

**SPRAWOZDANIE
MIĘDZYWYDZIAŁOWEJ
KOMISJI PRZYRODNICZO-MEDYCZNEJ PAU
WE WROCŁAWIU ZA OKRES 2011–2012**

WROCŁAW–KRAKÓW 2012

Część I

STRONA INTERNETOWA PAU i SKŁAD MIĘDZYWYDZIAŁOWEJ KOMISJI PRZYRODNICZO-MEDYCZNEJ PAU WE WROCŁAWIU

[Kontakt](#)[Linki](#)[Informacje bieżące](#)[Start](#)

Polska Akademia Umiejętności

[Start](#) → [Struktura Akademii](#) → [Wydziały i Komisje PAU](#)

11.11.2012

Menu główne

Start

Szukaj

Informacje bieżące

- Posiedzenia
- Planowane wydarzenia
- PAUza - tygodnik Polskiej Akademii Umiejętności
- Zamówienia publiczne
- Wynajem sal i pomieszczeń

Z przeszłości

Akademia dzisiaj

- Galeria zdjęć
- Stypendia PAU
- Krakowskie Konferencje Naukowe
- Nagrody PAU
- Współpraca zagraniczna

Głos PAU

- O PZP w nauce
- Uchwały PAU
- Badania podstawowe
- PAU o sobie

Struktura Akademii

- Władze PAU
- Kolejne kadencje
- Członkowie PAU
- Odeszli od nas...
- **Wydziały i Komisje PAU**

Wydawnictwa

Archiwum Nauki PAN i PAU w Krakowie

Biblioteka Naukowa PAU i PAN w Krakowie

Kontakt

Linki

WYDZIAŁY I KOMISJE PAU

KOMISJE MIĘDZYWYDZIAŁOWE PAU O CHARAKTERZE INTERDYSCYPLINARNYM

- [Komisja Antropologiczna PAU](#)
- [Komisja Zagrożeń Cywilizacyjnych PAU](#)
- [Komisja Historii Nauki PAU](#)
- [Komisja PAU do Oceny Podręczników Szkolnych](#)
- [Komisja Spraw Europejskich PAU](#)
- [Komisja Rozwoju Miasta Krakowa PAU i PAN](#)
- [Komisja Filozofii Nauk PAU](#)
- [Komisja PAU do Badań Diaspory Polskiej](#)
- [Komisja PAU Etyki w Nauce](#)
- [Komisja Przyrodniczo-Medyczna z Siedzibą we Wrocławiu](#)

Komisja Przyrodniczo-Medyczna z Siedzibą we Wrocławiu

Międzywydziałowa Komisja Przyrodniczo-Medyczna z siedzibą we Wrocławiu powołana została przez Profesora dra hab. Andrzeja Białasa, Prezesa PAU, pismem z dnia 28 maja 2009 roku. Inicjatorem powstania oddziału PAU we Wrocławiu był Rafał Dutkiewicz, Prezydent Wrocławia, który w liście skierowanym do PAU wyraził pogląd, że utworzenie we Wrocławiu jednostki PAU byłoby dla miasta zaszczytem – tym bardziej że, jak pisze, „PAU ma wśród swych członków jednego z najznamienszych wrocławian – Tadeusza Różewicza”.

Organizację międzywydziałowej komisji powierzono Profesorowi Czesławowi Radzikowskiemu, który po konsultacjach z zaproponowanymi członkami komisji w osobach profesorów: Stanisława Przestalskiego, Ireny Frydeckiej, Marii Witkowskiej, Małgorzaty Sąsiadek, przedstawił projekt spotkań naukowo-dydaktycznych których głównym celem byłoby zbliżenie wyników fascynującego postępu w badaniach przyrodniczych, głównie w biologii molekularnej, a zwłaszcza w genetyce, środowisku medycznemu, a także nauczycielom przedmiotów przyrodniczych, studentom oraz uczniom regionu dolnośląskiego. Ponadto uświadomienie

Wyszukiwarka

uczonym prowadzącym wielodyscyplinarne badania podstawowe o potencjalnym medycznym znaczeniu implikacyjnym (w precyzyjnej diagnostyce, w nowych możliwościach prognostycznych i terapeutycznych) złożoności regulacji na poziomie komórkowym, tkankowym czy całego organizmu.

Do udziału w spotkaniach jako wykładowcy zapraszani będą uczeni z regionu dolnośląskiego, reprezentujący wielodyscyplinarne badania zorientowane medycznie lub współpracujący z nimi uczeni krajowi i zagraniczni, z preferencją uczonych zagranicznych, którzy swe wykształcenie i/lub swoją działalność naukową zawdzięczają uczelniom, instytucjom naukowym regionu dolnośląskiego, a których wyniki badań zdobyły międzynarodowe uznanie.

Celem projektowanych spotkań naukowych będzie wymiana poglądów, także wyszukiwanie i budowanie „pomostów” między laboratoriami badawczymi, których wyniki badań mogłyby znaleźć implikacje praktyczne. Ponadto udział nauczycieli przedmiotów przyrodniczych, zainteresowanych studentów i uczniów przyczyniać się powinien do pogłębiania wiedzy, pobudzania i rozwoju zainteresowań uczestników spotkań, przyszłych pracowników, których pomysłowość i zaangażowanie winny przyczynić się do dynamicznego rozwoju badań biotechnologicznych i biomedycznych oraz rekomendowania ich wyników do wykorzystania praktycznego. Powstanie Komisji jest jednocześnie nową szansą nawiązania długofalowej współpracy samorządu wrocławskiego z wybitnymi uczonymi w zakresie tworzenia takiej polityki odnoszącej się do popularyzacji nauki, która by odpowiadała na wyzwania współczesnego świata.

SKŁAD MIĘDZYZAKŁADOWEJ KOMISJI PRZYRODNICZO-MEDYCZNEJ PAU WE WROCŁAWIU

Członkowie Założyciele

prof. dr hab. Janusz Boratyński
prof. dr hab. Irena Frydecka
prof. dr hab. Egbert Piasecki
prof. dr hab. Stanisław Przestalski
prof. dr hab. Czesław Radzikowski (organizator Komisji)
prof. dr hab. Małgorzata Sasiadek
prof. dr hab. Maria Witkowska

Członkowie Komisji

prof. dr hab. Adam Jezierski
prof. dr hab. Paweł Kafarski
prof. dr hab. Marek Langner
prof. dr hab. Jerzy Mozrzyński
prof. dr hab. Bożena Obmińska-Mrukowicz
prof. dr hab. Jacek Otlewski
prof. dr hab. Aleksander Sikorski
prof. dr hab. Wacław Sokalski
dr Marta Sochocka

Część II

SPOTKANIA NAUKOWO-DYDAKTYCZNE W OKRESIE 2011/2012

VI spotkanie naukowo-dydaktyczne – 7 kwietnia 2011

Wykładowca: Prof. dr Tomasz Żal (University of Texas, MD Anderson Cancer Center, TX, USA)

Tytuł wykładu: *Wizualizacja interakcji immunologicznych w mikrośrodkowisku nowotworów*

VII spotkanie naukowo-dydaktyczne – 8 czerwca 2011

Wykładowca: Prof. dr Nicolaus Blin (Institute of Molecular Genetics, Medical Faculty, joint appointment to the Faculty of Biology, University of Tübingen)

Tytuł wykładu: *Paleogenetyka i antropologia molekularna – współczesne poglądy w dziedzinach klasycznych*

VIII spotkanie naukowo-dydaktyczne – 4 października 2011

Wykładowca: Prof. dr hab. Janusz Pawęska (National Institute for Communicable Diseases, National Health Laboratory Services, Johannesburg, RPA)

Tytuł wykładu: *Ekologia filowirusów – współczesne poglądy i nowe kierunki badań*

IX spotkanie naukowo-dydaktyczne – 27 października 2011

Wykładowca: Prof. dr hab. Wojciech Krężel (Institute of Genetics and Molecular and Cellular Biology, INSERM U9645, 1, rue L. Fries, Fries, BP 10142, 67404, Illkirch, France)

Tytuł wykładu: *Rola sygnalizacji receptorów witaminy A w rozwoju i funkcjach centralnego układu nerwowego*

X spotkanie naukowo-dydaktyczne – 15 marca 2012

Wykładowca: dr n. med. Dmitry Nevozhay (The University of Texas, Anderson Cancer Center, Houston, Department of Systems Biology, USA)

Tytuł wykładu: *Biologia syntetyczna – inżynieria genetyczna XXI stulecia*

XI spotkanie naukowo-dydaktyczne – 27 kwietnia 2012

Wykładowca: Prof. dr hab. med. Krystian Jażdżewski (Pracownia Medycyny Genomowej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Comprehensive Cancer Center, Ohio State University, Columbus, USA)

Tytuł wykładu: *Medycyna w czasach genomowych*

z a p r o s z e n i e

MIĘDZYWYDZIAŁOWA KOMISJA PRZYRODNICZO-MEDYCZNA PAU
we WROCŁAWIU I MIASTO WROCŁAW

zapraszają na VI otwarte spotkanie dydaktyczno-naukowe w dniu
7 kwietnia 2011 roku

z udziałem profesora dr Tomasza Żala
University of Texas, MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA

Tytuł wykładu wprowadzającego:

**„WIZUALIZACJA INTERAKCJI IMMUNOLOGICZNYCH
W MIKROŚRODOWISKU NOWOTWORÓW”**

Spotkanie odbędzie się
o godz. 13:00, w Sali im. Stefana Śłopka w Instytucie Immunologii
i Terapii Doświadczalnej PAN im. Ludwika Hirszfelda we Wrocławiu,
ul. Rudolfa Weigla 12.

Prof. dr hab. med. Czesław Radzikowski
Międzywydziałowa Komisja
Przyrodniczo-Medyczna PAU



Dr Tomasz Żal – informacja biograficzna:

Studia i kształcenie podyplomowe	stopień	okres	dziedzina
Politechnika Wroclawska Wroclaw	M.Sc.	1988	biotechnologia, biochemia, mikrobiologia,
Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN im. Ludwika Hirszfelda, Wroclaw	Ph.D.	1992	biologia molekularna
Dept. of Immunology, National Institute For Medical research, London, U.K. (B. Stockinger, PhD)	Postdoc.	1992–1997	immunologia molekularna
Dept. of Immunology, The Scripps Research Institute, La Jolla, CA, (N.R.J. Gascoigne, PhD)	Postdoc.	1997–2001	immunologia

Stanowiska, funkcje, członkostwa

2001–2004	– Senior Research Associate, Department of Immunology, The Scripps Research Institute, La Jolla, CA
12/2004	– present Assistant Professor, Department of Immunology, Univ. of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX
1992–1998	Member, British Society for Immunology
1995–1997	Editor, Immunologiae et Therapie Experimentalis, Wroclaw, Poland
1998–	Reviewer, including Biophysical J, EMBO J, Immunity, J Medical Chemistry, J Microscopy, Cytometry A, J Immunology, PLoS
2008–	Adjunct Faculty, Graduate School of Biomedical Sciences, UT Health Center, Houston, TX
2008	NSF, project grant reviewer
2009–	NIH Peer Review Committee, Instrumentation Grants
2009–	Member, IACUC MD Anderson Cancer Center Member, American Association of Immunologists, Biophysical Society, American Society for Cell Biology

Wyróżnienia i nagrody

1997–1999	Human Frontiers Science Project Organization Long Term Postdoctoral Fellowship
2003–2004	Ruth L. Kirschstein Institutional NRSA Fellowship
2001–2004	Senior Research Associate, Department of Immunology, The Scripps Research Institute, La Jolla, CA
12/2004	– present Assistant Professor, Department of Immunology, Univ. of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX

Informacje uzupełniające

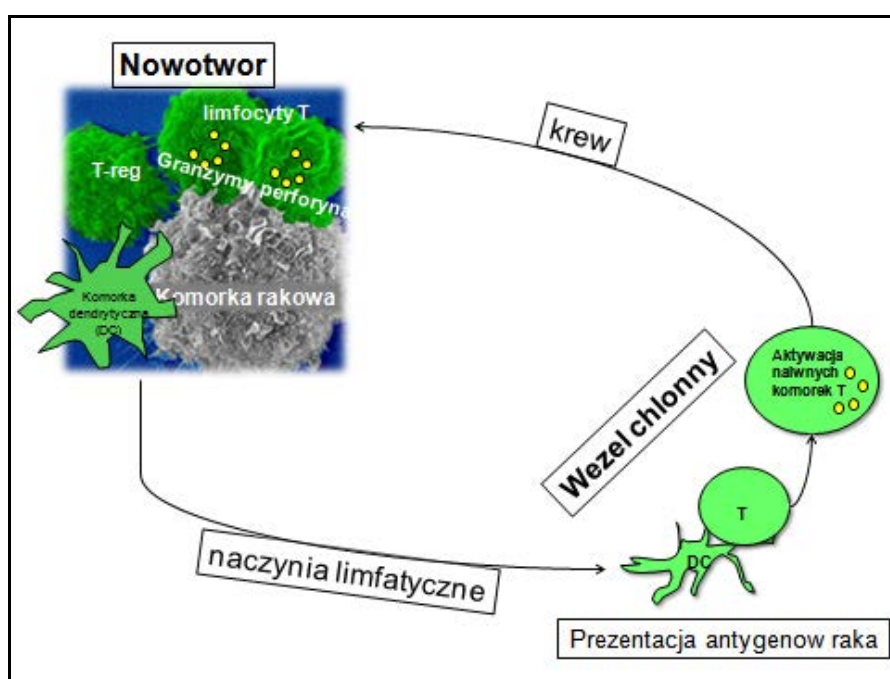
- 1992–1998 Member, British Society for Immunology
1995–1997 Editor, *Immunologiae et Therapie Experimentalis*, Wrocław, Poland
1998– Reviewer, including *Biophysical J*, *EMBO J*, *Immunity*, *J Medical Chemistry*, *J Microscopy*, *Cytometry A*, *J Immunology*, *PLoS*
2008– Adjunct Faculty, Graduate School of Biomedical Sciences, UT Health Center, Houston, TX
2008 NSF, project grant reviewer
2009– NIH Peer Review Committee, Instrumentation Grants
2009– Member, IACUC MD Anderson Cancer Center
Member, American Association of Immunologists, Biophysical Society, American Society for Cell Biology

Wybrane publikacje

1. Żal T., Żal M.A., Gascoigne N.R., Inhibition of T cell receptor-coreceptor interactions by antagonist ligands visualized by live FRET imaging of the T-hybridoma immunological synapse. *Immunity* 16:521–34, PMID: 11970876, 4/2002.
2. Żal T., Gascoigne N.R., Photobleaching-corrected FRET efficiency imaging of live cells. *Biophys. J.* 86:3923–39, PMID: 15189889, 6/2004.
3. Yachi P.P., Ampudia J., Gascoigne N.R., Żal T., Nonstimulatory peptides contribute to antigen-induced CD8-T cell receptor interaction at the immunological synapse. *Nat. Immunol.* 6:785–92, PMID: 15980863, 8/2005.
4. Żal T., Visualization of protein interactions in living cells. *Multichain Immune Recognition Receptor Signaling: from Spatiotemporal Organization to Human Disease. 1: Adv. Exp. Med. Biol.* 2008; 640:183–97 Ed(s) Sigalov. PMID: 19065792.
5. Ganguly D., Chamilos G., Lande R., Gregorio J., Meller S., Facchinetti V., Homey B., Barrat F.J., Żal T., Gilliet M., Self-RNA-antimicrobial peptide complexes activate human dendritic cells through TLR7 and TLR8. *J. Exp. Med.* 206(9): 1983–94, 2009. PMCID: 19703986.
6. Żal T., Chodaczek G., Intravital imaging of anti-tumor immune response and the tumor microenvironment. *Semin Immunopathol.* 2010 Sep;32(3):305–17. PMID: 20652252

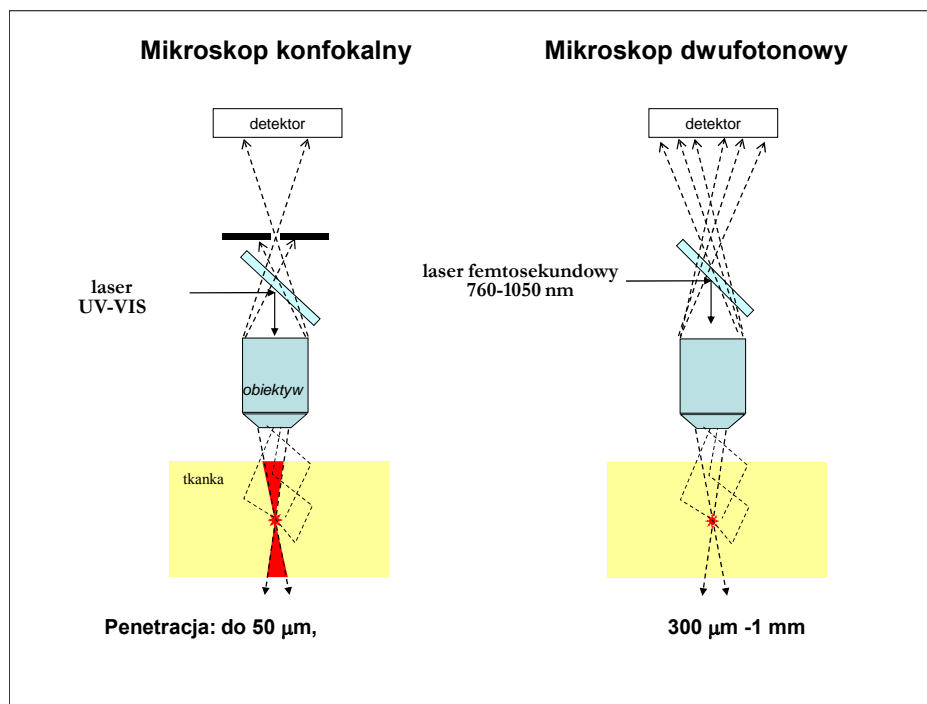
Streszczenie wykładu: WIZUALIZACJA INTERAKCJI IMMUNOLOGICZNYCH W MIKROŚRODOWISKU NOWOTWORÓW

Najczęściej cytowany artykuł prestiżowego czasopisma naukowego „Cell” definiuje sześć krytycznych właściwości nowotworów, które umożliwiają ich wzrost, np. zdolność komórek rakowych do nieograniczonych podziałów. Od czasu publikacji tego artykułu w roku 2000 dokonano olbrzymiego postępu w badaniach biologii procesów nowotworzenia, a w szczególności w dziedzinie immunologii nowotworów. Uwzględniając wyniki tych badań, niedawno została opublikowana nowa, zaktualizowana wersja tego artykułu (Hanhan, Weinberg, 4 marca 2011 r.), w której autorzy identyfikują zdolność nowotworów do uniknięcia zniszczenia poprzez układ odpornościowy jako jeden z krytycznych elementów procesu nowotworowego, a zatem jako cel terapeutyczny.



Ryc. 1. Schemat komunikacji i ruchu komórek pomiędzy mikrośrodowiskiem nowotworu i węzłem chłonnym.

Układ odpornościowy składa się z wielu rodzajów komórek, które znajdują się w stanie ciągłego ruchu poprzez organy limfatyczne, krew i tkanki ciała. Dzięki tej migracji i wzajemnym oddziaływaniom, komórki układu immunologicznego są w stanie wykryć i zniszczyć źródła infekcji. Jedno z kluczowych oddziaływań umożliwiających odróżnienie patogenów od własnych komórek zachodzi pomiędzy receptorem limfocytów T (TCR) i komórkami prezentującymi antygeny w kontekście białek MHC. Na skutek mutacji komórki rakowe mogą nabyć własności antygenowych i stać się celem ataku cytotoksycznych limfocytów T typu CD8, posiadających odpowiednie receptory TCR. Na tej podstawie opiera się wiele eksperymentalnych terapii, których celem jest pobudzenie endogennej reakcji przeciwnowotworowej u pacjenta lub wprowadzenie antygenowo-swoistych limfocytów T CD8 z zewnątrz w celu doprowadzenia do immunologicznego odrzucenia raka.

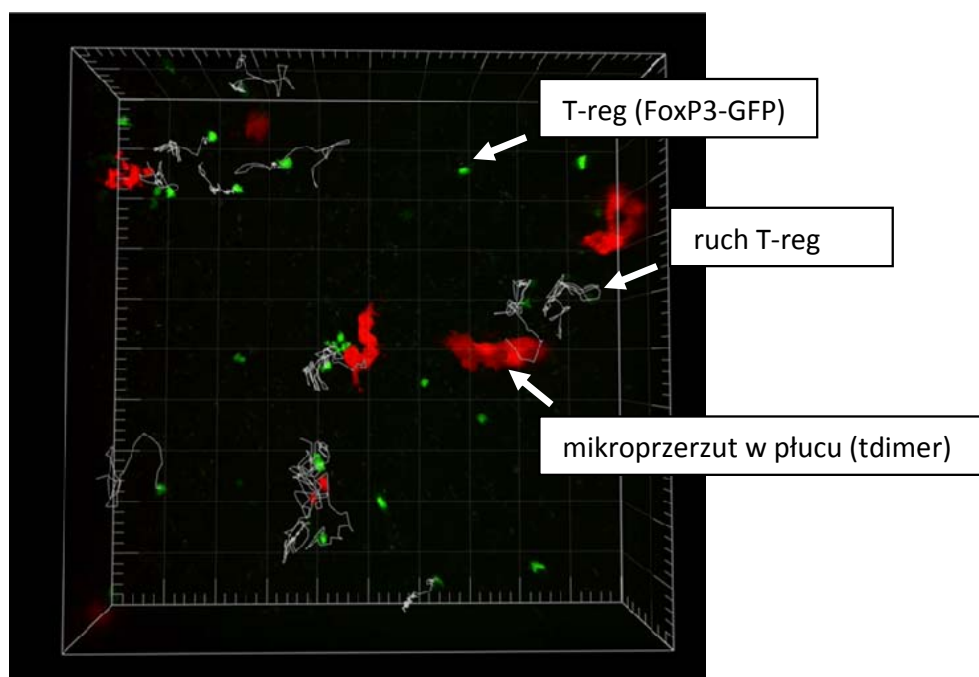


Ryc. 2. Porównanie mikroskopu konfokalnego z dwufotonowym.

Niestety, mimo że limfocyty cytotoksyczne przenikają do wielu nowotworów, zdolność tych limfocytów do zabijania komórek raka jest drastycznie hamowana przez mikrośrodowisko nowotworu. W ciągu ostatnich lat znaczący krok w kierunku zrozumienia mechanizmu immunosupresji nowotworowej został dokonany dzięki odkryciu nowej populacji limfocytów T typu CD4, które wyróżniają się ekspresją czynnika transkrypcyjnego FoxP3 i mają zdolność do hamowania odpowiedzi immunologicznej w kontakcie z innymi limfocytami. Limfocyty te, znane pod nazwą limfocytów regulatorowych (T-reg), gromadzą się w nowotworach i ich zawartość koreluje z obniżeniem aktywności limfocytów CD8 i agresywnością nowotworu. W czołowych ośrodkach medycznych trwają w tej chwili próby kliniczne nowych immunoterapii przeciwnowotworowych, polegających na usunięciu albo zahamowaniu aktywacji komórek T-reg. Mimo że wyniki są obiecujące, ciągle nie wiadomo, dlaczego komórki T-reg gromadzą się w nowotworach i w jaki sposób oddziałują tam z limfocytami cytotoksycznymi. Co więcej, nie jest jasne, jak terapie immunomodulujące wpływają na limfocyty T-reg w mikrośrodowisku nowotworu.

Do pewnego stopnia badania tych oddziaływań są możliwe z użyciem konglomeratów komórkowych in vitro, ale wyniki nie są w stanie dostarczyć informacji na temat dynamiki typowej dla żywej, ukrwionej tkanki. Jedną z niewielu technik eksperymentalnych pozwalających na obrazowanie żywych tkanek in vivo jest mikroskopia dwufotonowa. Technika ta jest odmianą mikroskopii konfokalnej z zastosowaniem lasera działającego w podczerwieni. Mimo że fotony światła podczerwonego posiadają niską energię, dwa takie fotony mogą wzbudzić fluorescencję fluoroforu, jeśli się spotkają w punkcie ogniskowania obiektywu mikroskopu. Efekt ten, w połączeniu z łatwą penetracją tkanki przez światło podczerwone, pozwala na punktowe skanowanie fluorescencji w tkance do głębokości 1 mm, czyli znacznie głębiej, niż na to pozwala konwencjonalna technika konfokalna.

Szereg grup badawczych, włącznie z naszym laboratorium w MD Anderson Cancer Center (Houston, USA), zajmuje się bezpośrednią wizualizacją oddziaływań komórkowych in vivo za pomocą mikroskopii dwufotonowej i konfokalnej. My stosujemy te techniki, aby zrozumieć,



Ryc. 3. Ruch limfocytów T-reg wokół mikroprzerzutów w płucu myszy.

w jaki sposób limfocyty T-reg oddziałują z nowotworami i innymi komórkami w różnych modelach raka płuc. Nowotwory te indukujemy u myszy z użyciem fluorescencyjnych linii nowotworowych, np. mięsaka lub czerniaka. W celu rozróżnienia populacji limfocytów *in vivo* używamy odpowiednich szczepów myszy, w których różne warianty białka fluorescencyjnego GFP są wytwarzane pod kontrolą transgenicznego promotora białek charakterystycznych dla analizowanych rodzajów komórek T. Przykładowo, limfocyty T-reg fluoryzują na zielono w myszach z wbudowanym transgenem FoxP3-GFP. Krzyżując te myszy ze szczepem, w którym czerwono fluoryzujące białko RFP jest kontrolowane przez promotor białka CD2, uzyskujemy myszy, w których wszystkie komórki T fluoryzują na czerwono, a część z nich – limfocyty T-reg, dodatkowo na zielono. Dzięki użyciu jeszcze innych transgenów, można uwidocznnić pozostałe ważne populacje komórek układu immunologicznego, takie jak komórki dendrytyczne i makrofagi, lub też można monitorować stan aktywacji komórek.

Nasze badania ujawniają niezwykle dynamiczny obraz rozwoju mikrośrodowiska nowotworu, począwszy od przerzutów pojedynczych komórek rakowych, a skończywszy na stanach terminalnych. Jedną z nieoczekiwanych obserwacji to niezwykle szybkie gromadzenie się limfocytów T-reg we wczesnych mikroprzerzutach w ciągu 2–4 dni, co ochrania wczesne nowotwory przed niszczeniem. Komórki T-reg wchodzi w szereg bezpośrednich interakcji z innymi limfocytami T, włącznie z limfocytami cytotoksycznymi CD8. Co więcej, stosując szereg eksperymentów polegających na usuwaniu poszczególnych populacji komórek, pokazujemy, że napływ i zatrzymanie limfocytów T-reg w otoczenie nowotworu zależy od komórek dendrytycznych, które cechują się wchłanianiem i przetwarzaniem antygenów w celu ich prezentacji limfocytom T. Poprzez identyfikację komórek dendrytycznych jako mediatorów gromadzenia się limfocytów T-reg w nowo powstających przerzutach, nasze wyniki mają duże znaczenie w racjonalnym opracowaniu nowych metod terapeutycznych, nakierowanych na obniżenie ilości i aktywności limfocytów T-reg w środowisku nowotworów, a przez to ułatwiających immunologiczne odrzucenie raka.

Międzywydziałowa Komisja Przyrodniczo-Medyczna PAU we Wrocławiu Sprawozdanie z VI spotkania naukowo-dydaktycznego

W dniu 7 kwietnia 2011 roku w Sali im. Stefana Ślopka w Instytucie Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN im. Ludwika Hirszfelda we Wrocławiu odbyło się VI spotkanie dydaktyczno-naukowe przygotowane przez MKPM PAU. Przed wykładem, o godzinie 12.30 w sali konferencyjnej Przewodniczący Komisji prof. Czesław Radzikowski przywitał przybyłych członków Komisji oraz przedstawiciela Dyrekcji Instytutu. Przewodniczący zaprezentował wszystkim zebranym maszynopis pierwszego sprawozdania z dotychczasowej działalności Komisji, które będzie wydane w liczbie 100 egzemplarzy przez Wydawnictwo PAU w Krakowie. Następnie odbyło się uroczyste wręczenie aktów powołania na członków MKPM PAU we Wrocławiu przez Przewodniczącego Komisji. Prof. Czesław Radzikowski przedstawił również tytuły i terminy kolejnych spotkań naukowych, planowanych w roku 2011. Przybliżył sylwetki przyszłych wykładowców i podał uzasadnienie wyboru tematów ich wykładów. Zaapelował do członków Komisji o zgłaszanie kolejnych wykładowców, którzy mogliby w przyszłym roku wystąpić na organizowanych przez Komisję spotkaniach naukowo-dydaktycznych, prezentując własne osiągnięcia naukowe.

Prof. Czesław Radzikowski przedstawił także utrzymane stanowisko Urzędu Miasta Wrocławia w sprawie możliwości zapraszania również wykładowców, których kariery naukowe rozpoczęte były poza regionem Dolnego Śląska, a reprezentują dziedziny badań zasługujące na prezentację w ramach programu działalności Komisji.

O godzinie 12.45 do spotkania dołączył także wykładowca, dr Tomasz Żal. Dr Żal ukończył studia na Politechnice Wrocławskiej, stopnie mgra inż. oraz dra n. przyr. uzyskał w Instytucie Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN we Wrocławiu, a od roku 2004 pracuje na Uniwersytecie w Texas, w MD Anderson Cancer Center w Houston, USA, w założonym tam Zakładzie Immunologii.

O godzinie 13.00 w sali wykładowej instytutu zebrali się słuchacze, licealiści z IV, XII, XIV oraz XV LO we Wrocławiu wraz z nauczycielami, pracownicy naukowci studenci i doktoranci, także spoza Instytutu (łącznie ok. 200 osób na sali). Spotkanie rozpoczął prof. Radzikowski, który przedstawił wykładowcę, dra Tomasza Żala oraz temat jego prezentacji.

O godzinie 13.10 dr Tomasz Żal rozpoczął swój wykład pt. **Wizualizacja interakcji immunologicznych w mikrośrodkowisku nowotworów**. Prezentacja spotkała się z bardzo dużym zainteresowaniem wszystkich zgromadzonych słuchaczy, w tym także licealistów, którzy podobnie jak inni słuchacze w skupieniu wysłuchali wykładu. Podczas prawie godzinnej prelekcji dr Tomasz Żal przedstawił złożone oddziaływania pomiędzy rozwijającym się nowotworem a układem odpornościowym. Zaprezentował w niezwykle ciekawy i obrazowy sposób mechanizm rozwijania się przerzutów nowotworowych w płucach oraz udział różnych komórek układu immunologicznego w tym procesie. Szczególną uwagę poświęcił roli komórek T_{reg} w rozwoju przerzutów nowotworowych, wskazując, iż komórki, wykazując ochronne działanie dla komórek nowotworowych, stanowią potencjalny cel dla prób terapii przeciwnowotworowej.

Wykład, bogato ilustrowany przezroczami i filmem, został wysłuchany z zainteresowaniem przez słuchaczy, którzy swe uznanie dla Wykładowcy wyrazili gromkimi brawami. Następnie prof. Czesław Radzikowski otworzył dyskusję. Na wszystkie pytania uczestników spotkania dr Tomasz Żal udzielił wyczerpujących odpowiedzi.

O godzinie 14.15 w sali konferencyjnej odbyło się w swobodnej atmosferze „Spotkanie po spotkaniu” członków Komisji i Wykładowcy ze słuchaczami oraz kolegami i przyjaciółmi.

Niemożność uczestniczenia w VI Spotkaniu zgłosili profesorowie: Irena Frydecka, Adam Jezierski, Stanisław Przystalski oraz Paweł Kafarski.

Sprawozdanie przygotowała:
Dr Marta Sochocka
Sekretarz MKPM PAU

Prof. dr hab. med. Czesław Radzikowski
Przewodniczący MKPM PAU

Wrocław, 08.04.2011.

z a p r o s z e n i e

MIĘDZYWYDZIAŁOWA KOMISJA PRZYRODNICZO-MEDYCZNA PAU
we WROCŁAWIU I MIASTO WROCŁAW

zapraszają na VII otwarte spotkanie dydaktyczno-naukowe w dniu

8 czerwca 2011 roku

z udziałem prof. dr Nicolausa Blina

**Institute of Molecular Genetics, Medical Faculty,
joint appointment to the Faculty of Biology, University of Tubingen**

Tytuł wykładu wprowadzającego:

**„PALEOGETYKA I ANTROPOLOGIA MOLEKULARNA – WSPÓŁCZESNE
POGLĄDY W DZIEDZINACH KLASYCZNYCH”**

Spotkanie odbędzie się

**o godz. 13:00, w Sali im. Stefana Śłopka w Instytucie Immunologii
i Terapii Doświadczalnej PAN im. Ludwika Hirszfelda we Wrocławiu,
ul. Rudolfa Weigla 12.**

Prof. dr hab. med. Czesław Radzikowski
Międzywydziałowa Komisja
Przyrodniczo-Medyczna PAU



Prof. dr hab. Nikolaus Blin – informacja biograficzna:

Profesor Nikolaus Blin jest genetykiem molekularnym, wybitnym naukowcem uznanym na arenie międzynarodowej. W 1975 r. uzyskał doktorat na Uniwersytecie w Heidelbergu w Niemczech. Kariere naukową kontynuował w Katedrze Zoologii Uniwersytetu Północnej Karoliny w USA. Od powrotu do Europy w 1979 r. pracował w wielu renomowanych laboratoriach molekularnych, takich jak Instytut Genetyki Molekularnej Maxa Plancka w Berlinie, Niemieckie Centrum Badań nad Rakiem w Heidelbergu, Wydział Biologii Uniwersytetu w Kaiserslautern, Szkoła Medyczna Uniwersytetu w Hamburgu w regionie Saary, Instytut Patologii i Immunologii Uniwersytetu w Porto oraz po dziś dzień Wydział Biologii Uniwersytetu w Tybindze. Habilitację uzyskał w 1981, a w 1989 r. tytuł Prof. Dr. Rerum Naturalium. Profesor Blin ma w swoim dorobku ponad 250 publikacji (uzyskany przez niego współczynnik Hirscha wynosi około 30) oraz jest współautorem 15 książek. Uczestniczył w pracach wielu międzynarodowych grup badawczych, między innymi z Polski, Chorwacji, Portugalii, Wielkiej Brytanii, Belgii i Francji. W 1999 roku został wybrany na redaktora edytora badań nad chromosomem 22 przez Komitet Mapowania Ludzkiego Genomu. Był również wybrany na referenta dla wielu krajowych programów naukowych (UK, Izrael, Francja, Austria, Niemcy) jak i unijnego programu INTAS oraz jest zaangażowany w Sieci Doskonałości „EuroGentest” (FP-6: 512148).

Jest członkiem komitetów redakcyjnych następujących czasopism: *Oncology Reports*, *International Journal of Molecular Medicine*, *Journal of Applied Genetics*. Był wielokrotnie recenzentem w licznych czasopismach naukowych. Spośród największych osiągnięć profesora Blina na szczególną uwagę zasługują: badania nad rearanzacją i funkcjami rDNA oraz sekwencji powtarzających się u bezkręgowców, hormonalną kontrolą genów w ptasim jajowodzie, mapowanie chromosomu 22 u człowieka. Aktualnie przedmiotem badań prof. Blina są: geny z rodziny trefoil uczestniczące w funkcji nabłonka oraz układu pokarmowego, geny i białka odpowiedzialne za funkcjonowanie ucha wewnętrznego oraz biorące udział w procesie słyszenia.

W trakcie swojej kariery akademickiej Prof. Blin nadzorował w sumie ponad 100 prac magisterskich oraz rozpraw doktorskich, a czterech jego studentów uzyskało pozycję profesora na różnych europejskich uczelniach. Wieloletnia bliska współpraca profesora N. Blina z polskimi naukowcami została wyróżniona w 2000 r., kiedy został wybrany na członka zagranicznego Polskiej Akademii Nauk, w 2006 r. otrzymał tytuł doktora honoris causa Akademii Medycznej we Wrocławiu, a w 2009 r. otrzymał na podstawie rekomendacji Fundacji na rzecz Nauki Polskiej honorowe stypendium Humboldta na współpracę z Katedrą Genetyki Akademii Medycznej we Wrocławiu.

Początek współpracy pomiędzy profesorem Blinem a Katedrą i Zakładem Genetyki Akademii Medycznej we Wrocławiu przypada na lata 1988/89. Kooperacja ta zaowocowała różnymi programami naukowymi finansowanymi między innymi przez NATO, KBN/DAAD oraz Stowarzyszenie Polsko-Niemieckie przy Uniwersytecie Wrocławskim.

Prof. dr hab. Nikolaus Blin

Streszczenie wykładu: PALEOGENETYKA I ANTROPOLOGIA MOLEKULARNA – WSPÓŁCZESNE POGLĄDY W DZIEDZINACH KLASYCZNYCH

Najnowsze postępy w dziedzinie biologii komórkowej i molekularnej przyczyniły się do zwiększenia naszej wiedzy nie tylko z zakresu funkcji fizjologicznych komórek, narządów i całych organizmów, ale także umożliwiły poznanie molekularnego podłoża różnych chorób dziedzicznych i procesów zachodzących w trakcie ewolucji i powstawania gatunków. Koncentrując się na ewolucji człowieka, genetyce populacyjnej i przystosowaniu człowieka do środowiska, można powiedzieć, iż klasyczna antropologia ogromnie skorzystała z dynamicznego postępu technicznego. Możliwe stało się zrozumienie przyczyn chorób i mechanizmów obronnych człowieka, zgłębianie natury relacji gospodarz–choroba u pojedynczych osobników, a także ich populacji oraz rozróżnianie wyraźnie odmiennych odpowiedzi na czynniki chorobowe organizmu w różnych grupach etnicznych. Wydaje się to jeszcze bardziej ekscytujące, jeśli uświadomimy sobie, że takie badania mogą być prowadzone zarówno na żyjących ludziach, jak i okazach zmarłych dawno temu. Praca w tym drugim przypadku stała się celem genetyki prehistorycznej badającej starożytne DNA (aDNA z angielskiego ancient DNA). W tej prezentacji omówionych zostanie kilka ciekawych odkryć z zakresu badań nad aDNA, ale również wskazane będą pułapki tej młodej dyscypliny wiedzy.

Pierwsze kroki w analizie aDNA skupiały się na próbkach raczej niedawnego pochodzenia: ludzkich mumiach z Egiptu oraz kwaggu właściwym (*Equus quagga quagga*), krewnym zebry, który wyginął z naturalnego biotypu afrykańskiego w ciągu kilku minionych stuleci. Wraz z upływem czasu projekty stawały się coraz bardziej ambitne, a autorzy publikacji zaczęli się prześcigać w doniesieniach na temat „najstarszego odzyskanego DNA”. Niestety doprowadziło to do wielu publikacji – wprawdzie pojawiających się w bardzo prestiżowych czasopismach, ale nieprezentujących żadnej wartości naukowej ze względu na niską kontrolę jakości i duże obciążenia artefaktami. Przez to badania aDNA prawie straciły całą wiarygodność, dlatego też wprowadzono surowsze zasady przeprowadzania eksperymentów oraz określono zestaw niezbędnych kontroli. Określając wysoką jakość badań, możliwy stał się ich postęp i uzyskanie bardzo interesujących wyników: poznanie wzoru migracji ludności, pochodzenia poszczególnych populacji endemicznych, pochodzenia lub rozpowszechnienia chorób zakaźnych w czasach prehistorycznych oraz genetyczne porównanie organizacji ludzkiego dziedziczenia w stosunku do jego najbliższych ewolucyjnych krewnych.

W tej prezentacji będą omawiane głównie dane z Tybingi (przedstawienie działań naszej grupy badawczej). Praca nad aDNA zakończyła się sukcesem również w przypadku innych naukowców reprezentujących wiele odmiennych dziedzin: od genetycznego porównania mamutów i słońi oraz opisywania wzorców migracji człowieka w obszarze Oceanu Spokojnego do badań nad genetycznymi sekwencjami starożytnych pasożytów człowieka i intrygującym pytaniem o powiązanie pomiędzy *Homo sapiens* i neandertalczykami. Po wprowadzeniu oceny jakości przy pracy nad mumiami egipskimi i prehistorycznymi znaleziskami przedstawione będą badania nad infekcyjnością średniowiecznej dżumy oraz determinacją płci w celtyckich grobach. Na koniec, przedstawiając możliwości nowoczesnych badań w antropologii molekularnej, udokumentowane zostaną najnowsze sukcesy w określaniu rodzinnego powiązania i jego konsekwencje w rodowodzie słynnego egipskiego faraona Tutanchamona. Prezentacja zwieńczona zostanie kilkoma najnowszymi faktami z naszego genomowego badania aDNA, pochodzącego od słynnego tyrolskiego „lodowego człowieka”.



Ryc. 1. Mumia egipskiego faraona Tutanchamona, którego analiza aDNA (ancient DNA) ostatnio się powiodła.



Ryc. 2. Faraon Tutanchamon na egipskiej rycinie jako siedzący myśliwy, niezwykła poza wskazuje na – potwierdzone analizą rentgenowską – problemy z anatomią nóg lub stóp.



Ryc. 3. Szkielety trzech celtyckich wojowników; w środku szkielet osoby płci żeńskiej, amazonki pochowanej tak jak mężczyźni z tarczą, mieczem i nożem.

Międzywydziałowa Komisja Przyrodniczo-Medyczna PAU we Wrocławiu

Sprawozdanie z VII spotkania naukowo-dydaktycznego

W dniu 8 czerwca 2011 roku, odbyło się kolejne, VII spotkanie dydaktyczno-naukowe zorganizowane przez MKPM PAU. Prelekcja została wygłoszona w Sali im. Stefana Ślopka w Instytucie Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN im. Ludwika Hirszfelda we Wrocławiu.

O godzinie 12.30, przed wykładem, w sali konferencyjnej Przewodniczący Komisji prof. Czesław Radzikowski w obecności prof. Małgorzaty Sasiadek i prof. Mikołaja Blina przywitał przybyłych członków Komisji oraz przedstawicieli Dyrekcji Instytutu w osobach dra Jacka Rybki oraz Dariusza Wójcika. W spotkaniu uczestniczyła także redaktor Gazety Wyborczej pani Aneta Augustyn wraz z fotografem. Następnie przewodniczący wręczył akt powołania na członka MKPM PAU we Wrocławiu nieobecnemu na poprzednim spotkaniu prof. Jerzemu Jezierskiemu. Wykładowca, prof. Nikolaus Blin uzyskał w 1975 roku doktorat na Uniwersytecie w Heidelbergu, habilitował się w 1981 roku, a obecnie pracuje w Instytucie Genetyki Molekularnej na Wydziale Biologii Uniwersytetu w Tybindze. Aktualnie przedmiotem badań prof. Mikołaja Blina są geny z rodziny trefoil, uczestniczące w funkcji nabłonka oraz układu pokarmowego, geny i białka odpowiedzialne za funkcjonowanie ucha wewnętrznego oraz biorące udział w procesie słyszenia.

O godzinie 13.00 w Sali im. Stefana Ślopka rozpoczęło się spotkanie, które otworzył przewodniczący Komisji. Po powitaniu licznie zebranych słuchaczy (około 200 osób wypełniających salę oraz obecnych w holu, gdzie przygotowano ekran i nagłośnienie) prof. Radzikowski poprosił panią prof. Małgorzatę Sasiadek z Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o przedstawienie sylwetki prelegenta oraz tematu jego wykładu. O godzinie 13.15 profesor Mikołaj Blin rozpoczął wykład pt. **Paleogenetyka i antropologia molekularna – współczesne poglądy w dziedzinach klasycznych**.

W wykładzie uczestniczyli uczniowie i nauczyciele wrocławskich szkół średnich: z liceów IV, XII, XV oraz Zespołu Szkół nr V, doktoranci, studenci i pracownicy IITD PAN oraz goście spoza instytutu. Prezentacja spotkała się z bardzo dużym zainteresowaniem wszystkich zgromadzonych słuchaczy, w tym także licealistów, którzy, podobnie jak inni słuchacze z uwagą wysłuchali ciekawie prezentowanego wykładu. Podczas 45-minutowej prelekcji prof. Mikołaj Blin przedstawił historię odkrycia kwasów nukleinowych, różnorodne metody laboratoryjnej analizy materiału genetycznego oraz liczne i ciekawe badania prowadzone przez swój zespół naukowy. Szczególną uwagę poświęcił pracom dotyczącym badań mumii egipskich z 18 dynastii, której członkiem był Tutenchamon, a także badaniom „człowieka z lodu”, odnalezionego w okolicach Tyrolu. Wykład, bardzo bogato ilustrowany przeźrocami i oryginalnymi zdjęciami, wysłuchany został z zainteresowaniem przez słuchaczy, którzy swe uznanie dla Wykładowcy wyrazili gorącymi brawami. Następnie prof. Czesław Radzikowski otworzył dyskusję. Na wszystkie pytania uczestników spotkania prof. Mikołaj Blin udzielił wyczerpujących odpowiedzi.

O godzinie 14.15 w sali konferencyjnej odbyło się w swobodnej atmosferze „Spotkanie po spotkaniu” członków Komisji i Wykładowcy ze słuchaczami oraz kolegami i przyjaciółmi.

Nieemożność uczestniczenia w VI Spotkaniu zgłosili profesorowie: Irena Frydecka, Jacek Otlewski, Stanisław Przestalski oraz Jerzy Mozrzyms.

Sprawozdanie przygotowała:
Dr Marta Sochocka
Sekretarz MKPM PAU

Prof. dr hab. med. Czesław Radzikowski
Przewodniczący MKPM PAU

Wrocław, dnia 10 czerwca 2011.

z a p r o s z e n i e

MIĘDZYWYDZIAŁOWA KOMISJA PRZYRODNICZO-MEDYCZNA PAU
we WROCŁAWIU I MIASTO WROCŁAW

zapraszają na VIII otwarte spotkanie dydaktyczno-naukowe w dniu

6 października 2011 roku

z udziałem prof. dr hab. Janusza Pawęski

**National Institute for Communicable Diseases,
National Health Laboratory Services, Johannesburg, RPA**

Tytuł wykładu wprowadzającego:

**„EKOLOGIA FILOWIRUSÓW- WSPÓŁCZESNE POGLĄDY
I NOWE KIERUNKI BADAŃ”**

Spotkanie odbędzie się

**o godz. 13:00, w Sali im. Stefana Śłopka w Instytucie Immunologii
i Terapii Doświadczalnej PAN im. Ludwika Hirszfelda we Wrocławiu,
ul. Rudolfa Weigla 12.**

Prof. dr hab. med. Czesław Radzikowski
Międzywydziałowa Komisja
Przyrodniczo-Medyczna PAU



Prof. dr hab. Janusz T. Pawęska – informacja biograficzna:

Dr weterynarii Janusz T. Pawęska ukończył studia na Wydziale Medycyny Weterynaryjnej Akademii Rolniczej we Wrocławiu (obecnie Uniwersytet Przyrodniczy) w roku 1989, gdzie w 2006 r. otrzymał stopień doktora habilitowanego, a 2009 r. uzyskał tytuł profesora nauk weterynaryjnych. W tym samym roku został mianowany na stanowisko profesora nadzwyczajnego przy Katedrze Mikrobiologii Wydziału Nauk Biologicznych i Rolniczych Uniwersytetu Pretoria w Republice Południowej Afryki (RPA).

Pracę zawodową rozpoczął w 1982 r. na stanowisku naukowo-dydaktycznym w Katedrze Mikrobiologii Weterynaryjnej Wydz. Wet. AR we Wrocławiu. W 1991 r. został zatrudniony jako pracownik naukowy w Instytucie Weterynaryjnym Onderstepoort w RPA, gdzie w latach 1998–2001 pełnił funkcję kierownika Sekcji Wirusologii, asystenta dyrektora oraz jest ekspertem Światowej Organizacji Zdrowia Zwierząt (OIE) ds. choroby niebieskiego języka i afrykańskiego pomoru koni przy Referencyjnych Laboratoriach OIE dla wspomnianych chorób w tym instytucie. W 2001r. podjął pracę na stanowisku naczelnego specjalisty naukowego w Jednostce Specjalnych Patogenów przy Narodowym Instytucie Chorób Zakaźnych w Sandrigham-Johannesburg, RPA, gdzie od 2004 r. pełni funkcję kierownika tej jednostki. Jej działalność koncentruje się na aspektach diagnostycznych, epidemiologicznych, ekologicznych, immunologicznych, molekularnych i profilaktyki zakażeń wywoływanych przez wirusy gorączek krwotocznych, arbowirusy, wirus wścieklizny i wirusy wścieklizno-podobne. Jednostka ta stanowi Centrum Kollaboracyjne Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) ds. Badań i Diagnostyki Wirusów Gorączek Krwotocznych i Arbowirusów. W latach 1994–2010 odbywał wiele staży i wizyt naukowych w głównych weterynaryjnych i medycznych ośrodkach naukowo-badawczych Stanów Zjednoczonych, Japonii i wielu krajów europejskich. Od 2006 r. jest także zatrudniony na stanowisku naukowo-dydaktycznym przy Katedrze Wirusologii i Chorób Zakaźnych Szkoły Patologii na Wydziale Nauk Zdrowia Uniwersytetu Witwatersrand w Johannesburgu.

Wydział Produkcji i Zdrowia Zwierząt Międzynarodowej Agencji Energii Atomowej (IAEA), Organizacja Narodów Zjednoczonych ds. Wyżywienia i Rolnictwa (FAO) oraz WHO delegowały go wielokrotnie na misje do różnych krajów afrykańskich, celem m.in. przeszkolenia personelu, oceny laboratoriów pod względem możliwości diagnozowania chorób zakaźnych i produkcji odczynników diagnostycznych oraz udziału w kontroli wybuchów zachorowań na wirusowe gorączki krwotoczne. Jest on uczestnikiem i organizatorem międzynarodowych wypraw badawczych do centralnej Afryki, mających na celu wykrycie naturalnych źródeł wybuchów gorączek krwotocznych wywołanych przez filowirusy oraz innych zoonotycznych wirusów silnie chorobotwórczych dla ludzi i zwierząt. Na szczególne podkreślenie zasługują jego prace badawcze w Afryce dotyczące poszukiwania potencjalnych rezerwuarów filowirusów oraz niedawne odkrycie nowego arenawirusa (nazwanego Lujo), który był powodem wybuchu ostrej gorączki krwotocznej o bardzo wysokiej śmiertelności w jednym ze szpitali w Johannesburgu w 2008 r. Wyniki tych badań zostały opublikowane w czasopismach *Nature*, *Emerging Infectious Diseases* i *PloSPathogens*.

Całokształt jego dotychczasowego dorobku naukowego obejmuje łącznie 283 pozycje, z czego ok. 100 oryginalnych prac twórczych opublikował w uznanych czasopismach naukowych na świecie. Profesor Janusz Pawęska jest głównym wykonawcą i/lub koordynatorem wielu

międzynarodowych programów badawczych (m.in sponsorowanych przez Unię Europejską, Fundację Rockefellera, Welcome Trust, google. org., IAEA, Polimyelitis Research Foundation), członkiem lokalnych (np. Komisji ds. broni biologicznej przy Ministerstwie Handlu i Przemysłu Rządu RPA), regionalnych (np. z-ca dyrektora Południowo-Afrykańskiego Centrum Monitorowania Chorób Zakaźnych) i międzynarodowych komisji, gremiów naukowych i konsultacyjno-doradczych (np. Forum Laboratoryjne Nowych i Groźnych Patogenów – EDPLN, Globalna Sieć ds. Alertu i Odpowiedzi na Wybuchy Chorób – GOARN, Globalne Forum Wirusologiczne – GVN) oraz członkiem redakcyjnym czasopism naukowych (np. *Open Vaccine Journal*, *World Journal of Virology*).

Prof. dr hab. Janusz T. Pawęska

Streszczenie wykładu: EKOLOGIA FILOWIRUSÓW: WSPÓŁCZESNE POGLĄDY I DALSZE KIERUNKI BADAŃ

Jedno z moich obecnych zainteresowań naukowo-badawczych dotyczy epidemiologii i ekologii wirusów wywołujących gorączki krwotoczne (g.k.) u ludzi i zwierząt oraz roli nietoperzy w utrzymaniu i przenoszeniu wirusów. Mój wykład poświęcony będzie omówieniu historii naturalnej filowirusów ze szczególnym uwzględnieniem badań nad ich ekologią, współczesnych poglądów dotyczących mechanizmów transmisji i utrzymania w naturze, dalszych perspektyw badawczych w tej dziedzinie, włączając zakażenia eksperymentalne ich potencjalnych „nosicieli-rezerwuarów”.

Mimo że pierwszy filowirus (wirus Marburg) został rozpoznany ponad 40 lat temu, tajemnica otaczająca naturalne cykle transmisji tej grupy wirusów pozostaje nadal wielkim wyzwaniem dla świata nauki i przedmiotem wielu interesujących hipotez. Dotychczas wykryto tylko jeden gatunek wirusa Marburg i pięć gatunków wirusa Ebola. Filowirusy utrzymywane są w bliżej nieokreślonych rezerwuarach, najprawdopodobniej rzadko spotykanych w naturze i mających niewielki kontakt z ludźmi lub z trudnością przenoszą te wirusy na inne gatunki. Nietoperze są najważniejszymi kandydatami na naturalne rezerwuary filowirusów, które mogłyby być przeniesione na ludzi bądź poprzez kontakt z pierwotnym rezerwuarem lub poprzez pośrednie zakażone zwierzęta, na które poluje człowiek.



Rys. 1. Prof. J. Pawęska (widoczny na zdjęciu w białym kombinezonie) i jego współpracownicy wykonujący testy w laboratorium czwartej klasy bezpieczeństwa (BSL4), Jednostka Specjalnych Patogenów Narodowy Instytut Chorób Zakaźnych, Johannesburg, RPA. Sprężone, filtrowane powietrze dostarczane do szczelnie zamkniętych, specjalnie skonstruowanych kombinezonów ochronnych, utrzymuje je pod ciśnieniem dodatnim. Pomieszczenia BSL4 są natomiast utrzymywane pod ciśnieniem ujemnym i następuje w nich szybka i ciągła wymiana powietrza, co dodatkowo chroni operatorów przed ewentualną groźbą inhalacji aerozoli zakaźnych.



Rys. 2. Prof. J. Pawęska (po lewej) i Prof R. Swanepoel (po prawej) pobierający wycinki wątroby od pacjenta w BSL4. Pacjent był jednym z 4 osób zmarłych podczas wybuchu zachorowań na nieznaną wirusową gorączkę krwotoczną w jednym ze szpitali w Johannesburgu w 2008 r. Badania laboratoryjne pobranego materiału doprowadziły do wykrycia nowego arenawirusa. Wirus ten został zawleczony z Lusaki do Johannesburga (stąd nazwa wirusa Lujo) drogą medycznej ewakuacji powietrznej zakażonej pacjentki i wywołał 80% przypadków śmiertelnych u zakażonego personelu szpitalnego, włączając paramedyka udzielającego pomocy w samolocie.

Wirusy g.k. należą do czterech różnych RNA rodzin wirusowych (*Arenaviridae*, *Bunyaviridae*, *Filoviridae*, *Flaviviridae*), spośród których filowirusy stanowią śmiertelne zagrożenie dla człowieka. Wirusy g.k. mają zdolność szybkiego przenoszenia się pomiędzy ludźmi i na dużych obszarach geograficznych. W przypadku większości wirusowych g.k. czynna i bierna profilaktyka, jak również chemioterapia, jest mało lub całkowicie niedostępna. Ponadto wiele z nich uważanych jest za potencjalną broń biologiczną, która stałaby się szczególnie niebezpieczna w rękach terrorystów. Z tych względów zaliczane są one do patogenów trzeciej lub czwartej klasy bezpieczeństwa. Praca z tymi wirusami wymaga specjalnych środków ostrożności, włączając m.in. użycie laboratoriów o najwyższym stopniu bezpieczeństwa i ochrony.

Wybuchy gorączki krwotocznej (g.k.) Marburg

Pierwsze odnotowane wybuchy zachorowań na g.k. miały miejsce w Niemczech (Marburg) i w byłej Jugosławii (Belgrad, obecnie Serbia) w 1967 r. wśród personelu laboratoryjnego pracującego z małpami zielonymi *Ceropithecus aethiops*, sprowadzonymi z Ugandy. Zanotowano wówczas 25 zakażeń pierwotnych z siedmioma przypadkami śmiertelnymi i 6 zakażeń wtórnych z jednym przypadkiem śmiertelnym. Infekcje pierwotne dotyczyły personelu laboratoryjnego pracującego bezpośrednio z małpami, ich krwią lub tkankami. Wtórne infekcje wystąpiły u 2 lekarzy, jednej pielęgniarki, jednej osoby pomagającej przy sekcji małp i żony lekarza weterynarii. Wszystkie wtórne przypadki miały bezpośredni kontakt z przypadkami pierwotnymi, zwykle

z krwią pacjentów. Lekarze zostali zakażeni drogą przypadkowych nakłuć skóry podczas pobierania krwi. Wkrótce wykazano, że zakażenie doświadczalne *C. aethiops* prowadzi nieuchronnie do śmierci tych zwierząt co prawdopodobnie wyklucza ten gatunek jako naturalny rezerwuuar wirusa Marburg. Źródło zakażenia *C. aethiops*, co było powodem wybuchu g.k. w 1967 r., nie zostało ustalone. Wydaje się, że był nim bardzo rzadki lub ekologicznie niezwiązany gatunek, który w naturalnym środowisku bytowania małych zielonych miał z nimi tylko wyjątkowy i przypadkowy kontakt. Warto nadmienić, że chociaż *C. aethiops* są w zasadzie wegeterianami, odnotowano spożywanie przez nie małych gryzoni, insektów i pajaków.

Od 1967 do 1998 r. zakażenia wirusem Marburg były rozpoznane tylko w czterech osobnych sytuacjach, w których przypadki wskaźnikowe przypuszczalnie zostały zakażone z naturalnego źródła. Pierwsze z tych sporadycznych zdarzeń miało miejsce w 1975 r. w Republice Południowej Afryki (RPA) u 20-letniego australijskiego studenta, który po gwałtownym wystąpieniu ostrych objawów chorobowych w Zimbabwie został przetransportowany do szpitala w Johannesburgu, gdzie zmarł 4 dni później. Mimo ścisłej izolacji i wprowadzenia rygorystycznej szpitalnej kontroli, zarówno jego towarzysząca podróżniczka jak i pielęgniarka opiekująca się nim uległy zakażeniu. Po intensywnym leczeniu wspomagającym obie kobiety powróciły do zdrowia. Retrospektywna analiza wydarzeń wykazała, że pacjent zakażony wirusem Marburg w 1975 r. i jego towarzysząca podróżniczka często spali na dworze, bądź korzystali z pomieszczeń noclegowych, w których gnieździły się nietoperze. Na uwagę zasługuje również fakt, że zmarły pacjent był boleśnie ukąszony w pachwinę podczas odpoczynku na skraju drogi, 6 dni przed wystąpieniem pierwszych objawów chorobowych. Inspekcja miejsca, gdzie doszło do ukąszenia australijskiego studenta, w rok później wykazała obecność jadowitych pajaków, których ukąszenie skutkowało takimi zmianami, jakie obserwowano u pacjenta. Intensywne próby izolacji wirusa ze złapanych lokalnie stawonogów i pajaków były ujemne. Objawy u pacjenta sugerowały zatrucie jadem skorpiona, pszczoły, pajaka, mrówki, osy lub krocionoga. Udział niekrwiożernych stawonogów w wirusowej transmisji byłby raczej czymś wyjątkowym, lecz mogłoby to wyjaśniać niezwykle rzadkość zakażeń ludzi i małych zwierząt wirusem Marburg.

Dwa inne sporadyczne przypadki g.k. Marburg wystąpiły w pobliżu góry Elgon w Kenii, w 1980 i 1987 r. i około 100 km od jeziora Kyoga w Ugandzie – było to źródło zakażonych wirusem małych zielonych importowanych do Europy w 1967 r. W dniu 8 stycznia 1980 r. u 56-letniego inżyniera francuskiego, zatrudnionego w Zach. Prowincji Kenii, wystąpiła nagła gorączka, ból głowy, biegunka i wymioty. Jego historia podróży obejmowała wizytę w jaskini Kitum. Mimo intensywnego leczenia w szpitalu w Nairobi, zmarł on 15 stycznia. U lekarza udzielającego pomocy rozwinęły się podobne objawy chorobowe 9 dni później, jednak wyzdrowiał. W połowie sierpnia 1987 r. 15-letni Duńczyk, który przebywał w Kenii przez jeden miesiąc, został przyjęty do szpitala – przy czym w historii choroby wpisano: 3-dniową gorączkę, ból głowy, wymioty i biegunkę – 9 dni przed wystąpieniem objawów chorobowych odwiedził on jaskinię Kitum. Mimo intensywnego leczenia wspomagającego zmarł w 11 dniu choroby. Chociaż w obu przypadkach jaskinia była potencjalnym źródłem zakażenia wirusem Marburg, ewentualnego źródła zakażenia nie udało się zidentyfikować. U pawianów i małych zielonych umieszczonych w klatkach i utrzymywanych w jaskini Kitum przez okres wielu miesięcy w 1980 r. nie doszło do wykrywalnego zakażenia wirusem Marburg. Nie wykazano obecności wirusa w żadnym ze złapanych w jaskini i jej bliskiej okolicy nietoperzy, stawonogów, małych gryzoni, ptaków i innych zwierząt. U żadnej z osób zamieszkujących od dawna w pobliżu jaskini nie wykryto swoistych przeciwciał. Brak zakażenia kropelkowego u małych zwierząt przetrzymywanych w jaskini Kitum może być wynikiem ograniczonej replikacji wirusa w obrębie szczególnych tkanek, brakiem wysiewania się wirusa z wydalnikami nietoperzy lub małą liczbą gatunków nietoperzy, lub innych

potencjalnych rezerwuarów zaangażowanych w utrzymanie wirusa. Negatywne wyniki izolacji mogą także odzwierciedlać lokalizację wirusa w tkankach, które nie zostały pobrane do badań.

Przełomowe znaczenie w wykryciu potencjalnych rezerwuarów filowirusów miały badania w kopalni złota Gorumbwa, usytuowanej we wiosce Durba w półn.-wsch. części Konga (DRC – Republika Demokratyczna Konga). Zostały przeprowadzone w 1999 r. i wskazały na rolę nietoperzy jako potencjalnego źródła zakażeń wirusem Marburg. Spośród wielu różnych gatunków nietoperzy, gryzoni, owadów i gadów, które złapano w tej kopalni, w tkankach dwóch gatunków nietoperzy owadożernych: *Miniopterus inflatus* i *Rhinolophus eloquens* oraz w tkankach nietoperza roślinożernego *Rousettus aegyptiacus* stwierdzono obecność RNA genu białka 35 (VP35) wirusa Marburg. Swoiste przeciwciała wykazano u *Rh. eloquens* i *R. aegyptiacus*. U *R. aegyptiacus* odsetek zakażeń był najwyższy. Gatunek ten reprezentował także największą liczbę nietoperzy w kopalni. Omawiając znaczenie wyników tych badań, należy podkreślić, że analizowane próbki pobrano w okresie trwania czynnego wybuchu choroby g.k. Marburg wśród górników z kopalni złota i ich rodzin w okresie od października 1998 do września 2000 r. Zakażeniu uległy 154 osoby, z których 83% zmarło. Większość zakażonych górników pracowała w podziemiach kopalni Gorumbwa, gdzie odnotowano pierwsze przypadki choroby z postępującym rozprzestrzenieniem zakażenia wśród członków rodzin górników i w mniejszym stopniu u pracowników służby zdrowia. Analiza filogetetyczna genu VP35 wirusa wykazała obecność identycznych sekwencji nukleotydowych u nietoperzy i ludzi. Otrzymane wyniki wskazują kopalnię Gorumbwa jako źródło zakażenia ludzi wirusem Marburg, czego kolejnym pośrednim dowodem jest wygaśnięcie choroby wkrótce po zalaniu kopalni.



Ryc. 3. Nietoperze roślinożerne z gatunku *Rousettus aegyptiacus* zamieszkujące kopalnię złota Gorumbwa w półn.-wsch. części DRC. Nietoperze te były najprawdopodobniej źródłem zakażenia wirusem gorączki krwotocznej Marburg podczas wybuchu tej choroby w latach 1998–2000 wśród górników nielegalnie wydobywających złoto. Widoczne na zdjęciu „gwiazdy” to oczywiście tysiące nietoperzy.



Ryc. 4. Sekcje nietoperzy złapanych w kopalni złota Gorumbwa w półn.-wsch. części DRC. Badacze pobierający krew i różne tkanki nietoperzy są wyposażeni w specjalne ubiory bezpieczeństwa, mają też urządzenia do filtracji powietrza.

W dniu 21 marca 2005 r. został potwierdzony wybuch g.k. Marburg w północnej Angoli, na oddziale pediatrycznym szpitala rejonowego w prowincji Uige. Historia objawów chorobowych, wskazuje, że pierwsze przypadki zachorowań wystąpiły już w październiku 2004 r. Z 380 przypadków zachorowań, 334 były śmiertelne (88%). Źródło pochodzenia wirusa i ustalenie pierwszych przypadków zachorowań nie zostały zidentyfikowane. Obserwacje własne wskazują na aktywność nietoperzy owocożernych w okolicy szpitala. Ponadto odnotowano w szpitalu bardzo niską higienę, sprzęt do pobierania krwi, który był zabrudzony krwią, można było znaleźć porzucony w trawie jeszcze 6 tyg. po wybuchu choroby. Ten sam wariant genetyczny wirusa był odpowiedzialny za wszystkie przypadki chorobowe i najprawdopodobniej pochodził z jednego źródła. Wielu pacjentów przed przybyciem do szpitala było leczonych przez tradycyjnych ozdrowicieli, włączając stosowanie doodbytniczych preparatów, sporządzonych z lokalnych materiałów roślinnych i zwierzęcych i iniekcje leków z użyciem tej samej igły. Brak wiary lokalnych mieszkańców w skuteczność służb lekarskich oraz bardzo niski poziom higieniczny i techniczny szpitala utrudniały szybką izolację osób chorych/zakażonych, jak również monitorowanie większej liczby kontaktów. Tradycyjne zwyczaje pochówku zmarłych (tulenie, przygotowanie osoby zmarłej do pogrzebu) przyczyniały się do rozprzestrzenienia wirusa wśród rodzin osób zmarłych. U większości zakażonych pacjentów wystąpiły ostre objawy krwotoczne: silne krwotoki z nosa, uszu, pochwy, krwawa biegunka i wymioty. Niestabilność polityczna w Kongo uniemożliwiła podjęcie jakichkolwiek badań ekologicznych mających na celu ustalenie źródła pochodzenia zakażenia wirusowego.

W lipcu i we wrześniu 2007 r. górnicy wydobywający złoto i ołów w jaskini Kitum w zachodniej Ugandzie ulegli zakażeniu wirusem Marburg. Warto nadmienić, że w latach trzydziestych jaskinia ta była głównym źródłem wydobywania ołowiu w Ugandzie. W roku 1979 kopalnia została zamknięta, ponownie otwarto ją w styczniu 2007 r. W jaskini gnieździło się ponad 100 000 owocożernych nietoperzy z gatunku *R. aegyptiacus*. Wirusa Marburg wyizolowano z krwi dwóch górników, jak również po raz pierwszy z tkanek zdrowych nietoperzy złapanych w tej jaskini w sierpniu 2007 i w

kwietniu 2008. Wprawdzie izolaty wyosobnione od górników i nietoperzy były genetycznie blisko pokrewne, jednak reprezentowały one odległe linie genetyczne wirusa Marburg.

10 lipca 2007 r. zakażenie wirusem Marburg potwierdzono u Holenderki, pacjentki, która zmarła dzień później w pomieszczeniu izolacyjnym przy Centrum Medycznym Uniwersytetu Leiden. Pacjentka podróżowała w okresie od 5 do 28 czerwca po Ugandzie, przy czym 19 czerwca odwiedziła jaskinię Python, położoną w lesie Maramagambo w zachodniej części tego kraju. Jaskinia ta znana jest z licznej kolonii nietoperzy *R. aegyptiacus*. Wprawdzie w Holandii nie doszło do zakażeń wtórnych, zidentyfikowano 66 kontakty o wysokim i 64 kontakty o niskim ryzyku zakażenia, które poddano obserwacji przez 21 dni.

Wybuchy gorączki krwotocznej Ebola

Wirus Ebola został poraz pierwszy zidentyfikowany w zach. zwrotnikowej prowincji Sudanu (Ebola Sudan) i w pobliskim rejonie Zairu (obecnie DRC – Ebola Zair) w 1976 r. po tym, jak z dużą siłą wybuchła choroba w Yambuku (półn. Kongo) i Nzara (poł. Sudan). W okresie od czerwca do listopada 1976 r. 284 osoby uległy zakażeniu wirusem Ebola w Sudanie, 151 z nich zmarło. W DRC miało miejsce 318 przypadków zachorowań, w tym 280 śmiertelnych. W chwili przyjazdu na miejsca wybuchu choroby międzynarodowych grup badawczych i medycznych choroba właściwie wygasła, co uniemożliwiło podjęcie stosownych badań epidemiologicznych i ekologicznych. Rekonstrukcja wydarzeń i wywiady z osobami, które przeżyły chorobę, wykazała, że głównym sposobem rozprzestrzenienia wirusa było używanie niesterylnych igieł i strzykawek oraz brak odpowiednich przepisów dotyczących kontroli zakażeń w warunkach szpitalnych. Skutkiem tego był wysoki odsetek zakażeń i zgonów wśród pracowników służby zdrowia. Sytuacja ta doprowadziła do zamknięcia szpitala, co wyeliminowało główne źródło rozprzestrzeniania zakażenia. Izolowany przypadek g.k. Ebola wystąpił w Kongo w 1977 r. Kolejny wybuch choroby notowano w Sudanie w 1979 r. – 33 przypadki, w tym 22 śmiertelne. Po pierwszym wystąpieniu g.k. Ebola w Afryce w latach 1976–1979 nie notowano zakażeń tym wirusem aż do 1994 r.

Trzeci podtyp wirusa Ebola, Ebola-Reston, został wyizolowany w 1989 r. z małp *Macacca fascicularis* w okresie ich kwarantanny w laboratorium Reston, Virginia, a importowanych do USA z Filipin w 1989 r. Kolejne wybuchy choroby wystąpiły u małp importowanych w 1990 r. w USA (Reston, Virginia and Alice, Texas) i w 1992 r. we Włoszech (Sienna), i ponownie w 1996 r. w USA (Alice, Texas). Wykazano, że źródłem wszystkich wybuchów zachorowań było to samo przedsiębiorstwo eksportowe, zlokalizowane w pobliżu Manili na Filipinach. Podczas tych wybuchów choroby 4 osoby zostały bezobjawowo zakażone. Źródła zakażenia kolonii małp nie udało się ustalić. Próby podjęcia badań w terenie, gdzie złapano małpy, były niemożliwe, z uwagi na niestabilną sytuację polityczną w tym kraju. Czwarty podtyp wirusa Ebola został wyosobniony na Wybrzeżu Kości Słoniowej (podtyp Ebola Wybrzeża Kości Słoniowej) z jednego przypadku g.k. u ludzi i u kilku szympanów w listopadzie 1994 r.

Kolejny duży wybuch choroby wywołany Ebola-Zair odnotowano w Kikwit w Kongo w 1995 r. – 315 przypadków zachorowań, w tym 250 śmiertelnych. W Gabonie występowanie g.k. Ebola zostało udokumentowane po raz pierwszy w 1994 r. następnie w latach 1995–1996. W 2000 r. pojawienie się g.k. Ebola odnotowano w Gulu w północnej Ugandzie. W okresie od września 2000 r. do stycznia 2001 r. podtypem Sudan uległo zakażeniu 425 osób, z których 224 zmarły. Dotychczas jest to największy z wybuchów choroby g.k. Ebola. Od października do grudnia 2003 r. kilka wybuchów g.k. wywołanej wirusem Ebola-Zair wystąpiło w Gabonie i w Kongo. W 2004 r. miał miejsce kolejny wybuch g.k. Ebola w Sudanie.

Niezwykle doniosłym osiągnięciem w tej fascynującej, lecz niezwykle trudnej do realizacji sferze badań była nasza pierwsza na świecie publikacja w czasopiśmie *Nature*, donosząca o wykryciu przeciwciał przeciw wirusowi Ebola-Zair oraz kwasu nukleinowego (RNA) tego wirusa w wątrobie i śledzionie 3 gatunków nietoperzy roślinożernych (*Hypsignathus monstrosus*, *Epos mos franqueti*, *Myonycteris torquata*), złapanych w latach 2002–2003 w Gabonie i w Republice Konga.

Związane z tym tematem są także nasze badania nad występowaniem przeciwciał przeciw wirusowi Ebola-Zair u Pigmejów zamieszkujących półn.-wsch. część DRC. Wykazano u nich wysoki odsetek dodatnich wyników serologicznych bez objawów klinicznych choroby. Uczestnicy tych badań, stanowiący półkoczowniczą populację lasu tropikalnego w rejonie Watsa, związani byli z działalnością klasyfikowaną jako czynniki ryzyka zakażenia filowirusami, m.in. polowanie, obróbka dziczyzny, wchodzenie do jaskiń oraz kontakt z gryzoniami, nietoperzami i małpami. Uzyskane wyniki sugerują możliwość krążenia w naturze mniej zjadliwych szczepów wirusa Ebola lub istnienie u ludzi genetycznego podłoża podatności na zakażenie tym wirusem.

W okresie od maja do listopada 2007 r. z 260 przypadków zakażenia wirusem Ebola w Luebo w Zachodniej Prowincji Kasai w Kongo, 186 pacjentów zmarło. Pierwszy podejrzany osobnik zakupił świeżo zabitego nietoperza (najprawdopodobniej *Hypsignathus monstrosus*) do konsumpcji, co stało się źródłem śmiertelnego zakażenia dla członków jego rodziny. Nasza ekspedycja naukowa do Lubo w maju 2011 r. potwierdziła obecność gatunków nietoperzy, które zajmują wysokie miejsce na liście potencjalnych rezerwuarów filowirusów. Piąty podtyp wirusa Ebola, Bundibugyo, wyizolowano z przypadków g.k. u ludzi, które notowano w listopadzie 2007 r. w prowincji o tej samej nazwie w zachodniej Ugandzie.



Ryc. 5. Przygotowanie laboratorium polowego do sekcji zwierząt w pobliżu wioski Ekata w półn.-wsch. części Gabonu, gdzie notowano śmiertelne przypadki zachorowań na goraczkę krotoczną Ebola u ludzi i zwierząt w 2002 r.



Ryc. 6. Sekcja nietoperza złapanego w Gabonie w 2002 r. U trzech gatunków nietoperzy roślinożernych stwierdzono obecność materiału genetycznego oraz przeciwciała przeciw wirusowi Ebola.

Naturalne rezerwuary filowirusów i ich transmisja

Jedna z hipotez zakłada, że filowirusy są wirusami stawonogów lub roślin. U pośrednich gospodarzy wirus pochodziłby od niekrwiożernych owadów drogą ich spożycia bądź w wyniku ukąszenia. Paradoksalny wydaje się pogląd, że wirus Ebola, który wywołuje chorobę o wysokiej śmiertelności, może być szeroko rozpowszechniony w Afryce. Twierdzi się, że jest on reprezentowany przez krzyżowo-reaktywne, enzootypne, niechorobotwórcze odmiany o różnych cyklach życiowych lub przekształca się w chorobotwórcze warianty drogą mutacji. Przypuszcza się, że filowirusy mogą trwale lub chronicznie zakażać naturalne rezerwuary. Małpy człekokształtne mogą być źródłem zakażenia dla człowieka. Najprawdopodobniej nie są one jednak naturalnymi rezerwuarami filowirusów, biorąc pod uwagę silną chorobotwórczość tych wirusów dla afrykańskich małp: makaków, szympansov i goryli. U małp nie wykazano dowodów wskazujących na zakażenie chroniczne, czy też latentne. Wirus Marburg był jednak izolowany z immunologicznie uprzywilejowanych miejsc i wydzielin od 1–3 m-cy po zakażeniu. Wprawdzie podczas wybuchu g.k. Ebola w Kikwit nie wykazano przypadków późnej transmisji wirusa na osoby mające kontakt z ozdrowieńcami, stwierdzano obecność RNA wirusa Ebola w nasieniu i wydzielinie pochwy, utrzymującą się do czterech m-cy po zakażeniu. Badania immunohistochemiczne wykazały także obecność wirusa w jądrze jednego ze zmarłych pacjentów. W warunkach domowych ważną rolę w przenoszeniu wirusa ma bliski kontakt i ekspozycja na płyny ustrojowe, szczególnie dotyczy to osób opiekujących się zmarłymi, u których wykazano największy odsetek wtórnych transmisji. Dotykanie zwłok podczas pochówku stanowi wysokie ryzyko zakażenia w związku z wysoką koncentracją wirusa Ebola w skórze.

Badania eksperymentalne wykazały możliwość szerzenia się zakażeń filowirusami drogą powietrzną. Podczas epizootii Ebola-Reston w warunkach kwarantanny małp obserwowano przenoszenie się wirusa w obrębie tych samych i oddzielnych pomieszczeń, gdzie przetrzymywano zwierzęta. Stwierdzono wysokie koncentracje wirusa w wydzielinie nosa i gardła oraz jego obecność w pęcherzykach płucnych. Wirusy Ebola w warunkach klinicznych nie są efektywnie przenoszone przez aerozole zakaźne, wytwarzane przez pacjentów. Liczba pacjentów, którzy nie mieli bezpośredniego i bliskiego kontaktu ze znanymi przypadkami chorobowymi, jest marginalna. Wyniki badań przeprowadzonych u małp wskazują na możliwość infekcji drogą zakażenia worka spojówkowego i jamy ustnej. Notowano wzrost ryzyka zakażenia podczas kontaktu z pacjentami w późnej fazie choroby, co wskazuje na istnienie podwyższonego poziomu koncentracji wirusa w wydalinach w miarę rozwoju choroby. Ekspozycja śluzówek, kontaminacja gardła podczas połykania, drobne uszkodzenia skóry, czy infekcja drogą połykania materiału zakaźnego mogą sprzyjać transmisji wirusa.

Z wyjątkiem szczegółowych badań przeprowadzonych w RPA po wystąpieniu przypadków g.k. Marburg w 1975 r., wysiłki zmierzające do określenia **ekologii** i naturalnej historii filowirusów były do 1995 r. bardzo ograniczone, a podejmowane miały zwykle miejsce na wiele miesięcy po wybuchu choroby. W czasie wybuchu g.k. Ebola-Zair w Kongo w 1976 r. złapano ponad 800 pluskiew i 147 ssaków, głównie małych gryzoni – wszystkie były ujemne w testach na obecność wirusa Ebola. W czasie wybuchu Ebola-Sudan w 1976 r. podejrzewano, że magazyn w Nzara, w którym przechowywano wełnę i gdzie spoczywały kolonie nietoperzy, jest potencjalnym źródłem wirusa. Żadna ze zbadanych na obecność wirusa Ebola tylko 100 prób od 501 kręgowców złapanych w tym miejscu nie była dodatnia. Również wszystkie badane próbki (surowica, skóra, wątroba, nerki, gruczoły ślinowe, jądra, śledziona) od 1224 zwierząt reprezentujących 117 gatunków, włączając 267 naczelnych, 463 nietoperze i ponad 500 gryzoni, upolowanych w okresie od czerwca do lipca 1979 r. w Kongo i w marcu 1980 r. w Kamerunie, były wirusologicznie i serologicznie ujemne. Podczas pierwszych znanych wybuchów g.k. Ebola w DRC i Sudanie w 1976 r. większość przypadków choroby była wynikiem transmisji wirusa między ludźmi. Badania ekologiczne były podjęte dopiero po wielu miesiącach od czasu odnotowania pierwszych zachorowań. Nie ma pewności, czy zgromadzony materiał stanowi wiarygodną reprezentację tych wydarzeń, które istniały w czasie i miejscu pierwotnej ekspozycji na wirusa Ebola.

Zarejestrowanym dowodem wybuchu g.k. Ebola w DRC w 1995 r. był przypadek 42-letniego mężczyzny, zajmującego się produkcją węgla drzewnego i mieszkającego w Kikwit. Podróżował on często na rowerze z Kikwit przez sawannę do miejsca w lesie, gdzie był eksponowany na rośliny i zwierzęta żyjące w koronach drzew, na ziemi, a także w norach i jamach itp. Miał on małe gospodarstwo w pobliżu lasu, blisko strumienia. Biorąc pod uwagę ogromną różnorodność gatunków zwierząt w tropiku, za pomocą siatek rozwieszonych w kilku różnych biotypach w rejonie Kikwit, w obrębie miasta oraz wzdłuż trasy jego podróży z domu do lasu i gospodarstwa (ok. 15 km w jedną stronę), kolekcjonowano owady i zwierzęta. Od czerwca do sierpnia 1995 r. a więc w sezonie suszy, a trzeba pamiętać, że wybuch choroby rozpoczął się w styczniu, w okresie deszczowym – złapano 34 985 stawonogów (komary, pluskwy, kleszcze, mszyce, muchy). Z tego zbioru zbadano wirusologicznie 27 843 próbki. Wirusa Ebola nie wykazano w żadnej z badanych próbek. W tych samych miejscach złapano 3066 kręgowców, włączając 2663 ssaki, 265 ptaków, 129 gadów i płazów. Wszystkie gatunki okazały się w badaniach wirusologicznych i serologicznych ujemne.

Rezerwuarem filowirusów może okazać się bardzo rzadki gatunek, sporadycznie kontaktujący się z wtórnymi gospodarzami, a jeżeli nawet dochodzi do kontaktu, to wirus nie jest z łatwością przenoszony. Różnorodność biologiczna, w obszarach gdzie zachodzi transmisja

filowirusów, jest ogromna, a zaangażowane gatunki najprawdopodobniej reprezentują tylko nieznaczną frakcję biotypu i są trudne do schwytania. Kręgowce zaangażowane w transmisję mogą nie wytwarzać wykrywalnej lub długo utrzymującej się odpowiedzi immunologicznej. Dodatkowo wyniki badań serologicznych niekoniecznie wskazują na to, czy zakażone gatunki są pierwotnymi, pośrednimi czy przypadkowymi gospodarzami w cyklu transmisyjnym wirusa. Filowirusy mogą reprezentować różnorodny zbiór wariantów o różnych cyklach transmisji. Zjadliwe szczepy mogą nie utrzymywać się na stałe w lokalnych rezerwuarach, lecz wywoływać tylko przemieszczające się epizootycje, które powracają po długim okresie do jednej z lokacji. Jest również możliwe, że chorobotwórcze szczepy filowirusów nie mają ustalonego cyklu transmisji, a pojawiają się od czasu do czasu w drodze mutacji enzootycznych odmian.

Chociaż wydaje się to mało prawdopodobne, nie można całkowicie wykluczyć możliwości pierwotnej transmisji filowirusów przez stawonogi. Wykazano, że komary z rodzaju *Culex* i *Aedes* nie namnażają wirusa Ebola-Reston, ale komary z rodzaju *Aedes* utrzymują wirusa Marburg przez 3 tyg., co wskazuje na to, że niektóre stawonogi eksponowane na tego wirusa mogą być przejściowymi lub stałymi przenosicielami zakażenia. Wiele potencjalnych nosicieli z grupy owadów krwiożernych (np. muchy, komary, kleszcze, pchły, roztocza pasożytujące na nietoperzach) nie było badanych drogą eksperymentalnego zakażenia. Jest również możliwe, że transmisja do naczelnych lub innych pośrednich gospodarzy zachodzi za pośrednictwem spożycia owadów niekrwiożernych. Wrażliwość insektów używanych przez ludzi lub zwierzęta jako źródła pokarmu (np. termity, mole, larwy owadów) na zakażenie filowirusami również nie była dotychczas badana.

Ekologia wirusa Marburg

Kontakt pomiędzy wrażliwymi małpami i ludźmi a naturalnym rezerwuarem wirusa Marburg stanowi niezwykle rzadkie wydarzenie. Wskazuje na to bardzo niska liczba notowanych wybuchów choroby i niski odsetek wykrywalnych swoistych przeciwciał. Chociaż rozmieszczenie filowirusów jest podobne, to jednak wirus Marburg występuje w suchszych obszarach sawanny południowej Afryki. Zakażenia wirusem Marburg ludzi było często związane z przebywaniem w jaskiniach lub kopalniach (1980, 1982, 1998–2000, 2007). Znane są jednak także przypadki tej choroby bez historii przybywania ludzi w tych szczególnych środowiskach. Sugeruje to, że występowanie ewentualnego źródła zakażenia w środowisku jaskiń czy kopalń nie jest stałe, lecz przemijające. Nietoperze spędzają ponad połowę swojego życia w spoczynku, ukrywając się szczególnie w jaskiniach i szczelinach skalnych. Kontakt z zakażonym nietoperzem, jego zwłokami, wydzielinami i wydaliniami lub pasożytami zewnętrznymi może zachodzić w czasie odwiedzin tych miejsc. W nocy nietoperze przemieszczają się z łatwością do kilku km od miejsca spoczynku. U nietoperzy występuje ogromna różnorodność sposobów odżywiania się. Większość gatunków jest owadożerna, ale istnieją także gatunki drapieżne, rybożerne, owocożerne, a trzy południowoafrykańskie gatunki wampirów przystosowały się do odżywiania krwią ptaków i ssaków. Nietoperze owadożerne głównie odżywiają się komarami, ochotkami, motylami, chruścikami i innymi owadami latającymi nocą, preferując owady odbywające rójkę nad wodą. Ofiary chwytają w locie lub zbierają z powierzchni roślin, oprócz owadów latających nocą chwytają także pająki oraz owady nielatające, np. chrząszcze z rodziny biegaczowatych. Polują także w pobliżu koron drzew lub krzewów. Wiele gatunków, jak np. *Rousettus*, występuje w dużych skupieniach, inne pojedynczo lub w małych grupach.

Koncepcja najprostszego mechanizmu przenoszenia filowirusów do ludzi zakłada, że są one utrzymywane w naturze przez nietoperze, u których mogłyby się rozprzestrzeniać w wyniku

ugryzienia, bezpośredniego kontaktu, transmisji seksualnej lub przez swoiste dla nich pasożyty zewnętrzne. Filowirus miałby wówczas być przenoszony na ludzi lub małpy albo poprzez kontakt z nietoperzami lub poprzez kontakt z pośrednim zwierzęciem zakażonym przez nietoperze. Przykładem może być tutaj zakażenie zielonych małp w Ugandzie, które po sprowadzeniu do Europy stały się źródłem zakażenia ludzi. Bardziej złożony cykl transmisji zakłada, że filowirusy są wirusami owadów (lub roślin), z których przenoszą się na kręgowce, włączając nietoperze i inne owadożerne gatunki, albo w trakcie pobierania pokarmu lub poprzez ukłucie czy ugryzienie. Ta bardziej kompleksowa hipoteza cyklu transmisji jest postulowana na podstawie epidemiologicznych wydarzeń dotyczących przypadku g.k. Marburg w 1975 r. w RPA. Niektóre z gatunków nietoperzy, których dystrybucja odpowiada rozprzestrzenianiu się choroby Marburg, odżywiają się poruszającymi się po ziemi stawonogami, jak żuki, karaluchy, koniki polne, skorpiony i pająki.

Możliwe, że zarówno nietoperze czy inne owadożerne kręgowce nie są pierwotnymi rezerwuarami, ale ulegają infekcji przez odżywianie się zakażonymi owadami. Taki scenariusz wyjaśniałby zakażenie drogą ukłucia lub ugryzienia w przypadku choroby Marburg, opisaney w 1975 r. Czy jest możliwe, że filowirusy są pierwotnie wirusami owadów transmitowanymi do owadożernych kręgowców, odżywiających się nimi? Jeśli pokarm stanowiłby jakiś niezwykajny komponent ich diety, mogłoby to wyjaśniać rzadkość notowanych cykli transmisyjnych. Wtórne cykle transmisyjne mogłyby zachodzić pomiędzy kręgowcami (np. nietoperzami), lecz byłoby to również wyjątkowe zdarzenie, szczególnie w przypadku gatunków nietoperzy żyjących samotnie. Narażenie człowieka na zakażenie mogłoby zachodzić podczas kontaktu z zakażonym owadem lub pośrednim predatorem. W rozważaniach na temat ekologii wirusa Marburg należy również uwzględnić gryzonie. Laboratoryjne gryzonie, jak świnki morskie i chomiki, są wrażliwe na zakażenie tym wirusem.

Ekologia wirusa Ebola

Ekologia wirusa Ebola jest bardziej złożona niż wirusa Marburg, głównie z uwagi na występowanie pięciu podtypów tego wirusa i na różnice w ich geograficznej dystrybucji. Chociaż cykle transmisji podtypów wirusa Ebola mogą być ogólnie podobne, ich specyficzne gatunki rezerwuwarowe najprawdopodobniej różnią się w zależności od obszaru występowania. Przypadki zachorowań ludzi są związane tylko z zakażeniem podtypem Zair, Sudan, Wybrzeże Kości Słoniowej, Bundibugo w zachodniej i centralnej Afryce. Ekologia wirusa Ebola jest ściśle związana z ekosystemem lasu deszczowego, chociaż przypadki chorobowe u ludzi miały miejsce także na terenach lasów i sawanny w Sudanie i Ugandzie. Występowanie odmiennego serotypu wirusa Ebola na Filipinach ma ważne implikacje dla ekologii filowirusów. Sugeruje bowiem, że w pewnym czasie ich ewolucji mogły być one przenoszone przez migrujące ptaki. Mechanizm transmisji wirusa Ebola-Reston nie został dotychczas poznany. Z kilku miejsc, w których małpy były utrzymywane i rozmnażane przed wysyłką do USA lub Europy, w okresie 7 lat tylko jedno z nich dotknięte było zakażeniem tym wirusem. Być może wirus Ebola-Reston został sztucznie wprowadzony na Filipiny z Afryki, np. drogą nielegalnego transportu małp lub ich mięsa. Wyniki zakażeń doświadczalnych przeprowadzonych na małpach wykazały, że afrykańskie podtypy wirusa Ebola są bardziej zjadliwe niż podtyp azjatycki oraz że wirus Ebola-Zair jest bardziej chorobotwórczy niż wirus Ebola-Sudan. Obserwowane różnice w chorobotwórczości podtypów wirusa Ebola sugerują istnienie wariantów wirusa o odmiennych właściwościach chorobotwórczych. W przeciwieństwie do wirusa Marburg, który wywołuje sporadyczne infekcje, odsetek występowania przeciwciał anty-Ebola w niektórych populacjach ludzi w centralnej Afryce może

przekraczać 30%. Sugeruje to, że zakażenie tym wirusem jest dość powszechne i wywoływane jest przez szczepy wirusa o niskiej zjadliwości.

Z punktu widzenia postulowanej ekologii enzootycznych wirusów Ebola interesujące są wyniki badań serologicznych, które wykazały znacząco wyższy odsetek przeciwciał anti-Ebola u myśliwych niż u farmerów w centralnej Afryce. Występowanie przeciwciał anti-Ebola jest zgodne z ryzykiem ekspozycji na wirus, który może mieć miejsce podczas polowania, dotykania i obróbki dziczyzny. Do niedawna preferencje myśliwych i kłusowników nie były uwzględnione w grupach zwierząt złapanych do badań. Najbardziej cenione mięso z buszu w północno-wschodniej części Gabonu pochodzi od koczokodanów, szympanсів, goryli, dzikich świń, antylop duiker, łuskowców, jeżozwierzy, cywet. Istotne są zmiany w demografii, zachowaniu się ludzi, głód, powszechna bieda i co się z tym wiąże ujemny wpływ na populację dzikich zwierząt, wynikający ze wzrastającej eksploatacji kolejnych terenów lasu tropikalnego w związku z poszukiwaniem żywności, przygotowaniem terenu do uprawy manioku i kukurydzy. Prowadzi to także do spożywania szerszego wachlarza gatunków zwierząt, włączając mniejsze gatunki i ryzyko kontaktu z rezerwuarami filowirusów bądź zakażonymi przez nie dzikimi zwierzętami. Wprowadzenie nieselektywnych pułapek umożliwia łapanie zwierząt wcześniej niespotykanych. Nocne polowania z użyciem światła i broni palnej sprzyjają możliwości kontaktu ze zwierzętami aktywnymi tylko nocą. Wzrasta praktyka używania siatek do łapania przeznaczonych do konsumpcji nietoperzy, które w różnych formach kulinarnych można nabyć na jarmarkach żywności w centralnej Afryce. Praktyki łowieckie, sposób przyrządzania pożywienia i spożywanie szerszego asortymentu dziczyzny mogą sprzyjać zwiększonemu kontaktowi ludzi zarówno z enzootycznymi, jak i zjadliwymi odmianami wirusa Ebola.

Zakażenia ludzi wynikające z ekspozycji na dzikie, zakażone szympanse lub goryle, które zabito celem zdobycia mięsa (Gabon 1996) lub poddano badaniom pośmiertnym z powodu choroby (Wybrzeże Kości Słoniowej 1994), dostarczyły dalszych informacji co do źródła wirusa Ebola. Po wprowadzeniu wirusa do populacji szympanсів jest on najprawdopodobniej transmitowany podczas ścisłych, bezpośrednich kontaktów socjalnych między tymi zwierzętami, np. podczas obrządków pielęgnacyjnych, zabaw lub stosunków seksualnych. Jedną z hipotez zakłada, że szympanse zakażają się podczas dotykania lub spożywania upolowanej zdobyczy, podobnie jak ludzie polując na szympanse lub inne dzikie zwierzęta. Szympanse są wszystkożerne i ich sposób przemieszczania się od poziomu ziemi do ponad 20 m wysokości lasu umożliwia dotarcie do pierwotnego źródła zakażenia w naturze. Szympanse polują na różnorodne owady (termity, mrówki, chrząszcze, mole, pszczoły, gąsienice), jaszczurki, ptaki (tkacze, inne gniazdowce i ich jaja), wiewiórki, dzikie świny, antylopy, małpy wąskonose (mandryle, pawiany, koczokodony). Mimo stałej obserwacji populacji szympanсів przez człowieka, do 2000 r. znane były tylko trzy przypadki zakażeń wirusem Ebola u tych zwierząt. Sugerowało to, że szympanse mają bardzo sporadyczny kontakt ze zjadliwymi szczepami wirusa Ebola, prawdopodobnie wskutek ekologicznej bariery, jaka normalnie istnieje pomiędzy szympanсами a rezerwuarem wirusa w środowisku tropiku. W latach 2000–2003 doszło do dramatycznej redukcji liczby goryli, szympanсів i antylop w Gabonie i Republice Kongo. Chociaż tylko ograniczona liczba padłych zwierząt została przebadana, otrzymane wyniki sugerują, że drastyczna depopulacja tych zwierząt była spowodowana zakażeniem wirusem Ebola.

Na uwagę zasługują wyniki badań różnych gatunków nietoperzy złapanych w latach 2003–2008 w Gabonie, które sugerują, że egipski nietoperz owocożerny (*Rousettus aegyptiacus*) może być zaangażowany w naturalną transmisję zarówno wirusów Marburg, jak i Ebola. Intrygujące są także wyniki niedawnych badań serologicznych, które wskazują na szerokie rozpowszechnienie zakażeń wirusem Ebola w populacji psów w Gabonie. Specyficzne przeciwciała wykazano

nie tylko u psów na endemicznych obszarach występowania choroby w tym kraju, lecz także poza dotychczasowym zasięgiem występowania, mianowicie w jednych z największych miast Gabonu położonych na wybrzeżu atlantyckim, m.in. w stolicy Gabonu, Libreville. Bezobjawowe zakażenia psów wynikają najprawdopodobniej ze spożywania zakażonych, padłych lub zabitych przez lokalnych myśliwych, dzikich zwierząt.

Zakażenia doświadczalne nietoperzy

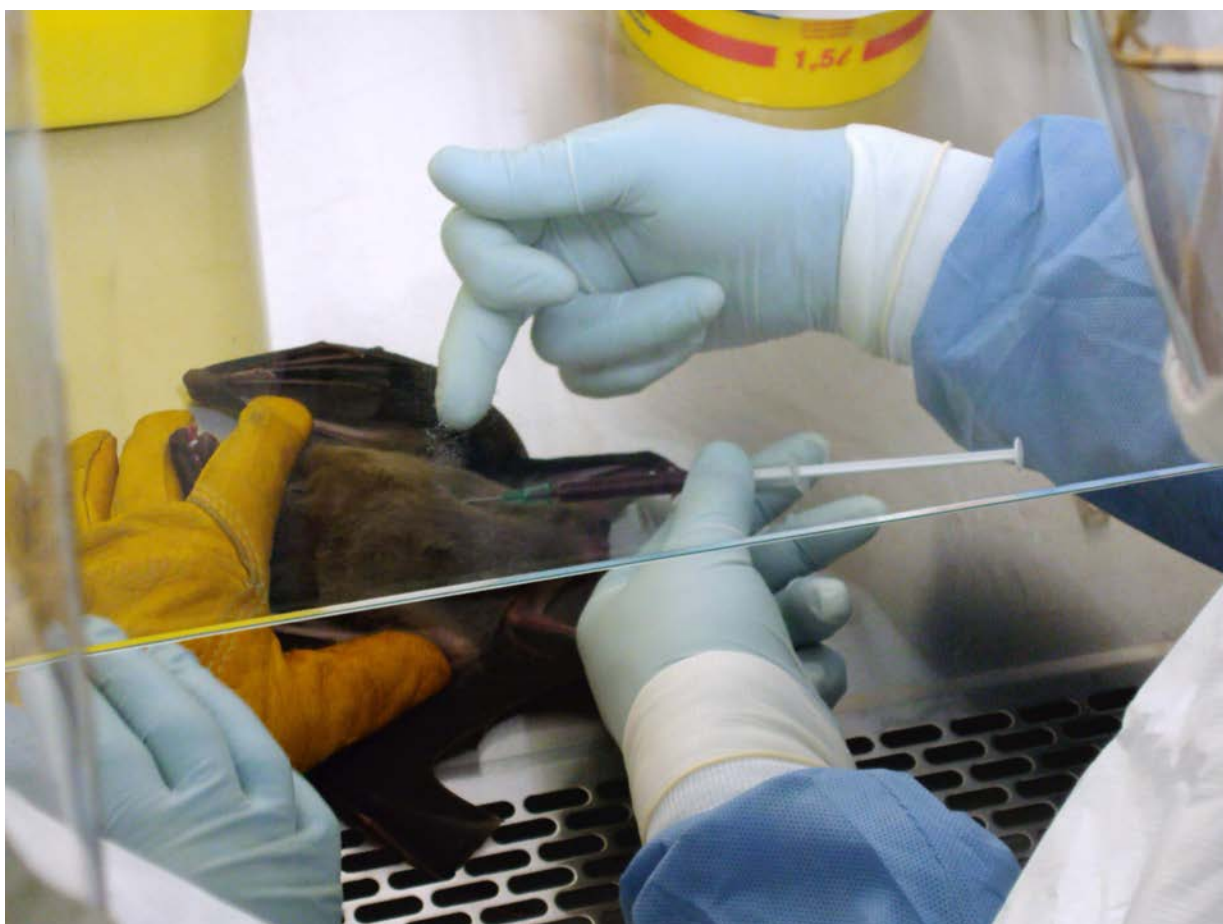
Ze względu na bardzo kosztowne, często ryzykowne i nie zawsze możliwe badania ekologii filowirusów w terenie, zakażenia eksperymentalne potencjalnych rezerwuarów byłyby pomocne w zrozumieniu i ustaleniu swoistych mechanizmów przetrwania i rozprzestrzeniania się tych wirusów w naturze. Lista potencjalnych gatunków nietoperzy podejrzanych o transmisję filowirusów jest długa, stąd zakażenia doświadczalne podjęte będą z użyciem wyselekcjonowanych gatunków. Ich celem będzie określenie natury zakażenia, mechanizmów utrzymania i rozsiewu filowirusów w populacji nietoperzy. Czy dochodzi u nich do zakażenia, które samo wygasa, czy ma ono przebieg ostry, przewlekły czy śmiertelny? Czy wytwarzają trwałą odpowiedź immunologiczną? Czy wirus rozsiewany jest przez ślinę, kał, mocz lub nasienie? Jak długo filowirusy przeżywają w środowisku zabrudzonym przez ich wydaliny i wydzieliny, obecne np. na owocach mango, bananach, pigwach itd. Jak długo przeżywają w mięsie nietoperzy? To niektóre z pytań



Ryc. 7. Laboratoryjna kolonia egipskiego nietoperza roślinożernego (*Rousettus aegyptiacus*). Jednostka Specjalnych Patogenów, Narodowy Instytut Chorób Zakaźnych, Johannesburg, RPA.

wymagające odpowiedzi. Nietoperze są także zainfekowane przez szeroki wachlarz swoistych pasożytów zewnętrznych, niektóre z nich są osobliwymi owadami kłująco-ssącymi. Zakażenia eksperymentalne pasożytów zewnętrznych ssących krew nietoperzy mogłyby więc być także pomocne w wykryciu mechanizmów transmisji filowirusów u tych gatunków zwierząt.

Zespół, którym obecnie kieruję, z powodzeniem ustalił laboratoryjną kolonię *Rousettus aegyptiacus*. Po osiągnięciu odpowiedniej liczby, struktury wiekowej, płciowej i stanu fizjologicznego kolonia ta użyta będzie do eksperymentalnych zakażeń wirusami Marburg i Ebola. Planowane jest założenie nowych, wyselekcjonowanych kolonii nietoperzy owocożernych i owadożernych, jak również ustalenie pierwotnych linii komórkowych różnych gatunków nietoperzy do zakażeń doświadczalnych. Zakażenia eksperymentalne będą również prowadzone z użyciem pasożytów zewnętrznych nietoperzy. Zostaną także podjęte długoterminowe badania serologiczne wyselekcjonowanych populacji ludzi i zwierząt w obszarach endemicznych filowirusów celem ustalenia dynamiki i źródeł pierwotnych zakażeń.



Ryc. 8. Pobieranie krwi do badań serologicznych od zakażonego doświadczalnie wirusem SARS CoV *Rousettus aegyptiacus* w warunkach laboratorium trzeciej klasy bezpieczeństwa (BSL3). Jednostka Specjalnych Patogenów, Narodowy Instytut Chorób Zakaźnych, Johannesburg, RPA

Międzywydziałowa Komisja Przyrodniczo-Medyczna PAU we Wrocławiu **Sprawozdanie z VIII spotkania naukowo-dydaktycznego**

VIII spotkanie dydaktyczno-naukowe zorganizowane przez Międzywydziałową Komisję Przyrodniczo-Medyczną PAU we Wrocławiu odbyło się 4 października 2012 roku, podobnie jak poprzednie spotkania, w Instytucie Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN im. Ludwika Hirszfelda. Wykład na Sali im. Stefana Ślopka tradycyjnie poprzedzony był spotkaniem o godzinie 12.30 w sali konferencyjnej Instytutu z wykładowcą, prof. Januszem Pawęską, który ukończył studia na Wydziale Medycyny Weterynaryjnej Akademii Rolniczej we Wrocławiu, a obecnie pracuje na Uniwersytecie Pretoria w Republice Południowej Afryki (RPA). Na spotkanie przybyli członkowie Komisji, przedstawiciele Dyrekcji Instytutu w osobach Pani Dyrektor prof. Danuty Duś, dr Jacka Rybki oraz pracownicy naukowcy Instytutu. Wykładowca, profesor Janusz Pawęska otrzymał tytuł doktora habilitowanego na Wydziale Medycyny Weterynaryjnej Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu w 2006 roku, a w 2009 roku uzyskał tytuł profesora nauk weterynaryjnych. Obecnie pełni funkcję kierownika Jednostki Specjalnych Patogenów przy Narodowym Instytucie Chorób Zakaźnych w Sandringham-Johannesburg w RPA. Przedmiotem badań profesora Janusza Pawęski są głównie aspekty diagnostyczne, epidemiologiczne, ekologiczne, immunologiczne, molekularne oraz profilaktyka zakażeń wywołanych przez wirusy gorączek krwotocznych, arbowirusy, wirus wścieklizny i wirusy wściekliznopodobne.

O godzinie 13.00 w Sali im. Stefana Ślopka rozpoczęło się spotkanie, które otworzył przewodniczący Komisji, prof. Czesław Radzikowski. Po powitaniu licznie zebranych słuchaczy (około 200 osób) prof. Bożena Obmińska-Mrukowicz przedstawiła sylwetkę prelegenta oraz temat jego wykładu.

O godzinie 13.15 profesor Janusz Pawęska rozpoczął wykład pt. **Ekologia filowirusów: współczesne poglądy i dalsze kierunki badań**. W wykładzie uczestniczyli uczniowie i nauczyciele wrocławskich szkół średnich z liceów IV, V, XII, XIII, XV oraz doktoranci, studenci i pracownicy IITD PAN. Prezentacja spotkała się z ogromnym zainteresowaniem wszystkich zgromadzonych słuchaczy, w tym także licealistów, którzy podobnie jak inni słuchacze z uwagą wysłuchali ciekawie prezentowanego wykładu. Podczas ponad godzinnej prelekcji prof. Janusz Pawęska przedstawił niezwykle interesujące badania dotyczące najgroźniejszych patogenów wirusowych na świecie, takich jak wirus Ebola czy Marburg. Opisał także zmutne poszukiwania rezerwuarów wirusowych nie tylko w świecie zwierzęcym oraz metody zapobiegania zakażeniom tymi wirusami, a także leczenia ich. Wykład zaprezentowany z wielką pasją, bardzo bogato ilustrowany przeźrociami i oryginalnymi zdjęciami, wysłuchany został z zainteresowaniem przez słuchaczy, którzy swe uznanie dla Wykładowcy wyrazili gorącymi brawami.

O godzinie 14.30 w sali konferencyjnej odbyło się w swobodnej atmosferze „Spotkanie po spotkaniu” członków Komisji i Wykładowcy ze słuchaczami oraz kolegami i przyjaciółmi. Była to okazja do uzupełnienia informacji dotyczących tematyki wykładu oraz do udzielenia odpowiedzi na liczne pytania zainteresowanych słuchaczy.

Niemożność uczestniczenia w VIII Spotkaniu zgłosili profesorowie: prof. Stanisław Przetalski, prof. Małgorzata Sasiadek, prof. Adam Jezierski oraz prof. Egbert Piasecki.

Sprawozdanie przygotowała:
Dr Marta Sochocka
Sekretarz MKPM PAU
Wrocław, 11.10.2011.

Prof. dr hab. med. Czesław Radzikowski
Przewodniczący MKPM PAU

z a p r o s z e n i e

MIĘDZYWYDZIAŁOWA KOMISJA PRZYRODNICZO-MEDYCZNA PAU
we WROCŁAWIU I MIASTO WROCŁAW

zapraszają na IX otwarte spotkanie dydaktyczno-naukowe w dniu

27 października 2011 roku

z udziałem prof. dr hab. Wojciecha Krężela

Institute of Genetics and Molecular and Cellular Biology, INSERM U9645, 1,rue L.
Fries, BP10142, 67404 Illkirch, France; krezel@igmbc.fr

Tytuł wykładu wprowadzającego:

**„ROLA SYGNALIZACJI RECEPTORÓW WITAMINY A W ROZWOJU
I FUNKCJACH CENTRALNEGO UKŁADU NERWOWEGO”**

Spotkanie odbędzie się

o godz.13:00, w Sali im. Stefana Śłopka w Instytucie Immunologii
i Terapii Doświadczalnej PAN im. Ludwika Hirszfelda we Wrocławiu,
ul. Rudolfa Weigla 12.

Prof. dr hab. med. Czesław Radzikowski
Międzywydziałowa Komisja
Przyrodniczo-Medyczna PAU



Dr hab. Wojciech Krężel – informacja biograficzna

Dr hab. Wojciech Krężel ukończył studia biotechnologii na Wydziale Podstawowych Problemów Techniki Politechniki Wrocławskiej w 1992 roku. Edukację kontynuował pod kierunkiem Prof. Pierre'a Chambona, w Laboratorium Genetyki Molekularnej Eukariotów (LGME) w Strasburgu (Francja) jako stypendysta francuskiego Ministerstwa Badań i Technologii. Tam też w 1997 roku przedstawił rozprawę doktorską pt. *Funkcje receptora retinoidowego Rxrg u myszy*.

Jako stypendysta Human Frontier Science Program odbył staż podoktorski w laboratorium neurobiologii w Cardiff University (Walia, UK) pod kierunkiem Dra Paula Chapmana.

W roku 2001 powrócił do Francji (Illkirch/Strasburg), gdzie projektował, tworzył i współkierował platformą analiz zachowania zwierząt w Mouse Clinical Institut (<http://www.ics-mci.fr/>). W tym okresie był również aktywnym pracownikiem Instytutu Genetyki i Biologii Molekularnej i Komórkowej (IGBMC), gdzie w 2006 roku, po przeprowadzeniu przewodu habilitacyjnego na Uniwersytecie Strasburskim uzyskał stopień doktora habilitowanego nauk biologicznych na podstawie rozprawy pt. *Rola receptorów jądrowych w kontroli funkcji mózgu*.

Od roku 2005 jest pracownikiem narodowego instytutu badań biomedycznych we Francji (INSERM) i pracuje w Instytucie Genetyki i Biologii Molekularnej i Komórkowej w Illkirch/Strasburg, gdzie kieruje grupą badawczą w laboratorium Prof. Pascala Dollé.

Jest jednym z pionierów badań roli witaminy A w funkcjach centralnego systemu nerwowego. W tej dziedzinie opublikował 30 oryginalnych prac, ponadto jest autorem dwóch patentów. Brał udział w szeregu konferencji międzynarodowych, trzykrotnie jako zaproszony wykładowca.

Jest laureatem nagrody Francuskiego Instytutu Badań Biomedycznych Young Investigator's Award (2005) oraz nagrody „Od Laboratorium do Kliniki” (INSERM, 2006–2011).

Streszczenie wykładu: ROLA SYGNALIZACJI RECEPTORÓW WITAMINY A W ROZWOJU I FUNKCJACH CENTRALNEGO UKŁADU NERWOWEGO

Rozwój i fizjologia człowieka, podobnie jak i innych kręgowców, są uzależnione nie tylko od informacji genetycznej, ale również od środowiska. Pośród czynników środowiskowych pożywienie zajmuje szczególne miejsce, ponieważ oprócz energii jest także źródłem mikrośladników, które w okresie rozwoju regulują podstawowe procesy życia komórki, takie jak podział, różnicowanie lub wzrost, podczas kiedy w dorosłym organizmie kontrolują również homeostazę komórkową i szereg procesów fizjologicznych. Wiele z takich mikrośladników oddziałuje przez łączenie się do białek z rodziny receptorów jądrowych i regulacje ich aktywności jako czynników transkrypcyjnych. W tym kontekście receptory jądrowe funkcjonują jako biosensory zdolne do tłumaczenia sygnałów środowiskowych na ekspresję genów. Takie aktywności receptorów jądrowych są u podstaw niektórych procesów plastyczności i adaptacji środowiskowych organizmu, a ich zaburzenia mogą mieć znaczenie dla etiologii lub patofizjologii niektórych chorób neurologicznych lub psychiatrycznych, których ewolucja jest zależna od środowiska.

Retinol (witamina A) jest jednym z takich mikrośladników żywieniowych. Wskutek reakcji enzymatycznych katalizowanych przez dehydrogenazy, retinol może być metabolizowany do 11-cis retinalu, podstawowego komponentu rodopsyny, niezbędnej w procesie widzenia, podczas kiedy reakcje utleniania, katalizowane przez dehydrogenazy aldehydowe (RALDH1-3) są niezbędne do syntezy kwasów retinowych, a w szczególności kwasu transretinowego (all-trans retinoic acid; atRA), który jest główną aktywną formą witaminy A. Najbardziej znane i spektakularne są efekty kwasu retinowego w rozwoju embrionalnym. Podczas kiedy niedobór witaminy A prowadzi do powstania zespołu anomalii rozwojowych, nadmiar witaminy A jest teratogenny. atRA funkcjonuje poprzez wiązanie się i kontrolę aktywności receptorów kwasu retinowego (Retinoic Acid Receptors; RAR α , β , γ), które w formie heterodimerów z receptorami X retinoidowymi (Retinoid X Receptors; RXR α , β , γ) funkcjonują jako czynniki transkrypcyjne. Heterodimery RAR/RXR są zatem zdolne do rozpoznania i wiązania się do specyficznych sekwencji DNA, aby kontrolować transkrypcję genów. Kluczowa rola receptorów retinoidowych (RAR oraz RXR) w sygnalizacji witaminy A została udokumentowana poprzez serię doświadczeń genetycznych u myszy, zainicjowanych przez grupę Prof. Pierre'a Chambona. Genetyczna inaktywacja (knockout) genów kodujących poszczególne receptory u myszy prowadzi do anomalii, które są wierną repliką wszystkich zaburzeń rozwojowych obserwowanych w syndromie niedoboru witaminy A. Badania te pokazały jednocześnie wzajemną wymienną funkcjonalną pomiędzy trzema podtypami receptorów RAR lub pomiędzy receptorami RXR. U podstaw takiej wymienności funkcjonalnej leżą duże podobieństwa strukturalne oraz równoczesna ekspresja dwóch lub trzech receptorów z tej samej klasy w tych samych komórkach. W związku z tym obniżona aktywność lub kompletna inaktywacja tylko jednego z receptorów nie prowadzi do żadnych ewidentnych anomalii (z wyjątkiem zaburzeń rozwoju serca wskutek usunięcia RXR α), ale do subtelnych zmian, które mogą być uwidocznione tylko przy użyciu specyficznych testów funkcjonalnych. Przykładem może być knockout receptora RAR β , który prowadzi do zmniejszenia proliferacji komórkowej w rozwijającym się prążkowie (striatum), strukturze mózgu, która odgrywa ważną rolę w kontroli ruchu, ale również niektórych procesów kognitywnych lub funkcji afektywnych. Obniżona proliferacja w okresie rozwoju embrionalnego prowadzi u dorosłych zwierząt do obniżonej liczby neuronów inhibitorowych (Medium Spiny Neurons, MSN), eksprymujących receptor dopaminergiczny D2 i uczestniczących w przekazywaniu sygnalizacji

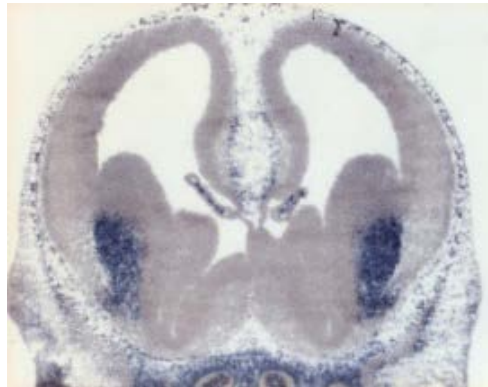
dopaminy, ważnego neuromodulatora funkcji neuronalnych. W konsekwencji zwierzęta urodzone bez funkcjonalnego receptora RAR β w dorosłym wieku wykazują obniżoną koordynację ruchową oraz zwiększoną aktywność motoryczną. Takie deficyty behawioralne oraz fizjopatologiczne przypominają symptomy niektórych chorób neurodegeneracyjnych i prowadzone badania mają na celu identyfikację potencjalnej roli receptorów kwasu retinowego w patogenezie takich chorób.

Podczas kiedy aktywność RAR'ów regulowana jest przez atRA, nie znaleziono do tej pory fizjologicznych metabolitów kwasu retinowego, które mogłyby się wiązać do RXR'ów. Choć poszukiwania stale trwają, to jako alternatywny ligand zaproponowany został inny mikroskładnik żywieniowy – nienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 (NKT ω -3). Niektóre z tych kwasów, jak np. DHA (docosahexaenoic acid) lub EPA (eicosapentaenoic acid), mogą wiązać się do receptorów RXR oraz indukować ich aktywność transkrypcyjną *in vitro*. Ostatnio przy użyciu modeli zwierzęcych udało się również udokumentować krytyczną rolę receptora RXR γ w przekazywaniu efektów antydepresyjnych i proamnezyjnych NKT ω -3. Pokazano na przykład, że podanie farmakologicznych dawek DHA polepsza pamięć zwierząt podobnie do specyficznych agonistów RXR'ów i takie efekty mogą być zablokowane przy użyciu syntetycznych antagonistów RXR'ów lub przez knockout receptora RXR γ . Zgodnie z proamnezyjnymi i antydepresyjnymi efektami aktywacji RXR'ów, usunięcie genu kodującego RXR γ (knockout) lub chroniczne obniżenie aktywności RXR'ów przez użycie selektywnych antagonistów pogarsza pamięć i prowadzi do deficytów behawioralnych podobnych do kluczowych symptomów depresji, takich jak desperacja lub anhedonia, które można znormalizować przy użyciu fluoksetyny (Prozac[®]), jednego z klasycznych środków przeciwdepresyjnych. Terapia genowa, polegająca na przywróceniu ekspresji receptora RXR γ w wybranych częściach mózgu u myszy pozbawionych receptora RXR γ (knockout), pozwoliła na identyfikację jądra półleżącego jako krytycznego dla modulacji stanów afektywnych przez RXR γ . Analizy molekularne i farmakologiczne wskazują, że obniżona sygnalizacja przez receptor dopaminergiczny D2, którego transkrypcja jest pod bezpośrednią kontrolą RXR'ów, uczestniczy w generacji zachowań typu depresyjnego.

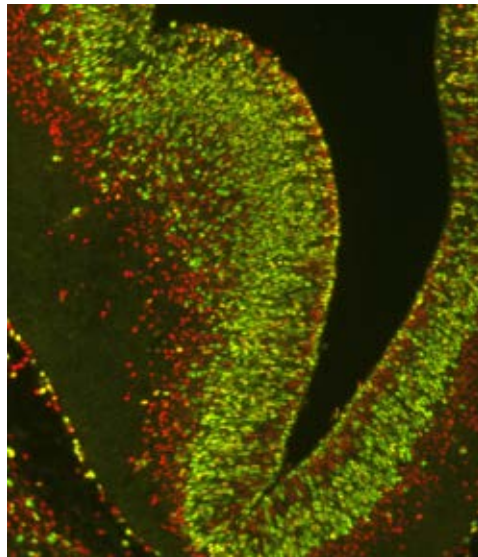
Badania te wskazują, że u dorosłych zwierząt RXR γ działa jako transkrypcyjny modulator procesów fizjologicznych w centralnym systemie nerwowym. Procesy te zaczynamy dopiero poznawać. W najbliższych latach wyzwaniem będzie identyfikacja procesów modulowanych przez pozostałe RXRy oraz mechanizmów kontroli ich aktywności, łącznie z identyfikacją partnera(ów) heterodimeryzacji. Intrygujące są bowiem wyniki analiz farmakologicznych oraz genetycznych na zwierzętach pozbawionych poszczególnych receptorów RAR, które wskazują, że RARy nie są funkcjonalnymi partnerami heterodimeryzacji RXR γ w kontroli zachowań typu depresyjnego. Wynikać to może z unikalnej zdolności RXR'ów do tworzenia heterodimerów z innymi receptorami jądrowymi, np. z receptorem hormonu tarczycowego lub witaminy D, co daje im pozycję potencjalnych koordynatorów sygnalizacji różnych szlaków sygnalizacji hormonalnej i metabolicznej.

Ostatecznie RXR γ jest pierwszym molekularnym łącznikiem pomiędzy receptorami retinoidowymi oraz depresją wywołaną przez kwas 13-cis retinowy, znany też jako isotretinoin (Accutane[®], Roaccutane[®]) i używany w leczeniu *acne vulgaris*. Prowadzone badania mają na celu identyfikację mechanizmów takiej depresji. Globalnie badania nad receptorami retinoidowymi mają bezpośrednie implikacje żywieniowe i biomedyczne w dziedzinie neuropsychiatrii. Sugerują, że aktywacja RXR'ów może być u podstaw ochronnych, przeciwdepresyjnych i proamnezyjnych efektów diety ryb tłustych, która jest szczególnie bogata w NKT ω -3. Możliwość farmakologicznej modulacji receptorów retinoidowych, która eksploatowana była głównie

w walce z rakiem, może okazać się użyteczna również w traktowaniu depresji lub niektórych deficytów kognitywnych.



Ryc. 1. Skrawek mózgu embriona myszy (E16.5dpc) przedstawiający dystrybucję mRNA receptora RAR β , wykryte techniką – hybrydyzacje *in situ* w rozwijającym się prążkowie.



Ryc. 2. Immunocytochemiczna detekcja bromourydyny lub jodourydyny, wbudowanych do łańcucha DNA w trakcie podziału komórkowego na różnych stadiach rozwoju prążkowie u myszy (E13.5dpc). Kolor czerwony: komórki, które proliferowały i zróżnicowały się w okresie 16 godzin przed preparacją mózgu; kolor zielony oraz kolor żółty: komórki, które były w trakcie proliferacji 2 godziny przed preparacją mózgu.

Międzywydziałowa Komisja Przyrodniczo-Medyczna PAU we Wrocławiu **Sprawozdanie z IX spotkania naukowo-dydaktycznego**

W dniu 27 października 2011 roku w Sali im. Stefana Ślopka w Instytucie Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN im. Ludwika Hirszfelda we Wrocławiu odbyło się IX spotkanie dydaktyczno-naukowe przygotowane przez MKPM PAU.

Przed wykładem, o godzinie 12.30 w sali konferencyjnej odbyło się spotkanie z wykładownicą dr hab. Wojciechem Krężłem, który ukończył studia biotechnologii na Wydziale Podstawowych Problemów Techniki Politechniki Wrocławskiej w 1992 roku. Edukację kontynuował pod kierunkiem Prof. Pierre'a Chambona w Laboratorium Genetyki Molekularnej Eukariontów (LGME) w Strasburgu (Francja) jako stypendysta francuskiego Ministerstwa Badań i Technologii. W spotkaniu uczestniczyli członkowie Komisji, pracownicy Instytutu oraz przedstawiciele Dyrekcji w osobach Pani profesor Danuty Duś i doktora Jacka Rybki. Wszystkich przybyłych gości uroczystie przywitał Przewodniczący Komisji, prof. Czesław Radzikowski.

O godzinie 13.00 w sali wykładowej Instytutu zebrali się słuchacze: licealiści z XII, XV oraz XXIX LO we Wrocławiu wraz z nauczycielami, pracownicy naukowci studenci i doktoranci (łącznie ok. 120 osób). Spotkanie rozpoczął profesor Radzikowski, który przedstawił wykładownicę, dra hab. Wojciecha Krężła oraz temat jego prezentacji.

O godzinie 13.10 dr hab. Wojciech Krężel rozpoczął swój wykład pt. **Rola sygnalizacji receptorów witaminy A w rozwoju i funkcjach centralnego układu nerwowego**. Podczas prawie godzinnej prelekcji wszyscy zgromadzeni słuchacze mieli okazję wysłuchać niezwykle interesującego wykładu, poświęconego bardzo trudnym i ważnym zagadnieniom rozwoju układu nerwowego. Dr hab. Wojciech Krężel zaprezentował w ciekawy i obrazowy sposób zagadnienia udziału receptorów retinoidowych (RAR/RXR) w rozwoju i funkcjonowaniu układu nerwowego. Szczególną uwagę zwrócił na udział receptorów RXR w patogenezie chorób neurodegeneracyjnych, w tym w zaburzeniach motorycznych i behawioralnych wywoływanych i obserwowanych u myszy, wykorzystywanych w badaniach jako dogodny model doświadczalny, m.in. dla występującej u ludzi depresji oraz innych zaburzeń funkcjonowania CUN, np. różnego rodzaju uzależnień. Wykład – bogato ilustrowany przeźroczeniami, a także wynikami własnych badań – wysłuchany został z zainteresowaniem przez uczestników zebrania, którzy swe uznanie dla Wykładowcy wyrazili gromkimi brawami.

O godzinie 14.00 w sali konferencyjnej odbyło się w swobodnej atmosferze „Spotkanie po spotkaniu” członków Komisji i Wykładowcy ze słuchaczami oraz kolegami i przyjaciółmi.

Niemożność uczestniczenia w IX Spotkaniu zgłosili profesorowie: Bożena Obmińska-Mrukowicz oraz Jerzy Mozrzymas.

Sprawozdanie przygotowała:
Dr Marta Sochocka
Sekretarz MKPM PAU

Prof. dr hab. med. Czesław Radzikowski
Przewodniczący MKPM PAU

Wrocław, 28.10.2011.

z a p r o s z e n i e

MIĘDZYWYDZIAŁOWA KOMISJA PRZYRODNICZO-MEDYCZNA PAU
we WROCŁAWIU I MIASTO WROCŁAW

zapraszają na X otwarte spotkanie dydaktyczno-naukowe w dniu
15 marca 2012 roku
z udziałem dr n. med. Dmitry Nevozhay'a
The University of Texas, MD Anderson Cancer Center, Houston, USA.
Department of Systems Biology,

Tytuł wykładu wprowadzającego:

„BIOLOGIA SYNTETYCZNA: INŻYNIERIA GENETYCZNA XXI STULECIA”

Spotkanie odbędzie się
o godz. 13:00, w Sali im. Stefana Śłopka w Instytucie Immunologii
i Terapii Doświadczalnej PAN im. Ludwika Hirszfelda we Wrocławiu,
ul. Rudolfa Weigla 12.

Prof. dr hab. med. Czesław Radzikowski
Międzywydziałowa Komisja
Przyrodniczo-Medyczna PAU



Dr n. med. Dmitry Nevozhay – informacja biograficzna

Stanowisko

Postdoctoral Fellow
Department of Systems Biology, University of Texas, M.D. Anderson Cancer
Center, Unit 950, 7435 Fannin Street, Houston, TX 77054, USA
E-mail: dnevozhay@mdanderson.org

Studia i stopień naukowy

- 1996–2002 medycyna **M.D.** (czerwiec 2002), Vladivostok State Medical University, Vladivostok, Russia
2002–2006 **Ph.D. degree** (październik 2006), Maria Sklodowska-Curie Memorial Cancer Center, Warsaw, Poland & Institute of Immunology and Experimental Therapy, Wrocław, Poland.

Członkostwo w towarzystwach naukowych:

American Association for Cancer Research
European Association for Cancer Research
American Physical Society

Nagrody i wyróżnienia:

- czerwiec 2011 **Young Researcher Travel Award** at *Synthetic Biology 5.0 Conference*. Stanford University, USA.
grudzień 2010 **Best Poster Award (1st Place)** at *From Networks to Pattern Formation Symposium*. Houston, USA.
maj 2009 **Poster Finalist, Amgen Award, Basic Science Research at Trainee Research Day**. Houston, USA.
listopad 2008 **Best Poster Award (2nd Place)** at *Systems Biology of Cancer Conference*. Houston, USA.
styczeń–czerwiec 2007 **Short-term postdoctoral joint fellowship** from the Józef Mianowski Fund and Foundation for Polish Science (Warsaw, Poland)
listopad 2005 **Travel grant** from the European School of Hematology (Paris, France) for the *4th ESH Euroconference on Animal Models of Human Malignancies and Biotherapies*.
październik 2005 **„The best scientific work” diploma** for a talk at *The Vth Conference of Young Scientists, The VIth Russian Oncological Congress*. Rostov-on-Don, Russia.
marzec 2005 **Travel grants** from the NDDO Research Foundation. Amsterdam, The Netherlands.
marzec 2007 **Travel grants** for the *3rd and 5th International Symposia on Targeted Anticancer Therapies*.
2002–2006 **Graduate Fellowship** from the *Polish Ministry of Science and Higher Education*

Wybrane publikacje:

Jagiello M., Kańska U., **Nevozhay D.**, Boratyński J.: Synthesis and biological activity of raltitrexed-carrier conjugates. *Acta Biochim. Pol.* **57** (2010), 83–7.

Szczaurska-Nowak K., Dąbrowska K., Celka M., Kurzepa A., **Nevozhay D.**, Wietrzyk J., Swiatała-Jeleń K., Syper D., Pozniak G., Opolski A., Górski A., Radzikowski C.: Antitumor effect of combined treatment of mice with cytostatic agents and bacteriophage T4. *Anticancer Res.*, **29** (2009), 2361–70.

Nevozhay D., Adams R.M., Murphy K.F., Josic K., Balázs G.: Negative autoregulation linearizes the dose-response and suppresses the heterogeneity of gene expression. *Proc. National Acad. Sci. USA*, **106** (2009), 5123–8.

Wietrzyk J., **Nevozhay D.**, Milczarek M., Filip B., Kutner A.: Toxicity and antitumor activity of the vitamin D analogs PRI-1906 and PRI-1907 in combined treatment with cyclophosphamide in a mouse mammary cancer model. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **62** (2008), 787–97.

Kańska U., Budzyńska R., **Nevozhay D.**, Boratyński J.: Preparation of mannan-protein conjugates using high-temperature glycation. *Biotechnol. Appl. Biochem.*, **49** (2008), 57–64.

Rozdziały w podręcznikach:

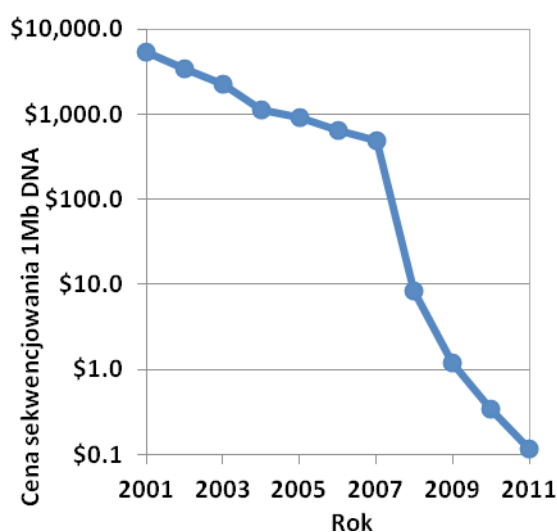
Nevozhay D., Adams R.M., Balázs G., Linearizer gene circuits with negative feedback regulation, in: *Yeast Genetic Networks: Methods and Protocols* (Editor: A. Becskei). Methods Mol Biol., Humana Press; 1st Edition, ISBN 978-1617790850, pp. 81–100, 2011.

Siwy M., Sęk D., Kaczmarczyk B., Jaroszewicz I., Nasulewicz A., Pełczyńska M., **Nevozhay D.**, Opolski A.: Sfunkcjonalizowane makrocycliczne pochodne cyklofosfazenu o właściwościach cytostatycznych. [Macrocyclic cyclophosphazene derivatives with cytostatic activity, in Polish] In: *Modyfikacja Polimerów [Modification of Polymers]*, Editors: Danuta Żuchowska and Ryszard Steller. Wrocław Polytechnic University, Wrocław, ISBN 83-7085-900-3, pp. 623–626, 2005.

Dr n. med. Dmitry Nevozhay

Streszczenie wykładu: BIOLOGIA SYNTETYCZNA: INŻYNIERIA GENETYCZNA XXI STULECIA

Biologia syntetyczna jest nową dziedziną, która rozwinęła się z inżynierii genetycznej dzięki postępom w biologii molekularnej, genetyce, chemii, biotechnologii oraz w innych spokrewnionych dyscyplinach. Celem i przedmiotem badań biologii syntetycznej jest wytwarzanie żywych systemów czy nawet tworzenie sztucznych organizmów do pełnienia funkcji korzystnych dla człowieka oraz poszukiwanie metod efektywnego projektowania, budowania i kontrolowania tych systemów na potrzeby nauki, medycyny oraz przemysłu.



Ryc. 1. Koszty sekwencjonowania DNA w ciągu ostatnich 10 lat (dane pochodzą z National Human Genome Research Institute, USA).

Biologia syntetyczna różni się od klasycznej inżynierii genetycznej przede wszystkim zwiększoną skalą tworzenia i modyfikacji systemów biologicznych oraz powszechnym zastosowaniem zasad inżynierii, takich jak: modularność, standaryzacja i abstrakcja. Dodatkową dostrzegalną różnicą jest szerokie zastosowanie metod obliczeniowych oraz komputerowego modelowania w projektowaniu i testowaniu systemów, zanim wykorzystywane będą w laboratorium.

Początki tej dyscypliny datowane są na przełom XX i XXI wieku wraz z rozwojem i znacznym spadkiem cen technologii niezbędnych do postępu tej dziedziny, tj. sekwencjonowaniem oraz syntezą DNA (ryc. 1). Znaczącą rolę odegrało też duże zainteresowanie naukami biologicznymi i udział fizyków, inżynierów oraz informatyków w ich rozwoju. Rozpowszechnili szerokie stosowanie metod obliczeniowych i komputerowego modelowania w tej dziedzinie badań. Dalszy rozwój dyscypliny w dużej mierze był też stymulowany przez potencjalne jej stosowanie w rozwiązywaniu ważnych współczesnych problemów ludzkości. Typowymi przykładami takiego zastosowania są: optymalizacja produkowania biopaliwa, synteza nowych oraz tańszych leków, opracowanie innowacyjnych metod terapii genowej, projektowanie biokomputerów, inżynieria tkankowa czy nawet próby tworzenia nowych organizmów wykazujących korzystne działanie, na przykład syntetycznych bakterii niszczących komórki nowotworowe.

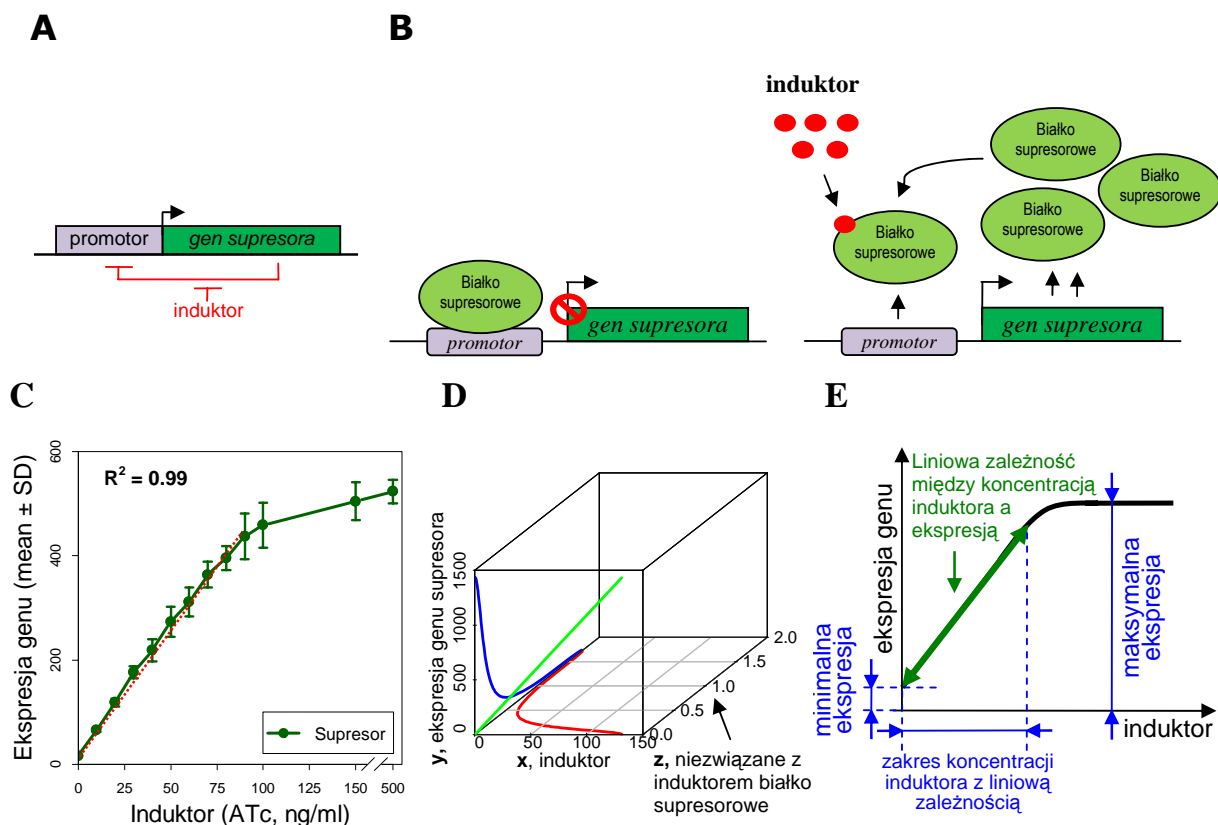
Przedmiotem naszych badań w dziedzinie biologii syntetycznej jest tworzenie nowych systemów do precyzyjnego kontrolowania ekspresji genów do stosowania w badaniach o znaczeniu poznawczym, a także na potrzeby terapii genowej. W terapii genowej taki system mógłby być wykorzystywany do kontroli dawkowania produktu ekspresji genu terapeutycznego, w zależności od stanu zdrowia pacjenta oraz rozwoju choroby, podobnie do regulowania dawki konwencjonalnych leków. Dla przykładu, pacjent z mutacją w genie odpowiedzialnym za syntezę niezbędnego enzymu mógłby otrzymać terapeutyczne DNA z genem kodującym poprawną wersję białka z możliwością regulacji jego ekspresji przez dobrze scharakteryzowany i mało toksyczny lek, podawany doustnie. Taka możliwość byłaby szczególnie przydatna dla genów z małym „oknem terapeutycznym”, tj. kiedy zbyt niska ekspresja nie poprawia stanu pacjenta, natomiast za wysoka może mieć niekorzystne działanie.

W badaniach biologicznych możliwość kontrolowania pomagałaby lepiej badać funkcję genów, które mają zróżnicowane działanie w zależności od poziomu ekspresji, np.: geny uczestniczące w funkcjonowaniu układu odpornościowego i nerwowego oraz w embriogenezie. Co więcej, takie systemy do precyzyjnego kontrolowania ekspresji genów byłyby przydatne jako komponenty do budowania bardziej złożonych układów biologicznych.

Współczesne systemy do ekspresji genów w komórkach ssaczych, w tym człowieka, często nie mają żadnej kontroli, polegając na promotorach dających stały poziom aktywacji. Nawet w systemach, w których istnieją możliwości kontrolowania (TetOn/Off, T-REx), mają one charakter raczej ograniczony, często pozwalając tylko na włączenie/wyłączenie genu, bez możliwości dowolnej regulacji poziomu ekspresji. Na dodatek mają one też inne wady, m.in. duże zróżnicowanie poziomu ekspresji w populacji zmodyfikowanych komórek oraz zależność od pewnych elementów aktywujących pochodzenia wirusowego, które same w sobie mogą być bardzo toksyczne dla komórek ssaczych.

Prowadząc własne badania nad regulacją genów w różnych układach, wykorzystując model drożdżowy, wykryliśmy nieznaną właściwość ujemnego sprzężenia zwrotnego w układach genowych. Ujemne sprzężenie zwrotne jest to rodzaj regulacji, kiedy pewne białko regulatorowe (dalej *supresor*) kontroluje ekspresję własnego genu poprzez wiązanie się do swojego promotora (ryc. 2A). Wykazaliśmy, że w przypadku, gdy aktywność regulatorowa takiego supresora jest ściśle zależna od dodanej do systemu substancji chemicznej (dalej *induktor*; ryc. 2B), poziom ekspresji genu supresora oraz wszystkich innych regulowanych przez niego genów jest liniowo proporcjonalny do poziomu dodanego induktora (ryc. 2C). Wykorzystując modelowanie obliczeniowe oraz symulacje komputerowe, stwierdziliśmy, że cecha ta powstaje poprzez podwójną dystorsję zależności między komponentami systemu. Pierwsza dystorsja występuje jako zależność nieliniowa poziomu supresora niezwiązanego z induktorem od poziomu dostępnego induktora w systemie. Następnie druga dystorsja następuje dzięki dokładnie odwrotnej nieliniowej zależności ogólnego poziomu ekspresji genu supresora od poziomu supresora niezwiązanego (ryc. 2D). Innymi słowy, można powiedzieć, że dzięki temu, iż supresor hamuje ekspresję własnego genu, to w nieobecności induktora syntezowany on jest na *minimalnie możliwym* poziomie dla prawidłowego funkcjonowania supresji. Natomiast induktor, po dodaniu do systemu, wiąże się z białkiem supresora, powodując osłabienie supresji i pozwalając na zwiększenie ekspresji genu supresora, ale tylko do poziomu *dokładnie wystarczającego*, żeby zrównoważyć ilość dodanego induktora i przywrócić prawidłowe funkcjonowanie supresji. Dzięki tym cechom powstaje liniowa zależność ilości supresora od koncentracji induktora w zakresie 80–90% od maksymalnego poziomu (ryc. 2E).

Należy podkreślić, że podobna podwójna dystorsja jest wykorzystywana w elektrotechnice do otrzymania sygnałów linowych w układach wejścia–wyjścia z nieliniową wydajnością, ale

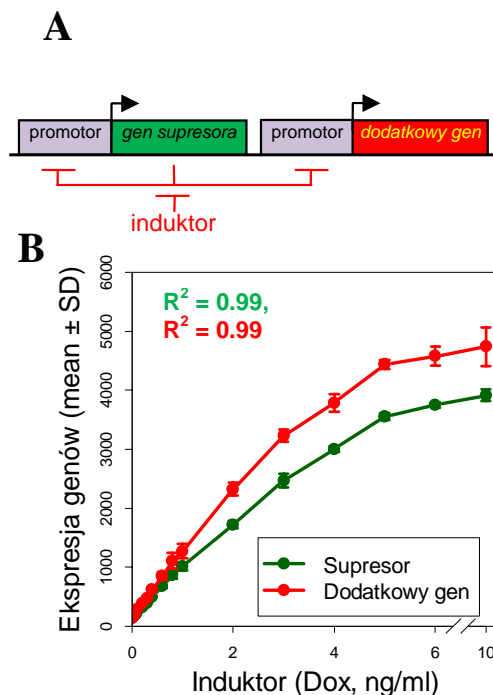


Ryc. 2. Schemat (A) i mechanizm działania (B) genowego układu regulatorowego na podstawie ujemnego sprzężenia zwrotnego, w którym aktywność supresora jest zależna od induktora. Przy braku induktora białko supresorowe wiąże się z promotorem własnego genu i w taki sposób blokuje jego dalszą ekspresję. Natomiast po dodaniu induktora, który wiąże się z białkiem, zmieniając jego konformację, dochodzi do uwolnienia białka od promotora, co umożliwia dodatkową ekspresję genu, wytwarzając kolejną ilość supresora, dopóki znów nie nastąpi równowaga między supresorem oraz induktorem; (C) W genetycznie modyfikowanych komórkach drożdży z integrowanym do genomu układem na podstawie ujemnego sprzężenia zwrotnego ilość ekspresji genu supresora (mierzona z użyciem cytometrii przepływowej) jest liniowo proporcjonalna do ilości induktora (w zakresie 80–90% maksymalnej ekspresji promotora, zaznaczone czerwoną linią); (D) Wspólne zależności między koncentracją induktora (x), ilością niezwiązanego z induktorem białka supresorowego (z) oraz poziomem ekspresji genu supresora (y); (E) Ogólne przedstawienie parametrów ekspresji regulowanego genu w systemie na podstawie ujemnego sprzężenia zwrotnego.

zjawisko to nie było do tej pory znane w systemach biologicznych. Ważną właściwością systemu, przewidzianą na podstawie komputerowego modelu oddziaływań, a następnie sukcesywnie potwierdzoną w eksperymentach biologicznych, było to, że wszystkie geny kontrolowane z wykorzystaniem promotora identycznego do danego supresora mają także liniową zależność między ilością dodanego induktora a poziomem ekspresji.

Zdajemy sobie sprawę z potencjalnej możliwości wykorzystania tego odkrycia – jak już wspomniano wcześniej, systemy zbudowane na podobnych zasadach mogłyby być przydatne do wykorzystania w terapii genowej, a także jako narzędzie do podstawowych badań biologicznych. Aby to urzeczywistnić, należało zaadaptować ten system do prawidłowego funkcjonowania w komórkach ludzkich i innych ssaków.

Badania w tym kierunku zaczęliśmy od budowy najprostszego prototypu, wzorowanego na wcześniejszych układach sprawdzonych w komórkach drożdżowych. Wykorzystując techniki biologii molekularnej oraz korzystając ze wskazówek wynikających z modelowania komputerowego, stopniowo zoptymalizowaliśmy system do bardziej efektywnego funkcjonowania w komórkach ssaczy. Optymalizacja ta obejmowała wytworzenie nowych promotorów syntetycznych oraz zastosowanie elementów polepszających transkrypcję, translację i lokalizację białka supresora. Po wytworzeniu wielu prototypów otrzymaliśmy system, który w komórkach ssaczy funkcjonuje podobnie jak w układzie drożdżowym, mianowicie wykazuje liniową zależność ekspresji supresora oraz dodatkowych regulowanych genów od poziomu induktora (ryc. 3A, B).



Ryc. 3. W komórkach ludzkich ze stale wprowadzonym do genomu układem na podstawie ujemnego sprzężenia zwrotnego (A) ilość ekspresji supresora oraz dodatkowego regulowanego genu (mierzona z użyciem cytometrii przepływowej) jest liniowo proporcjonalna od koncentracji induktora w zakresie do 60% maksymalnej ekspresji (B).

Mamy nadzieję, że wytworzony przez nas system do precyzyjnej kontroli ekspresji genów w komórkach człowieka będzie w przyszłości wykorzystany w terapii genowej oraz w podstawowych badaniach biologicznych. Jedną z zalet naszego systemu jest możliwość kontroli poziomu ekspresji genu poprzez zastosowanie doksycykliny, dobrze zbadanego oraz powszechnie stosowanego w klinice leku.

Kontynuując badania w tym kierunku, jesteśmy w trakcie budowy systemów drugiej generacji, z wykorzystaniem dwustopniowej regulacji hybrydowej na poziomie transkrypcji i translacji białka. Jednocześnie pracujemy nad zmniejszeniem rozmiarów wektorów oraz optymalizacją metody modyfikacji genetycznej komórek dla ułatwienia ewentualnego wykorzystania układu w praktyce. Możliwe, że dalsze badania w tym kierunku pomogą nam też lepiej zrozumieć oddziaływanie oraz interakcje różnych elementów regulatorowych, mających wpływ na proces ekspresji genów człowieka i innych ssaków.

Międzywydziałowa Komisja Przyrodniczo-Medyczna PAU we Wrocławiu Sprawozdanie z X spotkania naukowo-dydaktycznego

W dniu 15 marca 2012 odbyło się w Instytucie Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN im. Ludwika Hirszfelda kolejne, już X spotkanie dydaktyczno-naukowe zorganizowane przez Międzywydziałową Komisję Przyrodniczo-Medyczną PAU we Wrocławiu. Przed spotkaniem w Sali im. Stefana Ślopka, jak zwykle o godz. 12.30 zebrali się w sali konferencyjnej przybyli członkowie naszej Komisji z Panią prof. Danutą Duś (Dyrektorem Instytutu), a także z wykładownicą drem n. med. Dmitryem Nevozhayem.

Prof. Czesław Radzikowski po przywitaniu i prezentacji wykładowcy poinformował zebranych, że termin spotkania i wykładu jest związany z uroczystym otwarciem w dniu wczorajszym nowej jednostki organizacyjnej NEOLEK w Zakładzie Onkologii Doświadczalnej, w którym dr Dmitry Nevozhay w latach 2002–2006 odbywał naukowy staż doktorski jako stypendysta Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego. Stypendium otrzymał prawie bezpośrednio po ukończeniu w roku 2002 studiów lekarskich na Państwowym Uniwersytecie Medycznym we Władywostoku. Po uzyskaniu stopnia naukowego dra n. med. w 2006 roku, wykładowca odbył staż podoktorski w Zakładzie Biologii Systemów na Uniwersytecie w Texas w MD Anderson Centrum Badań nad Rakiem.

Punktualnie o godzinie 13.00 w Sali im. Stefana Ślopka rozpoczęło się spotkanie, dydaktyczno-naukowe, które otworzył przewodniczący Komisji, prof. Czesław Radzikowski. Uroczyste powitał zebranych słuchaczy (obecnych na sali około 120 osób), wśród których przeważali uczniowie VIII i XII liceum i ich nauczyciele przedmiotów przyrodniczych, ponadto byli obecni studenci reprezentujący koła naukowe, doktoranci, pracownicy naukowcy Instytutu oraz goście spoza Instytutu. Po krótkim przypomnieniu głównych zasad działania Komisji MKPM PAU dotyczących programu spotkań zachęcał zebranych do aktywnego udziału, do zadawania pytań, do czego pierwszeństwo mają uczniowie i studenci, a także do udziału w nieformalnym „Spotkaniu po spotkaniu” przy kawie w sali konferencyjnej.

Następnie prof. Czesław Radzikowski przedstawił wykładowcę, podając podstawowe dane biograficzne, podkreślił, że dr Dmitry Nevozhay w czasie swego doktorskiego stażu naukowego w Instytucie w Laboratorium Chemii Medycznej i Laboratorium Doświadczalnej Terapii Przeciwnowotworowej zyskał uznanie jako niezwykle aktywny, młody pracownik naukowy, koleżeński, pełen pomysłów, wzbogacających programy i protokoły bieżących badań. Opracowany przez niego program komputerowy (nazwany *Cheburator*) został wprowadzony do rejestracji bieżących doświadczeń i gromadzenia ich wyników w Laboratorium (LDTP) i nadal jest stosowany. Pracę dokorską, przygotowaną pod kierunkiem promotora prof. Janusza Boratyńskiego, obronił w roku 2006 przed Radą Naukową Centrum Onkologii Instytutu im. Marii Skłodowskiej Curie w Warszawie.

O godzinie 13.15 rozpoczął się wykład pt. Biologia syntetyczna: inżynieria genetyczna XXI wieku. Podczas 45-minutowej bardzo bogato ilustrowanej i udokumentowanej wynikami badań prezentacji wykładowca przedstawił po ogólnym, bardzo czytelnym wprowadzeniu do tej nowej dziedziny badań, nazwanej biologią syntetyczną, wyniki swych oryginalnych, niezwykle interesujących badań. Wykład spotkał się z dużym zainteresowaniem, o czym świadczyły rozmowy po skończonym wykładzie; odbywały się one w sali konferencyjnej, a uczestniczyła w nich nauczycielka przyrody z VIII liceum i jej uczennica, ponadto koledzy wykładowcy i członkowie Komisji.

W spotkaniu uczestniczyli członkowie MKPM PAU: profesorowie Janusz Boratyński, Adam Jezierski, Aleksander Sikorski oraz Waław Sokalski.

Sprawozdanie przygotowała:

Dr Marta Sochocka

Wrocław, 16.03.2012.

Prof. dr hab. med. Czesław Radzikowski

Przewodniczący MKPM PAU

z a p r o s z e n i e

MIĘDZYWYDZIAŁOWA KOMISJA PRZYRODNICZO-MEDYCZNA PAU
we WROCŁAWIU I MIASTO WROCŁAW

zapraszają na XI otwarte spotkanie dydaktyczno-naukowe w dniu
27 kwietnia 2012 roku
z udziałem **prof. dr hab. med. Krystiana JAŹDŹEWSKIEGO**
Pracownia Medycyny Genomowej, Warszawski Uniwersytet Medyczny,
Comprehensive Cancer Center, Ohio State University, Columbus, USA

Tytuł wykładu wprowadzającego:

„MEDYCINA W CZASACH GENOMOWYCH”

Spotkanie odbędzie się
o godz. 13:00, w Sali im. Stefana Śłopka w Instytucie Immunologii
i Terapii Doświadczalnej PAN im. Ludwika Hirszfelda we Wrocławiu,
ul. Rudolfa Weigla 12.

Prof. dr hab. med. Czesław Radzikowski
Międzywydziałowa Komisja
Przyrodniczo-Medyczna PAU



Prof. dr hab. med. Krystian Jażdżewski – informacja biograficzna:

Prof. dr hab. med. Krystian Jażdżewski ukończył Wydział Lekarski Akademii Medycznej w Warszawie (2000), a następnie uzyskał stopień doktora nauk medycznych w Akademii Medycznej w Gdańsku (2004) oraz stopień doktora habilitowanego nauk medycznych na Warszawskim Uniwersytecie Medycznym (2011). Od roku 2004 jest związany z Ohio State University (Columbus, USA), gdzie wpieryw pod kierunkiem Prof. Alberta de la Chapelle odbywał staż podoktorski, a następnie został zatrudniony na stanowisku Research Assistant Professor. Od roku 2011 równocześnie prowadzi Pracownię Medycyny Genomowej na Warszawskim Uniwersytecie Medycznym. Badania naukowe prowadzone przez Krystiana Jażdżewskiego skupione są na podłożu genetycznym nowotworów człowieka, głównie raka tarczycy, oraz roli nowej klasy genów regulatorowych – microRNA – w nowotworzeniu. Istotnym aspektem badań jest poszukiwanie możliwości wczesnej diagnostyki nowotworów w oparciu o testy genetyczne. Wyniki swoich prac Krystian Jażdżewski publikował w pismach zagranicznych, między innymi Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA (trzykrotnie), Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism (trzykrotnie), Cell Cycle, Thyroid, European Journal of Endocrinology – były one cytowane ponad 800 razy. Za swoje osiągnięcia badawcze był wielokrotnie nagradzany przez Fundację na rzecz Nauki Polskiej (FOCUS 2009, TEAM 2011), American Thyroid Association, Endocrine Society (USA) oraz Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne. Obecnie kieruje pięcioma grantami badawczymi, w które zaangażowanych jest dwunastu młodych badaczy (studentów, doktorantów i stażystów po doktoracie).

Przebieg pracy zawodowej:

- 2011– Adiunkt, Pracownia Medycyny Genomowej, Warszawski Uniwersytet Medyczny
- 2009–2011 Asystent, Pracownia Medycyny Genomowej, Warszawski Uniwersytet Medyczny
- 2009– Research Assistant Professor, Department of Molecular Virology, Immunology and Medical Genetics, The Ohio State University, Columbus, OH, USA
- 2006–2009 Visiting Scientist, Comprehensive Cancer Center, The Ohio State University, Columbus, OH, USA
- 2004–2006 Postdoctoral Researcher, de la Chapelle`s Laboratory, Comprehensive Cancer Center, The Ohio State University, Columbus, OH, USA
- 2002–2004 Doktorant, Katedra Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii, Akademia Medyczna w Gdańsku
- 2001–2002 Asystent, Zakład Endokrynologii, Instytut Medycyny Doswiadczalnej i Klinicznej, Polska Akademia Nauk, Warszawa, Polska
- 2000–2001 Lekarz stażysta, Akademia Medyczna w Warszawie,

Odbyte kursy zagraniczne:

- 2006: Kurs „Regulatory RNA”, The Cold Spring Harbor Laboratory, Long Island, USA
- 2005: 47th Annual Short Course on Medical and Experimental Mammalian Genetics, The Johns Hopkins University/The Jackson Laboratory, Bar Harbor, USA

Konspekt wykładu: MEDYCYNA W CZASACH GENOMOWYCH

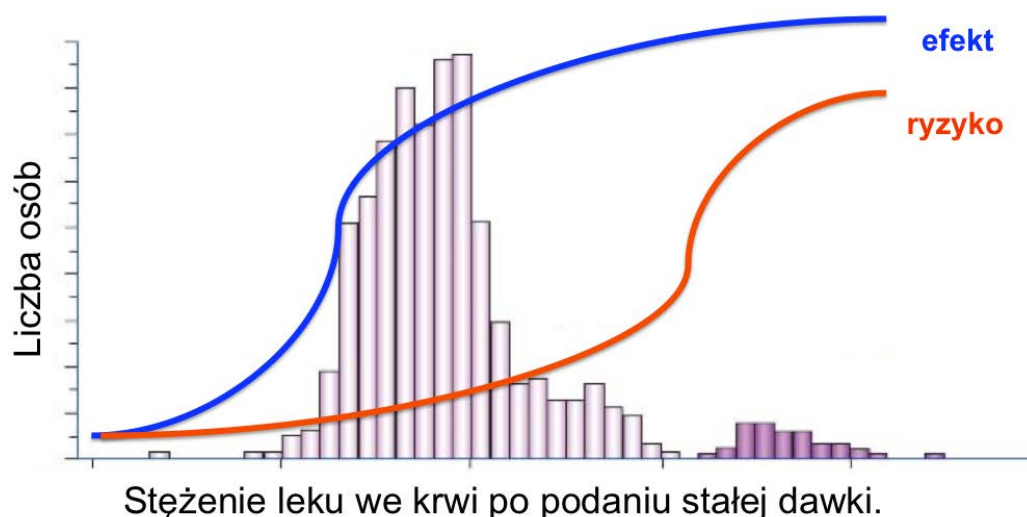
Medycyna oparta na analizach materiału genetycznego człowieka i powstających na jego matrycy produktów, czyli medycyna spersonalizowana, jest medycyną przyszłości, a jej rozwój możemy obserwować już od kilku lat. Ogromna większość chorób, w tym wszystkie choroby cywilizacyjne, powodowana jest przez czynniki genetyczne, bądź też przez współdziałanie czynników genetycznych i środowiskowych. Wykorzystując najnowsze zdobycze nauki i technologii, medycyna genomowa koncentruje się na diagnostyce molekularnej, a także na określaniu ryzyka zapadnięcia na daną chorobę u danego pacjenta. Dokładne scharakteryzowanie przyczyn rozwoju danej choroby pozwoli na zaprojektowanie terapii odpowiadającej potrzebom indywidualnego pacjenta, a także na określenie szans na jego całkowite wyleczenie.

Materiałem genetycznym człowieka jest kwas deoksyrybonukleinowy (DNA), który znajduje się w jądrze każdej komórki, tworząc jej genom. DNA jest materiałem, na matrycy którego powstaje każda część organizmu człowieka, a informacja w nim zakodowana nazywana jest informacją genetyczną. Przepływ informacji genetycznej (ekspresja genu) następuje od DNA, przez RNA (kwas rybonukleinowy) po białko, które jest budulcem komórek. Podstawową jednostką dziedziczenia, warunkującą określoną cechę, jest gen. Informacja genetyczna jest zapisana w DNA za pomocą jego sekwencji, czyli układu specjalnych cegiełek – nukleotydów. Zmiana nawet pojedynczego nukleotydu, czyli mutacja, może mieć dla organizmu poważne konsekwencje. Badając przyczyny procesów chorobowych, poza samą sekwencją DNA coraz większą uwagę zwraca się na produkty, które powstają na matrycy DNA (różne RNA czy białka), oraz na poziom ich ekspresji, czyli ilość danego produktu w komórce. W licznych chorobach obserwuje się zmienioną – zwiększoną bądź obniżoną w porównaniu ze stanem fizjologicznym – ilość produktów różnych genów. Określenie molekularnych (genetycznych) przyczyn choroby wymaga zatem poznania sekwencji DNA pacjentów oraz określenia ilości produktów genów, które potencjalnie mogłyby być zaangażowane w rozwój danego procesu chorobowego. Taką informację można wykorzystać zarówno do określenia swoistych markerów umożliwiających zdiagnozowanie choroby, jak i do opracowania terapii celowanych, których specyficzność polega na wybiórczym działaniu na szlaki molekularne, zaangażowane w proces chorobowy.

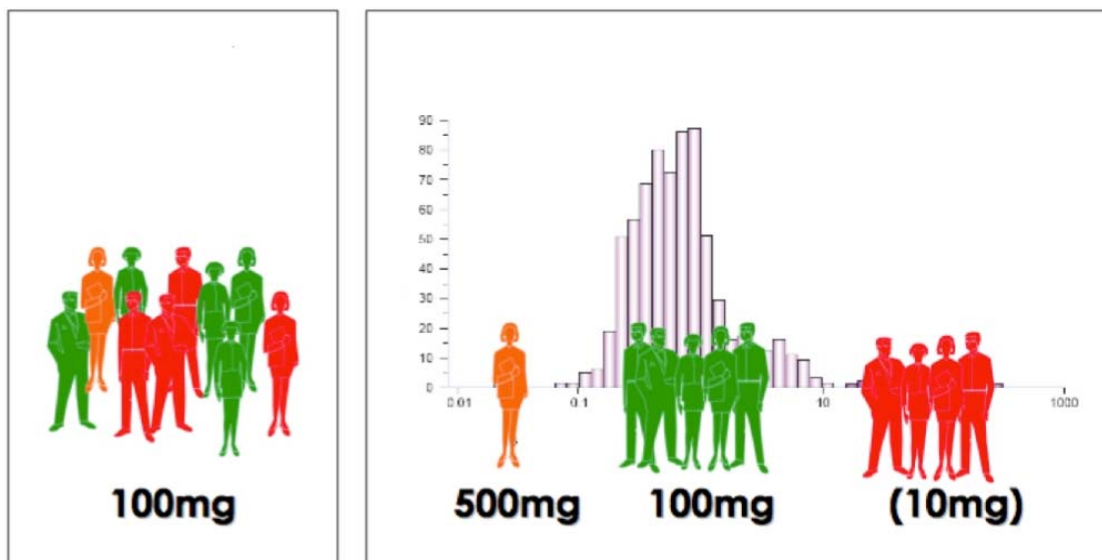
Perspektywa stworzenia dokładnej mapy genetycznej każdego człowieka stała się realna w 2003 r., kiedy opublikowano kompletne wyniki sekwencjonowania ludzkiego genomu. Od tego momentu metody sekwencjonowania są stale udoskonalane, poznawane są genomy kolejnych osób, dzięki czemu możliwe jest stworzenie bazy „referencyjnych” sekwencji DNA, na podstawie których możliwa jest identyfikacja mutacji leżących u podstaw konkretnego procesu chorobowego. Dziś wiadomo, że genom człowieka budowany jest przez ok. 2,8 miliarda par nukleotydów, co oznacza, że gdyby udało się rozwinąć DNA pojedynczej komórki, długość nici wyniosłaby ok. 2 m. Co interesujące, różnica w sekwencji nukleotydów w DNA, jaka występuje pomiędzy dwiema niespokrewnionymi osobami, wynosi mniej niż 0,1%. Funkcja większości genomu jest nadal nieznaną, choć każdy kolejny rok przynosi nowe informacje na temat znaczenia biologicznego coraz większej liczby genów i ich produktów, co umożliwi powiązanie mutacji z konkretnymi objawami chorobowymi. Porównanie sekwencji DNA i poziomu ekspresji genów pomiędzy osobami zdrowymi a pacjentami umożliwi poznanie szlaków, które ulegają zaburzeniu w danej chorobie. Konsekwencją odszyfrowywania roli kolejnych części ludzkiego genomu oraz rozwoju coraz doskonalszych metod diagnostycznych będzie projektowanie nowych i coraz doskonalszych testów genetycznych.

Na podstawie wyników testów molekularnych identyfikujących zmianę genetyczną, której efektem jest rozwój choroby, możliwe staje się wdrażanie terapii genowych, rozwój farmakogenetyki i dostosowywanie sposobu leczenia do potrzeb konkretnego pacjenta. Już teraz, szczególnie w chemioterapii, używane są leki, które zostały opracowane jako odpowiedź na konkretne zmiany genetyczne. Za niemal 20% nowotworów piersi współodpowiedzialna jest zwiększona ilość białka HER2, którego rolą jest przekazywanie sygnału biologicznego do wnętrza komórki. Nowotwory charakteryzujące się wzrostem poziomu białka HER2 przejawiają względną oporność na chemioterapię i wymagają wprowadzenia terapii celowanej za pomocą herceptyny bądź lapatynibu. Leki te są specyficznie ukierunkowane na obniżanie poziomu białka HER2. Jak widać z powyższego przykładu, specyficzność terapii celowanej powoduje, że zadziała ona wyłącznie u pacjenta z występującą zmianą genetyczną, na którą dana terapia została zaprojektowana. W konsekwencji terapia celowana nie zadziała u osoby, która cierpi na chorobę o takich samych objawach, ale innym podłożu genetycznym. Dlatego tak istotna jest możliwość wykonywania analizy genetycznej indywidualnych pacjentów i projektowanie sposobu leczenia w oparciu o wyniki otrzymane w takiej analizie. Dodatkowo istnieje wiele chorób, których podłoże genetyczne nie jest znane. Pacjenci cierpiący na tego typu schorzenia są właściwie leczeni po omacku – u jednych wybrana terapia zadziała, u innych nie spowoduje żadnych zmian, u innych doprowadzi do pogorszenia stanu zdrowia.

Dobrym przykładem dostosowywania sposobu leczenia do potrzeb konkretnego pacjenta jest intensywnie rozwijająca się farmakogenomika, której celem jest poznanie wariantów genów, od których zależy tempo wchłaniania, aktywizowania i usuwania z organizmu konkretnego leku. Po podaniu standardowej dawki leku, w zależności od sekwencji DNA pacjenta, u jednego chorego uzyskamy wysoki poziom farmaceutyku (szansa na pozytywny efekt terapeutyczny, ale również zwiększone ryzyko działań niepożądanych), a u drugiego chorego niski poziom (brak efektu leczniczego).



Ryc. 1. Stężenie leku we krwi po podaniu stałej dawki



Ryc. 2. Dawkowanie według genotypu – kolorem oznaczeni osobnicy o podobnym genotypie.

Założenia struktury DNA zostały opublikowane przez Jamesa Watsona i Francisa Cricka niespełna 60 lat temu, a technologie namnażania i analiz sekwencji DNA są rozwijane od ok. 35 lat. Podczas kiedy pierwsze sekwencjonowanie genomu człowieka, realizowane w ramach Human Genome Project, trwało ok. 10 lat i kosztowało ok. 300 milionów dolarów, obecnie pojedynczy genom człowieka można zsekwencjonować w ciągu kilku dni za cenę kilku tysięcy dolarów. Wszystkie te dane wskazują, że postęp nauki i technologii w medycynie przebiega w ostatnich latach wręcz skokowo. W rezultacie wizja medycyny, w której każdy pacjent otrzymuje dostęp do pełnej, szybkiej i pewnej diagnostyki oraz leczenia dostosowanego do jego profilu genetycznego, jest coraz bardziej realna.

Międzywydziałowa Komisja Przyrodniczo-Medyczna PAU we Wrocławiu **Sprawozdanie z XI spotkania naukowo-dydaktycznego**

Dnia 27 kwietnia 2012 roku w Sali im. Stefana Ślopka w Instytucie Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN im. Ludwika Hirszfelda we Wrocławiu odbyło się XI spotkanie dydaktyczno-naukowe przygotowane przez MKPM PAU.

W sali konferencyjnej Instytutu o godzinie 12.30 rozpoczęło się spotkanie z wykładowcą prof. drem hab. med. Krystianem Jażdżewskim, który ukończył Wydział Lekarski Akademii Medycznej w Warszawie w 2000 roku, stopień doktora nauk medycznych uzyskał na Akademii Medycznej w Gdańsku (2004), a stopień doktora habilitowanego nauk medycznych na Warszawskim Uniwersytecie Medycznym (2011). Nadal związany jest także z Ohio State University (Columbus, USA), gdzie pod kierunkiem Prof. Alberta de la Chapelle odbywał staż podoktorski, a następnie został zatrudniony na stanowisku Research Assistant Professor. Od roku 2011 prowadzi Pracownię Medycyny Genomowej na Warszawskim Uniwersytecie Medycznym. W spotkaniu z wykładowcą uczestniczyli członkowie Komisji, pracownicy Instytutu, przedstawiciele Dyrekcji w osobach doktora Jacka Rybki oraz Dariusza Wójcika, a także przedstawiciel Wydziału Edukacji Urzędu Miejskiego Wrocławia, pan Jacek Marciński. Wszystkich przybyłych gości uroczysto przywitał Przewodniczący Komisji, prof. Czesław Radzikowski.

O godzinie 13.00 w sali wykładowej Instytutu zebrali się słuchacze: licealiści z II, III, IV, VII, XIV oraz XV LO we Wrocławiu wraz z nauczycielami, pracownicy naukowci studenci i doktoranci (łącznie ok. 150 osób). Prof. Radzikowski rozpoczął spotkanie od przedstawienia sylwetki wykładowcy, prof. dr hab. med. Krystiana Jażdżewskiego oraz tematu jego prezentacji.

O godzinie 13.10 profesor Krystian Jażdżewski rozpoczął swój wykład pt. **Medycyna w czasach genomowych**. Prezentacja spotkała się z bardzo dużym zainteresowaniem wszystkich zgromadzonych słuchaczy, w tym także licealistów, którzy podobnie jak inni słuchacze w skupieniu wysłuchali wykładu. Podczas niemal godzinnej prelekcji Prof. Jażdżewski przedstawił najważniejsze informacje dotyczące projektu Sekwencjonowanie Genomu Ludzkiego oraz zastosowań diagnostyki genetycznej w leczeniu ciężkich chorób, szczególnie nowotworów, w tym raka tarczycy, któremu poświęcił swe szczególne zainteresowanie i badania własne. Przedstawił także rolę nowej klasy genów regulatorowych – microRNA – w nowotworzeniu oraz możliwości wczesnej diagnostyki nowotworów w oparciu o testy genetyczne Wykład, bogato ilustrowany przeźrociami, a także wynikami własnych badań, spotkał się z wielkim zainteresowaniem i uznaniem słuchaczy, nagrodzony został gromkimi brawami. Po zakończonej prelekcji Prof. Czesław Radzikowski rozpoczął dyskusję.

O godzinie 14.00 w sali konferencyjnej odbyło się w swobodnej atmosferze „Spotkanie po spotkaniu” członków Komisji i Wykładowcy ze słuchaczami oraz kolegami i przyjaciółmi, które trwało do godziny 16.00.

Niemożność uczestniczenia w XI Spotkaniu zgłosili profesorowie: Egbert Piasecki oraz Paweł Kafarski.

Sprawozdanie przygotowała:
Dr Marta Sochocka
Sekretarz MKPM PAU

Prof. dr hab. med. Czesław Radzikowski
Przewodniczący MKPM PAU

Wrocław, 14.05.2012.

Część III

SPRAWY ORGANIZACYJNE

Pismo Prof. Czesława Radzikowskiego w sprawie spotkania w Urzędzie Miasta Wrocławia członków MKPM PAU, przedstawicieli Wydziału Edukacji UM i nauczycieli

W. Pani Marta Majchrzak
Urząd Miasta Wrocław, Rynek 13
marta.majchrzak@um.wroc.pl

Zgodnie z porozumieniem telefonicznym proponuję czwartek lub piątek, 12.04 lub 13.04 na spotkanie członków MKPM PAU, przedstawicieli Wydziału Edukacji UM z nauczycielami z następującym programem:

1. Sprawozdanie ze spotkań dydaktyczno-naukowych (spotkanie VI–X) oraz program spotkań w bieżącym roku (XI–XIV) z podaniem danych na temat frekwencji uczniów liceów i ich nauczycieli;
2. Możliwości korzystania z wykładów drogą audiowizualną także przez uczniów w szkołach za miastem – ewent. pokaz możliwości i przedstawienie ewent. oferty Instytutu**;
3. Zapoznanie się z uwagami nauczycieli oraz organizatorów spotkań;
4. Dyskusja i propozycje członków Komisji MKPM PAU, przedstawicieli Urzędu Miasta i liceów kierunków przyrodniczych.

** W przypadku pokazu możliwości audiowizualnych spotkanie powinno się odbyć w Instytucie (pkt. 2)

Czesław Radzikowski
Przewodniczący MKPM PAU

MIĘDZYWYDZIAŁOWA KOMISJA PRZYRODNICZO-MEDYCZNA PAU

Sprawozdanie ze spotkania z przedstawicielami Urzędu Miasta Wrocławia oraz nauczycielami przedmiotów przyrodniczych wrocławskich szkół średnich

W dniu 13 kwietnia 2012 r. w Wydziale Edukacji Urzędu Miasta Wrocławia odbyło się spotkanie z nauczycielami przedmiotów przyrodniczych. Spotkanie prowadziły przedstawicielki Urzędu Miasta: Pani Jolanta Bednarska, Kierownik Projektów Edukacyjnych oraz Pani Marta Majchrzak, a także Profesor Czesław Radzikowski, przewodniczący MKPM PAU. Ponadto w spotkaniu uczestniczyli: Dyrektor Wydziału Edukacji Urzędu Miasta Wrocławia, Pani Maria Iwona Bugajska, Dyrektor ds. Administracji IITD PAN Dariusz Wójcik, dr hab. Małgorzata Cebrat oraz dr Krystyna Dąbrowska, reprezentujące Akademię Młodych Uczonych i Artystów przy IITD PAN, członek MKPM Profesor Janusz Boratyński oraz nauczyciele przedmiotów przyrodniczych wrocławskich szkół średnich (liceum nr IX, IV, XV, XVII), uczestniczących dotychczas w spotkaniach dydaktyczno-naukowych organizowanych w ramach działalności MKPM PAU.

Spotkanie otworzyła Pani Jolanta Bednarska, która powitała wszystkich zgromadzonych gości oraz przedstawiła plan spotkania. Program spotkania przewidywał omówienie dotychczasowej działalności MKPM i podsumowanie ubiegłych spotkań naukowo-dydaktycznych oraz przedstawienie spotkań planowanych na rok 2012, a następnie dyskusję nad możliwością wprowadzenia zmian, które są oczekiwane przez uczestników spotkań, zarówno nauczycieli przedmiotów przyrodniczych, jak i uczniów klas licealnych.

Prof. Czesław Radzikowski rozpoczął spotkanie, przedstawiając program oraz działalność MKPM PAU, powołanej z inicjatywy Prezydenta Miasta przez Prezesa PAU Profesora Andrzeja Białasa. Krótko omówił dotychczas wygłoszone prelekcje w ramach spotkań naukowo-dydaktycznych, które odbyły się w Instytucie Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN we Wrocławiu, a także zaprezentował przyszłych prelegentów oraz planowane terminy spotkań w okresie od września do grudnia 2012. Najbliższe spotkanie, które odbędzie się jeszcze w bieżącym roku szkolnym, planowane jest na 27 kwietnia, z udziałem Profesora Krystiana Jażdżewskiego pt. „Medycyna w czasach genomowych”. Przewodniczący Komisji zaprosił wszystkich zgromadzonych do uczestnictwa w wykładzie.

Profesor Radzikowski przedstawił także wykaz liceów, których uczniowie do tej pory uczestniczyli w spotkaniach naukowo-dydaktycznych organizowanych przez MKPM, oraz poprosił, by w przyszłości przygotować listę spodziewanych uczestników z klas licealnych i ich nauczycieli, ponieważ ułatwi to organizowanie spotkań. Jednocześnie przewodniczący Komisji gorąco zachęcał także do uczestnictwa w tzw. „spotkaniu po spotkaniu”, podczas którego nauczyciele i uczniowie mają możliwość bezpośredniej rozmowy z wykładowcą. W tym punkcie dyskutowano z nauczycielami nad sposobami zachęcenia i ośmielenia uczniów do zadawania pytań. Dr hab. Małgorzata Cebrat wystąpiła z propozycją, aby w ramach działalności Akademii Młodych Uczonych i Artystów organizować w szkołach krótkie wykłady tematyczne, wprowadzające do zagadnień przedstawianych później na spotkaniach dydaktyczno-naukowych w IITD PAN. Wspólnie z dr Krystyną Dąbrowską (także członkiem Akademii) wyraziły chęć i gotowość do przygotowywania wykładów lub warsztatów naukowych dla uczniów szkół średnich, szczególnie zainteresowanych pracą naukową. O możliwościach współpracy i spotkań z uczniami dyskutował także Profesor Boratyński, który podkreślił wagę przygotowywania uczniów do

spotkań edukacyjnych z zapraszonymi wykładowcami z całego świata. Ze swej strony nauczyciele zarzucali, że materiały dydaktyczne dotyczące spotkań są zbyt późno dostarczane do szkół. W tym miejscu zarówno przedstawiciele Urzędu Miasta, jak i członkowie MKPM, a także władze Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN we Wrocławiu przyjęli nową strategię postępowania, polegającą na usprawnieniu przepływu informacji (streszczeń wykładów, informacji biograficznej prelegenta) na temat spotkań naukowo-dydaktycznych między nauczycielami a przedstawicielami Urzędu Miasta. Dyrekcja IITD PAN zadeklarowała ponadto utworzenie na stronie internetowej specjalnej zakładki „współpraca ze szkołami”, poświęconej spotkaniom organizowanym przez MKPM, do wglądu dla nauczycieli, uczniów i wszystkich zainteresowanych uczestnictwem w spotkaniach.

Następnie Dyrektor Instytutu IITD PAN mgr Dariusz Wójcik przedstawił możliwości multimedialne instytutu w odbiorze prezentowanych wykładów. Podkreślił, że w razie braku możliwości dotarcia do IITD na spotkanie z wykładowcą istnieje możliwość zorganizowania telekonferencji i odbioru wykładu na miejscu w szkole. W ten sposób więcej zainteresowanych osób może uczestniczyć w spotkaniach naukowo-dydaktycznych.

Na zakończenie spotkania, w podsumowaniu Pani Marta Majchrzak potwierdziła gotowość do zorganizowania sprawnego systemu przesyłania informacji o spotkaniach dydaktyczno-naukowych do szkół średnich, ale także bezpośrednio do nauczycieli przedmiotów przyrodniczych. Podobną propozycję przyjęły także władze IITD. Dr Krystyna Dąbrowska poprosiła ponadto nauczycieli o konkretne propozycje wykładów, które miałyby być organizowane w szkołach.

Sprawozdanie przygotowała:
Dr Marta Sochocka
Sekretariat MKPM PAU,
IITD, PAN we Wrocławiu
mars@iitd.pan.wroc.pl

Prof. dr hab. med. Czesław Radzikowski
Przewodniczący MKPM PAU

**WYKAZ LICEÓW PRZYRODNICZYCH, KTÓRYCH UCZNIOWIE UCZESTNICZĄ
W SPOTKANIACH DYDAKTYCZNO-NAUKOWYCH**

MKPM PAU we Wrocławiu

Nr	DATA	NUMERY LICEÓW	(liczba uczestników)
V.	27.10.2010	VII, XV, XVII	
VI.	07.04.2011	IV, XII, XIV, XV	(114)
VII.	08.06.2011	IV, XII, XV Zespół szkół nr 5,	(82)
VIII.	06.10.2011	IV, V, XV, XII, XIII	(104)
IX.	27.10.2011	XII. XV, XIX,	(97)
X.	15.03.2012	VIII, XII,	(68)
XI	27.04.2012	II, III, IV, VII, XIV,	(86)

Część IV

MIĘDZYWYDZIAŁOWA KOMISJA PRZYRODNICZO-MEDYCZNA PAU Z SIEDZIBĄ WE WROCŁAWIU – WYKAZ CZŁONKÓW, ADRESY

INSTYTUT IMMUNOLOGII I TERAPII DOŚWIADCZALNEJ PAN

Czesław RADZIKOWSKI (organizator Komisji) <radzikow@iitd.pan.wroc.pl>
(601752917) w Instytucie (71 337 3492)

Irena FRYDECKA (Akademia Medyczna) <frydecka@hemat.am.wroc.pl>
(661317832)

Janusz BORATYŃSKI <borat@iitd.pan.wroc.pl>

Egbert PIASECKI <piasecki@iitd.pan.wroc.pl>

Marta Sochocka <mars@iitd.pan.wroc.pl>

AKADEMIA MEDYCZNA

Małgorzata SAŚIADEK (71 784 1256) <sasiadek@gen.am.wroc.pl>

Maria WITKOWSKA (601851027) <mar.witkowska@wp.pl>

Jerzy MOZRZYMAS (71 784 1550) <mozrzy@biofiz.am.wroc.pl>

UNIWERSYTET WROCŁAWSKI

Adam JEZIEŃSKI Prorektor ds. Badań Naukowych i Współpracy z Zagranicą <prorscie@adm.uni.wroc.pl>

Jacek OTLEWSKI Wydział Biotechnologii <otlewski@protein.pl>
(71 375 2824)

Aleksander F. SIKORSKI Wydział Biotechnologii <afsbc@ibmb.uni.wroc.pl>
(71 375 6233)

UNIWERSYTET PRZYRODNICZY

Bożena OBMIŃSKA-MRUKOWICZ (71 320 5432) <m.mrukowicz@triangulum.pl>

Stanisław PRZESTALSKI (512774742) <stanislaw.przestalski@up.wroc.pl>

POLITECHNIKA WROCŁAWSKA

Marek LANGNER (71 320 2384) <marek.langner@pwr.wroc.pl>

Andrzej W. SOKALSKI (71 320 2457) <Andrzej.Sokalski@pwr.wroc.pl>

Paweł KAFARSKI (71 320 3682) <Pawel.Kafarski@pwr.wroc.pl>

SPIS TREŚCI

Część I

STRONA INTERNETOWA PAU	3
-------------------------------------	---

SKŁAD MIĘDZYWYDZIAŁOWEJ KOMISJI

PRZYRODNICZO-MEDYCZNEJ PAU WE WROCŁAWIU	5
--	---

Część II

SPOTKANIA NAUKOWO-DYDAKTYCZNE W OKRESIE 2011/2012	7
--	---

VI spotkanie naukowo-dydaktyczne – 7 kwietnia 2011

Wykładowca: Prof. dr Tomasz Żal (University of Texas, MD Anderson Cancer Center, TX, USA)

Tytuł wykładu: <i>Wizualizacja interakcji immunologicznych w mikrośrodkowisku nowotworów</i>	12
---	----

VII spotkanie naukowo-dydaktyczne – 8 czerwca 2011

Wykładowca: Prof. dr Nicolaus Blin (Institute of Molecular Genetics, Medical Faculty, joint appointment to the Faculty of Biology, University of Tübingen)

Tytuł wykładu: <i>Paleogenetyka i antropologia molekularna – współczesne poglądy w dziedzinach klasycznych</i>	19
---	----

VIII spotkanie naukowo-dydaktyczne – 4 października 2012

Wykładowca: Prof. dr hab. Janusz Pawęska (National Institute for Communicable Diseases, National Health Laboratory Services, Johannesburg, RPA)

Tytuł wykładu: <i>Ekologia filowirusów – współczesne poglądy i nowe kierunki badań</i> ...	26
---	----

IX spotkanie naukowo-dydaktyczne – 27 października 2011

Wykładowca: Prof. dr hab. Wojciech Kręžel (Institute of Genetics and Molecular and Cellular Biology, INSERM U9645, 1, rue L. Fries, Fries, BP 10142, 67404, Illkirch, France)

Tytuł wykładu: <i>Rola sygnalizacji receptorów witaminy A w rozwoju i funkcjach centralnego układu nerwowego</i>	43
---	----

X spotkanie naukowo-dydaktyczne – 15 marca 2012

Wykładowca: dr n. med. Dmitry Nevozhay (The University of Texas, Anderson Cancer Center, Houston, Department of Systems Biology, USA)

Tytuł wykładu: <i>Biologia syntetyczna – inżynieria genetyczna XXI stulecia</i>	50
--	----

XI spotkanie naukowo-dydaktyczne – 27 kwietnia 2012

Wykładowca: Prof. dr hab. med. Krystian Jażdżewski (Pracownia Medycyny Genomowej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Comprehensive Cancer Center, Ohio State University, Columbus, USA)

Tytuł wykładu: <i>Medycyna w czasach genomowych</i>	57
--	----

CZEŚĆ III

SPRAWY ORGANIZACYJNE

Pismo Prof. Cz. Radzikowskiego w sprawie spotkania z nauczycielami w Wydziale	
Edukacji Urzędu Miasta Wrocławia	61
Sprawozdanie ze spotkania w dniu 13 kwietnia 2012	62
Wykaz liceów przyrodniczych	64

CZEŚĆ IV

MIĘDZYWYDZIAŁOWA KOMISJA PRZYRODNICZO-MEDYCZNA PAU

Z SIEDZIBĄ WE WROCŁAWIU – WYKAZ CZŁONKÓW, ADRESY.....	65
--	-----------