

Prof. dr hab. Rafał R. Starzyński

Garwolin, dnia 18 kwietnia 2025 r.

Zakład Biologii Molekularnej

Zespół Biologii Molekularnej Żelaza

Instytut Genetyki i Biotechnologii Zwierząt PAN w Jastrzębcu

RECENZJA

Rozprawy doktorskiej mgr Adrianny Żukowskiej pt. „Analiza zewnątrzjądrowych histonów i homocysteiny w modelach *in vitro*, *in vivo* oraz u pacjentów z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową”, tytuł angielski: „Analysis of extranuclear histones and homocysteine in *in vitro*, *in vivo* models and patients with venous thromboembolism” wykonanej w Katedrze Biochemii i Biotechnologii, na Wydziale Rolnictwa, Ogrodnictwa i Biotechnologii Uniwersytetu Przyrodniczego w Poznaniu pod kierunkiem Pań: Promotor: dr hab. inż. Joanny Zeyland, prof. UPP oraz Promotor pomocniczej: dr hab. Joanny Perła-Kaján, prof. UPP.

Informacje ogólne.

Zgodnie z nadesłaną mi dokumentacją dotyczącą wykształcenia oraz przebiegu dotychczasowego kształcenia w Szkole Doktorskiej UPP stwierdzam, że Pani mgr Adrianna Żukowska uzyskała tytuł magistra na Wydziale Biologii Uniwersytetu Gdańskiego oraz proces kształcenia w Szkole Doktorskiej UPP ukończyła z wynikiem pozytywnym. Ponadto Raport z analizy manuskryptu z wykorzystaniem narzędzi antyplagiatowych został zaakceptowany przez Promotorów.

Wstęp.

Już od blisko stu lat zjawisko zmian fenotypu nie związane prawie zupełnie ze zmianami w genotypie fascynuje naukowców. To w latach 40tych ubiegłego stulecia, pojęcie „epigenetycznego krajobrazu” wprowadzone przez uważanego za ojca epigenetyki Conrada Hal Waddingtona (1905–1975), brytyjskiego biologa i genetyka zapoczątkowało ogromną karierę gałęzi nauki która stara się wyjaśnić w jaki sposób komórka przechodzi ze stanu nie zróżnicowanego do jednego z szeregu odrębnych i tak zarazem odległych, zróżnicowanych losów komórkowych w trakcie rozwoju organizmu od jego poczęcia po śmierć. Niestety ten uczony za swe wizjonerstwo nie otrzymał Nagrody Nobla, ale wielu jego naśladowców jest laureatami tej Nagrody chociażby za RNAi, enzymy restrykcyjne czy CRISPR-Cas9. Można

zatem pokusić się o stwierdzenie, że Doktorantka wraz ze swymi Promotorkami w przedstawionej mi do recenzji dysertacji podążają drogą wskazaną przez niedocenionego brytyjskiego biologa. W tytule Rozprawy Autorka wskazuje na histony pozajądrowe jako wzorce molekularne związane z konkretnymi stanami chorobowymi, które stanowią główny przedmiot jej badań. Jak wszyscy wiedzą, histony to konserwatywne białka wewnątrzkomórkowe (a nawet wewnątrzjądrowe), które stanowią element idealnego upakowania DNA w jądrze. Są również białkami stanowiącymi elementy tzw. kodu histonowego, czyli mogą podlegać modyfikacjom (acetylacji, metylacji, ubikwitynacji, fosforylacji), a każda z tych modyfikacji może wpływać na strukturę chromatyny, a zatem na ekspresję genów bez zmiany sekwencji DNA, decydując zarazem o „włączaniu” lub „wyłączaniu” genów, czy chociażby szybkiej adaptacji organizmu (nie samego genomu) do zmian środowiskowych. Nie od dzisiaj wiadomo, że epigenetyka samych histonów ma ogromny potencjał w medycynie, dlatego poznanie biologii histonów stwarza naukowcom możliwości opracowania nowych strategii terapeutycznych dla wielu chorób, chociażby przez zastosowanie inhibitorów deacetylaz czy metylotransferaz w chorobach neurodegeneracyjnych, autoimmunologicznych, psychicznych czy nowotworowych. Jak wskazują badania pojawienie się histonów w środowisku pozakomórkowym (np. podczas uszkodzenia lub śmierci komórki), może być toksyczne dla całego organizmu i przyczyniać się do kaskady zdarzeń z utrzymującym się, permanentnym stanem zapalnym i skutkować uszkodzeniem tkanek, a w konsekwencji nawet śmierci. Dla przykładu w takich chorobach neurodegeneracyjnych jak choroba Alzheimera, Parkinsona czy ALS, pozajądrowe i pozakomórkowe histony są tzw. DAMP (damage-associated molecular patterns), czyli wzorcami molekularnymi związanymi z uszkodzeniami, często, dodatkowo związanymi także z przewlekłym neurozapaleniem i uszkodzeniem OUN, poprzez aktywację odpowiedzi immunologicznej indukowanej wiązaniem się z receptorami, takimi jak TLR (receptory typu Toll) nasilając stan zapalny w mózgu, co tylko pogarsza stan samych neuronów jak i rokowania pacjenta. Poza tym pozakomórkowe histony doprowadzają do uszkodzenia BBB oraz śródbłonna naczyń krwionośnych, a także zwiększają stres tlenowy i odkładanie beta-amyloidu w mózgu.

Dodatkowo, ważnym aspektem prowadzonych badań jest zwrócenie uwagi na zjawisko hiperhomocysteinemii (HHcy). W literaturze ten stan opisywany jest gdy stężenie homocysteiny w krwi jest wyższe niż 15 $\mu\text{mol/l}$. Homocysteina jest aminokwasem, którego podwyższony poziom może zwiększać ryzyko chorób układu krążenia i nerwowego. Przyczyny hiperhomocysteinemii są różne, ale najczęściej to tego stanu patologicznego dochodzi w przypadku niedoborów witamin grupy B, niedoboru kwasu foliowego, czy zaburzeń metabolizmu samej homocysteiny (homocystynuria). Z kolei, konsekwencjami hiperhomocysteinemii może być zwiększone ryzyko zawału serca, miażdżycy, udaru mózgu, zwiększone ryzyko choroby zakrzepowej, choroby Parkinsona czy Alzheimera. Homocysteina (Hcy) jest pośrednim metabolitem w szlaku metabolicznym cysteiny i metioniny. Jako aminokwas niekodowany, Hcy nie jest normalnie włączana do białek, jednak może być rozpoznawana i aktywowana przez syntetazę metionyl-tRNA (MetRs) w celu wytworzenia Hcy-tiolaktonu (HTL), który może reagować z grupą ϵ -aminową reszty lizyny. Tak modyfikowane aminokwasy, de facto homocysteinyłowane aminokwasy mogą wpływać na



strukturę i funkcję białek, prowadząc w ten sposób do ciężkich chorób, o których piszę powyżej. Jak już wspomniałem, histony podlegają wielu specyficznym i dynamicznym modyfikacjom potranslacyjnym (post-translational modifications; PTM), szczególnie na N-końcowym ogonie histonów wzbogaconych o reszty lizyny i argininy. W pracy Xu i wsp. (2015 w czasopiśmie *Analyst*) potwierdzono, że histon H3 może być modyfikowany przez HTL w konkretnej reszcie lizyny. Autorzy konkludują, że możliwe jest również wzajemne oddziaływanie pomiędzy procesami acetylacji i homocysteinyłacji tego samego histonu. Koronnym dowodem na możliwości epigenetycznej regulacji ekspresji genów przez Hcy przynosi publikacja Zhang i wsp (2018; *Nature Communications*) gdzie autorzy udowadniają, że zbyt wysoki poziom homocysteiny matczynej w ciąży zwiększa ryzyko wystąpienia wad cewy nerwowej u płodu (NTD, neural tube defects), gdzie główną rolę odgrywa homocysteinyłacja histonów, a przez to deregulacja genów związanych z zamykaniem cewy nerwowej (NTC neural tube closure). Ogólnie rzecz biorąc, powyższe zacytowane przeze mnie dane dostarczają nowych spostrzeżeń na temat modyfikacji histonów i mechanizmów regulacyjnych chorób związanych z homocysteinyłacją.

Dlatego mając powyższe na uwadze należy docenić potencjalne znaczenie badań podjętych przez mgr Adrianę Żukowską, która w swych badaniach o charakterze podstawowym z elementami badań aplikacyjnych z wykorzystaniem:

1. dwóch modeli komórkowych in vitro (ludzkich komórkach śródbłonna żyły pępowinowej (HUVEC; Human Umbilical Vein Endothelial Cells) oraz mysiej neuroblastomy (N2A APP, K670N/M671L),
2. mysiego modelu choroby sercowo-naczyniowej/choroby Alzheimera B6.129P2-Apo^{etm1Unc} (ApoE KO), które to mszy homozygotyczne pod względem mutacji genu kodującego apolipoproteinę wykazują wyraźny wzrost całkowitego poziomu cholesterolu w osoczu, na który nie ma wpływu wiek ani płeć. Smugi tłuszczowe w proksymalnej aorcie występują u tych myszy już w wieku trzech miesięcy. Myszy te, jak wskazuje literatura są wykorzystywane w badaniach chorób sercowo-naczyniowych, miażdżycy i metabolizmu tłuszczów, a także roli ApoE w chorobie Alzheimera.
3. mysiego modelu stwardnienia zanikowego bocznego, SBZ (ALS, Amyotrophic Lateral Sclerosis), o nazwie komercyjnej szczepu B6SJL.SOD1-G93A. Należy nadmienić, że myszy te ekspresują zmutowaną formę G93A ludzkiego SOD1 i są wykorzystywane w badaniu chorób nerwowo-mięśniowych, takich jak SBZ zwana także chorobą Lou Gehriga.
4. Materiału (krwi obwodowej) od pacjentów kardiologicznych z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową, co niezaprzeczalnie ma potencjalny aspekt aplikacyjny,

postanowiła eksperymentalnie zweryfikować hipotezę badawczą, która zakłada, że:

w stanach patologicznych związanych z podwyższonym poziomem homocysteiny dochodzi do wzrostu poziomu histonów zewnątrzjądrowych i/lub zewnątrzkomórkowych, głównie H1. Ponadto, Autorka zakłada, że istnieje korelacja poziomami zewnątrzjądrowych histonów i homocysteiny, a ich interakcje mogą wpływać na progresję stanów patologicznych i/lub być ich markerami.

Ogólna charakterystyka rozprawy.

Przedstawiona do oceny Rozprawa doktorska mgr Adrianny Żukowskiej pod w/w tytułem jest jednostronicowym wydrukiem obejmującym 131 stron formatu A4. Układ pracy jest typowy dla dysertacji doktorskich w dziedzinie nauk eksperymentalnych z zakresu biologii, czy nauk o życiu i podzielony jest na 6 uporządkowanych i starannie opracowanych rozdziałów (tj. wstęp, cel pracy, materiały i metody, wyniki, dyskusja, wnioski). Warto nadmienić, że przedstawione wyniki badań stanowią integralną część dwóch realizowanych w latach 2019 i 2021 projektów badawczych OPUS finansowanych przez Narodowe Centrum Nauki. Ponadto do pracy dołączono oświadczenia autorki i promotorów, podziękowania, wykaz skrótów, streszczenia w języku polskim i angielskim, wykaz tabel i rycin oraz wykaz bibliografii. Wyniki badań są poparte odpowiednio zredagowanymi wykresami, tabelami i ilustrowane dokumentacją fotograficzną. Doktorat został napisany starannie pod względem językowym, choć Autorka nie ustrzegła się błędów językowych. Dość powiedzieć, że już sam tytuł Rozprawy zawiera błąd szyku w języku polskim. Naturalnym szykiem wyrazów w zdaniu jest połączenie podmiot + orzeczenie + dopełnienie. Zatem tytuł powinien brzmieć: „Analiza histonów zewnątrzjądrowych.....”, a nie być kalką z języka angielskiego. Podobnie wygląda streszczenie w języku polskim, które jest wiernym, wręcz z lekka karykaturalnym tłumaczeniem dobrze skądinąd napisanego streszczenia w języku angielskim. Pozostając przy streszczeniach należałoby obok celów pracy wspomnieć o hipotezie, hipotezach badawczych. Wykaz skrótów, choć pomocny czytelnikowi to w kilku punktach wprowadza w błąd. Dla przykładu akronim ALS nie jest skrótem dla stwardnienia zanikowego bocznego, gdyż dla tego skrótem w języku polskim jest SBZ. Podobnie SOD1 nie jest skrótem dla myszy transgeniczných z nadekspresją ludzkiej, zmutowanej formy dysmutazy ponadtlenkowej, a skrótem dla superoxide dismutase 1, czyli dla białka, a nie dla szczepu myszy. Co więcej, ten ostatni skrót skutecznie wprowadza czytelnika w błąd przy śledzeniu rezultatów badań. Inne, mniej ważne i nie mające wpływu na wartość poznawczą Dysertacji uchybienia językowe, interpunkcyjne załączam w przedstawionym mi do recenzji manuskrypcie.

Przechodząc do rozdziału Wstęp można jedynie pochwalić Autorkę za jasny, czytelny i nie za przydługi przegląd literatury mający na celu nakierowanie czytelnika na Cele pracy i hipotezy pracy jakie przyświecały mgr Adriannie Żukowskiej przed przystąpieniem do badań i eksperymentów. Na uwagę zasługuje wyodrębnienie 7 celów szczegółowych. W rozdziale Materiały i Metody Autorka wyczerpująco opisała zarówno modele komórkowe jak i zwierzęce oraz techniki analityczne jakie wykorzystywała w badaniach. Do tego stopnia wyczerpująco, że z rozdziału dowiadujemy się zarówno jak zrobić żele poliakrylamidowe w technice Western blot, jak również i tego, że doktorantka używała aż trzech metod analitycznych do pomiaru stężenia białka. Na uwagę i podkreślenie zasługuje natomiast fakt wykorzystania metod biochemicznych takich jak modyfikacja dostępnego komercyjnie histonu tiolaktonem homocysteiny, spektrometria mas czy oznaczenie homocysteiny w próbach. Połączenie w/w metod z metodami molekularnymi świadczy o szerokim spektrum umiejętności analitycznych doktorantki jak i o kompleksowym podejściu do zagadnienia. W tej części RECENZJI celowo pominę rozdział Wyniki i Wnioski, aby powrócić do nich w Ocenie merytorycznej pracy.

Zatem przechodząc do rozdziału Dyskusja mogę stwierdzić, że trudna to dyskusja, jeśli literatura dotycząca dotykanej materii naukowej jest skąpa. Jak twierdzi Autorka: „Celem badań przedstawionych w niniejszej pracy było stwierdzenie, czy homocysteina wpływa na uwalnianie histonów H1 jako DAMP oraz czy zaburzenia metabolizmu jednostek jednowęglowych, którym towarzyszy podwyższony poziom homocysteiny, zmieniają modyfikacje potranslacyjne histonów, które mogą zaburzać funkcjonowanie białek i wpływać na rozwój chorób sercowo-naczyniowych oraz neurodegeneracyjnych.” i jak pisze dalej Autorka: „Cel zrealizowano” w oparciu o materiał badawczy. Cieszy tak pewne i kategoryczne stwierdzenie, które dodatkowo poparte jest odniesieniem się do dostępnej literatury. Jednak mam nieodparte wrażenie dyskusji nad wynikami, które mogłyby powstać w przypadku kontynuacji badań. O ile pojawienie się modyfikowanych histonów (H1) w osoczu zarówno w modelach zwierzęcych jak i pacjentów z VTE jest dobrze przedyskutowane z pracami innych autorów to już dyskusja nad przyczynami śmierci komórkowej, mechanizmami decydującymi co sprawia o wyborze i rodzaju śmierci komórkowej, jakie mogą być losy komórek w obliczu stresu oksydacyjnego, czy stanu zapalnego to niestety tylko spekulacje. Jako recenzent mam niedosyt związany z brakiem określenia rodzaju śmierci komórkowej, chociażby z moją ulubioną ferroptozą. Co z markerami stanu zapalnego, podwyższonego stresu oksydacyjnego? Co z analizą inflamasomów? Oczywiście te pytania to pytania na przyszłość, ale powstały w mojej głowie w oparciu o dyskusję zapewne świadomej tych samych pytań Doktorantki. Można śmiało założyć, że finałem tych dyskusji i pytań jest rozdział Podsumowanie, który jest ponownym pytaniem: co by tu jeszcze zrobić aby Rycina 29 nie była jedynie formą spekulacji? Jednocześnie zadając powyższe pytania nie zamierzam umniejszać tak otrzymanym wynikom badań jak i ogromowi pracy jaki został włożony w powstanie tej Dysertacji zarówno przez samą Doktorantkę jak i Panie Promotorki.

Dysertację kończy Bibliografia, która podobnie jak Wykaz tabel i rycin za sprawą zapewne konwencji jaką przyjęła Autorka nie stanowi oddzielnego, numerowanego rozdziału. Przytoczona literatura w pełni odzwierciedla zarówno obecny stan badań w tematyce, jak również umożliwia wyczerpującą dyskusję. Można jedynie dodać, że prawie 42% zacytowanych prac to literatura z ostatnich 5 lat, a 8 publikacji to prace które ukazały się jeszcze w ubiegłym tysiącleciu, ale stanowią fundament dla prowadzonych obecnie badań, że przytoczę tu oryginalne prace wspominanego już Conrada Hal’a Waddington’a.

Ocena merytoryczna rozprawy.

Pozwolę sobie powrócić do rozdziału Wyniki oraz rozdziału Wnioski aby krok po kroku odnieść się w postaci pytań do przedstawionych danych eksperymentalnych.

1. Dlaczego prowadzono badania na humanizowanych myszach w wieku około 3 miesięcy jeśli wiadomo, że objawy ALS zaczynają się po 4 miesiącu życia?
2. Jak dokonano wyboru dawek HTL, Hcy, N-Hcy-histonu, histonu do traktowania komórek *in vitro*?
3. Co na Rycinie 7 oznaczają skróty NTD, GD, CTD?
4. Jakiego barwienia użyto na Rycinie 9?

5. W jakim celu traktowano komórki HTL aby mierzyć HTL w pożywce i podobnie rzecz się ma dla Hcy?
6. Autorka twierdzi, „Najniższy, lecz istotny, wzrost H3 wykazano dla komórek traktowanych N-Hcy-histonu (Rycina 11B)”, skoro tam wzrost jest najwyższy, chyba, że jest to swego rodzaju zdjęcie negatywowe.
7. Autorka twierdzi, „najniższy wzrost odnotowano w próbkach medium komórek traktowanych histonem ($p=0,023$) (Rycina 11 C)” skoro z wykresu wynika, że najniższy wzrost odnotowano przy traktowaniu 2 mM HTL.
8. Jaką metodą oznaczono poziom histonów H1 w pożywce na Rycinie 11E oraz H3 we frakcji cytoplazmatycznej na Rycinie 11D?
9. Należy unikać opisywania Rycin lapidarnym A-Membrana Western Blot, gdyż po pierwsze nie jest to membrana, a obraz elektroforetyczny. Po drugie, w przypadku Ryciny 11B nie jest to Western Blot ale jak zgaduję Dot blot. Dodatkowo, warto zaznaczać marker masy molekularnej (kDa). Również podawanie pochodzenia, rozcieńczeń przeciwciał, zarówno pierwszo- jak i drugo-rzędowych jest dobrą praktyką podczas pisani publikacji naukowych.
10. W tekście opisującym Rycinę 11 nie odniesiono się do Ryciny 11D i 11E.
11. Proszę o uściślenie jaki jest opis osi rzędnych OY na Rycinie 12 A i 12B.
12. Autorka twierdzi, „W analizowanych organach myszy ApoE KO dochodzi do istotnego statystycznie wzrostu poziomu histonu H1 (Rycina 15A-D)”. Na Rycinie 15A poziom H1 u myszy ApoE KO jest wyraźnie niższy w stosunku do myszy WT, nawet uwzględniając GAPDH. Jak można to skomentować? Co więcej, wzrost H1 widoczny jest jedynie w wątrobie na Rycinie 15B. Zalecam ponowną densytometrię.
13. Proszę wyjaśnić na czym polega nadekspresja ludzkiej SOD1 (SOD1 to dysmutaza, a zatem ta dysmutaza, rodzaj żeński, czyli nie ludzkiego SOD1 a ludzkiej SOD1) o czym Autorka pisze na Rycinie 17.
14. Autorka pisze, „Wykazano istotny wzrost poziomu histonu H1, H3 oraz modyfikacji H3K9me2 we wszystkich badanych organach myszy SOD1 w porównaniu z myszami kontrolnymi (Rycina 19)”. Trudno przyjąć takie stwierdzenie, zwłaszcza po analizie Ryciny 19C i zamieszczonych obrazach elektroforetycznych białek referencyjnych GAPDH. Oko ludzkie jest jednak zawodne i to ja mogę być w błędzie.
15. Proponuję ponowną analizę Western blot zamieszczoną na Rycinie 24A. Trudno będzie opublikować obraz elektroforetyczny tej jakości. Nawet jeśli jest on informatywny dla Doktorantki, to niekoniecznie dla czytelnika.

W związku z powyższym, przechodzę do rozdziału Wnioski gdzie Doktorantka trafnie wskazała 10 wniosków, które wypływają wprost z jej dokonań. Nawiasem mówiąc, lepiej wyciągnąć trzy trafne, ważne wnioski jak 15 takich, które w zasadzie mogą być spekulacją lub opisem otrzymanego wyniku. Zatem mogę mieć jedynie małą uwagę co do Wniosku nr 7, który jest czystą spekulacją, a nawet hipotezą badawczą na którą Autorka nie ma poparcia w otrzymanych wynikach badań. Natomiast w związku z moimi uwagami dotyczącymi rozdziału

Wyniki, nie mogę w pełni zgodzić się z Wnioskiem nr 2 i 3, ale z przyjemnością to przedyskutuję z Szanowną Doktorantką.

Podsumowanie.

Wykonanie tak kompleksowych badań, jakie zostały zaprezentowane w Rozprawie doktorskiej wymagało od Kandydatki ogromnego wysiłku, umiejętności, a także pracy laboratoryjnej i bezpośredniego kontaktu ze zwierzętami. Wielowątkowość celów wymusiła przeprowadzenie wielu analiz, co skutkowało otrzymaniem wielu wyników i mam nadzieję zaowocuje choć jedną, ale konkretną publikacją naukową w dobrym czasopiśmie naukowym. To właśnie redakcja artykułów naukowych w połączeniu z umiejętnościami w pracy laboratoryjnej może świadczyć o dobrym przygotowaniu Doktoranta do pracy naukowej. W moim przekonaniu wyniki badań przeprowadzonych przez mgr Adriannę Żukowską wskazują na jej dojrzałość naukową i posiadają nie tylko aspekt podstawowy ale również mogą stanowić podstawę do badań praktycznych. Podkreślam, że uwagi krytyczne to jedynie element szerszej dyskusji, polemiki, która w żadnej mierze nie umniejsza wartości naukowej przedstawionej Dysertacji i jest przyczynkiem do dalszej dyskusji.

Podsumowując, pozytywnie oceniam rozprawę doktorską mgr Adrianny Żukowskiej pt: **„Analiza zewnątrzjądrowych histonów i homocysteiny w modelach *in vitro*, *in vivo* oraz u pacjentów z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową”**, tytuł angielski: **„Analysis of extranuclear histones and homocysteine in *in vitro*, *in vivo* models and patients with venous thromboembolism”** i zdecydowanie stwierdzam, że spełnia ona ustawowe wymagania stawiane pracom doktorskim. W rozprawie doktorskiej **a)** został rozwiązany oryginalny problem naukowy; **b)** Doktorantka posiada odpowiednią wiedzę teoretyczną, oraz **c)** nabyła umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

Przedstawiając pozytywną ocenę Rozprawy doktorskiej Pani mgr Adrianny Żukowskiej stwierdzam, że spełnia ona wymagania ustawowe określone w obowiązujących aktach prawnych i wnoszę do Szanownej Rady Naukowej Dyscypliny Biotechnologia Uniwersytetu Przyrodniczego w Poznaniu wniosek o przyjęcie Rozprawy doktorskiej i dopuszczenie mgr Adrianny Żukowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.


Prof. dr hab. Rafał Radosław Starzyński

Rafał R. Starzyński
Zakład Biologii Molekularnej
Instytut Genetyki i Biotechnologii Zwierząt PAN w Jastrzębcu
Ul. Postępu 36A
05-552 Magdalena
Tel: +48 22 736 70 54

Sz.P. dr hab. n. med. Anna Woźniak
Wydział Rolnictwa, Ogrodnictwa i Biotechnologii
Uniwersytet Przyrodniczy w Poznaniu
Ul. Dojazd 11, 60-632 POZNAŃ