

Prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Magdalena Bujalska-Zadrożny
Katedra i Zakład Farmakoterapii i Opieki Farmaceutycznej
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Banacha 1b
02-097 Warszawa

Warszawa, 29.08.2024r.

RECENZJA

Rozprawy na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu Pani mgr farm. Iwony Kwiatkowskiej pt. „Ocena aktywności przeciwnowotworowej terapii skojarzonej z użyciem pochodnej 1,2,4- triazyny (MM-129) oraz inhibitora 2,3-dioksygenazy indolowej-1 (indoximodu)” wykonanej w Zakładzie Farmakodynamiki Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, pod kierunkiem prof. dr hab. n. med. Dariusza Pawlaka oraz dr hab. n. farm. Justyny Hermanowicz (promotor pomocniczy).

Nowotwory złośliwe od lat stanowią główną przyczynę zgonów na całym świecie, a wraz ze starzeniem się populacji ich roczna globalna liczba, szacowana już w 2015r. na 8,2 miliona może, jak się wydaje, jedynie wzrastać.

Przez całe dziesięciolecia onkogenezę postrzegano jako złożony proces zachodzący wyłącznie w komórkach nowotworowych. Jednak wyniki badań ostatnich lat wskazują, że proces ten zachodzi zarówno w samych tych komórkach jak i w ich mikrośrodowisku. To drugie obejmuje zmiany w zakresie czynności poszczególnych komórek układu odpornościowego oraz oddziaływanie immunosupresyjnych czynników wydzielanych przez komórki nowotworowe.

Powyższe ustalenia zmieniające rozumienie patogenezy procesu nowotworowego stanowią silny bodziec do poszukiwania kolejnych mechanizmów odpowiedzialnych za interakcje między komórkami nowotworowymi a układem odpornościowym, w szczególności takich, które stwarzałyby punkty zaczepienia dla interwencji farmakologicznej.

Jednym z lepiej poznanych mechanizmów zaangażowanych w ucieczkę nowotworów spod nadzoru immunologicznego jest tzw. szlak PD-1/PD-L1. Synteza cząsteczek takich jak PD-L1 (ligand programowanej śmierci) będących inhibitorami odporności immunologicznej ustroju gospodarza **stanowi jedną z głównych poznanych dotąd strategii unikania immunologicznego**. Dlatego szlak PD-1/PD-L1 stał się celem terapii przywracających zdolność układu odpornościowego do immunologicznej odpowiedzi skierowanej przeciwko nowotworom. **Jeden z inhibitorów PD-1/PD-L1, związek MM-129 jest przedmiotem badań podjętych w doświadczalnej części recenzowanej rozprawy doktorskiej.**

Kolejna z podstawowych strategii unikania immunologicznego polega na wytworzeniu przez komórki nowotworowe mikrośrodowiska o charakterze immunosupresyjnym chroniącego te komórki, m.in. poprzez powodowanie zmian w metabolizmie aminokwasów, np. **tryptofanu** (TRP). Główną ścieżkę metaboliczną TRP stanowi szlak/układ kinureninowy (ang. kynurenine pathway – KP) a elementy tego szlaku biorą udział w rozwoju

immunosupresyjnego mikrośrodowiska guza (np. enzym zaangażowany w metabolizm TRP - 2,3-dioksygenaza indolowa-1 (IDO1), główny metabolit TRP – kynurenina). Celowe jest zatem badanie pod kątem przydatności do zwalczania nowotworów związków hamujących poszczególne składowe szlaki/układu kinureninowego. **Związkiem takim jest badany w części doświadczalnej recenzowanej pracy indoximod (IND, 1-metylo-D-tryptofan) będący inhibitorem IDO1.**

Ze względu z jednej strony na wielość procesów biorących udział w interakcji układu immunologicznego z nowotworem a z drugiej na ograniczoną skuteczność środków działających na pojedyncze składowe tych interakcji, zasadne jest kojarzenie związków działających na różne elementy układu immunologicznego biorące udział w omawianych tu procesach. W ten nurt badawczy wpisuje się **praca doktorska Pani Iwony Kwiatkowskiej**, w której Autorka podjęła się zbadania potencjalnej możliwości farmakoterapii wpływającej na interakcję układ odpornościowy – nowotwór, polegającej na zastosowaniu jednego z inhibitorów PD-1/PD-L1, związku MM-129, w skojarzeniu z inhibitorem enzymu inhibitora 2,3-dioksygenazy indolowej-1 - indoximodem w ludzkim gruczolakoraku jelita grubego. Przedtem jednak Doktorantka dokonała teoretycznej analizy roli szlaku kinureninowego w procesach kancerogenezy, co szczegółowo opisała w pracy poglądowej wchodzącej w skład recenzowanej rozprawy doktorskiej pt. „Not Only Immune Escape-The Confusing Role of the TRP Metabolic Pathway in Carcinogenesis” (artykuł/praca nr 1). Drugi artykuł pt. „Assessment of an Anticancer Effect of the Simultaneous Administration of MM-129 and Indoximod in the Colorectal Cancer Model” stanowiący podstawę rozprawy doktorskiej miał charakter doświadczalny, a jego celem była eksperymentalna ocena skuteczności skojarzenia związku MM-129 z indoximodem w modelu gruczolakoraka jelita grubego (artykuł/praca nr 2).

Oba wybrane do przebadania w eksperymentalnej części pracy związki prezentują się bardzo korzystnie pod względem potencjalnej możliwości zwalczania nowotworów, ponieważ oprócz podstawowego działania (inhibicja PD-1/PD-L1 oraz hamowanie IDO1) wywierają dodatkowo szereg działań o charakterze antynowotworowym. Dlatego dobór tych związków **pozytywnie świadczy o teoretycznym przygotowaniu Autorki rozprawy.**

Rak jelita grubego jest na świecie trzecią najczęstszą przyczyną zgonów z powodu nowotworów u mężczyzn i kobiet. W świetle powyżej przedstawionych faktów oraz wobec braku wcześniejszych badań możliwości wykorzystania skojarzeń związku MM-129 z indoximodem w nowotworach a także ogólnie pilnej potrzeby wynajdywania nowych środków zwalczających nowotwory o różnej etiologii, prezentowane podejście badawcze uważam za ważne i aktualne.

Rozprawa doktorska pani Iwony Kwiatkowskiej obejmuje 30 stron maszynopisu podzielonych na część teoretyczną i doświadczalną (ponadto obie stanowiące podstawę doktoratu prace dołączono na dodatkowych 44 stronach).

Rozprawę podzielono na rozdziały, z których pierwszych 9 stanowi zasadniczy tekst rozprawy doktorskiej, zaś dalsze cztery mają znaczenie pomocnicze.

Rozdział 1 "Wykaz publikacji będących podstawą rozprawy doktorskiej" (s. 5) nie budzi zastrzeżeń. Praca nr 1 stanowi artykuł przeglądowy w czasopiśmie zagranicznym, wyłącznie w języku angielskim. Współczynnik wpływu (IF) = 6,575; punktacja wg skali MNiSW - 140 pkt. Praca nr 2 stanowi artykuł doświadczalny w czasopiśmie zagranicznym, wyłącznie w języku angielskim. Współczynnik wpływu (IF) = 5,3; punktacja wg skali MNiSW - 140 pkt.;

Łączna wartość Impact Factor dla tych dwóch publikacji wynosi $6,575 + 5,300 = 11,875$, zaś łączna ilość punktów MNiSW wynosi tu $140 + 140 = 280$ pkt.

W kolejnym dziale "**Wykaz stosowanych skrótów:**" na pochwałę zasługuje próba jednoczesnego zamieszczenia zarówno anglojęzycznych rozwinięć skrótów jak i ich tłumaczeń polskich. Niestety tę praktykę Autorka wdrożyła tylko częściowo. W wykazie brak znaczącej części skrótów występujących w tekście –TCR (s. 10), CM-Dil (s. 14), GAPDH (s. 14 i 17), hpf (s. 14), V-FITC (s. 15). Niektóre skróty (np. MMp, Tim-3) zostały rozwiązane niepoprawnie.

W całej pracy pełną nazwę chemiczną podano tylko dla jednego z dwóch głównych badanych związków chemicznych, manowicie dla indoximodu (s. 11, poprawnie powinno być „1-metylo-D-tryptofan”). Pełnej nazwy MM-129 brak zarówno w manuskrypcie pracy doktorskiej jak i w tekście artykułów będących podstawą rozprawy. Brak ten powinien zostać skorygowany.

Wprowadzenie (rozdział drugi) Doktorantka poświęciła charakterystyce związku MM-129, wskazując na wielość mechanizmów jego potencjalnego działania przeciwnowotworowego łączącego cechy cytostatyku z modulacją szlaków immunosupresyjnych, Fakt, że MM-129 jest względnie bezpieczny, czyni zeń potencjalny lek o obiecujących właściwościach.

W następnej kolejności Autorka dość szczegółowo omawia współczesne rozumienie znaczenia układu odpornościowego w patogenezie procesu nowotworowym, koncentrując się na elementach procesu immunoedycji. Szczególny nacisk Autorka położyła na rolę szlaku PD-1/PD-L1 jako celu terapeutycznego, na który oddziałuje związek MM-129. Ponieważ wykazano, iż antynowotworowe działanie inhibitorów PD-1/PD-L1 jest silniejsze przy jednoczesnym hamowaniu szlaku kinureninowego, kolejnym przedmiotem szczegółowego opisu są elementy tego szlaku.

Zamykający wprowadzenie akapit uwypukla fakt, że obecnie stosowane leczenie nowotworu jelita grubego (CRC) wykazuje niewystarczającą skuteczność kliniczną a działania niepożądane znacząco obniżają jakość życia chorych. Dlatego należy poszukiwać nowych rozwiązań terapeutycznych, takich jak postulowane w recenzowanej rozprawie.

Przedstawiony wstęp dobrze koresponduje z założeniami pracy.

Cele pracy (rozdział 3) zostały sformułowane poprawnie.

Celami tymi były:

- (1) ocena przeciwnowotworowej skuteczności (w oryg. „aktywności”) łącznego podania MM-129 i IND wobec komórek raka jelita grubego w modelu Danio rerio;
- (2) ocena żywotności komórek raka jelita grubego linii DLD-1 oraz HT-29 po ekspozycji na MM-129 oraz indoximod;
- (3) ocena wpływu łącznego podania MM-129 i indoximodu na proces apoptozy;
- (4) ocena wpływu łącznego podania MM-129 i indoximodu na ekspresję białek zaangażowanych w sygnalizację wewnątrzkomórkową oraz ekspresję IDO1.

W celu realizacji założeń pracy Autorka przeprowadziła badania o wysokim stopniu złożoności, które zostały przedstawione w pracy eksperymentalnej (praca nr 2) i które

zostały poprzedzone teoretyczną analizą przedstawioną we wcześniejszej pracy poglądowej (praca nr 1).

W rozdziale czwartym pt. „Realizacja celów naukowych, materiały i metody badawcze, podsumowanie wyników badań i dyskusja” w sekcji „Materiały i metody badawcze” nie podano żadnych danych dotyczących substancji dwóch podstawowych badanych związków – nazwa chemiczna, producent, stopień czystości itp. Zupełnie nie wiadomo, skąd wzięły się użyte do badań zarodki ryby danio pręgowanego. Podobnie nic nie wiadomo na temat pożywki E3, którą żywiono embriony ryby (producent, skład itd.). Niektóre opisy technik badawczych są zbyt skrótowe lub/i niejasne – przykładowo, co oznacza „wyznakowano za pomocą CM-Dil” (s. 14), którego to skrótu w ogóle nie zamieszczono w wykazie ani nie rozwiązano w tekście? Opis techniki tworzenia ksenograftów (s. 14) mógłby być jaśniejszy. Zdanie „(...) analizowano ekspresję ludzkiego oraz rybiego genu GAPDH” (s. 14) nie będzie w pełni zrozumiałe, dopóki gdzieś w tekście pracy nie wyjaśni się co to jest za gen i za co odpowiada – z fragmentu tekstu na górze s. 17 dowiadujemy się tylko, że hamowanie jego ekspresji u ludzi świadczy o spadku liczby komórek nowotworowych. Nigdzie nie wyjaśniono, czym jest potencjał transbłonowy mitochondriów (MMP, s. 15). W opisie techniki oceny ekspresji białek (s. 16) zdanie „Przeprowadzono normalizację białka wobec β -aktyny” jest zrozumiałe zapewne tylko dla osób, które dokładnie zapoznały się z opisem tej techniki.

W celu realizacji założeń pracy Autorka zaprojektowała i przeprowadziła szereg badań eksperymentalnych, w których w celu określenia skuteczności przeciwnowotworowego działania MM-129 i indoximodu oraz ich skojarzenia wykorzystano komórki raka jelita grubego linii DLD-1 oraz HT-29 jako modele tego nowotworu. Komórki te poddano szeregowi badań albo osadzając je w organizmie ryby - danio pręgowanego (*Danio rerio*) z wykorzystaniem techniki uzyskiwania przeszczepu obcogatunkowego (ksenoprzeszczepu) albo stwarzając określone warunki *in vitro*.

Uzyskane wyniki Autorka omawia (a zarazem dyskutuje) w zajmującej około trzech stron sekcji „Podsumowanie wyników i dyskusja”. Niekiedy mało precyzyjne opisy/skróty myślowe utrudniają zrozumienie powiązań pomiędzy poszczególnymi elementami badań i wymagane jest sięganie do szczegółów pracy nr 2. Przykład - Autorka dwukrotnie wspominając o tym, że skojarzenie MM-129 i indoximodu nasila eksternalizację fosfatydyloseryny (s. 16 i 18) nigdzie nie objaśnia znaczenia tego zjawiska ani nie opisuje, w jaki sposób je oznaczano.

W pierwszym etapie badań oceniano wpływ MM-129 i indoximodu podawanych pojedynczo oraz ich skojarzenia na proces nowotworowy w modelu danio pręgowanego. Stwierdzono, że jednoczesne podanie ww. związków hamowało rozwój nowotworu jelita grubego w ksenoprzeszczepach danio, przy czym w dyskusji stwierdza się, że wywołało ono „silniejszą odpowiedź przeciwnowotworową wobec komórek raka jelita grubego” (z oryginału pracy nr 2 można dowiedzieć się, że w skojarzenie działało w przypadku obu linii komórkowych w sposób bardziej nasilony niż każdy z tych związków z osobna).

Kolejnym krokiem była ocena wpływu MM-129, IND i ich skojarzenia na procesy podziału komórek jako takie oraz procesy podziału i żywotność komórek raka jelita grubego (ocena właściwości antyproliferacyjnych).

Wykazano, że oba badane związki jak i ich skojarzenie hamowały podziały komórkowe zarodków *Danio rerio*.

W celu potwierdzenia wyników otrzymanych w teście proliferacji wykonano także test MTT. Stwierdzono, że oba związki stosowane oddzielnie wywierały działanie cytotoksyczne, jednak działanie cytotoksyczne skojarzenia obu związków nie było silniejsze niż działanie wywierane przez każdy z nich z osobna.

Powyższe wyniki dały impuls do sprawdzenia, czy skojarzenie MM-129 z IND wywiera znaczący wpływ na procesy molekularne napędzające rozwój raka; dlatego w następnych etapach badań przeprowadzono ocenę indukcji i przebiegu programowanej śmierci komórki (apoptozy) przez badane związki.

Jedną z dobrze znanych cech charakterystycznych apoptozy jest utrata MMP. Celem kolejnego etapu badań stało się więc oznaczenie wpływu badanych związków na zmiany w zakresie tego potencjału. Stwierdzono, że skojarzenie MM-129 i indoximodu wpłynęło na obniżającą na potencjał mitochondrialny komórek CRC w stopniu nieco większym niż każdy z tych związków działający z osobna (działanie MM-129 było przy tym silniejsze niż IND). Wyniki tego testu potwierdziły proapoptotyczne działanie ww. związków.

Aby szczegółowo opisać zmiany w procesie apoptozy pod wpływem badanych związków i ich skojarzenia, zbadano ich wpływ także na eksternalizację fosfatydyloseryny. Przeniesienie (translokacja) fosfatydyloseryny z wewnętrznej powierzchni błony plazmatycznej komórki na jej powierzchnię zewnętrzną jest jednym z mechanizmów umożliwiających rozpoznanie komórek apoptotycznych. W obu liniach komórkowych i tym razem potwierdzono fakt nasilania apoptozy przez oba badane związki i ich skojarzenie.

Aby szczegółowo ocenić proces apoptozy badano aktywację kaspaz 8, 10 oraz 3/7 przez MM-129, IND oraz skojarzenie tych związków, stosując technikę cytometrii przepływową.

Wyniki pozwoliły stwierdzić, że jednoczesne zastosowanie MM-129 i IND indukowało i nasilało apoptozę w komórkach raka jelita grubego w mechanizmie zależnym od aktywacji kaspaz: -8, -10 oraz -3/7.

We fragmencie dyskusji dotyczącym tych zagadnień Doktorantka zwięźle charakteryzuje działanie kaspaz i powiązania między nimi oraz wskazuje na fakt, że odnoszące się do nasilania aktywności tych enzymów wyniki wchodzące w skład rozprawy doktorskiej są zbieżne z obserwacjami innych zespołów badawczych.

Opisane powyżej ustalenia skłoniły Doktorantkę do zbadania, który ze szlaków sygnałowych był zaangażowany w wywoływanie takich efektów. Uzyskane wyniki wykazały silne hamowanie ekspresji białka AKT w obu liniach komórkowych przy jednoczesnym podaniu MM-129 wraz z IND. Z kolei działanie IND stosowanego samodzielnie nie było wystarczające do zahamowania ekspresji AKT w komórkach DLD-1, ale powodowało jej zmniejszenie w komórkach linii HT-29. Jednoczesne podawanie ww. związków spowodowało zahamowanie AKT na poziomie porównywalnym z efektem wywołanym przez samą pochodną MM-129, co wg autorów artykułu 2 sugeruje, że hamowanie ekspresji AKT wywierane przez ten ostatni związek nie zostało upośledzone pod wpływem IND.

W ostatnim etapie badań przeprowadzono ocenę wpływu MM-129 i indoximodu (w skojarzeniu i osobno) na ekspresję białka enzymatycznego IDO1 w liniach raka jelita grubego DLD-1 i HT-29 z wykorzystaniem metody elektroforezy kapilarnej oraz immunodetekcji. Eksperyment ten miał na celu zbadanie, czy skojarzenie związków działa wystarczająco silnie, aby zahamować ekspresję głównego enzymu limitującego szlak metabolizmu TRP. Otrzymane wyniki wskazują, że za hamowanie ekspresji IDO1 odpowiadał jedynie IND, natomiast sam MM-129 nie wywierał takiego wpływu. Komórki HT-

29 okazały się przy tym bardziej wrażliwe na skojarzenie MM-129 z indoximodem niż komórki DLD-1.

Bezpośrednio po podsumowującym wyniki ostatniego badania zdaniu Autorka stwierdza, iż "Przeprowadzona analiza dowiodła także proapoptotycznych właściwości obu związków.", o czym w ogóle nie wspomina się w oryginalnym artykule nr 2 w dotyczącej badania ekspresji IDO1 sekcji 3.7. (s. 12); stwierdzenie to może więc stanowić błąd edycyjny. Proszę o wyjaśnienie? Na zakończenie Autorka konkluduje, że "do uzyskania pełnej odpowiedzi przeciwnowotworowej wynikającej z hamowania IDO1 niezbędna jest obecność funkcjonalnego układu immunologicznego, więc całkowity efekt terapeutyczny mógł być obserwowany jedynie w złożonym modelu eksperymentalnym". Czy chodzi o eksperymenty już wykonane czy (raczej) o takie, które należałoby jeszcze wykonać?

W dyskusji zwraca uwagę zdolność Doktorantki do wnikliwej i krytycznej analizy wyników oraz ich interpretacji, wnioskowania dotyczącego przyczyn obserwowanych zjawisk, a także szczegółowego uzasadniania przyjętych w pracy rozwiązań. Do niedociągnięć w dyskusji należy zaliczyć występujące miejscami niejasności w zakresie formułowania myśli, być może także pominięcie niektórych wyników.

Dyskusja została przeprowadzona pod względem merytorycznym poprawnie i uwzględniono w niej wszystkie ważniejsze wątki pracy.

Po zamknięciu dyskusji Doktorantka sformułowała (w rozdziale piątym) cztery **wnioski**. Zostały one przedstawione we właściwy sposób i odzwierciedlają uzyskane wyniki. Czy ogólne sformułowanie „leków cytostatycznych” zawarte w 4 wniosku brzmiącym: „Aktywność przeciwnowotworowa leków cytostatycznych może być istotnie wyższa przy jednoczesnej inhibicji ścieżki kinureninowej” można odnieść w tym przypadku do dowolnej ich podgrupy?

Kolejny, szósty rozdział rozprawy stanowi **wykaz piśmiennictwa**. Rozdział ten wymienia 107 publikacji zagranicznych i krajowych. Przegląd listy piśmiennictwa ocenianej rozprawy doktorskiej upewnia, że korzystano z najnowszych publikacji, lecz nie tylko. Doktorantka dokonała dokładnego przeglądu prawdopodobnie ogromnej części dostępnych pozycji z zakresu wymaganego przez tematykę pracy. Tak szeroki dobór piśmiennictwa pośrednio potwierdza dobre teoretyczne przygotowanie Doktorantki do podjętego zadania badawczego oraz wskazuje na posiadanie przez Doktorantkę umiejętności krytycznego korzystania z piśmiennictwa naukowego.

Kolejny, siódmy rozdział pracy to dwa nie budzące zastrzeżeń **streszczenia** – najpierw w języku polskim a potem angielskim.

W kolejnych rozdziałach ósmym i dziewiątym zamieszczono w całości kolejno dwie prace stanowiące podstawę rozprawy doktorskiej. Na pochwałę zasługuje zamieszczenie w nich licznych rycin, znacznie polepszających czytelność otrzymanych wyników oraz bogate piśmiennictwo.

Już poza właściwym tekstem rozprawy doktorskiej znajdują się ostatnie cztery rozdziały, czyli *de facto* działy: "Rozdział 10. Oświadczenie autora rozprawy doktorskiej", "Rozdział 11. Oświadczenia współautorów rozprawy doktorskiej", "Rozdział 12. Zgoda Komisji Bioetycznej", wszystkie trzy stanowiące skany odnośnych dokumentów oraz "Rozdział 13. Dorobek naukowy" zawierający cztery podrozdziały.

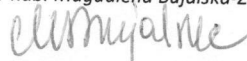
Pozostałe uwagi. Część teoretyczna jak i doświadczalna rozprawy świadczy o dobrym przygotowaniu teoretycznym i manualnym Doktorantki, umiejętności organizowania pracy badawczej, a także planowania i rozwiązywania zagadnień naukowych.

Pracę doktorską Pani mgr Iwony Kwiatkowskiej oceniam od strony merytorycznej bardzo wysoko. Podkreślam, że podjęta przez Doktorantkę próba oceny skuteczności łącznego stosowania środków przywracających (w różnych mechanizmach) prawidłową przeciwnowotworową odpowiedź immunologiczną a jednocześnie oddziałujących w szerokim rozumieniu cytostatycznie jako metody zwalczania raka jelita grubego ma charakter nowatorski i kieruje uwagę badaczy na grupę związków o potencjalnie cennych zastosowaniach. Na uwagę zasługują prawidłowo zaplanowane i wykonane badania oraz wysoki stopień ich złożoności (prowadzi on do uzyskania w stosunkowo krótkim czasie dużej ilości uzupełniających się wzajemnie danych umożliwiających wnioskowanie) i trudności w wykonaniu.

Obydwie prace zawarte w rozprawie zostały opublikowane w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym o wysokim współczynniku wpływu (łączny IF po ponownym przeliczeniu wynosi 11,875). Łączna suma punktów MNiSW w przypadku tych prac wynosi 280. Całkowity IF dorobku naukowego Doktorantki wynosi 34,093 a łączna uzyskana przez jej prace suma punktów MNiSW – 820,000.

Podsumowując, zwracam się do Komisji Doktorskiej z wnioskiem o dopuszczenie mgr farm. Iwony Kwiatkowskiej do dalszych etapów postępowania doktorskiego. Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w ustawie Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce t.j. (Dz.U. z 2023 r. poz. 742 ze zm.). W związku z powyższym zwracam się do Senatu o nadanie mgr Iwone Kwiatkowskiej stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne i wyróżnienie pracy.

Prof. dr hab. Magdalena Bujalska-Zadrożny



Kierownik

Katedry i Zakładu Farmakoterapii i Opieki Farmaceutycznej