020. Średnia wieku pacjentów to 59,6 lat, a mediana 60 lat. W badaniu tym uczestniczyło 61 (58,1%) mężczyzn i 44(41,9%) kobiet. Średni czas przeżycia grupy badanej to 38,95 miesięcy. W rozdziale tym szczegółowo opisano zasady doboru pacjentów i stosowane leczenie, co pozwoliło ocenić np. zależność stopnia zaawansowania nowotworu od stosowania radioterapii. Podano także szczegółowe dane badanych danych histo-klinicznych oraz poszczególnych badanych markerów (białek) metodami immunohistochemicznymi. W kolejnym podrozdziale autorka stwierdziła, że najliczniejszą grupę stanowili pacjenci z pośrednim stopniem zróżnicowania G2 (N=90) badanych nowotworów., głównie u starszych pacjentów. Nie wykazano zależności stopnia zróżnicowania guzów od obecności infekcji EBV oraz ekspresji białka p16, a także obecności infekcji HPV. Doktorantka wskazała na tendencję ($p=0,069$) do zwiększonej ekspresji białka p53 wraz ze wzrostem stopnia zróżnicowania guza. W następnym podrozdziale autorka nie stwierdziła istotnej statystycznie zależności pomiędzy stopniem zaawansowania guza a umiejscowieniem nowotworu, płcią i wiekiem pacjentów, a także ekspresją białka LMP-1, p16, p53 i obecnością infekcji HPV. W podrozdziale 4 Doktorantka nie wykazała istotnej statystycznie współzależności pomiędzy ekspresją białek LMP-1 i p16 oraz obecnością infekcji HPV. Udowodniona w pracy wysoce znamienne statystycznie zależność pomiędzy ekspresją p16, a obecnością infekcji HPV(HPV-PCR) jednoznacznie potwierdza stosowanie białka p16 jako surogatu badania obecności wirusa HPV przy użyciu badań molekularnych. W kolejnym podrozdziale Doktorantka udowodniła zależność istotną statystycznie

pomiędzy stopniem zróżnicowania badanych guzów, a obecnością plazmocytów (znakowanych p/ ciałem CD138), lecz nie wykazała takiej zależności w odniesieniu do obecności komórek limfocytarnych linii T i B. Nie stwierdzono w pracy zależności pomiędzy stopniem zróżnicowania badanych nowotworów a ekspresją białka PD-L1. Nie wykazano także zależności pomiędzy stopniem zaawansowania guza a ekspresją receptorów CD138, CD3, CD4, CD8, CD20, CTLA-4, PD-L1. W podrozdziale 6 Autorka zaobserwowała tendencję ($p=0,161$) do współwystępowania wyższych stopni zróżnicowania guza u palaczy papierosów, lecz co wymaga pogłębionej analizy tendencję do niższego zróżnicowania komórkowego oraz nadużywania alkoholu. W podrozdziale 7. Doktorantka udowodniła, że odsetek przeżycia całkowitego spada wraz z niższym stopniem zróżnicowania nowotworu oraz wykazała statystycznie istotną tendencję do krótszego czasu przeżycia całkowitego badanych chorych wraz ze wzrostem stopnia zaawansowania nowotworu.

Układ kolejnych podrozdziałów jest czytelny i wynika z kolejności prezentowania otrzymanych wyników badania. Doktorantka w tym rozdziale przedstawia i opisuje w sposób przejrzysty uzyskane wyniki badań. Całość rozdziału jest opatrzona czytelną formą graficzną w postaci bardzo licznych tabel.

Dyskusja.

W liczącej 14 stron Dyskusji, wykorzystując zebrane piśmiennictwo, Doktorantka porównała wyniki własnych badań z wynikami badań danymi przedstawionymi przez innych autorów.

W pierwszej części autorka przedstawiła ogólny zarys danych epidemiologicznych dotyczących zachorowań na nowotwory złośliwe wargi, jamy ustnej i gardła na podstawie piśmiennictwa. Wskazała także na brak takich opracowań obejmujących pacjentów populacji polskiej.

W dalszej części dyskusji lek. Beata Klaudia Nowaszewska opisała znaczenie bardzo ważnych czynników onkogennych w badanej grupie guzów, jakimi są wirusy, a przede wszystkim wirusy z grupy HPV. Wskazała także na zmianę profilu, w tym obniżenie średniej wieku pacjentów z rakami okolicy głowy i szyi. W badaniach własnych Doktorantka wskazała na niewielką przewagę procentową częstszego występowania obecności HPV w grupie pacjentów z rakiem ustnej części gardła w porównaniu do chorych rakami jamy ustnej. Wyniki tych badań są zgodne z danymi z piśmiennictwa i prowadzą do uznania infekcji HPV, szczególnie typami o wysokiej onkogenności, za niezależny czynnik w rozwoju tego nowotworu. Warto podkreślić jest podany przez Doktorantkę fakt, że rokowanie, co do przeżycia chorych z rakiem płaskonabłonkowym okolicy głowy i szyi oraz obecnością wirusów HPV jest dużo lepsze niż u chorych z tym nowotworem bez towarzyszącej infekcji. W przeprowadzonych badaniach Autorka stwierdziła dodatnia ekspresję białka LMP-1 u około 24% pacjentów i zaobserwowała tendencję do wyższych stopni zaawansowania guza. Wyniki badań Autorki wpisują się w nowe spojrzenie na znaczenie infekcji

wirusem EBV w patogenezie raka płaskonabłonkowego okolicy głowy i szyi. Cytowane przez Doktorantkę wyniki badań nie pozwalają na jednoznaczne uznanie roli infekcji EBV za niezależny czynnik onkogenny w rakach płaskonabłonkowych okolicy głowy i szyi. Lek. Beata Klaudia Nowaszewska wykazała w swojej pracy współistnienie infekcji HPV i EBV u badanych chorych w guzach o wyższych stadiach zaawansowania i średnim stopniu zróżnicowania (G2). Cytowane wyniki badań wykazały podobne zależności, a w jednej pracy zwrócono uwagę na dobre zróżnicowanie komórek nowotworowych w analogicznej grupie chorych.

W dalszej części dyskusji omawia wyniki badań znaczenie badań białka p16, które stanowi marker pośredniej identyfikacji infekcji wirusem HPV w rakach płaskonabłonkowych jamy ustnej. U badanych chorych Autorka wykazała silny związek obecności p16 i średniego stopnia zróżnicowania guza oraz predylekcję do płci męskiej. Zbieżne wyniki uzyskano także w cytowanym piśmiennictwie. W dyskusji Autorka podkreśla niejednoznaczne dane dotyczące roli białka p16 jako potencjalnie niezależnego czynnika rokowniczego. Kolejno Doktorantka opisała rolę białka onkogenego p53 i wykazała, że u wszystkich badanych chorych z rakiem płaskonabłonkowym wykazała nadekspresję tego białka. Wyniki podobnych badań cytowane na podstawie piśmiennictwa nie są jednoznaczne. Część autorów wskazuje na to, że najniższy wskaźnik mutacji TP53 dotyczy populacji pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym ustnej części gardła. Z drugiej strony takie umiejscowienie jest typowe dla guzów powiązanych z infekcją wirusem HPV.

W swojej pracy swojej Autorka przeprowadziła badania komórek zapalnych otaczających guz. Doktorantka oceniła nasilenie nacieku złożonego z limfocytów linii T, linii B oraz komórek plazmatycznych. Lek. Beata Klaudia Nowaszewska wykazała zależność statystyczną pomiędzy stopniem zróżnicowania G, a dodatnim wynikiem ekspresji CD138 (komórki plazmatyczne). Dane te są zgodne z danymi z piśmiennictwa i wskazują na wysoką aktywność tych komórek w środowisku nowotworowym oraz możliwe zastosowanie przeciwciała monoklonalnego Anti-CD138 w leczeniu raka płaskonabłonkowego jamy ustnej i ustnej części gardła. Doktorantka nie wykazała zależności cech histo-klinicznych guza od nasilenia nacieku z limfocytów linii T oraz limfocytów linii B.

W pracy swojej Autorka badała możliwe znaczenie ligandu PD-L1 w badanym guzie. Doktorantka nie znalazła zależności pomiędzy stopniem zróżnicowania oraz stopniem zaawansowania nowotworu a ekspresją PD-L1. Lek. Beata Klaudia Nowaszewska wykazała ekspresję tego białka u wszystkich chorych, u których stwierdziła obecność białka p16. Ponadto Autorka nie stwierdziła zależności pomiędzy ekspresją PD-L1 a obecnością wirusa HPV. Badania Doktorantki oraz dane z piśmiennictwa nie potwierdzają znaczenia PD-L1 jako markera prognostycznego w rakach płaskonabłonkowych głowy i szyi. W odniesieniu do CTLA-4 autorka stwierdziła, że we wszystkich badanych zmianach z obecnością ekspresji CTLA-4 obserwowano liczne limfocyty śródnowotworowe linii T (znakowane p/ciałami CD3, CD4 i CD8). Zdaniem Doktorantki może to stanowić przesłankę do rozważenia terapii przeciwciałem monoklonalnym szczególnie u chorych z zaawansowaną lub nawrotową chorobą nowotworową.

W kolejnym akapicie Autorka omówiła znaczenie palenia papierosów i picia alkoholu w etiopatogenezie raka płaskonabłonkowego głowy i szyi. W przeprowadzonym badaniu stwierdziła związek palenia i picia alkoholu z gorszym rokowaniem badanych guzów oraz wyższym stopniem zaawansowania nowotworu. W dyskusji Doktorantka wskazuje na konieczność ujednoczenia kryteriów dotyczących grup pacjentów stosujących i niestosujących używek uznawanych za klasyczne czynniki ryzyka w raku płaskonabłonkowym głowy i szyi.

Wnioski.

Przedstawione informacje w rozdziale Wyniki oraz ich krytyczne omówienie dokonane w rozdziale Dyskusja, na podstawie krajowego i zagranicznego piśmiennictwa pozwoliły Doktorantce sformułować 9 wniosków:

1. Procentowy częstszy udział wirusa EBV w badanych rakach płaskonabłonkowych jamy ustnej i części ustnej gardła.
2. Koinfekcja wirusami HPV i EBV wiąże się z bardziej zaawansowanym stopniem choroby w klasyfikacji TNM.
3. Białko p16 jest praktycznym markerem do oceny HPC-zależnych raków jamy ustnej i ustnej części gardła przy zachowaniu technik immunohistochemicznych oraz przy cut-off powyżej 70% komórek z dodatnią reakcją błonową.
4. Wykazano nadekspresję białka p53 i Ki-67 w rakach płaskonabłonkowych jamy ustnej i części ustnej gardła badanej populacji Polski północnowschodniej.
5. Ocena ekspresji cząstki PD-L1 w komórkach raka płaskonabłonkowego inwazyjnego oraz w komórkach mikrośrodowiska guza może stanowić wskazanie do alternatywnej immunoterapii w rakach płaskonabłonkowych jamy ustnej i ustnej części gardła w stopniu zaawansowania IV (zmiany nieoperacyjne).
6. Ekspresja CTLA-4 na komórkach immunologicznych koreluje z krótszym czasem przeżycia pacjentów z HNSCC.
7. Ekspresja CD138 w plazmocytach towarzyszących HNSCC stanowi szczególnie istotny element w rakach HNSCC w stopniu III i IV zaawansowania wg. TNM.
8. W obecnym badaniu najliczniejszą grupę pacjentów stanowili starsi pacjenci, palący, płci męskiej w III i IV stopniu zaawansowania choroby (wg TNM) oraz w stopniu zróżnicowania G2 z klasycznymi czynnikami ryzyka.
9. Wszystkie badane nowotwory zawierały komponentę zapalną, z wysoką ekspresją cząstek limfocytów T (CD3, CD4, CD8).

Przedstawione wnioski są kompletne i w pełni odzwierciedlają uzyskane wyniki przeprowadzonych badań, ponadto odpowiadają postawionym z rozprawie celom oraz są zgodne z tytułem dysertacji.

Wykorzystanie i znajomość literatury.

W pracy Doktorantka wykorzystwała właściwie dobrane źródła bibliograficzne dotyczące obszaru wiedzy nauk medycznych wymagające dużego nakładu pracy i zaangażowania przy ich opracowaniu. Piśmiennictwo liczy 216 pozycji, z czego większość pochodzi z ostatnich 10 lat.

Podsumowanie i wniosek końcowy.

Reasumując stwierdzam, że przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lekarz Beaty Klaudii Nowaszewskiej zatytułowana: „Ocena ekspresji wybranych białek proliferacji, PD-L1, CTLA-4 oraz obecności wirusów HPV i EBV w rakach płaskonabłonkowych jamy ustnej.” stanowi opracowanie naukowe o istotnych wartościach poznawczych i potencjalnie terapeutycznych w obszarze nauk medycznych.

Rozprawa doktorska lekarz Beaty Klaudii Nowaszewskiej zatytułowana: „Ocena ekspresji wybranych białek proliferacji, PD-L1, CTLA-4 oraz obecności wirusów HPV i EBV w rakach płaskonabłonkowych jamy ustnej.” spełnia wymogi określone w art 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2017 r. poz. 1789) oraz art. 179 ust. 1 Ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. - Przepisy wprowadzające ustawę Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r. poz. 1669 z póź.zm) na stopień doktora nauk medycznych i na tej podstawie wnioskuję do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie lekarz Beaty Klaudii Nowaszewskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. n. med. Józef Kobos

KIEROWNIK
ZAKŁADU HISTOLOGII i EMBRIOLOGII
Katedry Anatomii i Histologii
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
J. Kobos
prof. dr hab. n. med. Józef Kobos