

dr hab. Izabela Sadowska-Bartosz, Prof. nadzw. UR
Zakład Biochemii Analitycznej
Uniwersytet Rzeszowski
ul. Zelwerowicza 4, Pokój 408
35-604 Rzeszów, Podkarpackie Polska

Tel: +48 735411114
Email: isadowska@poczta.fm, sadowska@univ.rzeszow.pl

Rzeszów, dnia 15 lipca 2019 r.

**Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Olgi (Pierzchały) Haberkiewicz
pt. „Rola transporterów błonowych z rodziny CTR oraz metalochaperonów w regulacji
metabolizmu miedzi w chorobie Menkesa – badania na modelu zwierzęcym”**

Uwagi ogólne na temat problematyki podjętej w rozprawie i oryginalności badań:

Leczenie chorób rzadkich (ang. *rare diseases*) stanowi ogromne wyzwanie. Autorka ocenianej rozprawy doktorskiej podejmuje badania dotyczące tej niezmiernie ważnej tematyki próbując uzyskać wgląd w mechanizmy choroby Menkesa, co może mieć znaczenie dla projektowania nowych sposobów interwencji terapeutycznej. Przyczyną choroby Menkesa (ang. *Copper Transport Disease* - choroba transportu miedzi, ang. *Kinky Hair Disease* - choroba kręconych włosów, ang. *Steely Hair Disease* - choroba stalowych włosów, ang. *Trichopoliodystrophy* - trichopoliodystrofia, ang. *X-linked Copper Deficiency* - niedobór miedzi sprzężony z chromosomem X) jest mutacja genu, który koduje transportującą miedź ATPazę typu P (ATP7A).

Gen *Atp7A* jest zaliczany do grupy genów metabolizmu podstawowego (ang. *house-keeping genes*), ponieważ jego ekspresja ma miejsce praktycznie we wszystkich tkankach organizmu. Mutacje w genie *Atp7A* prowadzą do obniżenia wchłaniania jelitowego miedzi oraz transportu wewnątrzkomórkowego w ośrodkowym układzie nerwowym i tkance łącznej, a co za tym idzie - do niedoboru tego pierwiastka w organizmie. Należy zaznaczyć, że zaburzenia metabolizmu miedzi stwierdzono także w przypadku takich chorób jak choroba Alzheimera, neuropatia ruchowa czy prionowe zapalenie mózgu. Dlatego ogromnie ważne jest poznanie mechanizmów, które kontrolują transport miedzi przez komórki, jak również jego wewnątrzkomórkowy metabolizm.

Stąd też zasadność podjęcia się zagadnienia poszukiwania mechanizmów molekularnych związanych z transportem i metabolizmem miedzi, które zachodzą w nerkach myszy mutantów *mosaic* przez zespół dr hab. Małgorzaty Lenartowicz, a kolejny ich etap został podsumowany w rozprawie doktorskiej Pani mgr Olgi Haberkiewicz.

Chcę podkreślić już na wstępie, że tematyka rozprawy doktorskiej mgr Olgi Haberkiewicz wpisuje się w dotychczasową tematykę badań prowadzonych w Zakładzie Genetyki i Ewolucjonizmu (ZGiE) obecnie Instytutu Zoologii i Badań Biomedycznych UJ. Należy również zaznaczyć, że model zwierzęcy choroby Menkesa (myszy z mutacją *mottled*) jest od wielu lat używany do badań w laboratoriach ZGiE UJ. Co więcej, mutacja *mosaic* pojawiła się spontanicznie u osobników pochodzących z niekrewniaczego stada *outbred* w 1965 roku w hodowli zwierząt ZGiE UJ, a następnie została opisana przez wybitnego genetyka, wieloletniego

kierownika ZGiE UJ - Prof. dr hab. Halinę Krzanowską. Z pewnością umożliwiło to sprawne przeprowadzenie eksperymentów.

Mam natomiast pewne wątpliwości odnośnie stosowanej suplementacji chlorkiem miedzi (II), który jest czuły na światło i wrażliwy na wilgoć. Czy Doktorantka rozważała suplementację miedzią skompleksowaną z histydyną czy w formie glukonianu? Należy zaznaczyć, że od lat w terapii pacjentów z chorobą Menkesa stosuje się miedź skompleksowaną z histydyną (Cu-His) [Baerlocher K, Nadal D (1988) Das Menkes-Syndrom. *Ergeb Inn Med Kinderheilkd* 57:79–144; Danks DM. Copper deficiency in humans. *Annu Rev Nutr*. 1988; 8:235-257; Danks DM. Disorders of copper transport. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al, eds. *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. 6th ed. New York, NY: McGraw-Hill Information Services Co; 1989:1411-1431], z którą metal ten wiąże się we krwi. Należy również zaznaczyć, że Doktorantka wspomina o terapiach pacjentów z chorobą Menkesa na stronach 147-148 rozprawy. Ostatnio Nina Horn wraz ze współpracownikami opublikowała pracę (*J Inorg Biochem*. 2019;190:98-112. Chelating principles in Menkes and Wilson diseases: Choosing the right compounds in the right combinations at the right time. Horn N, Møller LB, Nurchi VM, Aaseth J; praca cytowana w rozprawie – 99), w której Autorzy rozważają skuteczność proponowanych terapii.

Interesującymi grupami potencjalnych leków, wpisującymi się w powyższe strategie, mogą być także związki chelatujące metale, takie jak tiosemikarbazony oraz pochodne chinoliny. Stosowane w terapii chelaty powinny charakteryzować się lepszymi parametrami farmakokinetycznymi, właściwościami biologicznymi, a także większą biodostępnością niż stosowany chlorek miedzi (II). Warto byłoby wspomnieć o efektach ubocznych (lub ich braku) codziennych nastrzykiwań chlorkiem miedzi (II). Brakuje też informacji na jakiej podstawie wybrano stosowane dawki. Co więcej w terapii niedoborów miedzi zasadne wydaje się stosownie syntetycznych lub naturalnych antyoksydantów w celu „wsparcia” endogennego systemu antyoksydacyjnego.

Techniczna i edytorska ocena oraz uwagi do układu rozprawy

Ogółem, praca w formie jednostronnego wydruku, obejmuje łącznie aż 254 strony i składa się z typowych rozdziałów (tj. Wstęp z poprzedzającym go Streszczeniem, Cele pracy, Materiały i metody, Wyniki, Dyskusja, Wnioski oraz Literatura).

Tytuł rozprawy precyzyjnie określa zakres pracy. Niewielkim mankamentem jest fakt, że niepełny wykaz skrótów znajduje się dopiero na stronie 47, między Celami pracy a Materiałami i metodami zamiast na początku rozprawy.

Treść wstępu rozprawy jest przemyślana a jej starannie napisany tekst stanowi wartościowe źródło wiedzy dla czytelnika. Po tym dobrze napisanym wprowadzeniu Doktorantka formułuje cel pracy, który stanowi „zbadanie mechanizmów molekularnych związanych z transportem i metabolizmem miedzi, które zachodzą w nerkach myszy mutantów *mosaic*, u których następuje akumulacja miedzi w obrębie tego organu”. Ponadto Autorka wyróżnia cele szczegółowe, na które składa się: zbadanie w jakich organach deponowana jest miedź dostarczana w postaci iniekcji roztworu chlorku miedzi (II) u samców mutantów *mosaic* i osobników o genotypie dzikim w różnych etapach życia postnatalnego oraz wykazanie, jaki wpływ ma stosowanie takiej terapii na ogólną kondycję zwierząt, wyrażającą się przyrostem masy ciała myszy (i); sprawdzenie, czy pod wpływem stosowanej terapii chlorkiem miedzi (II) oraz pod wpływem zmian zawartości miedzi w nerkach u myszy mutantów *mosaic* występują zmiany na poziomie ekspresji transporterów błonowych odpowiadających za pobieranie miedzi z moczu pierwotnego (ii); sprawdzenie czy istnieje różnica

w wewnątrzkomórkowej lokalizacji białka Ctr1 (ang. *copper-transporter 1*) zaliczanego do grupy transporterów miedzi w nerkach u samców mutantów *mosaic* w porównaniu z osobnikami o genotypie dzikim oraz czy podawanie na drodze iniekcji chlorku miedzi (II) wpływa na zmianę lokalizacji tego białka (iii); sprawdzenie, czy pod wpływem stosowanej terapii chlorkiem miedzi (II) oraz pod wpływem zmian zawartości miedzi w nerkach u myszy mutantów *mosaic* dochodzi do zmian ekspresji genu *Atox1* (ang. *antioxidant 1 copper chaperone*) oraz zbadanie czy w nerkach myszy o genotypie dzikim i mutantów *mosaic* stosowanie terapii chlorkiem miedzi (II) powoduje relokalizację białka ATOX1 (ang. *antioxidant protein 1*) odpowiadającego za przyłączanie miedzi i jej transport do szlaku sekrecyjnego aparatu Golgiego z cytoplazmy do jądra komórkowego, co mogłoby być przyczyną nadmiernej proliferacji komórek kanalików nerkowych (iv); wykazanie jak zastosowanie iniekcji chlorkiem miedzi (II) wpływa na ekspresję metalochaperoniny CCS (ang. *copper chaperone for SOD1*) odpowiadającej za włączanie miedzi do cytoplazmatycznej cynkowo-miedziowej dysmutazy ponadtlenu (ang. *SuperOxide Dismutase*, E.C. 1.15.1.1, SOD1) w nerkach u samców mutantów *mosaic* oraz myszy o genotypie dzikim oraz aktywność SOD1 (v).

Może warto byłoby oznaczyć aktywność zewnątrzkomórkowej dysmutazy ponadtlenu, miedziowo-cynkowej (ang. *Superoxide Dismutase 3*, SOD3), która na poziomie transkrypcji jest regulowana przez wspomniany metalochaperon ATOX1.

Należałyby w tej części Dysertacji nadmienić, że efekt suplementacji CuCl_2 myszy z mutacją *mosaic*, poza szczepem dzikim niesuplementowanym, był również odnoszony do zwierząt o genotypie dzikim poddanych suplementacji CuCl_2 . Co więcej, w grupie zwierząt 14-dniowych efekt suplementacji CuCl_2 myszy z mutacją *mosaic* odniesiono również do mutantów *mosaic*, które nie były suplementowane.

Należy jednak podkreślić, że cele szczegółowe jak najbardziej przyczyniają się do osiągnięcia celu głównego.

Użyty warsztat metodyczny przez Doktorantkę był w moim przekonaniu, optymalny dla realizacji celu pracy. W rozdziale „Materiały i metody” Doktorantka w miarę wyczerpująco opisała metodykę badań. Warto byłoby wyjaśnić na jakiej podstawie użyto procedury podawania chlorku miedzi (II). Nie podano również jaka była liczebność poszczególnych grup zwierząt, które miały brać udział w doświadczeniach i dlaczego zmienia się ona w zależności od badanego parametru.

W Dysertacji znajdujemy informację, że ważono myszy 46-dniowe o genotypie dzikim ($n = 6$), myszy o genotypie dzikim suplementowane CuCl_2 ($n = 8$) oraz mutanty *mosaic* poddane suplementacji CuCl_2 ($n = 6$) (rozdział „Wyniki”, strona 77). Niemniej jednak poziom białka CTR1 w nerkach myszy 46-dniowych był oznaczany odpowiednio jedynie u 4 osobników o genotypie dzikim niesuplementowanych, czy suplementowanych i 4 mutantów *mosaic* podanych suplementacji (rozdział „Wyniki”, strona 104).

Z kolei zawartość miedzi w nerkach myszy 6-miesięcznych udało się oznaczyć u 8 przedstawicieli myszy o genotypie dzikim, 9 osobników o genotypie dzikim podanych suplementacji i 8 suplementowanych mutantów *mosaic* (rozdział „Wyniki”, strona 86). Natomiast poziom białka CTR1 w tej grupie wiekowej myszy mierzono odpowiednio u 4 osobników z tych grup (rozdział „Wyniki”, strona 113). Może warto wytłumaczyć skąd się wzięły takie różnice i poszczególne parametry nie są oznaczane u wszystkich zwierząt biorących udział w doświadczeniach. Skoro można było oznaczyć zawartość miedzi w nerkach to dlaczego nie udało się oznaczyć poziomu białka CTR1? Być może poszczególne parametry były oznaczane u różnych osobników reprezentujących zdefiniowane grupy doświadczalne.

Suplementacja CuCl_2 myszy o genotypie dzikim powoduje większy wzrost masy ciała w porównaniu z osobnikami tego samego genotypu, które nie były poddane suplementacji. Czy Doktorantka mogłaby wytłumaczyć dlaczego stosowana suplementacja wpływa na wzrost masy ciała tych gryzoni?

Co więcej, już od dawna wiadomo, że mutacja genu *Atp7A*, który koduje białko odpowiedzialne za wchłanianie miedzi z pokarmu i wydalanie jej nadmiaru z organizmu prowadzi do akumulacji tego pierwiastka w nerkach, zaś przyczynia się do obniżenia jego zawartości w wątrobie [np. Metallothionein in kidney and liver of the macular mouse as an animal model of Menkes' kinky hair disease. Shiraishi N, Kondoh S, Hiraki Y, Aono K, Taguchi T. *Physiol Chem Phys Med NMR*. 1987; Prenatal treatment of mosaic mice (*Atp7a^{mo-ms}*) mouse model for Menkes disease, with copper combined by dimethyldithiocarbamate (DMDTC). Lenartowicz M, Krzeptowski W, Koteja P, Chrząścik K, Møller LB. *PLoS One*. 2012;7(7):e40400]. Stąd uzyskane przez Doktorantkę wyniki jedynie potwierdzają taką prawidłowość, odnotowaną nawet u myszy mutacji *mosaic* suplementowanych CuCl_2 .

Prosiłabym Doktorantkę o wyjaśnienie czym jej zdaniem spowodowany jest brak zmiany ekspresji genu *Ctr1* oraz poziomu białka CTR1 w nerkach mutantów *mosaic* w odniesieniu do niesuplementowanej kontroli (14-dniowe oraz 6-miesięczne zwierzęta badane; rozdział „Wyniki” - strony 88, 97, 105, 113). Nie bardzo rozumiem po co w dyskusji analizować wpływ stosowanej suplementacji na ekspresję tego genu oraz poziom białka CTR1 skoro wyniki pokazały, że utrzymuje się ona na poziomie kontroli.

Z kolei 6-miesięczne myszy mutacji *mosaic* suplementowane CuCl_2 wykazują wyższą ekspresję genu *Ctr2* w porównaniu z niesuplementowanym szczepem dzikim, chociaż pozostałe dwie badane grupy wiekowe cechuje niższa ekspresja tego genu. Na stronie 191 Autorka pisze: „znaczne obniżenie ekspresji genu *Ctr2* w komórkach nerek mutantów *mosaic* może wskazywać, że ekspresja tego genu jest zależna od zawartości miedzi”. Następnie na stronie 192 pojawia się informacja, że „mechanizm regulacji ekspresji genu *Ctr2* w nerkach dorosłych, 6-miesięcznych mutantów jest inny niż u myszy młodych, 14-dniowych, jak również inny w porównaniu do grupy 46-dniowych mutantów *mosaic* poddanych w trybie (*powinno być w trybie*) ciągłym suplementacji chlorkiem miedzi (II)”. Natomiast we „Wnioskach” Autorka wraca do postulowania, że ekspresja genu *Ctr2* jest zależna od stężenia jonów miedzi (strona 217). Bardzo prosiłabym o wyjaśnienie tej rozbieżności.

Należy zaznaczyć, że „Dyskusja” stanowi w głównej mierze omówienie wyników pogrupowanych m.in. na wiek zwierząt i ich genotyp odpowiednio dla analizowanego parametru (np. podrozdział 8.7. „Analiza wpływu zastosowanej terapii chlorkiem miedzi (II) na ekspresję genu *Atox1*, a także wewnątrzkomórkową lokalizację białka ATOX1 w komórkach nerek” strony: 193-202; 8.7.1. „Analiza ekspresji genu *Atox1* oraz lokalizacji białka ATOX1 w nerkach 14-dniowych osobników” strona 194; 8.7.1.1. „Analiza ekspresji genu *Atox1* oraz lokalizacji białka ATOX1 w nerkach osobników o genotypie dzikim niepoddanych suplementacji CuCl_2 - osobniki 14-dniowe”). Moim zdaniem utrudnia to rzetelne odniesienie się Doktorantki do uzyskanych wyników i skonfrontowanie ich z danymi z literatury. Opis zmian/bądź ich brak u poszczególnych grup badawczych winno rozpatrywać się bez tworzenia niepotrzebnego podziału.

Zdziwienie recenzenta budzi dopatrywanie się wpływu wysokiego poziomu miedzi w nerkach na obniżenie poziomu ekspresji genu *Atox1* u 14-dniowych mutantów *mosaic* poddanych terapii CuCl_2 w odniesieniu do myszy o genotypie dzikim poddanych suplementacji CuCl_2 , przy odnotowaniu braku statystycznie istotnej różnicy w poziomie ekspresji genu *Atox1* pomiędzy tymi grupami a niesuplementowanym genotypem dzikim („Dyskusja” strona 197-198; „Wyniki” strona 119). Zatem ekspresja genu *Atox1* nie zmienia się w zależności

od stosownej suplementacji i utrzymuje się na poziomie kontroli (myszy niesuplementowane), gdyż nie odnotowano istotnych statystycznie różnic.

Obniżenie ekspresji genu *Atox1* w porównaniu do szczepu dzikiego, zarówno suplementowanego, jak i niesuplementowanego CuCl_2 , odnotowano u 46-dniowych mutantów *mosaic* („Wyniki” strona 123). Jednak efekt ten nie jest obserwowany u badanych grup zwierząt o genotypie dzikim mających 6-miesiące (nie wykazano różnic pomiędzy grupą suplementowaną i niesuplementowaną) i tu Autorka postuluje, że „prawdopodobnie dlatego też stężenie jonów miedzi nie jest tutaj czynnikiem wpływającym na regulację ekspresji genu *Atox1*” („Dyskusja” strona 201). Z kolei w przypadku 6-miesięcznych myszy z mutacją *mosaic* odnotowano niższy poziom ekspresji genu *Atox1* w odniesieniu do obu kontroli. Czy zdaniem Autorki wpływ miedzi na ekspresję genu *Atox1* zależy od wieku tych gryzoni?

W rozdziale „Wnioski” (strona 218) Doktorantka stwierdza, że „ekspresja genu *Atox1* w nerkach myszy zależna jest od stężenia jonów miedzi, a wysokie stężenia jonów miedzi prowadzi do obniżenia ekspresji tego genu w nerkach samców *mosaic*” (strona 218), co w świetle przytoczonych powyżej odniesień do Dyskusji nie jest uprawnione.

Niezmiernie ciekawy jest brak zmiany ekspresji genu *Ccs* u wszystkich badanych grup zwierząt bez względu na wiek, co praktycznie nie ma wpływu na poziom białka CCS w nerkach.

Dodajmy, że wykresy podpisano w następujący sposób: np. (strona 105) „Zmiany poziomu ekspresji genu *Ctrl* w nerkach 6-miesięcznych:”. Może słowo „zmiany” należało by pominąć. Ten z kolei spada w nerkach mutantów *mosaic* suplementowanych CuCl_2 (zwierzęta 14 i 46- dniowe), a rośnie u zwierząt 6-miesięcznych. Zwierzęta 6-miesięczne z mutacją *mosaic* suplementowane CuCl_2 wykazują taką samą aktywność SOD1 jak kontrole, zaś u innych grup wiekowych aktywność ta jest obniżona. Zdumiewa mnie więc fakt, że we „Wioskach” Autorka stwierdza, że u mutantów *mosaic* akumulacja miedzi w komórkach kanalików nerkowych wpływa na obniżenie poziomu białka CCS” **co skutkuje** obniżoną aktywnością SOD1 (strona 219). Przecież u 6-miesięcznych myszy z mutacją *mosaic*, u których odnotowano również akumulację miedzi w nerkach, poziom białka CTRL1 jest wyższy niż u kontroli, zaś aktywność SOD1 się nie zmienia. Co więcej już w Streszczeniu pojawia się informacja, że „ekspresja białka CCS regulowana jest stężeniem jonów miedzi” (strona 11). Dlatego też zwracam się z prośbą o wyjaśnienie.

Rozprawę kończy bibliografia (strony 220-245) obejmująca aż 298 pozycji literatury.

Uwagi redakcyjne, które uważam za istotne, są następujące:

Rozdział „Wyniki” Dysertacji zawierają niepotrzebne powtórzenia ze „Wstępu” (np. informacje o badanych białkach, które zostały szczegółowo omówione już we Wstępie), a „Dyskusja” niepotrzebnie powieliła w znacznej mierze omówienie wyników, co przyczynia się do zwiększenia jej objętości.

Na s. 17 Doktorantka pisze: “Pierwiastek ten w surowicy krwi zostaje przyłączony...”. Surowica jest preparatem otrzymywanym z krwi pobranej bez użycia antykoagulantu. W warunkach *in vivo* nie występuje surowica krwi. Należy zaznaczyć, że w cytowanych przez Doktorantkę pracach (np. Linder MC, Wooten L, Cerveza P, Cotton S, Shulze R, Lomeli N. Copper transport. Am J Clin Nutr. 1998;67(5 Suppl):965S-971S) Autorzy piszą co prawda o przyłączaniu się miedzi do albuminy, ale w osoczu (cytat z w/w pracy: “Newly absorbed copper is transported to body tissues in two phases, borne primarily by **plasma** protein carriers (albumin, transcuprein, and ceruloplasmin)”).

S. 25: „Gen ... zbudowany jest z 4 egzonów”. Lepiej byłoby napisać „zawiera 4 egzony”, gdyż gen zbudowany jest nie tylko z egzonów.

S. 26: „Ma to na celu ułatwienie przekazywania jonów metalu pomiędzy tymi białkami”. Takie sformułowanie to antropomorfizm. Przypisywanie celowości budowie białek jest nieuzasadnione jeśli nie akceptujemy idei Inteligentnego Projektu.

S. 30: „...mitochondrialny łańcuch oddechowy, który przekształca około 5% cząsteczkowego tlenu do O₂⁻„. To stare oszacowanie, nowsze oszacowania podają dużo niższe wartości.

S. 32: „cząstek ATP”, zwrot niewłaściwy.

S. 39: „zamienia wolne rodniki anionorodników ponadtlenkowych”, zwrot niewłaściwy.

S. 51: Doktorantka wymienia stosowaną aparaturę, nie zawsze precyzując jednak model aparatu np. wirówki laboratoryjnej, wagi, czy autoklawu.

Str. 54-55: Tabele 4-6 nie podają liczebności badanych grup zwierząt.

S. 57-58: „g” nie jest jednostką prędkości, lecz przyspieszenia

Str. 59: Tabela 7: Czy reakcja odwrotnej transkrypcji rzeczywiście przebiegała w objętości 50 ml?

S. 61: Pisząc „kwas boranowy”, Autorka rozprawy miała zapewne na myśli kwas borowy,

S. 68: Jakie było pH buforu użytego o homogenizacji?

Str. 77 i 79: Podpisy pod wykresami 3 i 4 są niewłaściwe. Wykresy przedstawiają porównanie mas ciała myszy, a nie zmian mas ciała myszy.

Wykresy 11-22. Podpisy „zmiany poziomu ekspresji są niewłaściwe, gdyż wykresy przedstawiają porównanie ekspresji, a nie zmian ekspresji. Prawidłowe są natomiast podpisy pod rycinami, w których mowa o ekspresji.

S. 128: SOD1 nie katalizuje reakcji dysmutacji „rodnika nadtlenkowego” lecz rodnika ponadtlenkowego,

S. 138: „Białko SOD1 bierze udział w walce z negatywnym działaniem wolnych rodników, w momencie przekroczenia krytycznego, komórkowego stężenia ROS”. To stwierdzenie jest nieprawdziwe. SOD1 rozkłada anionorodnik ponadtlenkowy w każdym stężeniu, gdy tylko enzym napotka rodnik, nie tylko w krytycznych momentach.

Podsumowanie:

Zaznaczone uwagi krytyczne i redakcyjne nie rzutują na końcową pozytywną ocenę Dysertacji, którą głównie ze względu na nakład pracy Doktorantki oceniam jako dobrą.

Stwierdzam, że recenzowana rozprawa doktorska mgr Olgi Haberkiewicz spełnia warunki określone w art. 13.1 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. zmianami) i wnioskuję do Rady Wydziału Biologii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie o dopuszczenie mgr Olgi Haberkiewicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Uniwersytet Rzeszowski
Wydział Biologiczno-Rolniczy
Kierownik Zakładu Biochemii Analitycznej

Izabela Sadowska-Bartosz
dr hab. Izabela Sadowska-Bartosz, prof. UR