

Katarzyna Skonieczna, Jarosław Bednarek, Urszula Rogalla, Marcin Woźniak,
Marta Gorzkiewicz, Katarzyna Linkowska, Anna Duleba, Karol Śliwka¹,
Tomasz Grzybowski

Wykorzystanie osiągnięć genomiki mitochondrialnej w badaniach genetyczno-sądowych opartych na analizie sekwencji ludzkiego mitochondrialnego DNA

The application of mitochondrial genomics to forensic investigations based on human mitochondrial DNA testing

Z Zakładu Genetyki Molekularnej i Sądowej Katedry Medycyny Sądowej, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

¹ Z Zakładu Medycyny Sądowej Katedry Medycyny Sądowej, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. T. Grzybowski

Standardowa analiza mtDNA w badaniach genetyczno-sądowych ogranicza się zazwyczaj do dwóch niewielkich fragmentów hiperzmiennych, HVS I oraz HVS II. Jednakże w przypadkach, gdy profil mtDNA śladu biologicznego oraz materiału porównawczego jest zgodny i występuje z wysoką częstością w populacji, istnieje konieczność podjęcia dalszych badań mogących zweryfikować czy pochodzą one z tej samej linii żeńskiej. Na podstawie dwóch przypadków zbadanych przez Zakład Genetyki Molekularnej i Sądowej Katedry Medycyny Sądowej CM UMK w Bydgoszczy wykazano użyteczność analizy pozycji polimorficznych zlokalizowanych poza standardowo badanymi regionami hiperzmiennymi mtDNA w rozstrzygnięciu spraw genetyczno-sądowych.

In this study we present two forensic cases where mitochondrial DNA HVS I and HVS II haplotypes of evidentiary hairs match reference samples. Based on the information retrieved from mtDNA coding region of reference material, we selected single nucleotide polymorphisms (SNPs) located outside the HVS I and HVS II regions that could increase the informativeness of mtDNA analysis. The SNPs were typed via SNaPshot or dideoxy sequencing technology. In both cases the SNP results allowed for unambiguous exclusion of the evidence and for determining that reference samples originated from the same person.

Słowa kluczowe:

mitochondrialny DNA, haplogrupa, haplotyp, mtSNP, genetyka sądowa

Key words:

mitochondrial DNA, haplogroup, haplotype, mtSNP, forensic genetics

WSTĘP

Identyfikacja osoby, od której pochodzą ślady biologiczne ujawnione na miejscu przestępstwa w znakomitej większości przypadków dokonywana jest na podstawie analizy mikrosatelitów DNA jądrowego. Zdarza się jednak, że taka analiza nie może zostać przeprowadzona, ponieważ w zabezpieczonym materiale biologicznym DNA jądra komórkowego jest silnie zdegradowany i występuje w śladowych ilościach (np. włosy, zęby lub kości, które były poddane wieloletniej ekspozycji na niekorzystne czynniki środowiskowe) lub w ogóle nie jest obecny (np. włosy pozbawione cebulek, które zawierają wyłącznie materiał genetyczny mitochondrialny). W takich przypadkach jedynym rozwiązaniem jest podjęcie badań mitochondrialnego DNA (mtDNA), który jest bardziej odporny na degradację, a liczba jego kopii w komórkach ludzkich jest ok. 1000 razy wyższa niż DNA jądrowego. Tym samym podjęcie badań mtDNA zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania profilu genetycznego i rozstrzygnięcia przypadków, w których analiza mikro-

satelitów jądrowych jest niemożliwa do przeprowadzenia.

Mimo, że mtDNA składa się z ok. 16569 nukleotydów [1], to dla potrzeb identyfikacyjnych większość laboratoriów genetyczno-sądowych poddaje analizie jedynie dwa jego niewielkie fragmenty, HVS I (ang. *Hypervariable Segment I*) oraz HVS II (ang. *Hypervariable Segment II*), które położone są w obrębie regionu kontrolnego, a ich wielkość wynosi łącznie ok 600 p.z. Charakteryzują się one szczególnie wysoką zmiennością międzyosobniczą. Należy jednak zauważyć, że ze względu na sposób dziedziczenia w linii żeńskiej bez rekombinacji, uzyskany w toku badań profil mtDNA nie pozwala jednoznacznie wskazać osoby, od której pochodzi badany materiał, choć umożliwia wykluczenie jej z kręgu osób wytypowanych ze 100% pewnością. W przypadkach, gdy profil regionów HVS I oraz HVS II śladu biologicznego oraz materiału porównawczego jest zgodny, można wskazać grupę osób o identycznej sekwencji, która ze względu na częstość występowania w ogólnej populacji może być mniej lub bardziej liczna. Istotność takiego dowodu genetycznego jest jednak niewielka, gdy ustalony haplotyp występuje z bardzo wysoką częstością w analizowanej populacji. W odniesieniu do populacji europejskich, problem ten dotyczy szczególnie haplotypów należących do najczęściej występujących kładów, zwłaszcza dla haplogrupy H stanowiącej do 45% puli mtDNA populacji Europy [2]. Choć zróżnicowanie w obrębie haplogrupy H jest ogromne [3], to jednak w większości przypadków mutacje definiujące określone podhaplogrupy zlokalizowane są w regionie kodującym, co z oczywistych względów wyklucza możliwość ich wyróżnienia na podstawie standardowo badanych regionów HVS I oraz HVS II. Jedynym rozwiązaniem pozostaje więc rozszerzenie analizy sekwencji mtDNA poprzez zbadanie zestawu dodatkowych miejsc znajdujących się poza wspomnianymi regionami hiperzmiennymi.

Postęp w dziedzinie genomiki mitochondrialnej jaki dokonał się w ostatniej dekadzie, zaowocował znaczącym przyrostem danych o zróżnicowaniu sekwencji pełnych genomów mitochondrialnych [3]. To z kolei przyczyniło się do zidentyfikowania nowych markerów SNP (ang. *Single Nucleotide Polymorphism*) występujących w obrębie regionu kodującego, które znalazły zastosowanie w badaniach genetyczno-sądowych [4, 5]. W niniejszej

pracy omówione zostały dwa przypadki spraw sądowych, do rozstrzygnięcia których koniecznym było przeprowadzenie analizy pozycji polimorficznych zlokalizowanych poza regionami HVS I oraz HVS II. Analizowane pozycje polimorficzne zostały starannie wytypowane na podstawie analizy zróżnicowania sekwencji pełnych genomów mitochondrialnych.

MATERIAŁ I METODY

Badany materiał biologiczny pochodził z dwóch spraw karnych, w ramach których Zakład Genetyki Molekularnej i Sądowej Katedry Medycyny Sądowej CM UMK wydał ekspertyzy oparte na analizie sekwencji mtDNA.

Przypadek 1

W ramach sprawy o zabójstwo mężczyzny dokonane na terenie województwa kujawsko-pomorskiego badaniem genetycznym objęto 3 włosy ludzkie (nienależące do ofiary) zabezpieczone w samochodzie, w którym ujawniono zwłoki. Jako materiał porównawczy wykorzystano wymaz ze słuzówki policzków mężczyzny podejrzanego o popełnienie tego przestępstwa.

Przypadek 2

W ramach sprawy o zabójstwo kobiety, której zwłoki ujawniono na terenie województwa wielkopolskiego, badaniom poddano dwa włosy ludzkie (nienależące do ofiary) znalezione na ubraniu ofiary. Materiał porównawczy stanowił wymaz ze słuzówki policzków mężczyzny podejrzanego o popełnienie tego przestępstwa.

Analiza sekwencji mtDNA

DNA izolowano metodą organiczną lub z wykorzystaniem zestawu *GeneMATRIX Bio-Trace DNA Purification Kit* (EURx). Sekwencje regionów HVS I oraz HVS II wszystkich próbek, w zakresie odpowiednio 15999-16400 oraz 30-407 p.z. ustalono zgodnie z procedurą opisaną przez Sullivana i wsp. [6]. Sekwencje pełnego genomu mitochondrialnego oraz wybranych fragmentów regionu kodującego i kontrolnego wyselekcjonowanych próbek (pozycje 477, 960.1C oraz polimorfizmy długości w pozycjach 523-524) określono zgodnie z metodologią przedstawioną przez Torrioni'ego i wsp. [7]. Po-

nadto analizę dodatkowych pozycji nukleotydowych regionu kodującego (3010 oraz 13759) wybranych próbek przeprowadzono zgodnie z procedurą minisekwencjonowania opisaną przez Brandstätter i wsp. [8]. Reakcje sekwencjonowania przeprowadzono z wykorzystaniem zestawu *BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit* (Applied Biosystems), a minisekwencjonowania z wykorzystaniem zestawu *SNaPshot Multiplex Kit* (Applied Biosystems). Produkty sekwencjonowania rozdzielano na automatycznym sekwencjonatorze DNA model *ABI PRISM 377* (Applied Biosystems) lub analizatorze *3130xl* (Applied Biosystems) i analizowano odpowiednio przy użyciu programów *Sequence Navigator v. 1.0.1.* (Applied Biosystems) lub *SeqScape v. 2.5* (Applied Biosystems). Otrzymane sekwencje porównano z sekwencją referencyjną rCRS [9]. Klasyfikacji haplogrupowej dokonano na podstawie opracowania van Ovena i Kaysera z aktualizacją z dn. 30.09.2012 [3]. Do obliczenia częstości występowania haplotypów w populacji europejskiej wykorzystano 648 sekwencji regionu kontrolnego z populacji polskiej, ukraińskiej i czeskiej [10] oraz 8240 haplotypów z populacji europejskich zdeponowanych w bazie danych EMPOP [11] (łącznie 8888 haplotypów).

WYNIKI I DYSKUSJA

Dane przedstawione w tabeli I wskazują na całkowitą zgodność haplotypów HVS I oraz HVS II materiału porównawczego (1-MP) i włosów dowodowego oznaczonego identyfikatorem 1-1 w przypadku nr 1. Haplotyp ten, zaklasyfikowany do haplogrupy H, w populacji europejskiej występuje z częstością 0,038, czyli raz na ok. 26 osób. Pozostałe dwa włosy dowodowe oznaczone identyfikatorami 1-2 oraz 1-3 różnią się obecnością dodatkowej mutacji w postaci tranzycji w pozycjach odpowiednio 150 oraz 152 (tabela I). Zgodnie z wytycznymi Międzynarodowego Towarzystwa Genetyki Sądowej [12] uzyskane dla segmentów HVS I oraz HVS II haplotypy mtDNA nie pozwalają wykluczyć, iż badane włosy dowodowe pochodzą od mężczyzny podejrzanego o popełnienie zabójstwa w tej sprawie (próbka porównawcza 1-MP), a wysoka częstość z jaką obserwowany jest ten haplotyp w populacji europejskiej świadczy o niewielkiej sile dowodowej uzyskanych wyników.

Haplogrupa H, do której należą próbki z przypadku 1. jest jedną z najczęściej występujących w populacji europejskiej, a zróżnicowanie w jej obrębie jest ogromne, co unaocznia fakt, iż do tej pory wyróżniono ponad 90 jej podkladów [3]. W znakomitej większości podhaplogrupy te charakteryzują się obecnością identycznego profilu regionu kontrolnego, ale można je od siebie odróżnić na podstawie dodatkowych mutacji zlokalizowanych w regionie kodującym. Zwiększenie rozdzielczości badań materiału porównawczego (oznaczonego 1-MP) do poziomu całej cząsteczki mitochondrialnego DNA wykazało obecność dziewięciu dodatkowych zmian w stosunku do sekwencji rCRS (tabela II). Na podstawie panelu mutacji 750G – 1438G – 4769G – 8860G – 15326G potwierdzono przynależność próbki do haplogrupy H, a obecność dodatkowych zmian w pozycjach: 3010, 477 oraz 13759 wskazała na przynależność tego haplotypu do podkladu H1c4. Peryferyjną mutacją pozostawała jedynie tranzycja w pozycji 16519. Pozycja ta należy do tzw. „gorących miejsc mutacji“ w mtDNA [12], a przez to, że jest wysoce niestabilna w sekwencji mitochondrialnego DNA, zmian w jej obrębie nie uwzględnia się podczas rekonstrukcji filogenetycznej. Pozostawało więc sprawdzić przynależność haplogrupową próbek dowodowych opierając się na danych uzyskanych dla haplotypu materiału porównawczego.

W tym celu dla włosów dowodowych przeprowadzono diagnostykę mutacji w pozycjach 3010, 477, oraz 13759. Reakcja ta, ukierunkowana na diagnostykę mutacji w pozycji 3010 pozwoliła wykazać, iż włos dowodowy oznaczony identyfikatorem 1-2 nie należy do haplogrupy H1 (zawiera guaninę w pozycji 3010), co łącznie z obecnością mutacji w pozycji 152 pozwoliło wykluczyć, iż pochodzi on od mężczyzny podejrzanego w sprawie. Pozostałe próbki dowodowe oznaczone identyfikatorami 1-1 oraz 1-3 posiadały tranzycje w pozycji 3010, podobnie jak haplotyp materiału porównawczego, co klasyfikowało je w obrębie haplogrupy H1. Dalsze analizy zmienności w obrębie haplogrupy H1, tj. pozycji 477 (definiująca podhaplogrupę H1c) oraz 13759 (definiująca podhaplogrupę H1c4) wykazały różnice w obydwu tych pozycjach w haplocyfie próbki oznaczonej 1-1, wykluczając, iż może ona pochodzić od mężczyzny podejrzanego w sprawie. Z kolei, mtDNA włosa oznaczonego identyfikatorem 1-3 charakteryzowała tranzycja z ty-

Tabela I. Haplotypy regionu kontrolnego mtDNA (HVS I oraz HVS II) materiału porównawczego (MP) i dowodowego wraz z ich klasyfikacją haplogrupową. Mutacje określano względem sekwencji rCRS, wskazując zmienioną zasadę za wskazaną pozycją nukleotydową, w której wystąpiła mutacja. Insercje reszt cytozyny oznaczono przyrostkami „.1C“.

Table I. mtDNA control region haplotypes (HVS I and HVS II) of evidence and reference samples (MP) and their haplogroup assignment. Mutations were scored according to rCRS sequence. Mutations are shown by indicating changed nucleotide following the nucleotide position. Cytosine insertions were marked by “.1C“ following the nucleotide position.

Przypadek Case	Nazwa próbki Sample type	Haplogrupa Haplogroup	Haplotyp mtDNA mtDNA haplotype						
nr 1 No. 1	1-1	H	rCRS				263G	315.1C	
	1-2	H	rCRS				150T	263G	315.1C
	1-3	H	rCRS				152C	263G	315.1C
	1-MP	H	rCRS				263G	315.1C	
nr 2 No. 2	2-1	U5a	16192T	16256T	16270T		73G	263G	315.1C
	2-2	U5a	16192T	16256T	16270T		73G	263G	315.1C
	2-MP	U5a	16136C	16192T	16256T	16270T	73G	263G	315.1C

Tabela II. Dodatkowe, polimorficzne pozycje sekwencji mtDNA materiału porównawczego (MP) i dowodowego. Mutacje określano względem sekwencji rCRS, wskazując oznaczoną zasadę za wskazaną pozycją nukleotydową. Insercje reszt cytozyny oznaczono przyrostkami „.1C“. Delecje adeniny i cytozyny oznaczono “delAC”.

Table II. Additional mtDNA polymorphic positions of evidentiary and reference samples (MP). Mutations were scored according to rCRS sequence. Mutations are shown by indicating typed nucleotide following the nucleotide position. Cytosine insertions were marked by “.1C“ following the nucleotide position. Adenine and cytosine deletions were marked by “delAC”.

Przypadek Case	Nazwa próbki Sample type	Dodatkowo oznaczone, polimorficzne pozycje w mtDNA Additional mtDNA polymorphic positions						
nr 1 No. 1	1-1	477T	3010A	13759G				
	1-2	3010G						
	1-3	477C	523-524delAC	3010A	13759G			
	1-MP	477C	750G	1438G	3010A	4769G		
		8860G	13759A	15326G	16519C			
nr 2 No. 2	2-1	rCRS						
	2-2	rCRS						
	2-MP	960.1C						

miny do cytozyny w pozycji 477, co klasyfikowało go w obrębie podhaplogrupy H1c. Jednakże haplotyp ten nie zawierał adeniny w pozycji 13759, co wykluczało jego przynależność do podhaplogrupy H1c4. Biorąc pod uwagę fakt, iż w haplocyfie włosów 1-3 występowały również delecje adeniny i cytozyny w pozycjach odpowiednio 523 i 524 (które nie pojawiały się w mtDNA materiału porównawczego), ostatecznie wykluczono, iż włos ten pochodzi od mężczyzny podejrzanego w sprawie o zabójstwo. Tym samym analiza zmienności w obrębie pełnego genomu mitochondrialnego pozwoliła ostatecznie wykazać, iż żaden z włosów dowodowych nie pochodził od podejrzanego.

Z danych przedstawionych w tabeli I wynika, iż w przypadku nr 2 haplotypy włosów dowodowych (oznaczonych jako 2-1 oraz 2-2) są takie same. Identyfikacyjny dla obydwu włosów haplotyp mtDNA w populacji europejskiej obserwowany jest z częstością 0,0034, co oznacza, iż występuje raz na 294 osoby. Profile mtDNA próbek dowodowych różnią się zaledwie jedną pozycją nukleotydową w stosunku do haplotypu uzyskanego dla materiału porównawczego (oznaczonego 2-MP). Różnica ta zlokalizowana jest w pozycji 16136 i dotyczy zamiany tyminy na cytozynę. Analizy pełnogenomowe przeprowadzone przez Soaresa i wsp. [13] wykazały, iż pozycja ta należy do jednej z bardziej zmiennych w mtDNA. Jej obecność w globalnym drzewie sekwencji pełnych genomów mitochondrialnych zaznacza się w siedmiu różnych liniach mitochondrialnego DNA [3]. Warto również zauważyć, że w populacji światowej tymina w pozycji 16136 występuje w 150 haplotypach [11], natomiast w populacji europejskiej zanotowano ją u 12 osób [11]. Tym samym na podstawie wyłącznie różnicy w pozycji 16136 pomiędzy haplotypami próbek dowodowych i materiału porównawczego, nie można ostatecznie wykazać, iż próbki te nie pochodzą z tej samej linii żeńskiej. Aby rozstrzygnąć tę kwestię należało zatem wskazać ewentualne dodatkowe różnice w haplotypach badanych próbek. Zarówno haplotyp materiału porównawczego, jak i próbek dowodowych można zaklasyfikować do haplogrupy U5a (tabela I). W populacji Europy środkowo-wschodniej sekwencje pełnych genomów

mitochondrialnych należących do haplogrupy U5a ustalone zostały dla 79 Słowian [14]. Przeszukanie zbioru tych haplotypów pod względem obecności mutacji w pozycji 16136 umożliwiło odszukanie próbki z populacji rosyjskiej, która należała do podhaplogrupy U5a2b1. Podhaplogrupa U5a2b1 definiowana jest insercją cytozyny za pozycją 960 [14]. Ukierunkowane na diagnostykę tej mutacji sekwencjonowanie fragmentu regionu kodującego obejmującego pozycje od 910 do 1010 wykazało, iż haplotyp materiału porównawczego, tak samo jak próbka z populacji rosyjskiej (z peryferyjną mutacją w pozycji 16136) należy do podhaplogrupy U5a2b1 (tabela II). Jednocześnie haplotypy obydwu włosów dowodowych, pozbawione były dodatkowej cytozyny za pozycją 960 (tabela II), co ostatecznie pozwoliło dowieść, że włosy znalezione na ubraniu ofiary nie pochodziły od podejrzanego.

PODSUMOWANIE

Omówione przypadki ilustrują użyteczność analiz dodatkowych pozycji polimorficznych, zlokalizowanych poza standardowo badanymi regionami hiperzmiennymi mtDNA w badaniach genetyczno-sądowych. Przyjęcie odpowiedniej strategii badawczej miało w opisanych sprawach bardzo duże znaczenie, ze względu na ryzyko utraty materiału genetycznego z włosów dowodowych w przypadku podjęcia niewłaściwych decyzji co do zakresu badań. Z tego powodu powstrzymano się od rozszerzania badań sekwencji regionu kontrolnego (np. o region HVS III, pozycje 438-576) bez żadnych wstępnych założeń co do spodziewanych pozycji polimorficznych, a zamiast tego wytypowano konkretne pozycje regionu kontrolnego (477) oraz kodującego (960.1C, 3010, 13759) na podstawie analizy przynależności (pod)haplogrupowej badanych próbek. Dzięki temu wykazano, iż niestandardowe podejście do badań mitochondrialnego DNA, wsparte znajomością filogenezy tego markera skutecznie zwiększa jego informatywność w badaniach śladów biologicznych. W efekcie, w obu analizowanych przypadkach możliwe było ostateczne wykluczenie pochodzenia zabezpieczonych włosów dowodowych od głównych podejrzanych.

PIŚMIENICTWO

1. Anderson S., Bankier A. T., Borel B. G., de Bruijn M. H., Coulson A. R., Drouin J., Eperon I. C., Nierlich D. P., Roe B. A., Sanger F. i wsp.: Sequence and organization of the human mitochondrial genome. *Nature*. 1981, 290: 457-465.

2. Achilli A., Rengo C., Magri C., Battaglia V., Olivieri A., Scozzari R., Cruciani F., Zeviani M., Briem E., Carelli V. i wsp.: The molecular dissection of mtDNA haplogroup H confirms that the Franco-Cantabrian glacial refuge was a major source for the European gene pool. *Am J Hum Genet*. 2004, 75: 910-918.

3. van Oven M., Kayser M.: Updated comprehensive phylogenetic tree of global human mitochondrial DNA variation. *Hum. Mutat*. 2009, 30: E386-394.

4. Just R. S., Leney M. D., Barritt S. M., Los C. W., Smith B. C., Holland T. D., Parsons T. J.: The use of mitochondrial DNA single nucleotide polymorphisms to assist in the resolution of three challenging forensic cases. *J Forensic Sci*. 2009, 54: 887-891.

5. Köhneemann S., Pfeiffer H.: Application of mtDNA SNP analysis in forensic casework. *Forensic Sci Int Genet*. 2011, 5: 216-221.

6. Sullivan K. M., Hoggood R., Gill P.: Identification of human remains by amplification and automated sequencing of mitochondrial DNA. *Int J Legal Med*. 1992, 105: 83-86.

7. Torroni A., Rengo C., Guida V., Cruciani F., Sellitto D., Coppa A., Calderon F. L., Simionati B., Valle G., Richards M., Macaulay V., Scozzari R.: Do the four clades of the mtDNA haplogroup L2

evolve at different rates? *Am J Hum Genet*. 2001, 69: 1348-1356.

8. Brandstätter A., Salas A., Niederstätter H., Gassner C., Carracedo A., Parson W.: Dissection of mitochondrial superhaplogroup H using coding region SNPs. *Electrophoresis*. 2006, 27: 2541-2550.

9. Andrews R. M., Kubacka I., Chinnery P. F., Lightowlers R. N., Turnbull D. M., Howell N.: Reanalysis and revision of the Cambridge reference sequence for human mitochondrial DNA. *Nat. Genet*. 1999, 23: 147.

10. Mielnik-Sikorska M., Dąca P., Malyarchuk B., Derenko M., Skonieczna K., Perkova M., Dobosz T., Grzybowski T.: The history of Slavs inferred from complete mitochondrial genome sequences. *PLoS One*. 2013, 8:e54360.

11. www.empop.org

12. Carracedo A., Bär W., Lincoln P., Mayr W., Morling N., Olaisen B., Schneider P., Budowle B., Brinkmann B., Gill P., Holland M., Tully G., Wilson M.: DNA commission of the international society for forensic genetics: guidelines for mitochondrial DNA typing. *Forensic Sci Int*. 2000, 110: 79-85.

13. Soares P., Ermini L., Thomson N., Mormina M., Rito T., Röhl A., Salas A., Oppenheimer S., Macaulay V., Richards M. B.: Correcting for purifying selection: an improved human mitochondrial molecular clock. *Am. J. Hum. Genet*. 2009, 84: 740-759.

14. Malyarchuk B., Derenko M., Grzybowski T., Perkova M., Rogalla U., Vanecek T., Tsybovsky I.: The peopling of Europe from the mitochondrial haplogroup U5 perspective. *PLoS One* 2010, 5:e10285.

Adres do korespondencji:

prof. dr. hab. n. med. Tomasz Grzybowski

Katedra Medycyny Sądowej

Zakład Genetyki Molekularnej i Sądowej

Collegium Medicum UMK

ul. M. Skłodowskiej-Curie 9

85-094 Bydgoszcz

e-mail: tgrzyb@cm.umk.pl