



Bydgoszcz, 20.10.2022

Dot. oceny rozprawy doktorskiej Pana Alireza Tafazoli

Ocenę przygotowano w związku z pismem Pani prof. dr hab. Iriny Kowalskiej, Dziekana Wydziału Lekarskiego z dnia 03.10.2022, po wcześniejszej decyzji Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku z dnia 29.09.2022.

Informacje ogólne

Podstawą ubiegania się Pana Alireza Tafazoli o stopień naukowy doktora jest rozprawa na temat: "Complete clinical pharmacogenomic profiling, new insight for the future of personalized drug therapy" przygotowana w języku angielskim. Promotorami pracy są: Prof. Wojciech Milyk z Zakład Analizy i Bioanalizy Leków Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku i Dr. Jesse J. Swen z Department of Clinical Pharmacy and Toxicology, Leiden University Medical Center (LUMC), Leiden w Holandii. Rozprawa doktorska oparta jest na serii trzech artykułów. Dwie spośród prac to artykuły przeglądowe, trzecia jest oryginalną pracą badawczą. Dysertacja ma typową strukturę, w której nadrzędne miejsce zajmują publikacje wchodzące w cykl. Dodatkowo w pracy znajdujemy wstęp, cel badań, krótkie podsumowanie metodologii, wyników i dyskusji z następującymi wnioskami i podsumowaniem osiągniętych rezultatów. Całości dopełniają streszczenia w języku polskim i angielskim, bibliografia, oświadczenia współautorów oraz lista dorobku Doktoranta. Prace przeglądowe opublikowano w roku 2021, pracę oryginalną w 2022, wszystkie w czasopismach z listy JCR. Sumaryczny Impact Factor tych prac to 14.51, co przekłada się na 380 punktów ministerialnych. We wszystkich publikacjach Kandydat jest pierwszym autorem, a jego wkład w poszczególne publikacje wynosi od 50 do 74%.

Ocena pracy doktorskiej

Farmokogenetyka i farmakogenomika od lat pozostają w centrum zainteresowania naukowców na całym świecie jako potencjalne narzędzie w terapii spersonalizowanej. Pierwsze

wzmianki o farmakogenetyce pochodzą z 1961 roku, choć zgodnie z danymi bazy Scopus, niemal liniowy wzrost publikacji z tej tematyki rozpoczął się w końcu lat dziewięćdziesiątych ubiegłego stulecia osiągając szczyt w latach 2008-2014. Od tego czasu liczba prac naukowych w których słowem kluczowym jest farmakogenetyka powoli spada, w dalszym ciągu utrzymując jednak wysokie wartości (w roku 2021 liczba ta wynosiła 1207). Rzeczony spadek nie był jednak związany ze zmniejszającym się zainteresowaniem tematyką, lecz, paradoksalnie, jej ogromnym rozwojem. Mianowicie, w roku 1997 pojawiło się po raz pierwszy określenie farmakogenomiki, nauki, gdzie analiza genetyczna skupiona na działaniu leków przeszła transformację z badań celowanych na szersze profilowanie całych fragmentów genomu. W roku 2021 ilość prac związanych z farmakogenomiką osiągnęła 932 pozycje, co jednoznacznie tłumaczy wspomniany spadek artykułów traktujących o farmakogenetyce. Ogólne liczby odnoszące się odpowiednio do liczby publikacji naukowych z zakresu farmakogenetyki i farmakogenomiki to 29685 i 15226. W tym miejscu należy zaznaczyć ogromny wkład w rozwój obu dyscyplin, a przede wszystkim farmakogenomiki, Dr. Swena, który plasuje się w pierwszej 15 naukowców publikujących w rzeczonym temacie. Z kolei Prof. Milyk jest rozpoznawalnym ekspertem w zakresie analizy biofarmaceutycznej, a dysertacja doktorska przedstawiona przez Pana Alireza Tafazoli pod kierunkiem obu naukowców stanowi doskonały przykład współpracy interdyscyplinarnej skutkującej ciekawymi i ważnymi wynikami oraz wnioskami wskazującymi nowe kierunki w ciągle rozwijającej się dziedzinie.

W pracy doktorskiej Pana Alireza Tafazoli dwie spośród publikacji wchodzących w cykl to prace przeglądowe, z czego jedna traktuje o stosowaniu w praktyce klinicznej platform sekwencjonowania nowej generacji do testowania farmakogenomicznego. Praca została opublikowana w czasopiśmie *Frontiers in Pharmacology – Pharmacogenetics and Pharmacogenomics section* o współczynniku oddziaływania Impact Factor 5.988 i punktach MEiN 100. Na moment przygotowywania niniejszej recenzji artykuł zyskał 5 cytacji, co stanowi dobry wynik biorąc pod uwagę fakt jego opublikowania w sierpniu 2021 roku. Autorzy przedstawili krótko technologie, które są najczęściej stosowane w genomice klinicznej i podsumowali wyniki dotychczasowych badań przeprowadzonych z użyciem tych metod. Główny nacisk położyli jednak na dyskusję wyzwań, które wiążą się z zarządzaniem otrzymanych danych, ich opracowywaniem i interpretacją. Wskazano rozwiązania jakie są obecnie dostępne i omówiono w jakim stopniu adresują one wskazane wcześniej problemy. Szczególnie podkreślano braki w oprogramowaniu umożliwiającym analizę i interpretację

wariantów o nieznanym klinicznie znaczeniu (variants with unknown clinical significance, VUS), niewystarczający zasięg w odniesieniu do niektórych części genomu przy użyciu różnych platform, ograniczona zdolność oceny funkcjonalności wariantów *in vitro* oraz poprzez podejście obliczeniowe. Warto podkreślić, że tego typu problemy z identyfikacją i interpretacją szeroko pojętych „nieznanymi” lub nieopisanymi dotychczas obszarów genomu, metabolomu, transkryptomu czy proteomu stanowi swoiste „wąskie gardło” analiz omicznych. Postęp technologiczny, zwłaszcza w zakresie aparaturowym, ale także preparatyki próbek, podnosi bioanalizę na inny poziom. Jednak związana z tym ogromna liczba gromadzonych danych powoduje, że znaczna ich większość jest niewykorzystana i często „oczekuje” na narzędzia, które pozwolą zintegrować wiedzę z zakresu biologii, fizjologii i nauk pokrewnych z surowymi wynikami, których otrzymanie nie stanowi już większego problemu. Aspektem, który w moim przekonaniu jest istotny, to integracja informacji z różnych poziomów omicznych. Wprawdzie ten temat leży poza zakresem przedstawionej dysertacji, jednak, biorąc pod uwagę bardzo dobrą znajomość tematu opracowywania danych i dostępności różnych narzędzi *in silico*, chciałam poznać opinię Doktoranta czy równoległa analiza danych genomicznych, transkryptomicznych i metabolomicznych mogłaby pomóc w zrozumieniu tych „białych plam” czyli tzw. „unknowns” pojawiających się zarówno w analizach genomu czy metabolomu czy, biorąc pod uwagę trudności już towarzyszące indywidualnym analizom, wprowadziłaby ona dodatkowe znaki zapytania i prowadziła do ślepych zaułków? Początki farmakometabolomiki wiązały się w dużym stopniu z przekonaniem, że farmakogenomika nie przynosi spodziewanych rezultatów, bo informacje zawarte w genach ukazują pewien potencjał, nie uwzględniając jednak czynników mających wpływ na ich ekspresję. Z kolei ilość czynników (np. środowiskowych) obserwowana w badaniach metabolomicznych, ich różnorodność w badanej populacji i niejednokrotnie niełatwy do określenia wpływ na metabolom stanowi ogromne wyzwanie zarówno z punktu widzenia planowania badań populacyjnych, jak i właśnie analizy i interpretacji danych. Podobnie jak w przypadku farmakogenomiki do opracowania danych stosuje się coraz nowsze rozwiązania *in silico*, włączając sztuczną inteligencję czy nauczanie maszynowe (machine learning). Oczywiście wśród dostępnych oprogramowań, włączając te oferowane przez producentów instrumentów dedykowanych danym analizom, są opcje pozwalające na integrację danych omicznych, jednak, według mojej wiedzy, pozwalają na analizę „znanych” obszarów. Jaka według

Kandydata będzie kolejność rozwoju takich programów i baz danych oraz jakie podejścia mają największą szansę na spełnienie oczekiwań badaczy?

W kolejnym artykule, który został opublikowany w roku 2021 w czasopiśmie *Journal of Clinical Medicine* o IF 4.964 i MEiN 140 autorzy skupili się na omówieniu różnych typów wariantów farmakogenomicznych otrzymanych z wykorzystaniem sekwencjonowania nowej generacji w badaniach klinicznych. Dyskutowano m.in. różnice w interpretacji wyników pochodzących z różnych platform oraz luki w postaci jasnych wytycznych do eksploatacji tych danych w praktyce klinicznej. W ostatniej publikacji będącej pracą oryginalną Doktorant podjął próbę zaadresowania części problemów, które zidentyfikował i omówił w przytoczonych artykułach przeglądowych. Praca ta została przyjęta do druku w czasopiśmie *Pharmacogenomics Journal* o IF 3.550 i MEiN 140. Przeprowadzone badania objęły pilotażową grupę 50 pacjentów z chorobami układu krążenia i tyle samo osób zdrowych służących jako grupa kontrolna. Autorzy zastosowali podejście służące przeanalizowaniu całościowemu egzomowi ekstrahując 1800 genów w obrębie mniej poznanego farmakogenomu, które poddano głębokiej filtracji i ocenie funkcjonalności. Równocześnie porównano możliwości i efektywność różnych narzędzi bioinformatycznych w odniesieniu do analizy wariantów w znanych i dobrze opisanych genach farmakogenomu. Ocena haplotypów i diplotypów dziewięciu podstawowych farmakogenów pozwoliła wytypować Stargazer jako narzędzie oferujące analizy obciążone najmniejszą liczbą błędów. Jednak szczegółowe porównanie wyników pozwoliło na wskazanie cech każdej z testowanych strategii, których pozostałe nie posiadają, a tym samym konkludować, że żadna z opcji nie pozwala uzyskać w pełni zadowalających rezultatów. W związku z tym autorzy zasugerowali stosowanie co najmniej dwóch narzędzi bioinformatycznych zwiększających wiarygodność analiz. Ponadto wykazano, że ogólnodostępne i powszechnie stosowane narzędzia bioinformatyczne nie spełniają oczekiwań w odniesieniu do wszystkich typów wariantów farmakogenomicznych, zwłaszcza nowych o nieznanym znaczeniu. W zaproponowanym schemacie analiz zaadresowano ten problem wskazując na zasadne stosowanie filtracji regionów farmakogenomicznych z plików VCF przed następującą walidacją *in silico*. Bazując na przeprowadzonych analizach zaproponowano sposób wykorzystania uzyskanych informacji zarówno w formie ich deponowania w odpowiednio chronionej bazie danych wraz z zaleceniami CPIC i DPWG i informacjami o nowych wariantach oraz indywidualnych kart pacjenta pozwalających na szybki dostęp do jego danych farmakogenomicznych w warunkach

klinicznych (np. szpitalu, przychodni). Oczywiście, w pojedynczych badaniach prowadzonych na relatywnie małą skalę nie sposób wskazać jednoznacznie rozwiązań, które mogłyby zostać zaimplementowane w praktyce klinicznej na szeroką skalę. Jednak wielowątkowość pracy Pana Alireza Tafazoli i detaliczna analiza otrzymanych wyników na poszczególnych poziomach prowadzonych badań pozwoliła uzyskać nowy punkt widzenia i zaproponować rozwiązania, które w mojej ocenie, powinny być testowane i walidowane zarówno przez ich autorów, jak również niezależne grupy badawcze na różnych zestawach danych. Każda bowiem próba ujednolicenia protokołów i wprowadzenia zmian dających szansę na ich wdrożenie w praktyce klinicznej z korzyścią dla pacjentów przybliżyła nas do rzeczywistego zastosowania terapii spersonalizowanej.

Jednocześnie proszę Kandydata o odniesienie się do faktu, że mimo, iż FDA zatwierdziło ponad 200 markerów genetycznych, a Amerykański Rejestr Badań Genetycznych raportuje około 50000 testów dostępnych do charakteryzowania środków leczniczych w aspekcie terapii spersonalizowanej, jedynie kilka z nich np. określanie wariantów HLA czy ocenianie genów kodujących CYP2D6 lub CYP2C9 faktycznie są wykorzystywane klinicznie. Na ile przedstawione analizy mają szansę na zwiększenie wykorzystania już zdeponowanych w rejestrach i bazach danych informacji?

Podsumowując stronę redakcyjną i lingwistyczną pracy, całość napisana jest poprawnie, nieliczne błędy stylistyczne czy edytorskie nie wpływają na ogólny odbiór i wysoką wartość dysertacji. Zarówno publikacje stanowiące podstawę rozprawy, jak i tekst stanowiący streszczenie tematu i wprowadzenie do samych artykułów układają się w spójną, logiczną całość. Bibliografia dobrana jest w sposób poprawny, wszystkie pozycje literaturowe znajdują swoje odniesienia w tekście.

Wnioski

Przedstawiona dysertacja bezsprzecznie porusza ważne, aktualne i niezmiennie rozwijające się aspekty związane z terapią spersonalizowaną. Kandydat bardzo trafnie zidentyfikował ograniczenia związane z badaniami farmakogenomicznymi, zarówno od strony technicznej jak i implikacjami praktycznego wdrażania uzyskiwanych danych do praktyki klinicznej. Mimo, że dwie z trzech prac w cyklu to artykuły przeglądowe, a tylko jedna to badania oryginalne uważam, że wysoka jakość badań własnych i umiejętne dyskusja

otrzymanych wyników jest efektem dogłębnej analizy tematu podczas pisania artykułów przeglądowych. W mojej ocenie, szerokie podejście do tematu tj. próba zaadresowania kilku trudności analiz farmakogenomicznych w jednej pracy jest dowodem dojrzałości naukowej Doktoranta. Świadczy o tym dodatkowo łączny dorobek Pana Alireza Tafazoli tj. 23 publikacje o sumarycznym wskaźniku IF 72.31 i MEiN 1790.

Podsumowując, na podstawie przedstawionej rozprawy doktorskiej stwierdzam, że znacząco przyczynia się ona do rozwoju Dyscypliny Nauk Medycznych oraz w pełni spełnia wymogi merytoryczne i formalne stawiane pracy doktorskiej. Zwracam się do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie Pana Alireza Tafazoli do dalszych etapów procedury ubiegania się o stopień doktora. Jednocześnie ze względu na wysoki poziom pracy, wnioskuję o jej wyróżnienie.

KIEROWNIK
Katedry Farmakodynamiki
i Farmakologii Molekularnej

dr hab. Barbara Bojko, prof. UMK

Bydgoszcz, 10/20/2022

Re.: The evaluation of the doctoral dissertation of Mr. Alirez Tafazoli

The assessment was prepared as a response to the letter of Prof. Irina Kowalska, Dean of the Faculty of Medicine dated 10/03/2022, after the prior decision of the Senate of the Medical University of Bialystok on 09/29/2022.

General information

The basis for Mr. Alirez Tafazoli's application for the doctoral degree is the dissertation entitled "Complete clinical pharmacogenomic profiling, new insight for the future of personalized drug therapy", prepared in English. The supervisors of the thesis are: Prof. Wojciech Miltyk from the Department of Pharmaceutical and Biopharmaceutical Analysis of the Medical University of Bialystok and Dr. Jesse J. Swen of the Department of Clinical Pharmacy and Toxicology, Leiden University Medical Center (LUMC), Leiden, The Netherlands. The doctoral dissertation is based on a series of three articles. Two of the papers are review articles, and the third one is original research work. A dissertation has a typical structure with the publications included in the series being a core of the thesis. Additionally, in the work we find an introduction, study aims, a brief summary of the methodology, results and discussions with the following conclusions and a summary of the results achieved. There are also abstracts in Polish and English, bibliography, statements of the co-authors and the list of the Candidate's achievements. The review papers were published in 2021, original research in 2022, all in the journals from the JCR List. The total Impact Factor of these articles is 14.51, which translates into 380 so-called ministerial points. In all publications, the Candidate is the first author, and his contribution to individual publications ranges from 50 to 74%.

Assessment of the doctoral dissertation

For years, pharmacogenetics and pharmacogenomics have remained the focus of scientists around the world as a potential tool in personalized therapy. The first records of pharmacogenetics come from 1961, although according to Scopus data, an almost linear increase in publications on this subject dates back to 1990s, reaching a peak in 2008-2014. Since then, the number of scientific papers with “pharmacogenetics” as a keyword has been slowly declining, but still maintaining high values (in 2021 this number was 1,207). This decline, however, was not related to the smaller interest in the subject, but, paradoxically, to its great development. In 1997 for the first time the term “pharmacogenomics” appeared; it refers to a science, where genetic analysis focused on drug action has transformed from targeted research to broader profiling of the genome. In 2021, the number of works related to pharmacogenomics reached 932 positions, which clearly explains the aforementioned decrease in articles dealing with pharmacogenetics. The overall number of scientific publications in the field of pharmacogenetics and pharmacogenomics are 29685 and 15226, respectively. At this point it is important to note the great contribution to the development of both disciplines, and pharmacogenomics in particular, of Dr. Swen, who ranks among the top 15 scientists publishing on the topic. In turn, Prof. Miltyk is a recognizable expert in the field of biopharmaceutical analysis. The doctoral dissertation presented by Mr. Alirez Tafazoli under the supervision of both scientists is an excellent example of interdisciplinary cooperation resulting in interesting and important results and conclusions pointing to new directions in a constantly developing field.

In Mr. Alirez Tafazoli's thesis, two of the publications included in the series are reviews, one of them deals with the use of next generation sequencing platforms for pharmacogenomic testing in clinical practice. The work was published in the *Frontiers in Pharmacology - Pharmacogenetics and Pharmacogenomics* section. The Impact Factor of the journal is 5.988 and ministry points - 100. At the moment of preparing this review, the article received 5 citations, which is a good result considering the fact that it was published in August 2021. The authors briefly presented the technologies that are most commonly used in clinical genomics and summarized the results of up-to-date research carried out using these methods. The main emphasis, however, was on the discussion of the challenges related to the management, processing and interpretation of the obtained data. The solutions that are

currently available were presented along with the discussion on how or to what extent do they address the previously indicated problems. In particular, the authors emphasized the shortcomings of availability of the software enabling the analysis and interpretation of variants with unknown clinical significance (VUS), insufficient coverage of some parts of the genome by different platforms, limited capacity to assess variant functionality in-vitro and through computational approaches. It is worth mentioning that this type of problems with the identification and interpretation of the "unknown" or less studied areas of the genome, metabolome, transcriptome or proteome constitute a specific "bottleneck" of the omics analyzes. Technological progress, especially related to the hardware, but also in the preparation of samples, raises bioanalysis to another level. However, the associated huge amount of collected data means that its vast majority remains unused and it often "awaits" tools that will allow to integrate knowledge from biology, physiology and related sciences with raw results, the obtaining of which is no longer a problem. The aspect, which in my opinion, is of high importance, is the integration of information from different "omics" levels. Although this topic is beyond the scope of the presented dissertation, however, taking into account very good knowledge of the Candidate in the subject of data analysis and management, and the availability of various in silico tools, I wanted to know his opinion whether the parallel analysis of genomic, transcriptomic and metabolomic data could help in understanding these "white spots" (i.e. so-called "unknowns" appearing in either genome or metabolome analyzes) or, given the difficulties already accompanying individual analyzes, would it introduce additional question marks and lead to dead ends? The beginnings of pharmacometabolomics were largely related to the belief that pharmacogenomics did not bring the expected results, because the information contained in genes shows a certain potential, without taking into account the factors influencing their expression. On the other hand, the number of factors (e.g. environmental factors) observed in metabolomics studies, their diversity in the studied population, and often not easy way to determine their effect on the metabolome, make it very challenging from the point of view of planning population study as well as from data analysis and interpretation. As in the case of pharmacogenomics, newer and newer in silico solutions are used to data analysis, including artificial intelligence and machine learning. Of course, among the available software, including those offered by manufacturers of instruments, there are options that allow the integration of omics data. However, to my best knowledge, they allow the analysis of "known" areas of the genome/metabolome etc. What will be the sequence

of developments of such programs and databases in the Candidate's opinion, and what approaches have the best chance of meeting the expectations of researchers?

In the next article, which was published in 2021 in the Journal of Clinical Medicine (IF of 4.964 and ministry points of 140) the authors focused on discussing different types of new pharmacogenomic variants obtained with the use of next generation sequencing in clinical studies. Among others, the authors discussed discrepancies in the interpretation of data generated by different platforms and the gaps in guidelines clearly stating how the data should be utilized in clinical practice. In the last publication, which is the original research work, the Candidate made an attempt to address some of the problems identified and discussed in the aforementioned review articles. The manuscript has been accepted for publication in the Pharmacogenomics Journal with IF of 3.550 and 140 ministry points. The conducted studies included a pilot group of 50 patients with cardiovascular diseases and the same number of healthy people serving as a control group. The authors aimed to analyze entire exome by extracting 1,800 genes from a lesser-known pharmacogenome, which were subjected to deep filtration and functional assessment. At the same time, the capabilities and effectiveness of various bioinformatics tools were compared with respect to variant analysis in known and well-described genes of the pharmacogenome. The evaluation of the haplotypes and diplotypes of the nine basic pharmacogens allowed them to select *Stargazer* as a tool offering analyzes with the lowest number of errors in the final outcome. However, a detailed comparison of the results made it possible to indicate the features of each of the tested strategies that the others do not have, and thus to conclude that none of the options allows to obtain fully satisfactory results. Therefore, the authors suggested the use of at least two bioinformatics tools to increase the reliability of the analyzes. In addition, it has been shown that publicly available and widely used bioinformatics tools tested do not meet the expectations for all types of pharmacogenomic variants, especially the newly identified with unknown significance. The proposed workflow of analyzes aimed to address this problem by suggesting to include filtration of pharmacogenomic regions from VCF files before the following in silico validation. Based on the conducted analyzes, it was proposed to use the obtained information by its deposition in protected database along with the CPIC and DPWG recommendations and information on the new variants, as well as in the form of individual patients' e-cards allowing for a quick access to pharmacogenomic data in the given clinical environment (e.g. hospital, clinics). Of course, in single studies conducted on a relatively small scale, it is not possible to unambiguously

indicate solutions that could be implemented in clinical practice on a large scale. However, the multithreading of Mr. Alirez Tafazoli's work and the detailed analysis of the results obtained at various levels of the research conducted allowed to obtain a new point of view and propose solutions that, in my opinion, should be tested and validated by both their authors and independent research groups on various datasets. Every attempt to standardize protocols and to introduce changes that give a chance for their implementation in clinical practice for the benefit of patients brings us closer to the actual application of personalized therapy.

At the same time, I would like to ask the Candidate to comment on the fact that although FDA has approved over 200 genetic markers and the Genetic Testing Registry in US reports about 50,000 tests available for characterizing therapeutic agents in terms of personalized therapy, only a few of them, e.g. determining HLA variants or assessing the genes encoding CYP2D6 or CYP2C9 are actually used clinically. To what extent do the analyzes presented by the Candidate have a chance to increase the use of information already deposited in registries and databases?

To sum up the editorial and linguistic side of the work, it is well written, the few stylistic or editorial errors do not affect the overall outcome and high value of the dissertation. Both the publications constituting the basis of the dissertation, as well as the text which summarizes the topic and make an introduction to the articles themselves, form a coherent, logical entirety. The bibliography is properly selected, all items are referenced in the text.

Conclusions

The presented dissertation undoubtedly considers important, topical and constantly developing aspects related to personalized therapy. The Candidate identified the limitations associated with pharmacogenomic research very accurately, both from the technical side and the implications of the practical implementation of the obtained data into clinical practice. Despite the fact that two of the three publications in the series are review articles, and only one is original research, I believe that the high quality of his original research and skilful discussion of the obtained data results from the in-depth analysis of the topic when writing the review articles. In my opinion, a broad approach to the subject, i.e. an attempt to address several difficulties of pharmacogenomic analyzes in one work, is a proof of the Candidate's scientific

maturity. This is additionally evidenced by the total scientific output of Mr. Alirez Tafazola, i.e. 23 publications with the total IF of 72.31 and ministry points of 1790.

To conclude, I find the presented doctoral dissertation contributing significantly to the development of the Discipline of Medical Sciences. It fully meets the substantive and formal requirements for a doctoral dissertation. Therefore, I am asking the Senate of the Medical University of Białystok to admit Mr. Alirez Tafazoli to the next stages of the procedure of applying for the doctoral degree. At the same time, due to the high level of the dissertation, I am requesting for its distinction.

KIEROWNIK
Katedry Farmakodynamiki
i Farmakologii Molekularnej

dr hab. Barbara Bojko, prof. UMK