



INSTYTUT IMMUNOLOGII I TERAPII DOŚWIADCZALNEJ  
IM. LUDWIKI HIRSZFELDA  
POLSKIEJ AKADEMII NAUK

Centrum Doskonałości: IMMUNE

Rudolfa Weigla 12, 53-114 Wrocław, POLSKA

Telefon: (+48-71) 337 11 72, (+48-71) 370 99 30 Fax: (+48-71) 337 21 71

www.iitd.pan.wroc.pl

Prof. dr hab. Marcin Czerwiński

Wrocław, 10.05.2020

**Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Jerzego Wiatera**  
**"Wieloparametryczna charakterystyka transgeniczných świń na potrzeby**  
**ksenotransplantacji z uwzględnieniem analiz histochemicznych, molekularnych oraz**  
**testów funkcjonalnych in vitro"**

Zapotrzebowanie na narządy przekracza liczbę dostępnych dawców, dlatego ksenotransplantacja, czyli przeszczepy międzygatunkowe są przedmiotem badań od wielu lat. Ze względu na ograniczoną dostępność małp, które są z nami najbliższej spokrewnione genetycznie, oraz związane z tym problemy etyczne, świnia domowa wydaje się być gatunkiem, którego przedstawiciele najlepiej mogą służyć jako dawcy narządów. Istnieje jednak jeden zasadniczy problem: podobnie jak inne gatunki ssaków, świnia ma antygeny powierzchniowe, które są rozpoznawane przez przeciwciała człowieka. Wymaga to modyfikacji genetycznych, polegających na usunięciu lub wyciszeniu genów kodujących takie antygeny. Pomimo dużego postępu w badaniach nad takimi świniami, czas przeżycia ksenoprzeszczepu świni w organizmie należącym do naczelných ciągle nie przekracza jednego miesiąca. Prace nad transgenicznymi świniami są prowadzone w wielu krajach świata, i dlatego temat rozprawy doktorskiej mgr Jerzego Wiatera uważam za aktualny i bardzo interesujący.

Oceniana praca ma strukturę typową dla prac doktorskich (choć preferuję dwustronny druk). We Wstępie Autor przedstawia problemy związane z ksenotransplantacją narządów świni człowiekowi, kładąc nacisk zwłaszcza na antygen Gal $\alpha$ 1 $\rightarrow$ 3 (tzw. antygen Galilego), który występuje u wszystkich kręgowców oprócz człowieka i małp wąskonosych. Antygen ten powstaje w wyniku działania  $\alpha$ 1,3-galaktozylotransferazy (kodowanej przez gen *GGTA1*) i jest uważany za główną (ale niejedyną) przeszkodę przy ksenotransplantacjach, ponieważ ludzkie osocze zawiera przeciwciała rozpoznające ten antygen.



Autor nie wspomina jednak o trzech innych antygenach cukrowych, które też mogą spowodować odrzucenie przeszczepu. Są to:

1. Kwas *N*-glikoliloneuraminowy (Neu5Gc), obecny u wszystkich kręgowców z wyjątkiem człowieka, u którego jego brak jest spowodowany mutacją w genie kodującym hydrolazę kwasu CMP-*N*-acetyloneuraminowego (*CMAH*). Istnieje na ten temat obszerna literatura, której Autor nie cytuje, np. Varki A, Multiple changes in sialic acid biology during human evolution, *Glycoconj. J.* 2009, 26: 231-245. Ostatnio ukazał się interesujący artykuł przeglądowy o roli Neu5Gc w ksenotransplantacji (Tector AJ i współpracownicy, The possible role of anti-Neu5Gc as an obstacle in xenotransplantation, *Fr. Immunol.* 2020, 11:622).
2. Antygen Sd(a), czyli GalNac $\beta$ 1 $\rightarrow$ 4(Neu5Ac $\alpha$ 2 $\rightarrow$ 3)Gal. Jego powstanie jest uwarunkowane aktywnością genu kodującego  $\beta$ 1,4-*N*-acetylogalaktozaminylotransferazę (*B4GALNT2*). Antygen Sd(a) występuje powszechnie u ludzi (ma go 95% populacji), ale ponad 50% produkuje przeciwciała rozpoznające ten antygen. Przeciwciała te rozpoznają z dużym powinowactwem produkt świńskiego genu *B4GALNT2*. Antygen ten stanowi duży problem w ksenotransplantacji, a jego rolę przedstawiono m.in. w publikacji Byrne G i współpracownicy, *B4GALNT2* and xenotransplantation: a newly appreciated xenogeneic antigen. *Xenotranspl.* 2018, 25:e12394.
3. Izoglobozyd (iGb3, czyli Gal $\alpha$ 1 $\rightarrow$ 3Gal $\beta$ 1 $\rightarrow$ 4Glc $\beta$ 1 $\rightarrow$ Cer), czyli glikosfingolipid z terminalną strukturą Gal $\alpha$ 1 $\rightarrow$ 3. Antygen ten powstaje w wyniku działania  $\alpha$ 1,3-galaktozylotransferazy 2, kodowanej przez gen *A3GALT2*, który u człowieka jest nieaktywny (Tahiri F i współpracownicy, Lack of iGb3 and isoglobo-series glycosphingolipids in pig organs used for xenotransplantation: implications for natural killer T-cell biology, *J. Carb. Chem.* 2013, 32: 44-67).

O ile ostatni antygen nie wydaje się pełnić ważnej roli przy przeszczepianiu narządów, ponieważ zazwyczaj jego poziom jest niski, to dwa pozostałe na pewno są ważne, i dlatego obecnie uważa się, że świnia, której narządy można by przeszczepiać człowiekowi, powinna mieć zainaktywowane co najmniej trzy geny: *GGTA1*, *CMAH* i *B4GALT2*. Taką ideę przedstawili ostatnio Ladowski i współpracownicy w publikacji przeglądowej: The desirable donor pig to eliminate all xenoreactive antigens, *Xenotranspl.* 2018, 26:e12504. Szkoda, że Autor nie zacytował tej pracy, ani nie zaprezentował swojej opinii na temat wymienionych antygenów cukrowych, proszę więc Autora o przedstawienie poglądów na ten temat.

Zamieszczony we Wstępie Rysunek 1.3 oraz jego opis w tekście nie jest zbyt fortunny: uważam, że powinno się pisać, że ludzka  $\alpha$ 1,2-fukozylotransferaza przyłącza resztę fukozy do *N*-acetylolaktozaminy tworząc antygen H. Enzym ten przyłącza resztę fukozy do terminalnej galaktozy związanej wiązaniem  $\beta$ 1 $\rightarrow$ 3 (lub  $\beta$ 1 $\rightarrow$ 4 w przypadku erytrocytów) z *N*-acetylglukozaminą. Struktura Gal  $\beta$ 1 $\rightarrow$ 4GlcNAc bywa nazywana *N*-acetylolaktozaminą, ale jest to określenie nieściśle, ponieważ w przypadku *N*-glikanów jest ona połączona z mannozowymi resztami rdzenia *N*-glikanów. W glikosfingolipidach ta sama struktura jest połączona z disacharydem Gal $\beta$ 1 $\rightarrow$ 4Glc $\beta$ 1 $\rightarrow$ Cer, tak więc zawsze stanowi część większej całości, i dobrze byłoby pokazać to na rysunku. Rysunek ten, podobnie jak Rysunek 1.4, sugeruje też, że  $\alpha$ -galaktozydaza odcina terminalną galaktozę od oligosacharydu składającego się z trzech reszt galaktozowych; struktury tego rodzaju nie występują u eukariontów.

Dużym problemem ksenotransplantacji są antygeny głównego układu zgodności tkankowej (MHC), u świń nazywanych Swine Leucocyte Antigens (SLA). Wykazano, że 25-50% ludzi ma przeciwciała rozpoznające antygeny SLA, prawdopodobnie w wyniku istnienia wspólnych epitopów na antygenach HLA i SLA. Autor wspomina o tym we Wstępie jedynie w dwóch zdaniach.

W dalszej części Wstępu Autor omawia metody edycji genów (ale prawie nie pisze o CRISPR-Cas9), opisuje modyfikację antygeny Gal $\alpha$ 1 $\rightarrow$ 3 za pomocą  $\alpha$ 1,2-fukozylotransferazy i  $\alpha$ -galaktozydazy, oraz przedstawia niebezpieczeństwa związane z przeniesieniem wirusów zwierzęcych na człowieka. Zupełnie niepotrzebnym rozdziałem są szczegółowe opisy funkcji skóry i wątroby, które pasują raczej do podręcznika fizjologii. Brakuje natomiast syntetycznego omówienia reakcji układu odpornościowego biorcy na pojawienie się antygenów ksenotransplantacyjnych; są na ten temat liczne publikacje, jak np. Zhan X i współpr., A review of pig liver xenotransplantation: current problems and recent progress, *Xenotranspl.* 2018, 26:e12497.

Cel Pracy został przedstawiony na czterech stronach, na których opisano między innymi procedury badawcze oraz szczegóły metodologiczne (np. skrawki parafinowe o grubości 6  $\mu$ m). Rozdział ten jest stanowczo zbyt długi, wystarczyło napisać, że cele były dwa: wykluczenie negatywnego wpływu modyfikacji genetycznych świń na budowę komórek skóry i wątroby, oraz określenie, która z przeprowadzonych modyfikacji obniża ekspresję antygenów Gal $\alpha$ 1 $\rightarrow$ 3Gal w najwyższym stopniu.

W rozdziale Materiały i Metody Autor opisuje zwierzęta doświadczalne będące przedmiotem badań, oraz stosowane w pracy metody, takie jak hodowle komórkowe, analiza

preparatów tkankowych, immunofluorescencja, immunocytochemia, Western blotting z użyciem przeciwciał i lektyn oraz analiza statystyczna.

W rozdziale Wyniki Autor przedstawia badania siedmiu rodzajów świń: pięć z nich miało wprowadzone dodatkowe geny, którymi były *hFUT2* (ludzka  $\alpha$ 1,3-fukozylotransferaza), *hGLA* (ludzka  $\alpha$ -galaktozydaza) i *HLA-E* (ludzkie białko HLA-E). Autor scharakteryzował również zwierzęta podwójnie (*hFTU2xhGLA*) i potrójnie transgeniczne (*hFUT2xhGLAxHLA-E*). Modyfikacja świni przez wprowadzenie genów *hFUT2* i *hGLA* jest autorskim pomysłem badaczy z Uniwersytetu Przyrodniczego w Poznaniu z Katedry Biochemii i Biotechnologii kierowanej przez Prof. Joannę Zeyland. Model ten zakłada obniżenie ekspresji antygenu Gal $\alpha$ 1 $\rightarrow$ 3 w wyniku jednoczesnego wprowadzenia genów *hGLA* i *hFUT2*. Kodowane przez nie białka powinny usuwać terminalne reszty galaktozowe oraz przyłączać fukozę do antygenu Gal $\beta$ 1 $\rightarrow$ 3 tworząc antygen H, który nie jest rozpoznawany przez ludzkie przeciwciała. Jest to interesujące podejście do problemu związanego z obecnością antygenu Gal $\alpha$ 3 $\rightarrow$ Gal, i analiza komórek takich zwierząt jest na pewno warta przeprowadzenia.

Przedmiotem badań były również znane z innych publikacji świni z nokautem genu *GGTA1* (GTKO AFN). Grupę kontrolną stanowiły zwierzęta niemodyfikowane (CTRnTG). Autor wykazał, że komórki skóry świń genetycznie modyfikowanych mają prawidłową budowę morfologiczną a białka kodowane przez geny *FUT2*, *GLA* i *HLA-E* są obecne. Analiza antygenu Gal $\alpha$ 1 $\rightarrow$ 3Gal wykazała, że antygenu tego jest około 2-3 razy mniej w skórze zwierząt z transgenami *hFUT2*, *hGLA* i *hFUT2xhGLA* w porównaniu ze skórą zwierząt kontrolnych. Świni z nokautem genu *GGTA1* miały nieznacznie wyższy poziom tego antygenu w porównaniu do świń *hFUT2*, *hGLA* i *hFUT2xhGLA*. Interesujący jest wysoki poziom wiązania przeciwciała anti-HLA-E do komórek zwierząt bez transgeny (Ryc. 4.8). Jest to prawdopodobnie skutek krzyżowej reakcji przeciwciał z antygenami SLA świni; Autor omawia to zagadnienie w Dyskusji.

Keratynocyty wyizolowane z naskórka i hodowane *in vitro* poddano analizie za pomocą mikroskopii immunofluorescencyjnej; wykazano obecność keratyn CK-10 i CK-14 oraz białek kodowanych przez geny *FUT2*, *GLA* i *HLA-E*. Wyniki te potwierdzono za pomocą metody Western blotting. W keratynocytach zwierząt z dodatkową ekspresją *FUT2* i *GLA* antygen Gal $\alpha$ 1 $\rightarrow$ 3Gal był obecny w mniejszej ilości, podobnie jak w keratynocytach zwierząt z nokautem *GGTA1*. Wyniki te potwierdzono za pomocą lektynoblottingu z użyciem lektyny z *Griffonia simplicifolia* (GS-IB4), która jest swoista wobec terminalnej reszty Gala. Różnice między wiązaniem lektyny GS-IB4 do białek keratynocytów otrzymanych z naskórka różnych zwierząt transgenicznych były nawet mniejsze w porównaniu do wyników otrzymanych za

pomocą immunofluorescencji. Interesujący jest stosunkowy wysoki poziom wiązania lektyny GS-IB4 do lizatów otrzymanych z keratynocytów pochodzących od świni z nokautem genu *GGT1* (widoczne są liczne prążki białkowe). Względne wiązanie lektyny GS-IB4 do lizatów komórek kontrolnych było ok. 2 razy wyższe, niż do lizatów komórek świń z nokautem genu *GGT1*. Wydaje się też, że wiązanie lektyny GS-IB4 do lizatów komórek świń z transgenem *hGLA* jest wyższe, niż do wszystkich innych lizatów. Jeżeli założymy, że wiązanie lektyny GS-IB4 jest swoiste, to spostrzeżenie to jest bardzo interesujące. Autor w Metodach pisze, że lektyna ta wykrywa struktury Gal $\alpha$ 1 $\rightarrow$ 3 na powierzchni białek. Jest to prawda, ale tylko częściowa, ponieważ lektyna ta wykrywa terminalne reszty galaktozy oraz *N*-acetylolaktozaminy w glikoproteinach i glikosfingolipidach, w tym reszty związane wiązaniem  $\alpha$ 1 $\rightarrow$ 4, które wchodzi w skład niektórych glikosfingolipidów (Iskratsch T i współpr., Specificity analysis of lectins and antibodies using remodeled glycoproteins, Anal. Biochem. 2009, 386: 133-146). Jeżeli takie struktury cukrowe są na powierzchni glikoprotein, lektyna powinna się do nich związać. Struktury takie powstają w wyniku działania  $\alpha$ 1,4-galaktozylotransferazy, znanej również jako syntaza Gb3/CD77, która syntezuje terminalne struktury w glikosfingolipidach Gb3 i P1, a także NOR (Kaczmarek R. i współpr., Human Gb3/CD77 synthase reveals specificity toward two or four different acceptors depending on amino acid at position 211, creating P<sup>k</sup>, P1 and NOR blood antigens, Biochem. Biophys. Res. Commun. 2016, 470: 168-174). Wiadomo, że u świń enzym ten jest aktywny, a glikosfingolipid Gb3 powstający w wyniku działania  $\alpha$ 1,4-galaktozylotransferazy jest receptorem dla toksyny Shiga Stx2e. Zараżenie świń bakteriami *E. coli* produkującymi tę toksynę powoduje chorobę obrzękową świń. Z naszych badań wynika, że ludzka  $\alpha$ 1,4-galaktozylotransferaza syntezuje terminalne struktury Gal $\alpha$ 1 $\rightarrow$ 4 nie tylko w glikosfingolipidach, ale również w glikoproteinach; nie można więc wykluczyć sytuacji, że również świński enzym syntezuje takie struktury. Nie miałoby to dużego praktycznego znaczenia, bo przeciwciała rozpoznające ten antygen rzadko występują u człowieka, ale byłoby ciekawą obserwacją. Aby odpowiedzieć na pytanie, jaki rodzaj struktur jest obecny w glikoproteinach świń z nokautem *GGT1*, należałoby zastosować przeciwciało monoklonalne anti-P1 (rozpoznaje strukturę Gal $\alpha$ 1 $\rightarrow$ 4Gal) oraz monoklonalne przeciwciało anti-Gal $\alpha$ 1 $\rightarrow$ 3Gal. Ponadto, można potraktować komórki PNGazą F, która odcina *N*-glikany: lektyna ani przeciwciała nie powinny się wiązać do lizatów otrzymanych z takich komórek.

Ta sama uwaga dotyczy analizy ekspresji antygeny Gal $\alpha$ 1 $\rightarrow$ 3 w keratynocytach wykonanej za pomocą mikroskopii immunofluorescencyjnej. W keratynocytach otrzymanych

ze wszystkich rodzajów genetycznie modyfikowanych zwierząt, oraz w keretyncocytach otrzymanych ze zwierząt bez modyfikacji, widoczne jest wiązanie lektyny GS-IB4. Wiązanie to może być skutkiem obecności glikosfingolipidów: iGb3 (terminalna struktura: Gal $\alpha$ 1 $\rightarrow$ 3) lub Gb3 (terminalna struktura: Gal $\alpha$ 1 $\rightarrow$ 4, z tym że w tym przypadku preferowana jest heksozamina na pozycji 2). Aby rozwiązać ten problem, sugerowałbym zastosowanie monoklonalnego przeciwciała rozpoznającego antygen Gal $\alpha$ 1 $\rightarrow$ 3, najlepiej dobrze scharakteryzowanego mysiego przeciwciała monoklonalnego M86 (Galili U i współpr., A sensitive assay for measuring alpha-Gal epitope expression on cells by a monoclonal anti-Gal antibody, *Transpl* 1998, 65:11291132). Zdaję sobie sprawę, że większość badaczy używa lektyny z *Griffonia simplicifolia* ze względu na niską cenę, ale nie jest to reagent idealny, na co zwrócili uwagę Naso i współpr. w publikacji: Alpha-Gal detectors in xenotransplantation: a word of caution, *Xenotranspl.* 2012, 19:215-220. Niedawno ukazała się publikacja opisująca wystandaryzowaną metodę ilościowego oznaczania antygenów Gal $\alpha$ 1 $\rightarrow$ 3 w tkankach za pomocą przeciwciała M86 (Lu Y i współpr., A standardized quantitative method for detecting remnant alpha-Gal antigen in animal tissues or animal tissue-derived biomaterials and its application, *Sci. Rep.* 2018, 8:15424). Ponadto, wykazano, że zahamowanie syntezy antygeny Gal $\alpha$ 1 $\rightarrow$ 3 może spowodować podwyższenie syntezy glikosfingolipidowych antygenów zawierających terminalną galaktozę, co może spowodować podwyższone wiązanie lektyny GS-IB4 (Diswall i współpr., Structural characterization of  $\alpha$ 1,3-galactosyltransferase knockout pig heart and kidney glycolipids and their reactivity with human and baboon antibodies, *Xenotranspl.* 2010, 17: 48-60). Proszę Autora o ustosunkowanie się do tego problemu.

Druga część Wyników opisuje analizę komórek wątroby otrzymanych ze świń o różnych genetycznych modyfikacjach. Komórki miały prawidłową strukturę, a białka kodowane przez wprowadzone geny były obecne. Najbardziej interesujące jest porównanie poziomu antygeny Gal $\alpha$ 1 $\rightarrow$ 3 w lizatach komórkowych: wiązanie lektyny GS-IB4 do lizatów komórek kontrolnych było ok. 2 razy wyższe, niż do lizatów komórek świń z nokautem genu *GGT1*. Tak więc lektyna GS-IB4 wiązała się dość silnie również do komórek pochodzących ze świń z nokautem genu *GGT1*. Prawdopodobne przyczyny tego zjawiska opisałem wyżej. Autor przeprowadził też analizę lokalizacji ludzkiej  $\alpha$ 1,2-fukozylotransferazy oraz białka 58K, które jest markerem aparatu Golgiego, i wykazał, że enzym ten jest obecny w aparacie Golgiego. Należy jednak wziąć pod uwagę, że enzym ten, aby mógł fukozylować reszty galaktozy, a tym samym uniemożliwić powstanie antygeny Gal $\alpha$ 1 $\rightarrow$ 3, musi znaleźć się w części pośredniej aparatu Golgiego, podczas gdy  $\alpha$ 1,3-galaktozylotransferaza znajduje się w

części trans. Dobrze byłoby wykazać, że tak jest w istocie; analiza taka wymagałaby jednak transmisyjnej mikroskopii elektronowej z zastosowaniem przeciwciał skoniugowanych z koloidalnym złotem (technika Immunogold).

Dyskusja obejmuje 12 stron i zawiera liczne niepotrzebne opisy, np. anatomię skóry (str. 89), terapię oparzeń (str. 90) czy szczegółową metodę hodowli keratynocytów (str.98). Autor konkluduje, że modyfikacje genetyczne nie mają wpływu na budowę skóry i wątroby świń, co na pewno jest interesującym spostrzeżeniem. Autor przedstawia też rolę ludzkiego antygeny HLA-E w zmniejszeniu prawdopodobieństwa odrzucenia ksenoprzeszczepu poprzez indukowanie tolerancji komórek NK. W Dyskusji brakuje jednak syntetycznego porównania wyników uzyskanych przez Autora z wynikami innych autorów, zwłaszcza na tle bogatej literatury przedmiotu. Mało kto zdaje sobie bowiem sprawę z tego, że największym problemem przy ksenotransplantacji nie jest „klasyczne” odrzucenie przeszczepu związane z aktywnością limfocytów T, ale nieswoista odpowiedź zapalna prowadząca do koagulopatii i mikroangiopatii zakrzepowej.


W pewnym stopniu niedobór ten niwelują Wnioski końcowe, których jest cztery, a najważniejsze jest moim zdaniem stosunkowo największe obniżenie poziomu antygeny Gal $\alpha$ 1 $\rightarrow$ 3 u świń z wprowadzonymi genami *hFUT2* i *hGLA*. Należy jednak zauważyć, że antygen ten (czy też bardziej precyzyjnie, antygen rozpoznawany przez lektynę GS-IB4) jest dalej obecny, a spadek jego poziomu w porównaniu ze zwierzętami bez modyfikacji genetycznych jest najwyżej 3-krotny. O możliwych przyczynach tego zjawiska już pisałem.

Mam jeszcze następujące uwagi:

1. Symbole struktur oligosacharydowych pisze się ze strzałkami, np. Gal $\alpha$ 1 $\rightarrow$ 3Gal.
2. Symbol azotu w nazwie cukrów piszę się kursywą: np. *N*-acetylolaktozamina.
3. Ludzki układ grupowy ABO zapisuje się z użyciem litery O (ale czyta się zero).
4. Symbole genów piszemy kursywą.
5. Str. 43: ...”lektyny, związki pochodzenia roślinnego, podobne do przeciwciał”.  
Dlaczego podobne do przeciwciał?
6. Str. 71: Ryc. 4.21. Lektynoblotting,. Analiza ekspresji epitopu Gal $\alpha$ 1 $\rightarrow$ 3Gal na poziomie dojrzałego białka. Dlaczego dojrzałego białka?
7. Str. 80: „Zadaniem rh1,2-FT jest fukozyłacja struktur GlcNAc-R”.  $\alpha$ 1,2-fukozylotransferaza fukozyluje reszty Gal, a nie GlcNAc.
8. Str. 91: „ $\alpha$ -galaktozydaza trawi, a tym samym usuwa końcowe reszty D-galaktozy z powierzchni komórek świń”. Usuwa, ale nie trawi.

9. Str. 94: „Człowiek posiada defekt genetyczny i nie posiada zdolności do syntezy Neu5Gc”. Trudno mówić o defekcie genetycznym, zwłaszcza że ta mutacja przez długi czas dawała nam oporność na malarię.

Pomimo opisanych niedociągnięć, pracę doktorską mgr. Jerzego Wiatera oceniam jako wartościowy wkład do badań nad modyfikacjami genetycznymi świń w celu uzyskania narządów i tkanek wolnych od antygenów rozpoznawanych przez ludzkie przeciwciała. Autor wykazał się dużą znajomością wielu technik laboratoryjnych, a przedstawiona mi do recenzji praca spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim. Podsumowując uważam, że przedstawiona mi do recenzji praca spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych oraz o stopniach i tytułach w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.) i składam wniosek do Rady Dyscypliny Nauk Biologicznych Uniwersytetu Jagiellońskiego o dopuszczenie mgr Jerzego Wiatera do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

  
KIEROWNIK  
Laboratorium Glikobiologii  
*Prof. dr hab. Marcin Czerwiński*