

prof. dr hab. med. Andrzej Kochański

Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego Polskiej Akademii Nauk

Recenzja

W postępowaniu habilitacyjnym dr n. biol. Agnieszki Charzewskiej

Recenzja dokonana z upoważnienia Pana dr n. med. Tomasza Mikołaja Maciejewskiego, Dyrektora Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie na zlecenie Rady Doskonałości Naukowej.

Ocenę osiągnięcia naukowego oraz całokształtu pozostałego dorobku oparłem na podstawie dokumentów dostarczonych przez Jednostkę wskazaną przez Habilitantkę do przeprowadzenia postępowania habilitacyjnego- Instytut Matki i Dziecka w Warszawie.

Są to następujące dokumenty:

1. List przewodni (D/SRN-440-5/2020.82)
2. Wykaz osiągnięć naukowych
3. Autoreferat
4. Analiza bibliometryczna publikacji autorstwa dr n. biol. Agnieszki Charzewskiej w postępowaniu o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego sporządzona przez Bibliotekę Naukową Instytutu Matki i Dziecka
5. Oświadczenia współautorów
6. Wniosek dr Agnieszki Charzewskiej o przeprowadzenie postępowania w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauk medycznych z dnia 12.06.2020 r.
7. Formularz zawierający dane wnioskodawcy (załącznik nr 1)
8. Dyplom doktora nauk biologicznych w zakresie biologii

Ocena formalna

Przesłane dokumenty z punktu widzenia oceny formalnej spełniają wymogi recenzenckie.

Dane biograficzne

Doktor Agnieszka Charzewska uzyskała stopień magistra socjologii; specjalność: resocjalizacja na Katolickim Uniwersytecie Lubelskim oraz stopień magistra biologii; specjalność: biologia środowiskowa na Uniwersytecie Marie Curie-Skłodowskiej w Lublinie w 2000 r. W latach 2000-2010 pracowała na stanowisku asystenta w Zakładzie Biofizyki na Uniwersytecie Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie. W 2008 r. uzyskała stopień doktora nauk biologicznych w zakresie biologii na Wydziale Biologii i Nauk o Ziemi UMCS na podstawie rozprawy p.t. „Dobowe i infradienne modulacje rytmu

cirkumnutacji w *Helianthus annuus* L.” Od 2010 r. pracuje na stanowiskach asystenta, a następnie adiunkta w Zakładzie Genetyki Medycznej w Instytucie Matki i Dziecka w Warszawie.

Ocena osiągnięcia naukowego

Osiągnięcie naukowe Pani dr n. biol. Agnieszki Charzewskiej pod tytułem „Molekularne podstawy zaburzeń poznawczych w chorobach neurogenetycznych. Z historią najnowszej diagnostyki molekularnej w tle” stanowi zbiór 6 artykułów opublikowanych w latach 2013-2019. Przedstawione do oceny artykuły ukazały się w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym. Sumaryczny IF czasopisma wynosi 32,44; liczba punktów MNiSW wynosi 300, liczba cytowań wynosi 49. W czterech pracach Habilitantka jest autorem wiodącym, w pozostałych dwóch habilitantka jest 2 i 3 autorem.

W skład cyklu prac wchodzi następujące publikacje:

1. Expanding the phenotype associated with missense mutations of the ARX gene. Charzewska A, Nawara M, Jakubiuk-Tomaszuk A, Obersztyn E, Hoffman-Zacharska D, Elert E, Jurek M, Bartnik M, Poznański J, Bal J. *Am J Med Genet A*. 2013 Jul;161A(7):1813-6. doi: 10.1002/ajmg.a.36003. Epub 2013 May 8
2. A duplication of the whole KIAA2022 gene validates the gene role in the pathogenesis of intellectual disability and autism. Charzewska A, Rzońca S, Janeczko M, Nawara M, Smyk M, Bal J, Hoffman-Zacharska D. *Clin Genet*. 2015 Sep;88(3):297-9. doi: 10.1111/cge.12528. Epub 2014 Nov 13
3. The power of the Mediator complex-Expanding the genetic architecture and phenotypic spectrum of MED12-related disorders. Charzewska A, Maiwald R, Kahrizi K, Oehl-Jaschowitz B, Dufke A, Lemke JR, Enders H, Najmabadi H, Tzschach A, Hachmann W, Jensen C, Bienek M, Poznański J, Nawara M, Chilarska T, Obersztyn E, Hoffman-Zacharska D, Gos M, Bal J, Kalscheuer VM. *Clin Genet*. 2018 Nov;94(5):450-456. doi: 10.1111/cge.13412. Epub 2018 Aug 9
4. Rare GABRA3 variants are associated with epileptic seizures, encephalopathy and dysmorphic features. Niturad CE, Lev D, Kalscheuer VM, Charzewska A, Schubert J, Lerman-Sagie T, Kroes HY, Oegema R, Traverso M, Specchio N, Lassota M, Chelly J, Bennett-Back O, Carmi N, Koffler-Brill T, Iacomino M, Trivisano M, Capovilla G, Striano P, Nawara M, Rzonca S, Fischer U, Bienek M, Jensen C, Hu H, Thiele H, Altmüller J, Krause R, May P, Becker F; EuroEPINOMICS Consortium, Balling R, Biskup S, Haas SA, Nürnberg P, van Gassen KLI, Lerche H, Zara F, Maljevic S, Leshinsky-Silver E. *Brain*. 2017 Nov 1;140(11):2879-2894. doi: 10.1093/brain/awx236. PMID: 29053855
5. Hypomyelinating leukodystrophies - a molecular insight into the white matter pathology. Charzewska A, Wierzbą J, Iżycka-Świeszewska E, Bekiesińska-Figatowska M, Jurek M, Gintowt A, Kłosowska A, Bal J, Hoffman-Zacharska D. *Clin Genet*. 2016 Oct;90(4):293-304. doi: 10.1111/cge.12811. Epub 2016 Jun 17
6. Familial ataxia, tremor, and dementia in a Polish family with a novel mutation in the CCDC88C gene. Leńska-Mieciek M, Charzewska A, Królicki L, Hoffman-Zacharska D, Chen ZS, Lau KF, Chan HYE, Gambin T, Fiszer U. *Mov Disord*. 2019 Jan;34(1):142-144. doi: 10.1002/mds.27536. Epub 2018 Nov 6

Habilitationka określiła dwa cele naukowe:

1. Identyfikacja podłoża molekularnego zaburzeń poznawczych, które współwystępują z innymi objawami neurologicznymi
2. Analiza wspólnych szlaków molekularnych zaangażowanych w patogenezę tych zaburzeń. Wskazane przez Habilitationkę cele naukowe badań, a w szczególności „analiza wspólnych szlaków molekularnych” sugerują identyfikację nowego/nowych ścieżek biochemicznych u chorych z rozpoznaniem niepełnosprawności intelektualnej. Tymczasem już po wstępnej analizie przedstawionych do oceny prac można wnosić, że założony przez Autorkę cel naukowy nie został osiągnięty.

Pierwsza przedstawiona do oceny praca (**Charzewska A i wsp. Am J Med Genet A. 2013 Jul;161A(7):1813-6. doi: 10.1002/ajmg.a.36003. Epub 2013 May 8**) dotyczy diagnostyki molekularnej zespołu klinicznego na który składa się: niepełnosprawność intelektualna, padaczka i dystonia. Analiza sprzężeń genetycznych przeprowadzona w czteropokoleniowej rodzinie pozwoliła zmapować *locus* choroby w regionie Xp22.13-Xp21.1. Jedynym genem zlokalizowanym w tym regionie, którego mutacje występują u chorych z niepełnosprawnością intelektualną jest gen *ARX*. Sekwencjonowanie genu *ARX* ujawniło nową mutację p.Ser2Cys zlokalizowaną poza dotychczas znanymi domenami funkcjonalnymi białka *ARX*. Jest to praca ilustrująca kompleksową diagnostykę molekularną niepełnosprawności intelektualnej sprzężonej z chromosomem X w wielopokoleniowej rodzinie. Nie ujmując w żaden sposób wartości tej ciekawej- w ujęciu diagnostyki molekularnej niepełnosprawności intelektualnej- pracy, trudno w przedstawionej pracy odnaleźć odpowiedź na pytanie o „wspólny szlak molekularny dla niepełnosprawności intelektualnej”. W pewnym stopniu praca odpowiada jednak na pytanie o podłoże molekularne zaburzeń poznawczych współwystępujących z innymi objawami neurologicznymi.

Druga z przedstawionych do oceny prac (**Charzewska A i wsp. Clin Genet. 2015 Sep;88(3):297-9. doi: 10.1111/cge.12528. Epub 2014 Nov 13**) podobnie jak i pierwsza jest ilustracją zaawansowanej technologicznie diagnostyki molekularnej niepełnosprawności intelektualnej. W pracy zastosowano dwie metody diagnostyki molekularnej niepełnosprawności intelektualnej stosowane od wielu lat. Zastosowanie techniki porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy (aCGH) wraz z techniką FISH pozwoliły na identyfikację duplikacji tandemowej genu *KIAA2022* u chorego, brata chorego i ich matki nie wykazującej żadnych objawów (obligatoryjne, bezobjawowe, nosicielstwo). Ciekawym wynikiem uzyskanym w przedstawionej pracy jest spadek ekspresji genu *KIAA2022* w limfocytach i fibroblastach pacjentów. Podobnie do pierwszej pracy w cyklu, praca opisująca tandemową duplikację genu *KIAA2022* jest przykładem poprawnego podejścia diagnostycznego wraz z zainicjowaniem badań funkcjonalnych skutków w/w mutacji. Jak już wcześniej pisałem, obserwacja zmniejszonej ekspresji białka *KIAA2022* u badanych pacjentów jest interesująca i stanowi poważny argument na patogenny charakter zidentyfikowanej mutacji. Niestety trudno w tym przypadku mówić o nawet wstępnym poznaniu patogenezы molekularnej tej formy niepełnosprawności intelektualnej, skoro badania funkcjonalne ograniczają się wyłącznie do oceny ekspresji pojedynczego białka.

Podobnie jak i w dwóch poprzednio opisanych tak i w trzeciej analizowanej pracy (**Charzewska A i wsp. Clin Genet. 2018 Nov;94(5):450-456. doi: 10.1111/cge.13412. Epub 2018 Aug**) Habilitationka jest nie tylko wiodącym autorem, ale również Jej udział polega na koncepcji pracy, co wydaje się być najważniejszym elementem pracy habilitacyjnej. Głównym osiągnięciem tej pracy wydaje się być poszerzenie spektrum fenotypowego zespołu klinicznego związanego z wystąpieniem mutacji w genie *MED12*. Dodatkową ciekawą obserwacją poczynioną w jednej z 6 analizowanych rodzin jest identyfikacja mutacji w genie *PUF60* wskazująca na dwugenowy model dziedziczenia

niepełnosprawności intelektualnej. Nie ujmując nic z wartości naukowej przedstawionej pracy (spektrum kliniczne) trudno w niej odnaleźć elementy, które pozwoliłyby na wnioskowanie dotyczące patogenezę molekularnej niepełnosprawności intelektualnej.

W czwartej z kolei pracy załączonej w cyklu publikacji włączonych do osiągnięcia naukowego (**Niturad i wsp. Brain. 2017 Nov 1;140(11): 2879-2894. doi: 10.1093/brain/awx236.PMID: 29053855**)podjęto badanie podłoża molekularnego zespołu klinicznego z wiodącym udziałem padaczki oraz współwystępowaniem cech dysmorfii i niepełnosprawności. Charakterystyka molekularna dotyczy 6 rodzin wyselekcjonowanej z grupy kilkuset rodzin zarejestrowanych w międzynarodowym konsorcjum. Spośród 6 mutacji genu *GABRA3* scharakteryzowanych w pracy jedna tj. T166M została wykryta w polskiej rodzinie. Jest to bardzo wartościowe opracowanie podłoża molekularnego zespołu klinicznego padaczki z dysmorfia i niepełnosprawnością intelektualną. W pracy zwracają uwagę badania funkcjonalne nowo odkrytych wariantów sekwencji genu *GABRA3* . Przeprowadzono analizę ekspresji poszczególnych mutantów białka *GABRA3* metodą Western blot. Przeprowadzono również ocenę –charakterystykę prądową podjednostki Alfa3 kanału jonowego GABA_A dla poszczególnych mutantów genu *GABRA3*. W przypadku 5 mutacji, w tym mutacji T166M genu *GABRA3* stwierdzono znaczną zmianę charakterystyki prądowej kanału jonowego GABA_A względem kanału jonowego typu dzikiego. Habilitantka jest czwartą z kolei Autorką pracy. W informacji dotyczącej udziału w opracowaniu habilitantka nie wykazuje udziału w konceptualizacji pracy, nie jest również autorem korespondującym. Bardzo oryginalne badania funkcjonalne przedstawione w pracy zostały wykonane również poza Polską.

W piątym z kolei opracowaniu (**Charzewska A i wsp. Clin Genet. 2016 Oct;90(4):293-304. doi: 10.1111/cge.12811. Epub 2016 Jun 17**)Habilitantka przeprowadziła diagnostykę molekularną polegającą na sekwencjonowaniu eksomu klinicznego w dużej czteropokoleniowej rodzinie z rozpoznaniem klinicznym choroby Pelizaeusa-Merzbachera (PMD). Analiza eksomu klinicznego wykazała istnienie mutacji p.Arg314* w genie *SLC16A2*, którego mutacje występują w zespole Allan-Herndon-Dudley (AHD). Jak słusznie zauważa habilitantka jest to przykład odwrotnego fenotypowania, którego istotą jest opis fenotypu oparty na wcześniejszym genotypowaniu. Dotychczas wybór analizowanych genów był zwykle podyktowany fenotypem choroby. Należy zauważyć, że w przedstawionej pracy Habilitantka jest zarówno pierwszym Autorem i autorem korespondencyjnym. Habilitantka jest również Autorką koncepcji omawianej pracy.

W ostatniej już z przedstawionych prac włączonych do cyklu publikacji (**Leńska-Mieciek M i wsp. Mov Disord. 2019 Jan;34(1):142-144. doi: 10.1002/mds.27536. Epub 2018 Nov 6**)Habilitantka przedstawia pięciopokoleniową rodzinę, w której analiza eksomu ujawniła mutację p.Asp43Asn w genie *CCDC88C*. Wstępne rozpoznanie parkinsonizmu z dziedziczeniem autosomalnie dominującym zostało zastąpione rozpoznaniem ataksji mózdkowo-rdzeniowej typu 40 (SCA40). Podobnie jak w poprzednim przypadku jest to przykład zjawiska odwrotnego fenotypowania. Dodatkowo w pracy przeprowadzono analizę funkcjonalną zidentyfikowanych wariantów sekwencji. Mutacje p.Asp43Asn i p.Arg464His prowadzą do hiperfosforylacji JNK i aktywacji kaspazy-3, w transfekowanych komórkach HEK-293 i w komórkach neuronów szczurzych. W przedstawionej do oceny pracy Habilitantka jest drugim autorem. Habilitantka nie jest Autorką konceptualizacji pracy. Badania funkcjonalne (hodowla komórkowa, transfekcja komórek, analiza Western blot). zostały przeprowadzone na Uniwersytecie w Hong Kongu.

Podsumowanie

W ostatnich latach dokonała się rewolucja technologiczna w obszarze diagnostyki molekularnej niepełnosprawności intelektualnej. Przedstawione do oceny prace dowodzą biegłości Habilitantki w opanowaniu „warsztatu” współczesnej diagnostyki molekularnej. Część „*sensu stricte*” naukową zaprezentowanych prac stanowią eksperymenty służące do poznania patogenności wariantów sekwencji wyłonionych w badaniach diagnostycznych. Niestety z nielicznymi wyjątkami, badania funkcjonalne patogenności mutacji nie zostały zaplanowane i przeprowadzone przez Habilitantkę. W większości przypadków badania funkcjonalne zostały wykonane poza Polską. W najwyżej punktowanych pracach Habilitantka nie jest Autorką koncepcji badań. W najwyżej punktowanych pracach Habilitantka nie jest Autorką wiodącą. Nie zaznaczono w żadnej z prac, w których Habilitantka nie jest pierwszym Autorem równorzędnego udziału Habilitantki w konceptualizacji pracy.

Wprawdzie, podobne do prezentowanej pracy osiągnięcia naukowe były przedmiotem habilitacji z zakresu genetyki człowieka w minionych latach przed wprowadzeniem „masowej” diagnostyki molekularnej. Poszukiwania mutacji w dobie pracochłonnych i manualnie wymagających genetycznych badań celowanych wymagały jednak dużej umiejętności fenotypowania. W przypadku przedstawionej pracy fenotypowanie (najcenniejsza- zdaniem recenzenta część pracy) nie było ze względów oczywistych przeprowadzone przez Habilitantkę. Podsumowując -wkładem własnym Habilitantki jest głównie przeprowadzenie badań będących częścią nowoczesnej rutynowej diagnostyki molekularnej niepełnosprawności intelektualnej.

Ocena ogólna całości dorobku naukowego

W okresie przed uzyskaniem stopnia doktora mgr Agnieszka Buda (*de domo*) opublikowała 4 prace. Prace w okresie przed uzyskaniem stopnia doktora dotyczą biofizyki-fizjologii roślin. Są to trzy prace o łącznym współczynniku oddziaływania IF=5,270 (49 punktów KBN/MNiSW). Mgr Charzewska jest również Autorką rozdziału w książce. W okresie przed doktoratem mgr Charzewska przedstawiła 13 doniesień zjazdowych (3 –zjazdy międzynarodowe oraz 10- zjazdy krajowe). Po uzyskaniu stopnia naukowego doktora, doktor Charzewska opublikowała 7 oryginalnych pełnotekstowych prac naukowych o łącznym IF=42,229. Są to prace publikowane głównie w renomowanych periodykach naukowych (*Human Mutation, Brain, Genome Medicine, Clinical Genetics, Annals of Neurology*). Habilitantka jest również współautorką jednej pracy w *Journal of Genetic syndromes & Gene Therapy*) nie posiadającego IF. Przywołane prace dotyczą głównie korelacji genotypowo-fenotypowych w chorobach neurodegeneracyjnych wywołanych mutacjami genów: *SCN3A, SCN1A, GABRA3, etc.* W kategorii „Opisy przypadków” habilitantka jest współautorką 3 prac, z których dwie zostały omówione szczegółowo w części dotyczącej osiągnięcia naukowego. Trzecia z prac (Bayat i wsp.) nie wchodzi w skład osiągnięcia naukowego. Została opublikowana w prestiżowym *Genetics in Medicine* (IF=8,683). Habilitantka jest 6-tym z kolei autorem w/w pracy. Łączny IF prac obejmujących kategorię „Opisy przypadków” wynosi 18,953. Należy zwrócić uwagę, że kategoria „Opisy przypadków” w dziedzinie chorób rzadkich i ultra -rzadkich nie powinna być mylona z typowymi Case reports. Charakterystyka pojedynczego zweryfikowanego genetycznie przypadku choroby w

dziedzinie chorób rzadkich wymaga często bardzo praco- i czasochłonnej analizy setek rodzin. W kategorii „Opisy przypadków” habilitantka opublikowała (drugi autor) również jedną pracę w czasopiśmie pozbawionym IF dotyczącą zespołu klinicznego: padaczka, niepełnosprawność intelektualna sprzężona z chromosomem X wywołana mutacją w genie *SLC9A6*. Po uzyskaniu stopnia doktora Habilitantka opublikowała trzy prace poglądowe dotyczące leukodystrofii oraz dwie dotyczące metod analizy DNA w periodyku *Laboratorium* (bez współczynnika IF). Habilitantka jest również Autorką dwóch listów do redakcji o łącznym IF=5,6. Pierwszy z nich dotyczy mutacji genu *KIAA2022* i został omówiony szczegółowo w części dotyczącej osiągnięcia naukowego. Drugi z listów do redakcji został opublikowany w *Postęпах Dermatologii i Alergologii* i dotyczy *Epidermolysis bullosa simplex* wywołanej mutacją w genie *KRT1*. Zwraca uwagę znaczna liczba doniesień zjazdowych w okresie po uzyskaniu stopnia doktora (16 doniesień krajowych, 13 doniesień na zjazdach międzynarodowych). Większość z nich jest poświęcona badaniom podłoża molekularnego niepełnosprawności intelektualnej i padaczki. Warto zaznaczyć, że obszar badań habilitantki obejmuje osiowe zagadnienia współczesnej neurogenetyki o znacznym potencjale aplikacyjnym. Podsumowując, analiza całości dorobku naukowego Habilitantki wskazuje na znaczną aktywność naukową, szczególnie w okresie po uzyskaniu stopnia doktora. Nie bez znaczenia jest fakt, że dr Charzewska prowadziła badania w wiodącym w Polsce ośrodku w zakresie neurogenetyki klinicznej z bardzo długą tradycją badań nad podłożem molekularnym niepełnosprawności intelektualnej i padaczki.

Ocena działalności dydaktyczno-organizacyjnej, popularyzatorskiej oraz współpracy międzynarodowej

Dr Charzewska posiada doświadczenie dydaktyczne tak w zakresie szkolenia przed- dyplomowego (ćwiczenia z biofizyki dla studentów biologii i biotechnologii UMCS w Lublinie, wykłady z biologii w języku angielskim dla studentów Akademii Medycznej w Lublinie, zajęcia w ramach pracowni magisterskiej dla studentów Biologii UW w Zakładzie Genetyki Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie) jak i podyplomowego (wykłady na kursach specjalizacyjnych CMKP, zajęcia w ramach staży specjalizacyjnych z neurogenetyki dla uczestników specjalizacji z laboratoryjnej genetyki medycznej). W ramach popularyzacji nauki dr Charzewska uczestniczyła w zajęciach z genetyki dla licealistów (Dzień Przedsiębiorczości organizowany przez Fundację Młodzieżowej Przedsiębiorczości). Habilitantka w czasie swojej pracy współpracowała z ośrodkami zagranicznymi (*Max Planck Institute for Molecular Genetics* w Berlinie oraz *Institut für Medizinische Genetik und Humangenetik –Charite Universitätsmedizin* w Berlinie).

Wniosek końcowy

Na podstawie przeprowadzonej oceny osiągnięcia naukowego stwierdzam, że przedstawione do oceny osiągnięcie nie spełnia warunków określonych w Art. 16 Ustawy z dnia 14.03.2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki. Zdaniem recenzenta przedstawione do oceny osiągnięcie habilitacyjne nie stanowi znacznego wkładu autora w rozwój określonej dyscypliny naukowej lub artystycznej, co jest wymogiem ustawowym. W badaniach habilitantki nie zastosowano nowatorskiego podejścia do diagnostyki molekularnej niepełnosprawności intelektualnej. Przedstawione do oceny prace są wprawdzie powiązane tematycznie (wymóg ustawowy), ale nie rozwiązują żadnego istotnego problemu patologii molekularnej niepełnosprawności intelektualnej. Metody zastosowane przez habilitantkę już od wielu lat są stosowane w diagnostyce molekularnej niepełnosprawności intelektualnej. Recenzent

nie odnajduje w cyklu przedstawionych prac hipotezy badawczej, próby odpowiedzi na pytanie dotyczące patogenyzy niepełnosprawności intelektualnej. Nie we wszystkich z 6 przedstawionych jako osiągnięcie naukowe artykułów habilitantka tworzyła koncepcję pracy. W dwóch publikacjach o najwyższej wartości współczynnika IF (10,85 oraz 8,22) habilitantka nie była Autorką koncepcji pracy. Podobnie w dwóch pracach wchodzących w skład cyklu o najwyższym IF habilitantka nie była autorem korespondencyjnym. W rozumieniu recenzenta cel naukowy pracy „analiza wspólnych szlaków molekularnych zaangażowanych w patogenę zaburzeń poznawczych” nie został zrealizowany.

Z prawdziwą przykrością muszę stwierdzić, że przedstawione pod ocenę osiągnięcie naukowe nie pozwala recenzentowi poprzeć wniosku Pani dr n. biol. Agnieszki Charzewskiej o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauk medycznych.

Winnicki, dnia 15.02.2021r

prof. dr hab. med. Andrzej Kochański
Andrzej Kochański
specjalista genetyki klinicznej
Laboratoryjnej genetyki medycznej
1524265