

**SPRAWOZDANIE  
MIĘDZYWYDZIAŁOWEJ  
KOMISJI PRZYRODNICZO-MEDYCZNEJ PAU  
WE WROCŁAWIU ZA OKRES 2012–2013**

**WROCŁAW–KRAKÓW 2013**



# 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](#)

### Wyszukiwarka

## Komisja Przyrodniczo-Medyczna z siedzibą we Wrocławiu

Międzywydziałowa Komisja Przyrodniczo-Medyczna z siedzibą we Wrocławiu powołana została przez Profesora dr. 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 najznamienitszych wrocławian – Tadeusza Różewicza”.

Organizację międzywydziałowej komisji powierzono Profesorowi Czesławowi Radzikowskiemu, który po konsultacjach z zaproponowanymi członkami komisji w osobach profesorów: Stanisława Przystalskiego, Ireny Frydeckiej, Marii Witkowskiej, Małgorzaty Sasiadek, 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 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 polityki publicznej, odpowiadającej na wyzwania współczesnego świata.

## **SKŁAD MIĘDZYWYDZIAŁOWEJ KOMISJI PRZYRODNICZO-MEDYCZNEJ PAU WE WROCŁAWIU**

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 (Przewodniczący Komisji)

prof. dr hab. Małgorzata Sasiadek

prof. dr hab. Maria Witkowska

prof. dr hab. Adam Jezierski

prof. dr hab. Paweł Kafarski

prof. dr hab. Marek Langner

prof. dr hab. Jerzy Mozzymas

prof. dr hab. Bożena Obmińska-Mrukowicz

prof. dr hab. Jacek Otlewski

prof. dr hab. Aleksander Sikorski

prof. dr hab. Waław Sokalski

dr Marta Sochocka



## Część II

### SPOTKANIA NAUKOWO-DYDAKTYCZNE W OKRESIE 2012/2013

#### XII Spotkanie naukowo-dydaktyczne – 12.09.2012

**Wykładowca:** Prof. dr JOLANTA GREMBECKA, Department of Pathology,  
University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA

**Tytuł wykładu:** *Terapia celowana – nowa metoda w leczeniu przeciwbiałaczkowym*

#### XIII Spotkanie naukowo-dydaktyczne – 09.10.2012

**Wykładowca:** Prof. dr JANUSZ RAK, Montreal Children's Hospital Research Institute,  
Department of Pediatrics, Montreal, Canada

**Tytuł wykładu:** *Nowotwór jako następstwo zaburzeń harmonii oddziaływań międzykomórkowych*

#### XIV Spotkanie naukowo-dydaktyczne – 21.11.2012

**Wykładowca:** Dr MARIA WYSOCKA, Department of Dermatology, University of  
Pennsylvania, Philadelphia, USA

**Tytuł wykładu:** *Aspekty immunologiczne w chłoniakach T komórkowych*

#### XV Spotkanie naukowo-dydaktyczne – 19.12.2012

**Wykładowca:** Prof. dr MARIA SIEMIONOW, Department of Plastic Surgery,  
Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, USA

**Tytuł wykładu:** *Nowe terapie komórkowe w transplantologii*

**(Wręczenie Dyplomu Członka Zagranicznego PAU) – część III**

#### XVI Spotkanie naukowo-dydaktyczne – 24.04.2013

**Wykładowca:** Prof. dr GRZEGORZ CHODACZEK, La Jolla Institute for Allergy  
& Immunology, La Jolla, California, USA

**Tytuł wykładu:** *Obrazowanie in vivo oddziaływań komórek układu odpornościowego*

**XVII Spotkanie naukowo-dydaktyczne – 12.06.2013**

**Wykładowca: Prof. Dr MARIAN L. KRUZEL**, Department of Integrated Biology and Pharmacology, University of Texas, Medical School at Houston, Texas, USA

**Tytuł wykładu: *Laktoferyna białko wielofunkcyjne – od badań laboratoryjnych do zastosowania klinicznego***

**XVIII Spotkanie naukowo-dydaktyczne – 23.10.2013**

**Wykładowca: Prof. dr ZYGMUNT GAŁDZICKI**, Department of Anatomy, Physiology and Genetics, Neuroscience Program, USUHS School of Medicine, Bethesda, Maryland, USA

**Tytuł wykładu: *Genetyczne i pourazowe uszkodzenia mózgu – nowe perspektywy***

**XIX Spotkanie naukowo-dydaktyczne – 18.12.2013**

**Wykładowca: Prof. dr TOMASZ CIERPICKI**, Department of Pathology, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA

**Tytuł wykładu: *Struktura i funkcja białek uczestniczących w patogenezie białaczek***



# z a p r o s z e n i e

---

MIĘDZYWYDZIAŁOWA KOMISJA PRZYRODNICZO-MEDYCZNA PAU  
we WROCŁAWIU I MIASTO WROCŁAW

zapraszają na XII otwarte spotkanie dydaktyczno-naukowe w dniu  
**12 września 2012 roku**  
z udziałem **prof. dr Jolanty Grembeckiej**  
Department of Pathology, University of Michigan, Ann. Arbor, MI, USA

Tytuł wykładu wprowadzającego:

**„TERAPIA CELOWANA – NOWA METODA  
W LECZENIU PRZECIWBIAŁACZKOWYM”**

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 Jolanta Grembecka – informacja biograficzna

Dr Jolanta Grembecka studiowała na Wydziale Chemii Uniwersytetu Opolskiego, gdzie w roku 1995 obroniła pracę magisterską pod kierunkiem Prof. Pawła Kafarskiego. W latach 1995–1996 dr Grembecka pracowała na stanowisku asystenta w Zakładzie Biochemii Uniwersytetu Opolskiego. W roku 1996 rozpoczęła studia doktoranckie na Wydziale Chemicznym Politechniki Wrocławskiej w grupie Prof. Pawła Kafarskiego. Badania naukowe, które prowadziła w ramach pracy doktorskiej miały na celu użycie metod chemii obliczeniowej oraz eksperymentalne badanie aktywności biologicznej nowych niskocząsteczkowych inhibitorów enzymu leucyloaminopeptydazy jako związków o potencjalnym działaniu przeciwnowotworowym oraz antymalarycznym. Badania teoretyczne w ramach tego projektu prowadzone były pod kierunkiem Prof. Andrzeja Sokalskiego. W roku 2000 dr Grembecka obroniła pracę doktorską na Politechnice Wrocławskiej, gdzie w tym samym roku została zatrudniona na stanowisku adiunkta w Instytucie Chemii Organicznej, Biochemii i Biotechnologii.

W roku 2002 dr Grembecka wyjechała do Stanów Zjednoczonych w celu odbycia stażu podoktorskiego na University of Virginia, Department of Physiology and Biological Physics. Pierwszy staż podoktorski (2002–2004) dr Grembecka odbyła w grupie Prof. Zygmunta Derewendy, gdzie prowadziła badania strukturalne białek przy użyciu metod krystalograficznych. Następnie w latach 2004–2006 odbyła drugi staż podoktorski na University of Virginia w grupie, którą kierował Prof. John Bushweller. W trakcie tego stażu podoktorskiego dr Grembecka zaangażowana była w kilku projektach naukowych dotyczących badań przedklinicznych nad rozwijaniem nowych terapii celowanych do leczenia przeciwnowotworowego, a w szczególności rozwijaniem badań nad nowymi lekami na ostre białaczki z translokacjami w obrębie genu *CBF* (*Core Binding Factor*).

W roku 2006 dr Grembecka została zatrudniona na stanowisku Research Assistant Professor na University of Virginia, gdzie kontynuowała badania nad rozwijaniem nowych terapii na ostre białaczki z translokacjami *CBF* oraz *MLL* (*Mixed Lineage Leukemia*). W roku 2009 dr Grembecka rozpoczęła pracę na University of Michigan, Department of Pathology, na stanowisku Assistant Professor, gdzie kieruje laboratorium badawczym zajmującym się rozwojem nowych terapii celowanych do leczenia chorób nowotworowych. Wysiłki w grupie dr Grembeckiej są w szczególności skoncentrowane na rozwijaniu nowych terapii celowanych do leczenia białaczek z translokacjami w obrębie genu *MLL*. Laboratorium dr Grembeckiej zidentyfikowało niskocząsteczkowe inhibitory białek fuzyjnych *MLL* i aktualnie zajmuje się dalszymi chemicznymi modyfikacjami tych związków, by poprawić ich właściwości fizykochemiczne i uzyskać związki gotowe do badań klinicznych u ludzi. Poza użyciem metod chemii medycznej, w grupie dr Grembeckiej prowadzone są testy biochemiczne, biofizyczne oraz badania biologiczne tych związków w komórkach białaczkowych. Ponadto bliska współpraca z innymi zespołami z University of Michigan umożliwia testowanie aktywności tych związków w mysich modelach ostrej białaczki z translokacjami genu *MLL*.

Dr Grembecka kieruje sześciuosobowym zespołem na University of Michigan, jest autorem około czterdziestu publikacji naukowych w renomowanych czasopismach naukowych oraz trzech patentów. Dr Grembecka jest członkiem organizacji naukowych: American Chemical Society oraz American Association for Cancer Research. Badania naukowe prowadzone przez dr Grembecką sponsorowane są przez Leukemia and Lymphoma Society oraz National Institute of Health.

## Wybrane publikacje:

1. J. Grembecka, T. Cierpicki, Y. Devedjiev, U. Derewenda, B.S. Kang, J.H. Bushweller, Z.S. Derewenda, *The binding of the PDZ tandem of syntenin to target proteins*, *Biochemistry* (2006), 45 (11), 3674–83.
2. M.J. Gorczynski, J. Grembecka, Y. Zhou, Y. Kong, L. Roudaiya, M.G. Douvas, M. Newman, G. Baber, I. Bielnicka, T. Corpora, J. Shi, M. Sridharan, R. Lilien, B. R. Donald, N.A. Speck, M.L. Brown, J.H. Bushweller, *Development of an Allosteric Inhibitor of the Protein-Protein Interaction Between the Leukemia-Associated Proteins RUNX1 and CBF $\beta$* , *Chem. Biol.* (2007), 14 (10), 1186–97.
3. T.S. Skinner-Adams, J. Lowther, F. Teuscher, C.M. Stack, J. Grembecka, A. Mucha, P. Kafarski, K.R. Trenholme, J.P. Dalton, D.L. Gardiner, *Identification of phosphinate dipeptide analog inhibitors directed against the Plasmodium falciparum M17 leucine aminopeptidase as lead anti-malarial compounds*, *J. Med. Chem.* (2007), 50 (24), 6024–31.
4. F.E. Erfurth, R. Popovic, J. Grembecka, T. Cierpicki, C. Theisler, Z.-B. Xia, T. Stuart, M.O. Diaz, J.H. Bushweller, N.J. Zeleznik-Le, *MLL Protects CpG Clusters from Methylation within the Hoxa9 Gene, Maintaining Transcript Expression*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, (2008), 105 (21), 7517–7522.
5. S. McGowan, C. Porter, J. Lowther, C. Stack, S. Golding, T. Skinner-Adams, K. Trenholme, F. Teuscher, S. Donnelly, J. Grembecka, A. Mucha, P. Kafarski, R. DeGori, A. Buckle, D. Gardiner, J. Whisstock, J. Dalton, *Structural basis for the inhibition of the essential Plasmodium falciparum M1 neutral aminopeptidase: a new route for antimalarial compounds*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*, (2009), 106, 2537.
6. T. Cierpicki, L.E. Riesbeck, J. Grembecka, S.M. Lukasik, R. Popovic, M. Omonkowska, D.S. Shultis, N.J. Zeleznik-Le and J.H. Bushweller. *Binding of MLL CXXC domain to CpG DNA is required for MLL-AF9 to protect Hoxa9 from methylation and induce leukemia*, *Nature Struct. Mol. Biol.*, (2010), 17 (1), 62–8.
7. T. Cierpicki, L.E. Riesbeck, J. Grembecka, S.M. Lukasik, R. Popovic, M. Omonkowska, D.S. Shultis, N.J. Zeleznik-Le and J.H. Bushweller, *Structural basis for MLL, CXXC domain protection against CpG DNA methylation and the essential role of this function in MLL-AF9 leukemia*. *Nature Struct. Mol. Biol.* (2010)17, 62.
8. J. Grembecka, A. Belcher, T. Hartley, T. Cierpicki. *Molecular Basis of Mixed Lineage Leukemia (MLL) – Menin Interaction: Implications for Targeting MLL Fusions in Leukemia*, *Journal of Biological Chemistry*, *in press*.
9. M.J. Murai, M. Chruszcz, G. Reddy, J. Grembecka, T. Cierpicki, *Crystal structure of menin reveals the binding site for mixed lineage leukemia (MLL) protein*. *J. Biol. Chem.* (2011)286, 31742–8.
10. J. Grembecka, S. He A. Shi, T. Purohit, A.G. Muntean, R.J. Sorenson, H.D. Showalter, M. Murai, A. Belcher, T. Hartley, J.L. Hess, T. Cierpicki. *Menin-MLL inhibitors reverse oncogenic activity of MLL. Fusion proteins in leukemia*. *Nature Chem. Biol.* (2012)8, 277–84.

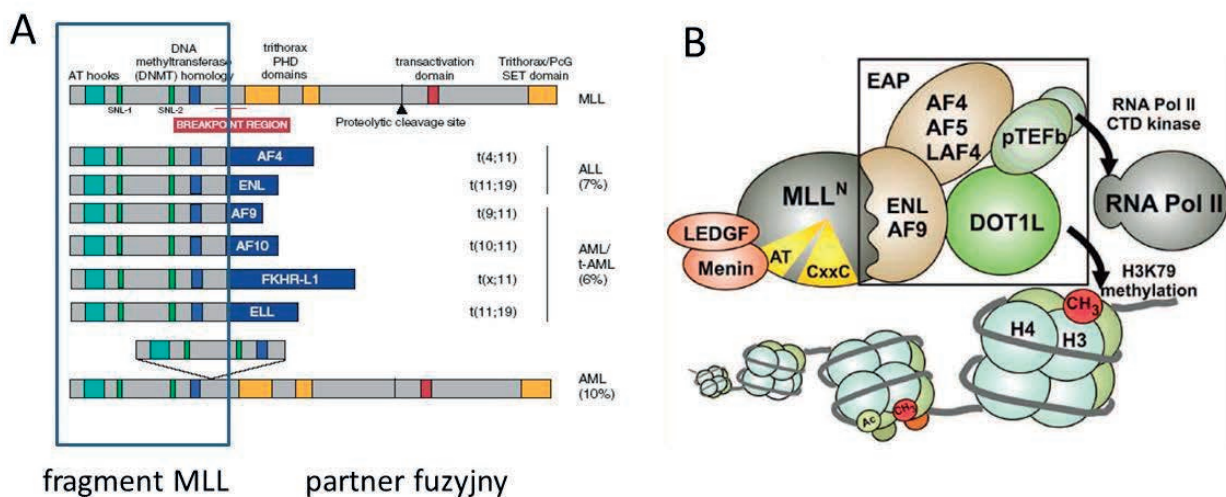
**Streszczenie wykładu: TERAPIA CELOWANA –  
NOWA METODA W LECZENIU PRZECIWBIAŁACZKOWYM**

Poszukiwanie nowych leków, które mogłyby skutecznie i selektywnie eliminować komórki nowotworowe, nie niszcząc zdrowych komórek, jest przedmiotem badań naukowych prowadzonych zarówno przez firmy farmaceutyczne, jak i ośrodki akademickie. Wiele leków przeciwnowotworowych nowej generacji skierowanych jest przeciwko nowotworom, w których proces transformacji uzależniony jest od aktywności jednego białka, kodowanego przez gen zwany onkogenem. W komórkach nowotworowych onkogeny są często zmutowane lub ekspresjonowane na podwyższonym poziomie, co powoduje zmiany w przekazywaniu sygnałów wewnątrzcząsteczkowych, zwiększenie proliferacji tych komórek oraz transformację nowotworową. Terapia celowana polega na selektywnym eliminowaniu komórek nowotworowych przez zastosowanie leków, które blokują podwyższoną aktywność białek odpowiedzialnych za niekontrolowaną proliferację komórek nowotworowych. Inny rodzaj terapii celowanej polega na indukowaniu apoptozy lub blokowaniu angiogenezy w komórkach nowotworowych. Aktualnie zatwierdzonych jest kilkadziesiąt niskocząsteczkowych związków lub przeciwciał monoklonalnych jako leki celowane do stosowania u pacjentów z różnymi typami nowotworów, a inne są przedmiotem badań klinicznych i przedklinicznych. Wysoka wybiórczość działania tych leków w stosunku do białek o podwyższonej aktywności w komórkach nowotworowych oznacza, że są one dużo mniej toksyczne dla pacjentów i mają mniejsze działania niepożądane niż związki stosowane w konwencjonalnej chemioterapii.

Białaczka zaliczana jest do chorób nowotworowych i polega na ilościowej i jakościowej zmianie leukocytów (białych krwinek) we krwi, szpiku kostnym i narządach wewnętrznych (śledziona, węzły chłonne). Molekularne podstawy białaczki wynikają z mutacji genowych, wśród których najczęściej spotykane są translokacje, inwersje i duplikacje chromosomowe.

Dla przykładu, molekularnym podłożem przewlekłej białaczki szpikowej (*chronic myeloid leukemia, CML*) jest mutacja genu polegająca na połączeniu genu *BCR* (którego produktem jest kinaza serynowo-tyrozynowa) z genem *ABL* (którego produktem jest kinaza tyrozynowa). W efekcie powstaje gen fuzyjny *BCR-ABL* odpowiadający za produkcję białka bcr-abl, które prowadzi do wzmożonej proliferacji macierzystych komórek szpiku kostnego. Leczenie pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową (CML) polega na zastosowaniu terapii celowanej z wykorzystaniem leku o nazwie Gleevec (Imatinib), który jest niskocząsteczkowym inhibitorem kinazy tyrozynowej Abl i blokuje aktywność tej kinazy, powodując zahamowanie nadmiernej proliferacji komórek szpiku kostnego. Gleevec oraz analogi tego leku stosowane są z dużym powodzeniem od około 10 lat w leczeniu pacjentów z CML. Terapie celowane stosuje się również w leczeniu białaczek ostrych. Przykładem jest zastosowanie kwasu all-trans retinowego (ATRA) w leczeniu ostrej białaczki promielocytarnej (*Acute Promyelocytic Leukemia, APL*), której molekularnym podłożem jest translokacja chromosomowa t(15;17) indukująca powstanie genu fuzyjnego PML-RARA. Zastosowanie ATRA, pochodnej witaminy A, która wiąże się do RARA (*Retinoic Acid Receptor Alpha*) indukuje proces różnicowania komórek białaczkowych, które następnie ulegają apoptozie, skutecznie redukując liczbę tych komórek.

Pomimo sukcesów w leczeniu białaczek przy użyciu terapii celowanych, w wielu typach białaczek ostrych o innym podłożu molekularnym ciągle brak skutecznych leków. Przykładem są białaczki wywoływane translokacjami genu *MLL* (*Mixed Lineage Leukemia*), które stanowią około 10% wszystkich białaczek ostrych. Rokowania dla pacjentów z tym typem białaczki są



fragment MLL partner fuzyjny

Hess, J.L., Trends Mol. Med., 2004, v. 10, p.500

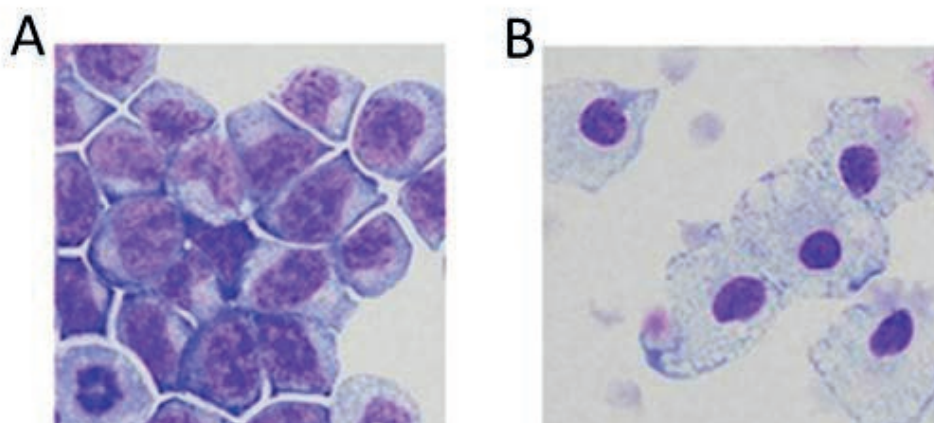
Slany R., Haematologica, 2009, v. 94, p.984

Rysunek 1. A. Schemat białka MLL oraz białek fuzyjnych MLL z różnymi partnerami fuzyjnymi (AF4, ENL, AF9, AF10, FKHR-L1, ELL). B. Oddziaływania białka fuzyjnego MLL z innymi białkami. N-końcowy fragment MLL, który zachowany jest we wszystkich fuzjach MLL, oddziałuje z białkami: menina i LEDGF (*Lens Epithelium Derived Growth Factor*)

złe, gdyż jedynie 35% pacjentów przeżywa dłużej niż 5 lat od momentu rozpoznania choroby, co wskazuje, że konwencjonalne metody leczenia (chemioterapia i przeszczep szpiku kostnego) nie są zadowalająco skuteczne. Molekularnym podłożem tych białaczek jest translokacja w obrębie genu *MLL* zlokalizowanego na chromosomie 11q23 z partnerem fuzyjnym, co powoduje powstanie genu fuzyjnego *MLL* kodującego białko fuzyjne MLL (rys. 1A). Dotychczas zidentyfikowano ponad 50 białek, które mogą pełnić rolę partnera fuzyjnego MLL. Wśród nich AF4, AF9, ENL i AF10 należą do najczęściej spotykanych partnerów fuzyjnych MLL. Białko fuzyjne MLL zawiera N-końcowy fragment MLL oraz partnera fuzyjnego na C-końcu (rys. 1A). Białko fuzyjne MLL oddziałuje z różnymi białkami (rys. 1B), a w oddziaływaniach te zaangażowane są zarówno partner fuzyjny jak i N-końcowy fragment MLL, który zachowany jest we wszystkich białkach fuzyjnych MLL. N-końcowy fragment MLL oddziałuje z meniną, białkiem kodowanym przez gen *MEN1* (*Multiple Endocrine Neoplasia 1*). Praca naukowa opublikowana w czasopiśmie *Cell* (Yokoyama et al., *Cell*, 2005) oraz inne doniesienia naukowe pokazują, że oddziaływanie menina-MLL niezbędne jest dla utrzymania właściwości onkogennych fuzji MLL w białaczkach. Zahamowanie tego oddziaływania indukowane przez genetyczne manipulacje powoduje zatrzymanie proliferacji komórek białaczkowych, indukuje różnicowanie tych komórek, a co ważniejsze blokuje rozwój białaczki u myszy. Wyniki te wskazują, że oddziaływanie menina-MLL jest ważnym i interesującym celem dla rozwoju nowych terapii celowanych przeciw białaczkom ostrym z translokacjami *MLL*. Zahamowanie tego oddziaływania przez niskocząsteczkowe związki mogłoby stworzyć nowe szanse dla pacjentów cierpiących na ten typ białaczki.

Nasze laboratorium na Uniwersytecie w Michigan zajmuje się rozwijaniem niskocząsteczkowych związków, które blokują oddziaływanie menina-MLL i ich wykorzystaniem jako potencjalne leki do terapii celowanej w leczeniu białaczki z translokacjami genu *MLL*. Dzięki zastosowaniu biochemicznych testów zidentyfikowaliśmy grupę niskocząsteczkowych związków chemicznych, które wiążą się do meniny i hamują oddziaływanie meniny z MLL, zarówno w testach *in vitro*, w tym także w komórkach ludzkich białaczek. Związki te stanowią pierwsze opublikowane dotychczas inhibitory oddziaływania menina-MLL (Grembecka et al., *Nature Chemical Biology*, 2012).





Rysunek 2. A. Morfologia komórek szpiku kostnego myszy po transformacji onkogenem MLL-AF9. B. Morfologia komórek szpiku kostnego myszy po transformacji onkogenem MLL-AF9 i po terapii inhibitorem oddziaływania menina-MLL

Badania strukturalne wykazały, że związki te wiążą się do meniny w miejscu wiążącym MLL i odtwarzają oddziaływania obecne w kompleksie menina-MLL. Chemiczne modyfikacje tych związków znacznie poprawiły ich aktywność zarówno w testach *in vitro*, jak i w komórkach białaczkowych z translokacjami MLL. Związki te powodują silne zahamowanie proliferacji komórek białaczkowych, indukują apoptozę oraz różnicowanie tych komórek (rys. 2). Ponadto, związki te powodują obniżenie poziomu ekspresji genów *Hoxa9* oraz *Meis1*, których podwyższony poziom jest charakterystyczny dla białaczek z translokacjami *MLL*. Efekty te potwierdzają bardzo specyficzny mechanizm działania tych związków w komórkach białaczkowych. Ponadto, związki te nie działają na komórki bez translokacji w obrębie genu *MLL*, co potwierdza ich wybiórczość i swoistość działania. Badania na myszach wykazały, że związki te nie są toksyczne dla normalnych komórek myszy. Obecnie prowadzimy badania przedkliniczne tych związków polegające na ich testowaniu u myszy białaczkowych z translokacją MLL-AF9. Wstępne wyniki tych badań są obiecujące i pokazują zwiększoną przeżywalność myszy obciążonych białaczką po terapii inhibitorami oddziaływania menina-MLL. Aktualnie nasze badania skupione są na dalszych chemicznych modyfikacjach tych związków dla poprawienia ich właściwości fizykochemicznych w celu uzyskania odpowiednich ilości związków do testów klinicznych u ludzi. Zrealizowanie tego celu może doprowadzić do rozwoju nowej terapii celowanej dla chorych na ostre białaczki z translokacjami genu *MLL*.

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

12 września 2012 roku w auli Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN im. Ludwika Hirszfelda we Wrocławiu odbyło się XII spotkanie dydaktyczno-naukowe przygotowane przez MKPM PAU.

Przed wykładem, o godzinie 12.30, w sali konferencyjnej odbyło się spotkanie z wykładownicą prof. Jolantą Grembecką, która odbyła studia na Wydziale Chemii Uniwersytetu Opolskiego, gdzie następnie rozpoczęła pracę naukową i studia doktoranckie. W roku 2000 dr Jolanta Grembecka obroniła pracę doktorską na Politechnice Wrocławskiej, promotorem jej dysertacji był prof. Paweł Kafarski. Obecnie prof. Jolanta Grembecka pracuje na stanowisku Assistant Professor na University of Michigan, Department of Pathology, gdzie kieruje laboratorium zajmującym się badaniami nad nowymi preparatami leczniczymi o ukierunkowanym molekularnie, wybiórczym działaniu przeciwnowotworowym.

Na spotkanie z wykładownicą przybyli członkowie Komisji, pracownicy oraz Dyrekcja Instytutu, przedstawicielka nauczycieli szkół średnich Pani Lucyna Podoba z IV LO, a także przedstawicielka Urzędu Miasta Wydziału Edukacji Pani Barbara Marusiak. Wszystkich przybyłych gości uroczysto przywitał Przewodniczący Komisji prof. Czesław Radzikowski.

O godzinie 13.00 w sali wykładowej Instytutu zebrali się słuchacze: licealiści z I, IV, XII oraz XV LO we Wrocławiu wraz z nauczycielami, pracownicy naukowscy, studenci i doktoranci (łącznie ok. 150 osób). Spotkanie rozpoczął Profesor Radzikowski, który powitał wszystkich zgromadzonych, a następnie poprosił Profesora Pawła Kafarskiego o przedstawienie sylwetki wykładownicy prof. Jolanty Grembeckiej (dane zawarte w informacji biograficznej). Prof. Paweł Kafarski w swym wystąpieniu podkreślił, że Jolanta Grembecka po odbytych studiach i obronie pracy doktorskiej wygrała konkurs, umożliwiający odbywanie w latach 2002–2004 stażu podoktorskiego na University of Virginia, Department of Physiology and Biological Physics. W roku 2006 została zatrudniona na stanowisku Research Assistant Professor na University of Virginia, gdzie kontynuowała badania nad nowymi preparatami o ukierunkowanym molekularnie działaniu, potencjalnymi lekami tzw. „celowanymi” do stosowania w leczeniu ostrych białaczek szpikowych z translokacjami *CBF* oraz *MLL*.

O godzinie 13.10 prof. dr Jolanta Grembecka rozpoczęła swój wykład pt. **Terapia celowana – nowa metoda w leczeniu przeciwbiałaczkowym**. Wykład poświęcony był zagadnieniom dotyczącym nowych metod leczenia chorych na białaczki szpikowe wywoływanych translokacjami genu *MLL* (*Mixed Lineage Leukemia*), które stanowią około 10% wszystkich białaczek ostrych. Doniesienia naukowe wskazują że oddziaływanie między białkami menina-*MLL* jest ważnym i interesującym celem dla rozwoju nowych leków tzw. ukierunkowanych – celowanych przeciw białaczkom ostrym z translokacjami *MLL*. Laboratorium profesora Jolanty Grembeckiej na Uniwersytecie w Michigan zajmuje się obecnie rozwijaniem niskocząsteczkowych związków, które blokują oddziaływanie menina-*MLL* i ich wykorzystaniem jako potencjalne leki do terapii celowanej w leczeniu białaczki z translokacjami genu *MLL* (streszczenie wykładu załączone). Słuchacze zgromadzeni na sali wysłuchali wykładu z niezwykle dużym zainteresowaniem, pomimo iż wprowadzenie do wykładu bogato ilustrowane i ciekawie przedstawione, podobnie jak i wyniki własnych badań wymagało dużego skupienia uwagi.

Po wykładzie prof. Czesław Radzikowski udzielił głosu prof. Andrzejowi Sokalskiemu, który przedstawił informację na temat studium magisterskiego II stopnia w języku angielskim w dziedzinie bioinformatyki na Wydziale Chemicznym Politechniki Wrocławskiej. Następnie

rozpoczęła się dyskusja, która kontynuowana była w kuluarach w ramach tzw. „Spotkania po spotkaniu”.

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.

Wrocław, 17.09.2012

Sprawozdanie przygotowała  
Dr Marta Sochocka  
Sekretarz MKPM PAU

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

Niemожność uczestniczenia w XII Spotkaniu zgłosili profesorowie: Aleksander Sikorski, Stanisław Przestalski oraz Jerzy Mozrzyimas.



# z a p r o s z e n i e

---

MIĘDZYWYDZIAŁOWA KOMISJA PRZYRODNICZO-MEDYCZNA PAU  
we WROCŁAWIU I MIASTO WROCŁAW

zapraszają na XIII otwarte spotkanie dydaktyczno-naukowe w dniu  
**9 października 2012 roku**

**z udziałem prof. dr JANUSZA RAKA**

**Montreal Children's Hospital Research Institute, Department of Pediatrics**

Tytuł wykładu wprowadzającego:

**„NOWOTWÓR JAKO NASTĘPSTWO ZABURZEŃ  
HARMONII ODDZIAŁYWAŃ MIĘDZYKOMÓRKOWYCH”**

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 Rak – informacja biograficzna**

Janusz Rak pełni obecnie obowiązki profesora (Full Professor) pediatrii w zakresie nauk podstawowych i kierownika Laboratorium Nowotworzenia i Angiogenezy na Uniwersytecie McGill, w Montrealu (Kanada), Jack Cole Chair – Katedry Dziecięcej Hematologii i Onkologii. Od 2009 jest on również profesorem Uniwersytetu im Masaryka w Brnie (Republika Czeska), a od 2007 doktorem habilitowanym Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej im. L. Hirszfelda, Polskiej Akademii Nauk we Wrocławiu. Janusz Rak ukończył studia na Akademii Medycznej na Wydziale Lekarskim we Wrocławiu (1980), gdzie również otrzymał stopień doktora nauk medycznych w Instytucie L. Hirszfelda (1986) w zakresie badań w dziedzinie biologii nowotworów pod kierunkiem profesora Czesława Radzikowskiego. Po odbyciu stażu podoktorskiego jako stypendysta Fundacji Fullbright-Hays w Instytucie Karmanos (Michigan Cancer Foundation) w Detroit, a następnie w instytutach Lunenfelda i Sunnybrook w Toronto (Kanada) zajmował stanowisko asystenta, a następnie pracownika naukowego (Scientist) w instytucie Sunnybrook pracując pod kierunkiem profesora Roberta Kerbela (1993–1999). W latach 2000–2006 był profesorem na Uniwersytecie McMaster w Hamilton, a następnie (2006) na Uniwersytecie McGill w Montrealu (Kanada), gdzie obecnie kieruje zespołem badawczym.

Zainteresowania naukowe Janusza Raka dotyczą procesów naczyniowych towarzyszących nowotworzeniu (angiogeneza, antyangiogeneza, przerzutowanie, aktywacja układu krzepnięcia) oraz ich anomalii wynikających z genetycznej transformacji komórek nowotworowych. Istotnym elementem tej problematyki są oddziaływania międzykomórkowe i kolektywna rola komórek rakowych i normalnych w chorobie nowotworowej.

Szczególnym punktem zainteresowań zespołu prof. Janusza Raka są procesy międzykomórkowej wymiany informacji molekularnej za pośrednictwem mikropęcherzyków komórkowych (*microvesicles*) zawierających onkogenne białka i kwasy nukleinowe (*oncosomes*). Badania te obejmują złośliwe nowotwory mózgu (glejaki) wieku dorosłego oraz u dzieci, jak również nowotwory pochodzenia nabłonkowego. Prof. Janusz Rak jest autorem lub współautorem 142 prac naukowych, prac monograficznych i przeglądowych. Jego program badawczy jest sponsorowany przez granty, stypendia i kontrybucje pochodzące z różnych agencji (CIHR, CCSRI, FRSQ, Cole Foundation).

Prof. Janusz Rak współpracuje z szeregiem placówek naukowych w różnych krajach, w tym z Instytutem L. Hirszfelda we Wrocławiu i kieruje rozwojem naukowym szeregu doktorantów, stażystów podoktorskich oraz personelu technicznego. Jest również członkiem towarzystw naukowych (ISEV, AACR, SNO, ASH).

### **EDUCATION**

1974–1980 **Medical Doctor (MD)**, Medical Academy Wrocław, Wrocław, Poland

1980–1981 **Medical License**, Regional Oncology Centre, Wrocław, Poland

1981–1986 **Doctorate (PhD)**, L. Hirszfeld Institute of Immunology and Experimental Therapy, Polish Academy of Sciences, Wrocław, Poland

1986–1988 **Postdoctoral Associate**, L. Hirszfeld Institute of Immunology and Experimental Therapy, Polish Academy of Sciences, Wrocław, Poland

1988–1990 **Fullbright-Hays Postdoctoral Scholar**, Michigan Cancer Foundation, Detroit, MI, USA

1990–1991 **Postdoctoral Fellow**, S. Lunenfeld Research Institute, Mt Sinai Hospital, University of Toronto, Toronto, ON, Canada

1991–1993 **Postdoctoral Fellow**, Sunnybrook Hospital Research Institute, University of Toronto, Toronto, ON, Canada

#### **ACADEMIC, RESEARCH AND INDUSTRIAL EXPERIENCE**

1993–1999 **Research Associate**, Cancer Research Division, Sunnybrook Health Sciences Centre, Toronto, ON

1999–2000 **Research Scientist**, Cancer Research Division, Sunnybrook Health Sciences Centre, Toronto, ON

2000–2004 **Assistant Professor**, Department of Medicine, McMaster University, Henderson Research Centre, Hamilton, ON

2004–2006 **Associate Professor, (with CAWAR)** Department of Medicine, Division of Oncology, McMaster University, Hamilton, ON

2006–2009 **Associate Clinical Professor** (Part-time appointment) Department of Medicine, Div. Oncology, McMaster University, Hamilton, ON

2006–2010 **Associate Professor**, Department of Pediatrics, McGill University, Jack Cole Chair in Pediatric Oncology, Montreal Children's Hospital, Montreal, QC, Canada

2010–pres. **Professor**, Department of Pediatrics, McGill University, Jack Cole Chair in Pediatric Oncology, Montreal Children's Hospital

2006–pres. **Associate Member**, Goodman Cancer Centre, McGill University, Montreal, QC, Canada

2006–pres. **Associate Member**, Department of Oncology, McGill University, Montreal, QC, Canada

**Awards:** NCIC Scientist Award, McMaster University Dept. of Med. Award, Quebec Science Discovery of the Year 2008, Prix d'excellence, MCHF, 2010

**Past Grant Panel Membership:** CIHR, NCIC/CCSRI, CRS

#### **OPERATING GRANT SUPPORT – Active Grants (2012):**

**Canadian Cancer Society (CCS)** – Innovation Award – *Age-specific antiangiogenic therapy*; Principal Investigator; Apr 2012–Apr 2014; \$ 200,000.

**Canadian Institutes of Health Research (CIHR)** – *Oncogene-containing microvesicles as mediators and messengers of tumour progression*; Principal Investigator; Jan. 2011–Jan. 2016; \$ 774,560.

**Canadian Institutes of Health Research (CIHR)** – *Tissue factor in tumour progression and angiogenesis*; Principal Investigator; Jan. 2010–Jan. 2015; \$ 744,120.

**Cancer Research Society (CRS)** – *Aberrations in EGFR in Human GBMs: Novel Diagnostic and Biomarker Strategies*; Co-applicant (PI–Dr. Abhijit Guha), Sep. 1<sup>st</sup> 2010–Sep. 1<sup>st</sup> 2012; \$ 120,000.

**Canadian Institutes of Health Research (CIHR)** – *Regional molecular heterogeneity in glioblastoma multiforme* – operating grant; Co-applicant (PI–Abhijit Guha); Apr. 2007–Apr. 2012; \$ 830,000.

## **PUBLICATIONS 2006–2012 (Selected out of 46; total of 142 publications)**

1. J-G, Wang, J.E. Gedings, M.M. Aleman, J.C. Cardenas, P. Chantrathammachart, J.C. Williams, D. Kirchhofer, V.Y. Bogdanov, R.R. Bach, **J. Rak**, F.C. Church, A.S. Wolberg, R. Pawlinski, N.S. Key, J. J. Yeh & N. Mackman: Tumor-derived tissue factor activates coagulation and enhances thrombosis in a mouse xenograft model of human pancreatic cancer. *Blood*, *in press*.
2. J. Lu, X. Ye, F. Fan, L. Xia, R. Bhattacharya, F. Tozzi, E. Sceusi, Y. Zhou, I. Tachibana, D.H. Hawke, **J. Rak**, S. Mani, P. Zweidler-McKay, L.M. Ellis: Endothelial Cells Promote the Colorectal Cancer Stem Cell Phenotype Through a Soluble Form of Jagged-1. *Cancer Cell*, 2012, *submitted*.
3. **J. Rak**: Extracellular vesicles—vehicles that spread cancer genes. *BioEssays*, 2012, *ahead of print*.
4. **J. Rak**: VEGF-D(ilated) lymphatics as gateways for metastasis. *Cancer Cell*, 2012, *ahead of print*.
5. T.H. Lee\*, E. D’Asti\*, N. Magnus\*, K. Al-Nedawi\*, B. Meehan\*\*, **J. Rak**: Microvesicles as mediators of intercellular communication in cancer—the emerging science of cellular ‘debris’, *Semin. Immunopathol.* 2011, 33(5):455–467.
6. N. Magnus\*, D. Garnier\* & **J. Rak**: Oncogenic epidermal growth factor receptor up-regulates multiple elements of the tissue factor signaling pathway in human glioma cells. *Blood*, 2010, 116(5):815–818.
7. **J. Rak**: Microparticles in cancer. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis (STH)*, 2010, invited review; 36(8):888–906, with cover image.
8. N. Gerges, **J. Rak** & N. Jabado: New technologies for the detection of circulating tumor cells. *British Medical Bulletin*, 2010, 94:49–64.
9. J.L. Yu\*, R. Xing, C. Milsom\* & **J. Rak**: Modulation of the oncogene-dependent tissue factor expression by kinase suppressor of ras 1. *Thrombosis Res.* 2010, 126: e6–e10.
10. C. Milsom\*, N. Magnus\*, B. Meehan, K. Al-Nedawi, D. Garnier and **J. Rak**: Tissue Factor and Cancer Stem Cells—Is There a Linkage. *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol. (ATVB)*, 2009, 29:2005–14.
11. K. Al-Nedawi\*, B. Meehan\*\*, A.C. Allison & **J. Rak**: Endothelial expression of autocrine VEGF upon the uptake of tumor-derived microvesicles containing oncogenic EGFR. *Proceedings of the Natl. Acad. of Sci., USA (PNAS)*, 2009, 106:3794–3799; media coverage (*The Gazette*).
12. Al-Nedawi\*, B. Meehan & **J. Rak**: Microvesicles: messengers and mediators of tumor progression, *Cell Cycle*, 2009, 8: 2014–2018.
13. C. Milsom\*, J. Yu\*, N. Mackman, J. Micallef, M. Anderson, A. Guha and **J. Rak**: Epidermal growth factor receptor–dependent upregulation of tissue factor is modified by epithelial to mesenchymal transitions—Implications for tumor angiogenesis. *Cancer Research* 2008, 68, 24:1168–1176.
14. J. Yu\*, L. May\*\*, C. Milsom\*, G.M. Anderson, J.I. Weitz, J. Luyendyk, G. Broze, N. Mackman & **J. Rak**: Contribution of host-derived tissue factor to tumor growth and neovascularization. *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol. (ATVB)*, 2008, 28:1975–1981; Editorialized by ATVB.
15. K. Al-Nedawi\*, B. Meehan, J. Micallef, V. Lhotak\*, L. May\*\*, A. Guha & **J. Rak**: Intercellular transfer of the oncogenic EGFRvIII *via* tumor cell derived microvesicles. *Nature Cell Biology*, 2008, 10, 5: 619–624- Editorialized, media coverage.

16. S. Shahrzad, S. Shirasawa, T. Sasazuki, J. Rak & B. L. Coomber: Low Dose metronomic cyclophosphamide treatment mediates ischemia dependent *K-ras* mutation in colorectal carcinoma xenografts. *Oncogene* 2008,1:1–10.
17. C. Milsom\*, G. M. Anderson, J. I. Weitz & **J. Rak**: Elevated tissue factor procoagulant activity in CD 133-positive cancer cells. *Journal of Thrombosis and Haemostasis (JTH)*, 2007, 5, 12:2550–2552.
18. H. Klement, B. St. Croix, C. Milsom, L. May, J. L. Yu, P. Klement & **J. Rak**: Atherosclerosis and vascular aging as modifiers of tumor progression, angiogenesis and responsiveness to therapy. *Am. J. Pathol. (AJP)*, 2007, 171, 1342–1351.
19. **J. Rak**, J. Luyendyk, J. L. Yu\* & N. Mackman. Oncogenes, Trousseau syndrome and cancer-related changes in the coagulome of mice and humans. *Cancer Research*, 2006, 66(20): 10643–10646.

#### **PATENT APPLICATIONS 2006–2012**

1. PCT WO 2009/021322 A1 (February 19, 2009) – **J. Rak**, K. Al-Nedawi\*, B. Meehan\*\* and A. Guha: Tumor derived microvesicles–US patent originally filed Aug. 15, 2008 (US 60/935505).
2. European Patent Application (19.03.19) # 08783351.3 – 1223/PCT CA 2008001441; USP 935505: Tumor derived microvesicles: **J. Rak**, K. Al-Nedawi\*, B. Meehan\*\* and A. Guha.
3. CIP (2010): WO 2009/021322, Tumor derived microvesicles: **J. Rak**, K. Al-Nedawi\*, B. Meehan\*\* and A. Guha.

## Streszczenie wykładu: NOWOTWÓR JAKO NASTĘPSTWO ZABURZEŃ W HARMONII ODDZIAŁYWAŃ MIĘDZYKOMÓRKOWYCH

### Wstęp – Pytania

Czym jest w istocie proces nowotworowy? Jakie są jego najistotniejsze elementy? Jakie jest znaczenie odmienności molekularnej, która definiuje główne rodzaje nowotworów i ich nieustannie mnożone podtypy? Czy molekularna analiza komórek izolowanych z tych zmian wystarczy dla zrozumienia procesu chorobowego i skuteczniejszego leczenia? Dlaczego leki celowane, skierowane na produkty genów transformujących zwykle nie powodują trwałych wyleczeń? Oto pytania, które nasuwają się w konfrontacji pomiędzy doświadczeniem klinicznym a wynikami molekularnych badań nad rakiem. W obecnej prezentacji dokonam przeglądu niektórych głównych koncepcji, które aktualnie inspirują badania nad biologią i terapią przeciwnowotworową i podejmę dyskusję nad rolą harmonii w komunikacji międzykomórkowej jako istotnego elementu progresji choroby i potencjalnego celu terapii.

### Rola Genów

Program badawczy – The Cancer Genome Project (TCGA) definiuje nowotworzenie jako proces ściśle genetyczny, który może być rozumiany w kategoriach mutacji DNA. Dla opisanía roli genów w tym procesie rozwinęła się swoista logika i terminologia genetyczna, w której odróżnia się geny o cechach dominujących (onkogeny), recesywnych (geny supresorowe), a także zmiany, które predysponują do nowotworzenia, odgrywają w nim rolę napędzającą (*driver mutations*) lub są jego produktem ubocznym (*passenger mutations*). Sekwencja tych zmian składa się na proces biologicznej progresji nowotworów, czego paradygmatem jest model raka jelita grubego, który zaproponował Vogelstein w latach osiemdziesiątych.

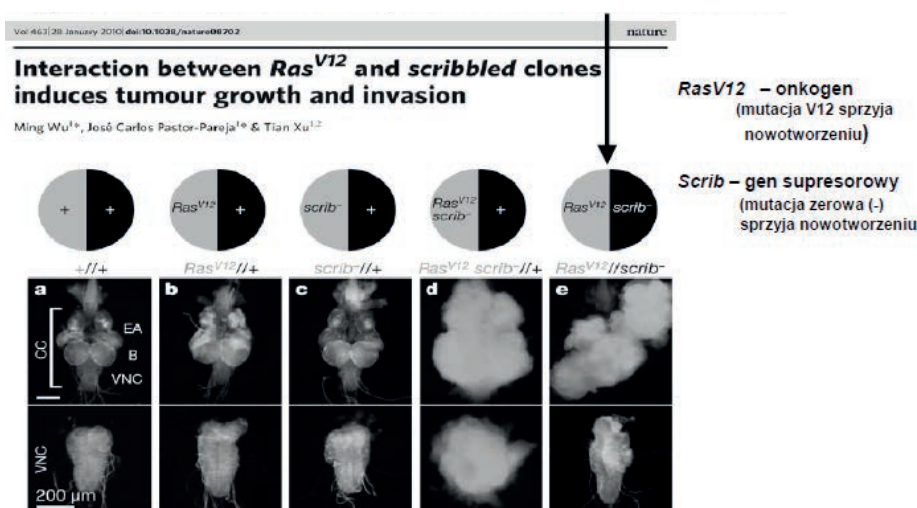
Glossary - (nowo)tworzenie w terminologii genow ...	
• <b>Oncogenes</b> (onkogeny) – dominujące geny zdolne do transformacji komórek ( <i>Ras, EGFR, HER-2</i> )	
• <b>Tumour suppressors</b> (geny supresorowe) – recesywne geny których utrata sprzyja nowotworzeniu ( <i>p53, Rb, PTEN</i> )	
• <b>Cancer susceptibility genes</b> (geny podatności na nowotwory) – ich anomalie sprzyjają mutacjom onkogenów i genów supresorowych ( <i>MLH1, MSH2</i> )	
• <b>Driver mutations</b> (mutacje 'napędzające') – mutacje/geny które odgrywają czynną rolę w progresji określonego nowotworu	
• <b>Passenger mutations</b> (mutacje 'towarzyszace') – mutacje/geny zmutowane jako uboczny efekt nowotworzenia i prawdopodobnie nie mające znaczenia patogenetycznego w danej chorobie	
• <b>Gate keepers</b> (geny 'straznicze') – geny, które zabezpieczają przed nowotworzeniem poprzez regulację proliferacji i śmierci komórek ( <i>APC, p16</i> )	
• <b>Care takers</b> (geny 'opiekuncze') – geny, które zabezpieczają przed nowotworzeniem poprzez regulację naprawy DNA i usuwania mutacji ( <i>p53, MLH1, MSH2</i> )	
• <b>Landscapers</b> (geny 'krajobrazowe') – geny które kontrolują morfologię tkankową i interakcje nablonek z podścieliskiem ( <i>LKB1, SMAD4</i> )	

Ryc. 1. Glossary. Terminologia stosowana do opisu genów nowotworowych



## Rola komórek

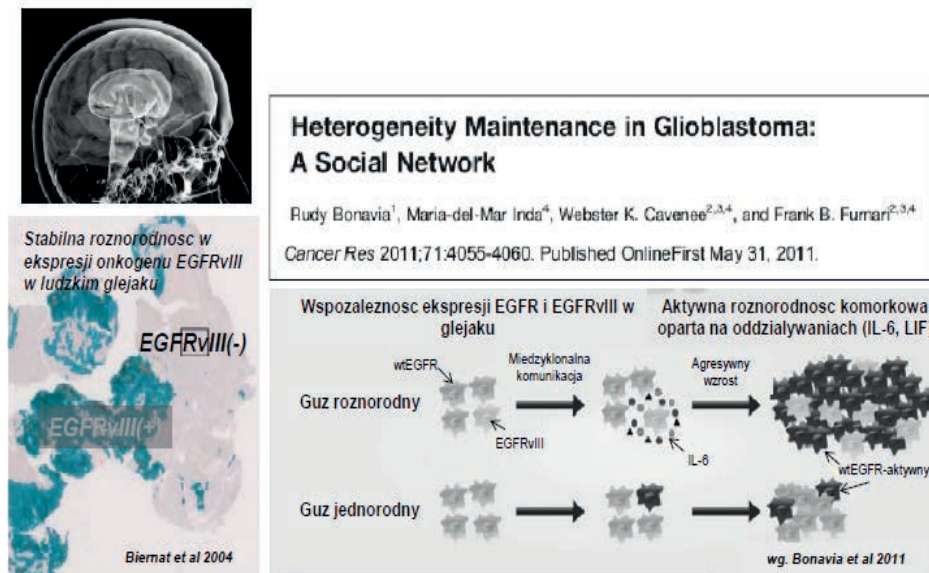
Zmutowane geny nie są w istocie niczym więcej niż martwymi fragmentami DNA, i jeżeli przyjąć, że są one podstawowym elementem nowotworzenia to proces odbywa się na poziomie komórki. A więc można powiedzieć, że ewolucja komórek (Nowell 1976), a w tym komórek macierzystych (*stem cells*) jest biologicznym nośnikiem zmian prowadzących do powstania nowotworu. Dziedziczne choroby nowotworowe wskazują, że nie wszystkie typy komórek ulegają transformacji pod wpływem określonych mutacji. Biologiczne konsekwencje tych mutacji są też inne w przypadku komórek macierzystych i bardziej zróżnicowanych, przy czym obie te populacje współistnieją w masach nowotworowych. Ponadto, ewolucja mutacyjna komórek macierzystych i klonotwórczych powoduje narastające różnicowanie (*heterogeneity*) komórek nowotworowych (Gerlinger 2012), które jawi się jako mozaika właściwości biologicznych. Badania wykazują, że procesy biologiczne, takie jak wzrost nowotworowy, mogą być pochodną nie tylko cech indywidualnych komórek, ale również ich wzajemnych oddziaływań (Heppner & Miller 1989). Na przykład, transformujące mutacje genów *Ras* i *scribbled* występujące w różnych komórkach oka u *Drosophila* mogą powodować nowotworzenie, podczas gdy żadna z tych mutacji występująca osobno nie jest wystarczająca dla wywołania choroby (Wu 2010). Niektóre nowotwory ludzkie (glejaki) „utrzymują” stan różnorodności komórkowej poprzez wydzielanie czynników wzrostowych i przez wzajemne oddziaływania, których istota jest nie do końca poznana (Bonavia 2011).



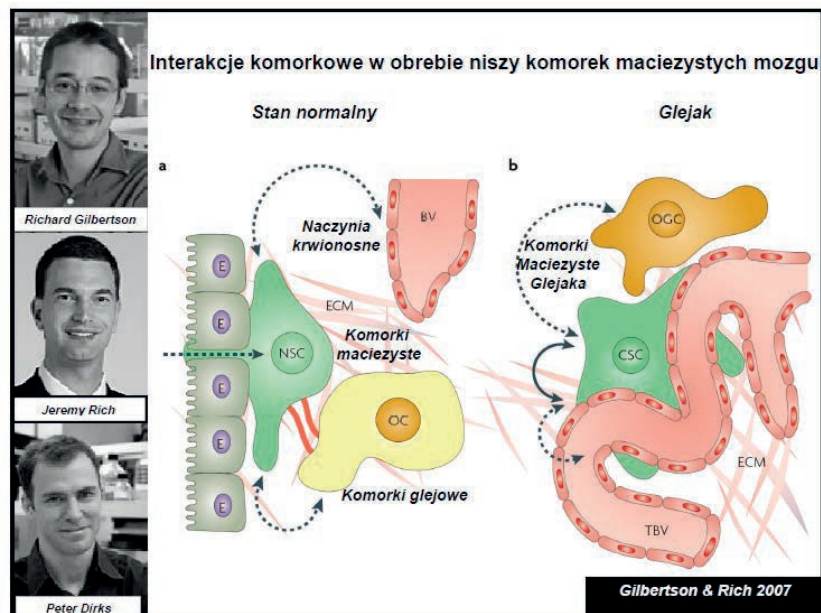
Ryc. 2. Komórki zawierające różne mutacje kooperują w procesie nowotworzenia. Badania Wu et al. nad powstawaniem guzów oka z udziałem mutacji genów *RasV12* i *scribbled* (*Scrib*) u *Drosophila melanogaster* (modyfikacja ilustracji z artykułu Wu et al., *Nature* 2010)

## Nisza komórkowa

Do nowotworzenia w znacznym stopniu przyczynia się również kontekst tkankowy (*soil*; Paget 1889). Komórki zmutowane mogą stanowić mniejszość w masach nowotworowych, a ich otoczenie podścieliskowe (*niche*) ulega ogromnym zmianom hamującym (Mintz 1975) lub stymulującym wzrost nowotworowy (Dolberg 1993; Finak 2008). Dlatego struktura niszy, w której zachodzi proces nowotworzenia (np. w glejakach) jest przedmiotem intensywnych badań. Badania te w znacznym stopniu koncentrują się na komponentach naczyńiowych dzięki ich szczególnej roli w procesach angiogenezy, wzrostu, inwazji i odpowiedzi na leczenie (Gilbertson 2007).



Ryc. 3. Oddziaływania w populacji komórek glejaka wielopostaciowego. Komórki glejaka, a w tym glejakowe komórki macierzyste (BTIC) nawet w obrębie tego samego guza różnią się pod względem repertuaru onkonennych białek. Na przykład, mutacje receptora EGFR (EGFRvIII) występują tylko w części komórek, wpływają jednak na komórki pozostałe. Interakcje te są wzajemne i prowadzą do agresywnego wzrostu guza (diagramy są adaptacją z prac Biernat et al. 2004 i Bonavia et al. 2011)



Ryc. 4. Interakcje komórkowe w obrębie niszy komórek macierzystych nowotworów mózgu. Pionierskie odkrycia badaczy takich jak Peter Dirks, Richard Gilbertson i Jeremy Rich doprowadziły do odkrycia komórek macierzystych w nowotworach mózgu, udowodniły ich rolę guzotwórczą, i ich oddziaływania z układem naczyniowym (komórkami śródbłonna). Oddziaływania te określa się mianem „niszy naczyniowej” lub angiogennej (diagram zmodyfikowano według pracy Gilbertson & Rich, 2007)

W badaniu procesów biologicznych o dużej kompleksowości niejednokrotnie zacierają się różnice pomiędzy przyczynami i mechanizmami obserwowanych zjawisk, w tym również czynników związanych z patogenezą nowotworów. Jakkolwiek zmiany genetyczne mogą stanowić początkowy impuls, do nowotworzenia dochodzi poprzez szereg procesów, w których istotne są oddziaływania międzykomórkowe i kontekst tkankowy oraz cały szereg zjawisk zachodzących na poziomie organizmu. Ten sposób patrzenia na nowotworzenie nie miał dotąd wielkiego wpływu.

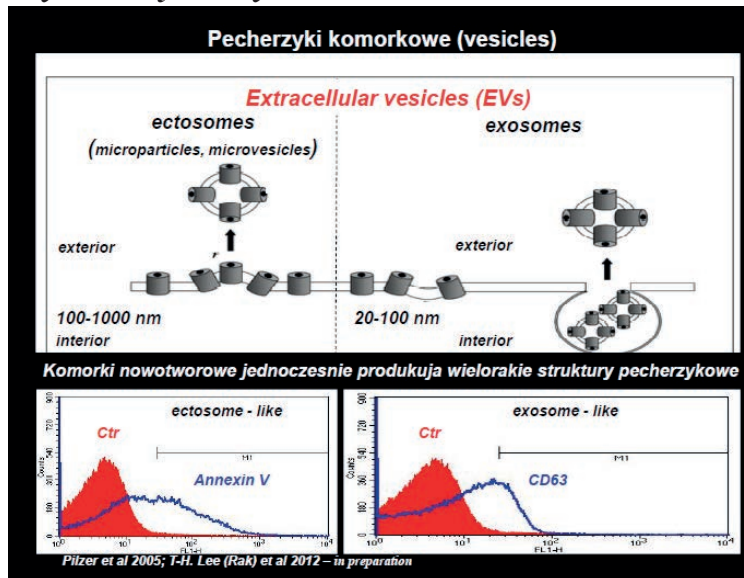


wu na terapię przeciwnowotworową. Spośród ogromnej liczby leków przeciwnowotworowych i nacelowanych molekularnie, jedynie leki anty-angiogenne i do pewnego stopnia immunoterapia skierowane są na ten kompleksowy aspekt choroby. Jest to do pewnego stopnia wynikiem niedostatecznej wiedzy na temat procesów i mechanizmów, które powoduje „kolektywne” zachowania komórek nowotworowych. Pod tym względem stosunkowo najlepiej poznane są oddziaływania z udziałem czynników wzrostowych, rozpuszczalnych mediatorów, cząsteczek adhezyjnych i enzymów (np. proteaz). Badania ostatnich lat ujawniły jednak istnienie innych mechanizmów, które mogą kierować oddziaływaniami międzykomórkowymi w rozwoju nowotworów złośliwych.

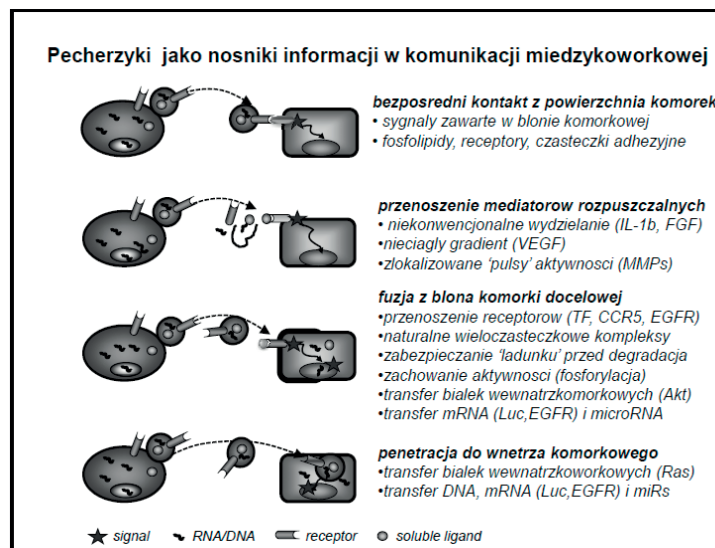
### **„Niekonwencjonalne” oddziaływania komórkowe z udziałem mikropęcherzyków**

Wydaje się, że jednym z najmniej poznanych i fascynujących mechanizmów wymiany informacji między komórkami jest proces określany mianem „pęcherzykowania” (*vesiculation*). Jego produkty, pęcherzyki zewnątrzkomórkowe (*extracellular vesicles – EVs*), takie jak egzozomy i ektosomy, są strukturami błon komórkowych zawierającymi określone konstelacje rozpuszczalnych i nierozpuszczalnych cząsteczek o różnorodnej aktywności (białka, kwasy nukleinowe). EV służą jako przenośniki informacji między komórkami, z którymi mogą oddziaływać na wiele sposobów, powodując redystrybucję regulacyjnych cząsteczek w populacjach komórek sąsiadujących ze sobą lub od siebie odległych (np. między komórkami nowotworowymi a komórkami szpiku). W przypadku komórek nowotworowych pęcherzyki te mogą zawierać cząsteczki onkogenne, skąd wywodzi się nazywanie ich onkosomami (*oncosomes*; Al-Nedawi 2008).

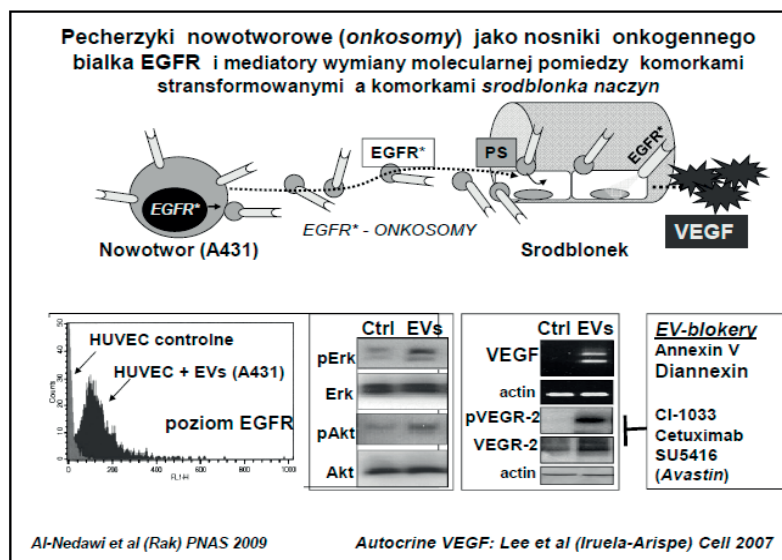
Nasze badania nad onkosomami wykazały, że mogą one zawierać szereg białek transformujących, jak również odpowiadające im cząsteczki mRNA i DNA (*EGFR*, *EGFRvIII*, *RAS*). Kontakt onkosomów z niezłośliwymi komórkami nowotworowymi lub śródbłonkowymi wywołuje zmiany pro-angiogenne, przypominające transformację nowotworową (w tym zwiększoną ekspresję VEGF). Z drugiej strony, blokowanie wymiany onkosomów opóźnia wzrost nowotworów u myszy i wpływa na zmniejszone unaczynienie guzów (Al-Nedawi 2009). Emisja onkosomów jest regulowana przez procesy transformacji oraz zmiany fenotypowe, takie jak EMT (*epithelial-to-mesenchymal transition*; Garnier 2012). Najnowsze badania ujawniły dalsze fascynujące właściwości egzozomów nowotworowych, w procesach tworzenia nowotworów u myszy, przerzutowania, angiogenezy i modulacji komórek macierzystych (Ratajczak 2006; Antonyak 2010; Peinado 2012).



Ryc. 5. Pęcherzyki komórkowe – extracellular vesicles (EVs). Komórki znajdujące się w stanie spoczynku, stresu, stymulacji, aktywacji lub transformacji nowotworowej zaprogramowane są do wydzielania błonowych struktur określanych mianem pęcherzyków, które zawierają cząsteczki tłuszczów, białek, mRNA, microRNA i DNA o zachowanych właściwościach biologicznych. Proces tworzenia EV może zachodzić na powierzchni komórkowej (ectosomes; reagujące z Aneksyną V) lub w układzie endosomalnym (exosomes; reagujące z przeciwciałami przeciwko CD63). Rycina jest adaptacją diagramów i wyników z szeregu prac (Pitzer et al 2005 i Lee et al 2006)



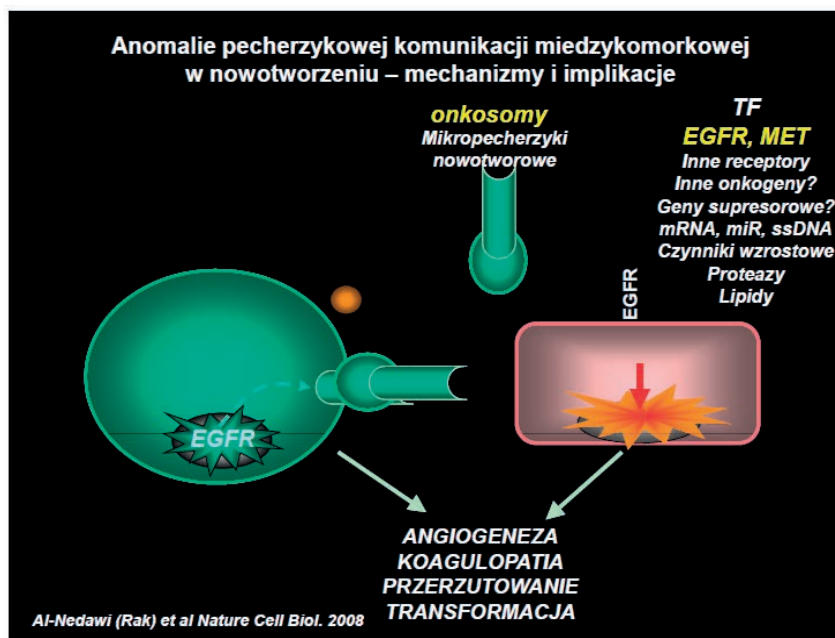
Ryc. 6. Pęcherzyki komórkowe jako nośniki informacji w komunikacji międzykomórkowej. Pęcherzyki (EV) mogą przenosić informację między komórkami w formie zakodowanej w cząsteczkach białek i kwasów nukleinowych, za pośrednictwem co najmniej czterech mechanizmów: (i) oddziaływań receptorów powierzchniowych; (ii) uwalniania mediatorów rozpuszczalnych; (iii) fuzji z błoną komórki docelowej i (iv) fagocytozy lub pinocytozy pęcherzyków z ich wnikiem do cytoplazmy komórek docelowych, gdzie uwalniane są molekularne sygnały (diagram adaptowany z pracy D'Asti et al 2012)



Ryc. 7. Pęcherzyki wydzielane przez komórki nowotworowe (onkosomy) jako nośniki onkogennych białek i kwasów nukleinowych. Badania zainicjowane w naszym laboratorium wykazały, że szereg onkogennych białek (np. EGFRvIII i EGFR) znajduje się w pęcherzykach komórek nowotworowych (EV) i ma zdolność przenikania do komórek normalnych (śródbłonkowych w tej ilustracji), co powoduje aktywowanie sygnałów i produkcję autokrynną czynników angiogennych, takich jak VEGF. Procesy te można hamować z użyciem wskazanych inhibitorów. Podobne procesy zachodzą z udziałem onkogennych cząsteczek mRNA i DNA (ilustracja oparta na pracy AI-Nedawi et al PNAS, 2009)

Nasze badania nad onkosomami wykazały, że mogą one zawierać szereg białek transformujących, jak również odpowiadające im cząsteczki mRNA i DNA (*EGFR*, *EGFRvIII*, *RAS*). Kontakt onkosomów z niezłośliwymi komórkami nowotworowymi lub śródbłonkowymi wywołuje zmiany pro-angiogenne, przypominające transformację nowotworową (w tym zwiększoną ekspresję VEGF). Z drugiej strony, blokowanie wymiany onkosomów opóźnia wzrost nowotworów u myszy i wpływa na zmniejszone unaczynienie guzów (AI-Nedawi 2009). Emisja onkosomów jest regulowana przez procesy transformacji oraz zmiany fenotypowe, takie jak EMT (*epithelial-to-mesenchymal transition*; Garnier 2012). Najnowsze badania ujawniły dalsze fascynujące właściwości egzosomów nowotworowych, w procesach tworzenia nowotworów u myszy, przerzutowania, angiogenezy i modulacji komórek macierzystych (Ratajczak 2006; Antonyak 2010; Peinado 2012).

Onkosomy stanowią również niezwykle ciekawą platformę diagnostyczną o wyjątkowych właściwościach. Jest to niemal jedyny mechanizm, który umożliwia emisję do krwi obwodowej pakietów zmutowanych białek w stanie strukturalnie nienaruszonym i w pełnej aktywności oraz odpowiadające im kwasy nukleinowe, microRNA i szereg innych cząsteczek, które mogą dostarczyć informacji na temat molekularnych cech nowotworów. Może to okazać się niezwykle cenne dla monitorowania choroby u poszczególnych pacjentów albo też charakteryzowania podtypu nowotworowego lub obecności zmian molekularnych podatnych na konkretne leki celowane. Ten aspekt produkcji onkosomów jest obiektem intensywnych badań, na przykład w glejakach oraz w innych typach nowotworów złośliwych, zwłaszcza tych, które są lepiej poznane pod względem molekularnym.



Ryc. 8. Anomalie pęcherzykowej komunikacji międzykomórkowej w nowotworzeniu. Wyjątkową cechą pęcherzyków komórkowych emitowanych przez komórki złośliwe jest zawartość onkogennych białek i kwasów nukleinowych (np. EGFR). Uważa się, że wraz z pęcherzykami (onkosomami) białka te mogą przenosić się z komórki do komórki i zmieniać ich właściwości biologiczne. Na przykład, komórki normalne (po prawej stronie schematu) mogą nabywać tą drogą nowe receptory (TF, EGFR, MET) i ulegać procesom podobnym do transformacji (ilustracja oparta na pracy Rak and Guha, Bioessays, 2012)

Jakkolwiek proces nowotworzenia jest zjawiskiem genetycznym, to jednak zachodzi on na poziomie wielokomórkowym i z udziałem oddziaływań pomiędzy komórkami o różnych cechach, w tym komórek stransformowanych, komórek podścieliska i naczyń krwionośnych, szpiku kostnego i innych tkanek. Nieskuteczność obecnych metod leczenia celowanego w niektórych nowotworach (np. w glejakach) może być spowodowana tym, że odnośne badania koncentrują się głównie na procesach wewnątrzkomórkowych, często z pominięciem różnorodności komórek występujących w zmianach chorobowych i wzajemnych oddziaływań między tymi komórkami. Wśród różnorodnych mechanizmów tych oddziaływań szczególnie fascynujące są procesy wymiany onkosomów. Problematyka ta jest przedstawiona w rozszerzonej wersji w szeregu ostatnio opublikowanych prac przeglądowych<sup>3,5,6</sup>, i oryginalnych<sup>1,2,4,7</sup>.

### Podsumowanie

- Wzrost nowotworowy jest wynikiem przenikania się zmian wewnątrzkomórkowych (mutacje onkogenne) i wielowarstwowych zaburzeń w **komunikacji międzykomórkowej**.
- Ewolucja organizmów wielokomórkowych wyposażała je w programy **oddziaływań między komórkami** za pomocą mediatorów rozpuszczalnych, mechanizmów adhezyjnych oraz, stosunkowo najmniej poznanych, mechanizmów wymiany multi-molekularnej, w tym za pomocą **struktur pęcherzykowych**, takich jak egzozomy.
- Egzozomy mają zdolność transportowania między komórkami złożonych „receptur” funkcjonalnych, w tym **genów transformujących (onkosomy)** i regulatorów angiogenezy, inwazyjności, przerzutowania i anomalii naczyńniowych (krzepnięcia).

- **Analiza onkosomów** w płynach ustrojowych (krew, limfa, płyn mózgowo-rdzeniowy) może dostarczyć cennych informacji na temat profilu genetycznego choroby oraz potencjalnego leczenia (celowanego).

- Obecne leczenie przeciwnowotworowe skierowane jest głównie na procesy wewnątrzkomórkowe. Możliwości rozerwania **nowotworowej sieci międzykomórkowych oddziaływań** pozostają obecnie niewykorzystane (z wyjątkiem leków antyangiogennych).

---

<sup>1</sup> K. Al-Nedawi, et al., *Intercellular transfer of the oncogenic receptor EGFRvIII by microvesicles derived from tumour cells*, Nat. Cell Biol. 10(5), 619 (2008).

<sup>2</sup> M.A. Antonyak, et al., *Cancer cell-derived microvesicles induce transformation by transferring tissue transglutaminase and fibronectin to recipient cells*, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 108(12), 4852 (2011).

<sup>3</sup> V. Muralidharan-Chari, et al., *Microvesicles: mediators of extracellular communication during cancer progression*, J. Cell Sci. 123(Pt 10), 1603 (2010).

<sup>4</sup> H. Peinado, et al., *Melanoma exosomes educate bone marrow progenitor cells toward a pro-metastatic phenotype through MET*, Nat. Med. 18(6), 833 (2012).

<sup>5</sup> J. Rak and A. Guha, *Extracellular vesicles-vehicles that spread cancer genes*, Bioessays. 34(6), 489 (2012).

<sup>6</sup> J. Ratajczak, et al., *Membrane-derived microvesicles: important and underappreciated mediators of cell-to-cell communication*, Leukemia 20(9), 1487 (2006).

<sup>7</sup> J. Skog, et al., *Glioblastoma microvesicles transport RNA and proteins that promote tumour growth and provide diagnostic biomarkers*, Nat. Cell Biol. 10(12), 1470 (2008).



## **Międzywydziałowa Komisja Przyrodniczo-Medyczna PAU we Wrocławiu**

### **Sprawozdanie z XIII spotkania naukowo-dydaktycznego**

XIII spotkanie dydaktyczno-naukowe przygotowane przez MKPM PAU odbyło się 9 października 2012 roku, w auli Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN im. Ludwika Hirszfelda we Wrocławiu.

O godzinie 12.30 w sali konferencyjnej rozpoczęło się spotkanie z wykładowcą prof. Januszem Rakiem, który już po raz drugi gościł w instytucie z wykładem poświęconym zagadnieniom procesów naczyniowych towarzyszących rozwojowi i progresywnemu wzrostowi nowotworu. Profesor Janusz Rak ukończył studia na Akademii Medycznej na Wydziale Lekarskim we Wrocławiu, gdzie również otrzymał stopień doktora nauk medycznych. Obecnie jako profesor pediatrii w zakresie nauk podstawowych kieruje Laboratorium Nowotworzenia i Angiogenezy – Jack Cole Chair – Katedra Dziecięcej Hematologii i Onkologii na Uniwersytecie McGill w Montrealu (Kanada). Od 2009 jest on również profesorem Uniwersytetu im Masaryka w Brnie (Republika Czeska), a od 2007 doktorem habilitowanym Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej im. L. Hirszfelda, Polskiej Akademii Nauk we Wrocławiu.

W spotkaniu z wykładowcą uczestniczyli członkowie Komisji, przedstawiciele Dyrekcji Instytutu w osobie Pani Profesor Danuty Duś oraz przybyli goście, w tym Pani Profesor Claudine Kieda oraz koledzy zaproszonego gościa. Wszystkich zebranych uroczystie przywitał Przewodniczący Komisji prof. Czesław Radzikowski.

O godzinie 13.00 w sali wykładowej Instytutu im. Stefana Śłopka zebrali się słuchacze: licealiści z I, III, IV, V oraz XV LO we Wrocławiu wraz z nauczycielami, pracownicy naukowcy, studenci i doktoranci (łącznie ok. 200 osób). Spotkanie rozpoczął Profesor Radzikowski, który powitał wszystkich zgromadzonych, a następnie przedstawił sylwetkę wykładowcy prof. Janusza Raka.

Profesor Czesław Radzikowski podkreślił, że profesor Janusz Rak zainicjował spotkania Komisji MKPM-PAU swoim, przedstawionym w październiku 2009 roku pierwszym wykładem pt. *Myśli, które leczą – refleksje nad postępowaniem w racjonalnej terapii nowotworów złośliwych*. Profesor Czesław Radzikowski podał także informację na temat odbywającego się aktualnie we Wrocławiu III Kongresu Polskiego Towarzystwa Onkologicznego oraz możliwości uczestnictwa studentów i doktorantów w uroczystym otwarciu Kongresu, na którym wykład inauguracyjny wygłosi laureat Nagrody Nobla w roku 2008 w dziedzinie medycyny i biologii, profesor Harald zur Hausen.

O godzinie 13.10 prof. Janusz Rak rozpoczął swój wykład pt. ***Nowotwór jako następstwo zaburzeń w harmonii oddziaływań międzykomórkowych***. Wykładowca przedstawił przegląd wybranych koncepcji i zagadnień, które aktualnie inspirują badania nad biologią procesu nowotworzenia, a także wskazują nowe cele w terapii przeciwnowotworowej. W szczególności przedstawił rolę zaburzeń w harmonijnych oddziaływaniach międzykomórkowych jako istotnego elementu progresji procesu nowotworowego, a także potencjalnego celu terapii. Omawiając złożone oddziaływania międzykomórkowe przedstawił swoje własne badania nad udziałem mikropęcherzyków, „onkosomów”, zawierających białka transformujące i odpowiadające im cząsteczki mRNA i DNA, uczestniczące w oddziaływaniach między komórkami nowotworowymi i prawidłowymi, determinujących progresywny wzrost nowotworu. Onkosomy odgrywać mogą także rolę w diagnostyce i w prognozowaniu przebiegu choroby nowotworowej, a także mogą stanowić cel terapeutyczny.

Wykład był bogato ilustrowany przeźrocami i w sposób niezwykle ciekawy przedstawiał wyniki najnowszych własnych badań. Słuchacze zgromadzeni na sali wysłuchali wykładu z niezwykłym zainteresowaniem.

Po wykładzie rozpoczęła się krótka dyskusja, która następnie przeniosła się w kuluary w ramach tzw. „Spotkania po spotkaniu”. 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 Janusza Raka.

Wrocław, 17.10.2012

Sprawozdanie przygotowała:  
Dr Marta Sochocka  
Sekretarz MKPM PAU

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

Niemожność uczestniczenia w XIII Spotkaniu zgłosili profesorowie: Adam Jezierski, Jerzy Mozrzyk, Bożena Obmińska-Mrukowicz i Małgorzata Sąsiadek.





# z a p r o s z e n i e

---

MIĘDZYWYDZIAŁOWA KOMISJA PRZYRODNICZO-MEDYCZNA PAU  
we WROCŁAWIU I MIASTO WROCŁAW

zapraszają na XIV otwarte spotkanie dydaktyczno-naukowe w dniu

**21 listopada 2012 roku**

**z udziałem Dr Marii WYSOCKIEJ**

**Department of Dermatology, University of Pennsylvania, PA.USA**

Tytuł wykładu wprowadzającego:

**„ASPEKTY IMMUNOLOGICZNE SKÓRNEJ POSTACI  
CHŁONIAKA T-KOMÓRKOWEGO”**

Spotkanie odbędzie się

o godz. 13:00, w Sali im. Stefana Ślopka 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. przyr. Maria Wysocka – informacja biograficzna**

Wydział Nauk Przyrodniczych Uniwersytetu Wrocławskiego wydał Marii Wysockiej zezwolenie na indywidualny tok studiów, co umożliwiło wykonanie pracy magisterskiej w Instytucie Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN we Wrocławiu w roku 1972. Praca magisterska z dziedziny immunologii została wykonana pod kierunkiem prof. Czesława Radzikowskiego, kierownika Zakładu Immunologii Nowotworów.

Po ukończeniu studiów kontynuowała pracę od roku 1972 do 1984 w Zakładzie Immunologii Nowotworów w Instytucie Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN.

W 1980 roku uzyskała tytuł doktora nauk przyrodniczych na podstawie rozprawy doktorskiej pt. *Nowy alloantygen powierzchniowy komórek myszy*, której promotorem był prof. Paweł Kisielow.

Staż podoktorski rozpoczęła w Instytucie Wistara w 1982 roku, uczestnicząc w badaniach, które koncentrowały się na poznawaniu mechanizmów odpowiedzialnych za powstawanie wrodzonej i rozwój wtórnej odpowiedzi immunologicznej. W 2000 roku rozpoczęła pracę w Departamencie Dermatologii, Uniwersytetu Pensylwania (na stanowisku Senior Research Investigator).

Wiedzę uzyskaną w zakresie podstawowych badań immunologicznych dr Maria Wysocka wykorzystuje obecnie w badaniach klinicznych, w których zajmuje się badaniem materiału pochodzącego od chorych na chłoniaka skórny. Prowadzone badania mają na celu nie tylko bliższe poznanie istoty choroby, ale zmagają się do opracowania skutecznej metody leczenia chorych obarczonych tą chorobą.

Dr Maria Wysocka ma w swoim dorobku naukowym ponad 90 publikacji naukowych.

Uczestniczy w badaniach w ramach grantów, sponsorowanych przez National Cancer Institute (NIH) oraz fundację Leukaemia & Lymphoma.

### **Wybrane publikacje, związane z tematem wykładu z 97 opublikowanych prac:**

1. *Synergistic enhancement of cellular immune responses by the novel Toll receptor 7/8 agonist 3M-007 and interferon- $\gamma$ : implications for therapy of cutaneous T-cell lymphoma.* **Wysocka M.**, Dawany N., Benoit B., Kossenkov A.V., Troxel A.B., Gelfand J.M., Sell M.K., Showe L.C., Rook A.H., *Leuk. Lymphoma*. 2011 Oct;52(10):1970–9.
2. *Increased programmed death-1 expression on CD4+ T cells in cutaneous T-cell lymphoma: implications for immune suppression.* Samimi S., Benoit B., Evans K., Wherry E.J., Showe L., **Wysocka M.**, Rook A.H., *Arch. Dermatol.* 2010 Dec;146(12):1382–8. Epub 2010 Aug 16.
3. *Synthetic imidazoquinolines potently and broadly activate the cellular immune response of patients with cutaneous T-cell lymphoma: synergy with interferon-gamma enhances production of interleukin-12.* **Wysocka M.**, Newton S., Benoit B.M., Introcaso C., Hancock A.S., Chehimi J., Richardson S.K., Gelfand J.M., Montaner L.J., Rook A.H., *Clin. Lymphoma Myeloma*. 2007 Sep;7(8):524–34.

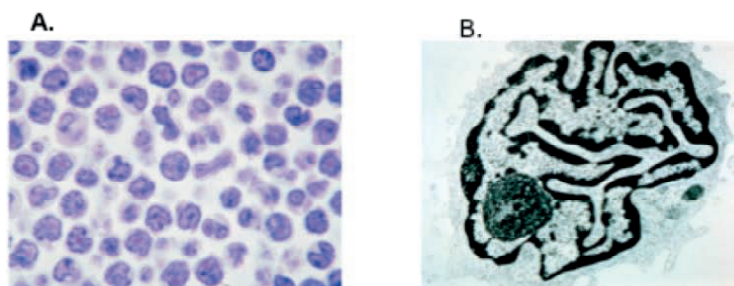
4. *The addition of interferon gamma to oral bexarotene therapy with photopheresis for Sézary syndrome.* McGinnis K.S., Ubriani R., Newton S., Junkins-Hopkins J.M., Vittorio C.C., Kim E.J., **Wysocka M.**, Rook A.H., Arch. Dermatol. 2005 Sep;141(9):1176–8. No abstract available.
5. *Enhancement of the host immune responses in cutaneous T-cell lymphoma by CpG oligodeoxynucleotides and IL-15.* **Wysocka M.**, Benoit B.M., Newton S., Azzoni L., Montaner L.J., Rook A.H., Blood. 2004 Dec 15;104(13):4142–9. Epub 2004 Aug 24.
6. *Impaired CD40L signaling is a cause of defective IL-12 and TNF-alpha production in Sézary syndrome: circumvention by hexameric soluble CD40L.* French L.E., Huard B., **Wysocka M.**, Shane R., Contassot E., Arrighi J.F., Pigué V., Calderara S., Rook A.H., Blood. 2005 Jan 1;105(1):219–25. Epub 2004 Aug 17.
7. *Classification and prediction of survival in patients with the leukemic phase of cutaneous T cell lymphoma.* Kari L., Loboda A., Nebozhyn M., Rook A.H., Vonderheid E.C., Nichols C., Virok D., Chang C., Horng W.H., Johnston J., **Wysocka M.**, Showe M.K., Showe L.C., J. Exp. Med. 2003 Jun 2;197(11):1477–88.
8. *Sézary syndrome patients demonstrate a defect in dendritic cell populations: effects of CD40 ligand and treatment with GM-CSF on dendritic cell numbers and the production of cytokines.* **Wysocka M.**, Zaki M.H., French L.E., Chehimi J., Shapiro M., Everetts S.E., McGinnis K.S., Montaner L., Rook A.H., Blood. 2002 Nov 1;100(9):3287–94.
9. *Synergistic enhancement of cell-mediated immunity by interleukin-12 plus interleukin-2: basis for therapy of cutaneous T cell lymphoma.* Zaki M.H., **Wysocka M.**, Everetts S.E., Wang K.S., French L.E., Ritz J., Rook A.H., J. Invest. Dermatol. 2002 Feb;118(2):366–71.

Dr n. przyr. Maria Wysocka

## Streszczenie wykładu: ASPEKTY IMMUNOLOGICZNE SKÓRNEJ POSTACI CHŁONIAKA T-KOMÓRKOWEGO

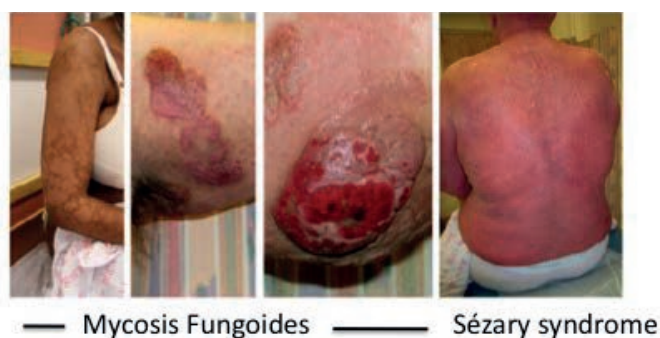
### Immunoterapia przeciwnowotworowa – czyli manipulowanie układem immunologicznym na przykładzie skórno chłoniaka T komórkowego (T CD4)

Skórny chłoniak limfocytów T (Cutaneous T Cell Lymphoma, CTCL) jest stosunkowo rzadko występującą chorobą wywodzącą się z komórek T CD4 osiedlonych w skórze. Najczęściej spotykane są dwie postaci tej choroby: mycosis fungoides (MF) i Sézary syndrome (SS). U chorych z MF obecność komórek nowotworowych stwierdzana jest głównie w skórze, podczas gdy u chorych z SS komórki nowotworowe wykrywane są nie tylko w skórze, ale i w krążeniu, a w zaawansowanych stadiach choroby także w węzłach chłonnych. Jak w przypadku wszystkich nowotworów, wczesne wykrycie choroby jest bardzo istotne szczególnie dla pacjentów z SS, którzy w porównaniu z pacjentami z MF mają znacznie gorszą szansę przeżycia powyżej 5 lat. Diagnoza choroby nie jest łatwa, ponieważ brakuje markerów, które byłyby swoiste tylko dla tej choroby. W wycinkach skóry i w limfocytach wyizolowanych z krwi poszukiwane są komórki o nietypowej morfologii (ryc.1A) z jądrem komórkowym kształtem przypominającym zminiaturyzowany mózg (*cerebriform nuclei*, ryc.1B).



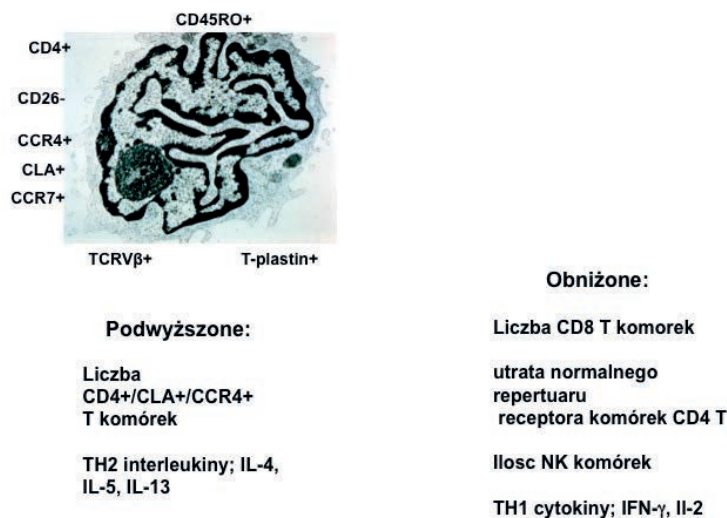
Ryc. 1 A, B. Komórki nowotworowe Sézary. A. Komórki wyizolowane z krwi; B. Komórka Sézary widziana w mikroskopie elektronowym

Na wczesnym etapie choroby rozpoznanie jest szczególnie trudne ze względu na brak wyraźnych symptomów, co często powoduje konieczność pobrania szeregu wycinków skóry od pacjenta na przestrzeni kilku miesięcy w celu postawienia diagnozy.



Ryc. 2. Nacieki komórek nowotworowych w skórze pacjentów z *Mycosis fungoides* i rozsiane komórki nowotworowe w skórze pacjentów z Sézary syndrome

Według obecnego stanu wiedzy, komórka chłoniaka skórniego ma następujący fenotyp: CD4+CD45RO+CCR4+CLA+CD26-T-plastin+. Poza T-plastiną, wewnątrz komórkowym białkiem znajdującym tylko w komórkach chłoniaka, wszystkie inne markery są także obecne na powierzchni normalnych pobudzonych komórek T CD4, aczkolwiek w mniejszych ilościach niż na komórkach nowotworowych. Dlatego też nie ustają poszukiwania markerów powierzchniowych, które pozwoliłyby na rozróżnienie komórki nowotworowej od pobudzonego limfocyta T CD4 (ryc. 3).

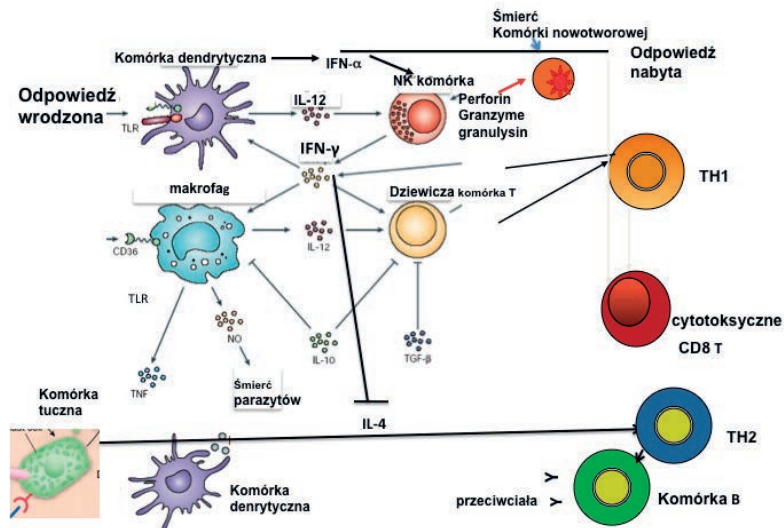


Ryc. 3. Markery komórki nowotworowej i fenotyp immunologiczny chłoniaka skórniego

Jak dotąd nie jest znany czynnik przyczynowy tej choroby. Fakt, że komórki nowotworowe znajdujące w skórze pacjentów skupiają się wokół komórek Langerhansa, tj. skórných komórek dendrytycznych, wydaje się sugerować obecność antygeny, który powoduje chroniczną stymulację komórek T prowadzącą do transformacji nowotworowej i niekontrolowanego rozrostu komórek T CD4 z określonym TCRβ. Natura i pochodzenie tego stymulującego antygeny nadal pozostają nieznane. Pojawiająca się w konsekwencji tej domniemanej stymulacji antygenowej populacja komórek nowotworowych ma cechy limfocytów pomocniczych (Th2), produkujących cytokiny/interleukiny IL-4, IL-5 i IL-10. Postęp choroby oznacza wzmocnienie odpowiedzi typu Th2 i stopniowe zmniejszanie się odpowiedzi komórkowej Th1, powodując spadek produkcji interleukiny IL-2 i interferonu gamma (IFN-γ). Brak silnej odpowiedzi komórkowej ma konsekwencje na poziomie odporności wrodzonej, co objawia się głównie brakiem aktywowanych naturalnych komórek cytotoksycznych (NK), jak i na poziomie odpowiedzi wtórnej osłabionej brakiem cytotoksycznych komórek T CD8 rozpoznających komórki nowotworowe.

W naszym laboratorium, badając przyczyny obniżonej odpowiedzi komórkowej u pacjentów z CTCL, zauważyliśmy związek pomiędzy postępującą chorobą i niskim poziomem produkowanych interleukin, takich jak IL-12, IFN-α czy IFN-γ, czynników kluczowych w rozwoju odpowiedzi typu 1. Dalsze badania wykazały, że przyczyną niskich poziomów tych cytokin u pacjentów jest spadek liczby komórek dendrytycznych mieloidalnych produkujących IL-12 i komórek dendrytycznych limfoidalnych (plazmocytoidalnych) produkujących IFN-α. Podanie pacjentom czynnika krwiotwórczego stymulującego tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF) okazało się być jednym ze sposobów zwiększenia liczby mieloidalnych komórek dendrytycznych. Oprócz komórek dendrytycznych, pacjenci wykazują obniżoną liczbę komórek NK i cytotoksycznych komórek T CD8, które to komórki są głównymi producentami IFN-γ.





Ryc. 4. Wzajemne relacje pomiędzy wrodzoną i wtórną odpowiedzią immunologiczną

Badania przeprowadzone na modelu mysim, a także wyniki eksperymentów *in vitro* z limfocytami obwodowymi pacjentów wyraźnie sugerowały, że wzmocnienie odpowiedzi komórkowej może spowodować obniżenie, a nawet zahamowanie odpowiedzi typu 2, co w przypadku pacjentów z CTCL mogłoby oznaczać wyleczenie z choroby lub jej zahamowanie i utrzymanie kontroli nad jej postępem. Wzmacnianie odpowiedzi komórkowej pacjentów przy pomocy tzw. immuno-modulatorów aktywujących różne populacje komórkowe układu odporności wrodzonej jest teraz szeroko stosowane w klinice CTCL Uniwersytetu Pensylwania.

Obserwacja, że u pacjentów z chłoniakiem, niska odpowiedź komórkowa typu 1 jest częściowo wynikiem niskiego poziomu cytokin odpowiedzialnych za wywołanie tego typu odpowiedzi, spowodowała użycie cytokin w leczeniu choroby. Dodatkowym czynnikiem przemawiającym za użyciem cytokin w leczeniu pacjentów były obiecujące wyniki badań na modelu mysim. IL-12, IFN-γ i IFN-α są obecnie najczęściej stosowanymi cytokinami w leczeniu chłoniaka skórno. Podawane są pacjentom albo w formie czystych cytokin albo są wytwarzane przez komórki układu immunologicznego pacjentów w odpowiedzi na podanie czynników stymulujących układ immunologiczny poprzez receptory tzw. Toll-podobne (Toll-like receptor, TLR), które są obecne na powierzchni różnych komórek układu odpornościowego, włącznie z komórkami dendrytycznymi.

- 1) zwiększanie liczby komórek dendrytycznych przez podawanie GMCSF,
- 2) podawanie pacjentom czystych cytokin odpowiedzialnych za wzmocnienie odpowiedzi komórkowej, takich jak IL-12, IFN-α, IFN-γ,
- 3) podawanie pacjentom substancji/ligandów dla receptorów Toll-podobnych (*Toll-like receptor, TLR*), które są obecne na powierzchni komórek dendrytycznych i stymulują komórki dendrytyczne do produkcji cytokin odpowiedzialnych za indukowanie odpowiedzi komórkowej.

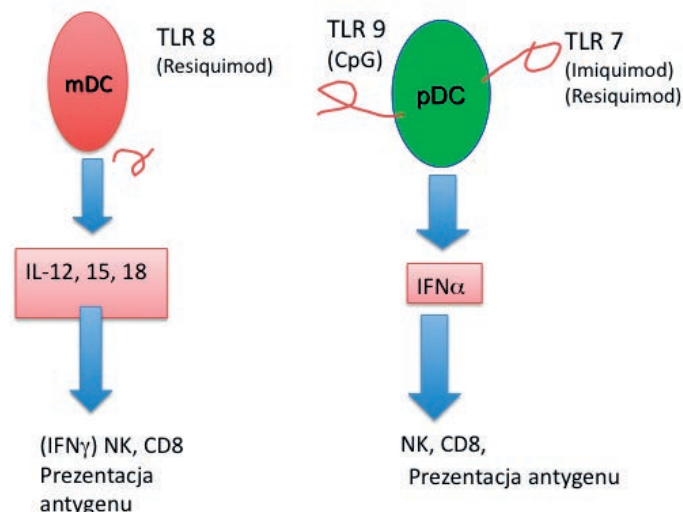
Ryc. 5. Metody wzmacniania odpowiedzi komórkowej u pacjentów z chłoniakiem

Interleukina-12, cytokina produkowana głównie przez mieloidalne komórki dendrytyczne, a także przez aktywowane makrofagi, wykazała zdolność do indukcji silnej odpowiedzi przeciwnowotworowej w modelu mysim. Wyniki badań z naszego laboratorium, przeprowadzone na

limfocytach z krwi pacjentów z chłoniakiem pokazały, że IL-12 zwiększa aktywność cytotoksyczną komórek NK, zdolność do produkcji IFN- $\gamma$  przez te komórki i aktywuje komórki T CD8. Na podstawie tych wyników przeprowadzono próby kliniczne. U 50% pacjentów zanotowano zanik nacieków komórek nowotworowych w skórze wskazujący na leczniczy efekt IL-12. Szczegółowe badania wykazały nagromadzenie się komórek T CD8 w skórze leczonych pacjentów, sugerując krytyczną rolę tych komórek w eliminacji komórek nowotworowych.

Interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ), produkt plazmocytoidalnych komórek dendrytycznych odpowiadających na infekcje wirusowe, jest cytokiną aktywującą różne komórki m.in. T CD8 i NK. Komórki T CD8 i komórki NK mają zdolność eliminacji komórek różniących się od komórek gospodarza, czyli komórek nowotworowych. IFN- $\alpha$ , ze względu na swoje zdolności do wzmacniania komórkowej odpowiedzi typu pierwszego i obniżania odpowiedzi typu drugiego, jest stosowany w leczeniu chłoniaka skórnoego, często w połączeniu z innymi lekami.

Wspomniane wyżej receptory Toll określane są jako receptory rozpoznające wzorce (*Pattern Recognition Receptors – PRR*). Wzorce, czyli najbardziej charakterystyczne cząsteczki drobnoustrojów posiadające stałą strukturę, nazywane są wzorcami molekularnymi związanymi z patogenami (*Pathogen Associated Molecular Patterns – PAMP*). Przykładem takich molekularnych wzorców może być LPS, lipopolysacharyd obecny w ścianach bakterii Gram ujemnych, bakteryjny DNA czy wirusowy RNA. Repertuar receptorów Toll jest różny na różnych komórkach, co znajduje odbicie w produkowanych przez te komórki cytokinach. Ludzkie komórki dendrytyczne mają na swej powierzchni szereg receptorów Toll, ale są różnice w repertuarze pomiędzy mieloidalnymi i plazmocytoidalnymi komórkami; mieloidalne komórki dendrytyczne mają na swej powierzchni TLR4, który rozpoznaje LPS i TLR 8 rozpoznający wirusowe RNA, podczas gdy plazmocytoidalne komórki mają TLR7, również rozpoznający wirusowe RNA i TLR9, który rozpoznaje bakteryjne DNA. Syntetycznie uzyskane ligandy, wiążące się z receptorami Toll na komórkach dendrytycznych i aktywujące te komórki, jak również cały układ immunologiczny, otworzyły możliwości zastosowania tych ligandów w klinice, także w leczeniu skórnoego chłoniaka.



Ryc. 6. Ligandy dla Toll Receptorów stosowane w leczeniu skórnoego chłoniaka

Wyniki uzyskane w naszym laboratorium wykazały, że w warunkach *in vitro*, limfocyty pacjentów z chłoniakiem odpowiadały na stymulację z syntetycznymi oligonukleotydami stymulującymi TLR9, a także na stymulację z syntetycznymi ligandami dla TLR7 i TLR8. Stymulacja TLR7 i TLR9 inicjowała produkcję IFN- $\alpha$  przez plazmoidalne komórki dendrytyczne, a sty-

mulacja TLR8, obecnego na mieloidalnych komórkach dendrytycznych, indukowała produkcję IL-12. W konsekwencji, obserwowaliśmy także wzrost aktywności komórek T CD8 i komórek NK. Zakończona próba kliniczna, w której zastosowano podane podskórnym syntetyczne oligonukleotydy (CpG-ODN) stymulujące TLR9, wykazała skuteczność tego typu terapii u większości pacjentów z chłoniakiem, co objawiało się całkowitym zanikiem nacieków komórek T w skórze.



Ryc. 7. Zanik nacieków komórek nowotworowych w wyniku leczenia syntetycznymi nukleotydami (CpG) stymulującymi TLR9

Aktualnie przeprowadzane są próby kliniczne z zastosowaniem syntetycznego ligandu stymulującego jednocześnie TLR7 i TLR8. Wstępne wyniki wykazują zanik skórnych nacieków nowotworowych po miesiącu leczenia u 2 pierwszych pacjentów. Badania biopsji skórnych wykazały wysoką liczbę limfocytów T CD8 i NK komórek w otoczeniu komórek nowotworowych.

Efektywnie funkcjonujący układ immunologiczny zapewnia obronę przed infekcją, jak też i przed nowotworem. Jednakże, z przyczyn bardzo często jeszcze niezbyt dobrze zrozumiałych, nasz układ immunologiczny nie wypełnia wzorowo swojego zadania i wymaga pomocy. Stosowanie cytokin czy syntetycznych ligandów receptorów Toll jest próbą wzmocnienia odpowiedzi immunologicznej, co w przypadku pacjentów z chłoniakiem skórnym często decyduje o powodzeniu w walce z chorobą nowotworową. Nasze badania wykazają, że aktywacja różnych populacji komórkowych poprzez zastosowanie kombinacji kilku różnych czynników terapeutycznych, prowadzi do rozwoju optymalnej i silnej odpowiedzi typu pierwszego, tak bardzo ważnej dla pacjentów z nowotworami.



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

Dnia 21 listopada 2012 roku w auli Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej Polskiej Akademii Nauk im. Ludwika Hirszfelda we Wrocławiu odbyło się kolejne, XIV spotkanie naukowo-dydaktyczne Międzywydziałowej Komisji Przyrodniczo-Medycznej PAU we Wrocławiu.

Zaproszonym gościem i prelegentem spotkania była Pani dr n. przyr. Maria Wysocka, która ukończyła studia na Wydziale Nauk Przyrodniczych Uniwersytetu Wrocławskiego. Dr Maria Wysocka swoją pracę magisterską wykonywała w ramach indywidualnego toku studiów pod kierunkiem profesora Czesława Radzikowskiego w Instytucie Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN, gdzie następnie kontynuowała naukę zakończoną uzyskaniem stopnia doktora nauk przyrodniczych. Obecnie dr Maria Wysocka pracuje w Departamencie Dermatologii Uniwersytetu Pensylwania na stanowisku Senior Research Investigator.

O godzinie 12.30 w sali konferencyjnej Instytutu rozpoczęło się spotkanie wykładowcy dr Marii Wysockiej z członkami Komisji, Dyrektorką Instytutu, Panią profesor Danutą Duś oraz przybyłymi gośćmi.

O godzinie 13.00 w auli Instytutu zebrali się uczniowie szkół średnich z liceów: VIII, XV oraz Zespołu Szkół Integralnych we Wrocławiu wraz z nauczycielami, studenci i pracownicy Instytutu oraz przybyli goście (łącznie około 100 osób). Przewodniczący Komisji prof. Czesław Radzikowski uroczystie powitał wszystkich zgromadzonych, a następnie przedstawił informację biograficzną i dorobek naukowy prelegenta dr Marii Wysockiej.

Po krótkim wprowadzeniu dr Maria Wysocka rozpoczęła swój wykład pt. *Aspekty immunologiczne skórnej postaci chłoniaka T-komórkowego (CTLC)*. Prezentacja bardzo bogato ilustrowana, przedstawiająca wyniki licznych własnych badań doświadczalnych oraz prób klinicznych dotyczyła zagadnienia obniżonej odpowiedzi komórkowej obserwowanej u pacjentów z CTCL połączonej także z niskim poziomem produkowanych interleukin, takich jak IL-12, IFN- $\alpha$  czy IFN- $\gamma$ , czynników kluczowych w rozwoju odpowiedzi odpornościowej typu 1. Dr Maria Wysocka opowiedziała o próbach klinicznych zastosowania wyżej wymienionych cytokin w terapii chorych na CTLC oraz o dotychczasowych, obiecujących rezultatach leczenia. Istotnym zagadnieniem omówionym przez prelegentkę było także stosowanie ligandów dla receptorów Toll-podobnych. Syntetycznie uzyskane ligandy, wiążące się z receptorami Toll na komórkach dendrytycznych i aktywujące te komórki, jak również cały układ immunologiczny, otworzyły możliwości zastosowania tych ligandów w klinice, także w leczeniu chorych na ten typ chłoniaka. Dr Maria Wysocka podkreśliła, iż badania zespołu, w których uczestniczyła wykazały, iż aktywacja różnych populacji komórkowych poprzez zastosowanie kombinacji kilku różnych czynników terapeutycznych, prowadzi do wzmożenia odpowiedzi odpornościowej typu 1, która jest kluczowa dla pacjentów obciążonych tą chorobą nowotworową. Niezwykle interesujący wykład doktor Wysockiej spotkał się z zainteresowaniem i uznaniem audytorium, a także z pytaniami na sali, na które odpowiadała wykładowczyni.

O godzinie 14.15 w sali konferencyjnej ponownie zebrali się goście, także koledzy i przyjaciele dr Marii Wysockiej, gdzie w swobodnej atmosferze kontynuowano dyskusję nie tylko naukową, ale i rozmowy z osobami pamiętającymi ją z okresu jej pracy w Instytucie.

Wrocław, 21.11.2012

Sprawozdanie przygotowała:  
Marta Sochocka  
Sekretarz MKPM PAU

Prof. dr hab. Czesław Radzikowski  
Przewodniczący MKPM PAU

Niemожność uczestniczenia w XIV Spotkaniu zgłosili profesorowie: Adam Jezierski, Małgorzata Sąsiadek, Jerzy Mozrzyk, Jacek Otlewski, Stanisław Przesalski, Paweł Kafarski oraz Wacław Sokalski.

# z a p r o s z e n i e

---

MIĘDZYWYDZIAŁOWA KOMISJA PRZYRODNICZO-MEDYCZNA PAU  
we WROCŁAWIU I MIASTO WROCŁAW

zapraszają na XV otwarte spotkanie dydaktyczno-naukowe w dniu  
**19 grudnia 2012 roku**  
z udziałem **prof. dr hab. n. med. Marii SIEMIONOW**  
Department of Plastic Surgery, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, USA

Tytuł wykładu wprowadzającego:

**„TERAPIE KOMÓRKOWE W TRANSPLANTOLOGII”**

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. Maria Siemionow – informacja biograficzna**

Prof dr hab. med. Maria Zofia Siemionow urodziła się 3 maja 1950 roku w Krotoszynie. Studia wyższe odbyła na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, gdzie uzyskała tytuł lekarza. Stopień naukowy doktora nauk medycznych nadała jej w 1985 roku Rada Wydziału Lekarskiego AM w Poznaniu na podstawie rozprawy doktorskiej: *Ocena przydatności różnych technik mikrochirurgicznego zespalania tętnic o średnicy mniejszej niż 1 mm*, a stopień naukowy doktora habilitowanego w roku 1992 na podstawie rozprawy habilitacyjnej: *Hemodynamika mikrokrążenia wolnego płata mięśniowego w badaniu doświadczalnym in vivo*. W 2004 roku została mianowana na stanowisko profesora nadzwyczajnego AM w Katedrze i Klinice Chirurgii Gastroenterologicznej i Endokrynologicznej na Wydziale I Lekarskim Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. W 2007 roku Prezydent Rzeczypospolitej Polskiej nadał Profesor AM dr hab. Marii Siemionow tytuł naukowy Profesora Nauk Medycznych. W 2011 roku została powołana na stanowisko profesora zwyczajnego w Katedrze i Klinice Chirurgii Ogólnej, Chirurgii Onkologii Gastroenterologicznej i Chirurgii Plastycznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Na dorobek naukowy Marii Siemionow składają się badania doświadczalne w dziedzinie mikrokrążenia, nerwów obwodowych, oraz transplantologii, jak również badania kliniczne w zakresie neuropatii uciskowych, transplantacji twarzy i badań indukcji tolerancji w transplantologii. Autorytet pani profesor jest uznany zarówno w nauce krajowej, jak i zagranicznej. Świadczy o tym opublikowanie ponad 300 prac naukowych o wysokim współczynniku Impact Factor (IF) 358,190, w tym za prace oryginalne (IF 306,455), a za prace poglądowe (IF 51,835), 58 publikacji książkowych – w tym edycje 3 monografii *Tissue Surgery, Plastic and Reconstructive Surgery* oraz *The Know How of Face Transplantation* wydanych w języku angielskim przez Springer-Verlag w Londynie. Prof. Maria Siemionow jest jedynym autorem 68 prac, a pierwszym autorem 169 prac. Ponadto opublikowała 662 komunikaty naukowe przedstawione na 35 zjazdach krajowych i ponad 420 zjazdach zagranicznych. Dodatkowo opublikowała listy, dyskusje, recenzje i filmy video oraz jest autorem 4 patentów.

Prof. Maria Siemionow przedstawiła 73 referaty na zaproszenie oraz 71 razy prowadziła sesje lub panele naukowe, ponadto była zapraszana wielokrotnie jako Visiting Professor do najbardziej prestiżowych instytucji na całym świecie włączając: Mount Vernon Hospital London, Mayo Clinic, Johns Hopkins University, Duke University, New York University, University of California – Los Angeles, University of Chicago, Chang Gung Memorial Hospital Taipei – Taiwan, Marmara University Istanbul – Turcja, Sao Paulo University – Brazylia, Oxford University – Wielka Brytania.

Profesor Maria Siemionow jest członkiem i zapraszany recenzentem komitetów redakcyjnych czasopism takich jak: „Journal of Reconstructive Microsurgery”, „Microsurgery”, „Hand”, „Transplantation”, „American Journal of Transplantation”, „Microcirculation”. Jest również członkiem licznych towarzystw naukowych krajowych i zagranicznych.

Wieloletnie kliniczne zainteresowania tematyką nerwów obwodowych oraz praca na stanowisku sekretarza i edytora „Newsletter American Society of Peripheral Nerve” zaowocowała wyborem Profesor Marii Siemionow na Prezesa tego towarzystwa w 2005 roku (President of American Society for Peripheral Nerve). W 2009 roku została wybrana Prezesem International

Hand and Composite Tissue Allotransplantation, co jest uwieńczeniem zainteresowań Profesor Marii Siemionow transplantologią rekonstrukcyjną złożonych przeszczepów allogenicznych. W roku 2010 została Wiceprezesem American Society for Reconstructive Transplantation.

W działalności dydaktyczno-wychowawczej, podczas pobytu w Polsce, prowadziła zajęcia z zakresu ortopedii i traumatologii narządu ruchu dla studentów Wydziału Lekarskiego AM. W roku 1982 zorganizowała cykl zajęć i ćwiczeń z mikorchirurgii dla studentów V roku AM. Ponadto prowadziła kursy i wykłady z mikorchirurgii dla lekarzy specjalizujących się w chirurgii ręki w ramach Centrum Doskonalenia Kadr Lekarskich. Pani Profesor była animatorem studenckiego ruchu naukowego i prowadziła zajęcia dla studentów w ramach Koła Naukowego przy Instytucie Ortopedii i Rehabilitacji. Działalność dydaktyczna Profesor Marii Siemionow po wyjeździe do Stanów Zjednoczonych koncentrowała się na kształceniu młodej kadry chirurgów ogólnych, ortopedów, chirurgów ręki oraz chirurgów plastycznych. Ponadto zorganizowała roczny oraz osiemnastomiesięczny program – Research Fellowship, w zakresie badań doświadczalnych z zastosowaniem technik mikorchirurgicznych, w ramach którego wykształciła 60 chirurgów z całego świata, w tym 14 stypendystów z Polski. Ponadto zorganizowała akredytowane Kursy Mikorchirurgii dla specjalistów, które ukończyło ponad 600 chirurgów różnych specjalności. Profesor Maria Siemionow jest promotorem 2 zakończonych przewodów doktorskich. Obie prace zostały wykonane w Laboratorium Mikorchirurgii Cleveland Clinic, a jedna z prac po obronie została nagrodzona przez rektora AM w Poznaniu.

Profesor Maria Siemionow wielokrotnie uczestniczyła w misjach lekarskich jako aktywny członek ruchu Physicians for Peace, Interplast Turkey oraz ruchu Operation Smile. Ponadto w latach 1995–1998 kandydatka była zaproszonym członkiem NASA Medical Advisory Board i oceniała prototyp RAMS – miniaturowego robota mikorchirurgicznego.

W czasie pobytu w Polsce Profesor Maria Siemionow była wielokrotnie nagradzana przez Rektora AM za działalność naukową i dydaktyczną. Przez ostatnie 20 lat pobytu w Stanach Zjednoczonych otrzymała wiele nagród, wliczając Folkert Belzer Award for Distinguished Research nadaną podczas kongresu Transplantologii w 2001 roku w Nagoi (Japonia) oraz przyznane, w 2004 i ponownie w 2007 roku, nagrody James Barrett Award – najbardziej prestiżowe nagrody w chirurgii plastycznej w Stanach Zjednoczonych za najlepszą publikację naukową.

**W grudniu 2008 Prof. Maria Siemionow dokonała pierwszego w Stanach Zjednoczonych prawie całkowitego przeszczepu twarzy.**

W 2009 roku odznaczona została Krzyżem Komandorskim Orderu Zasługi Rzeczypospolitej Polskiej, a Polskie Towarzystwo Lekarskie odznaczyło Profesor Marię Siemionow Medalem Gloria Medicinae. W 2008 ukazało się pierwsze wydanie autobiografii w języku angielskim *Face to Face* (w 2009 roku drugie wydanie). W 2010 ukazało się wydanie polskie zatytułowane *Twarzą w Twarz* (wydawnictwo Znak). W latach 2010–2012 była odznaczona wieloma prestiżowymi medalami i nagrodami w Polsce oraz w Stanach Zjednoczonych.

**W roku 2010 otrzymała nagrody:**

- Lerner Research Institute Award for Excellence for the research on which the 2009 Lancet article *Near-total human face transplantation for a severely disfigured patient in the USA* was based;
- American Association of Plastic Surgeons' Clinical Researcher of the Year Award, Plastic Surgery Educational Foundation Outstanding Achievement in Clinical Research Award;
- Crain's Cleveland Business award as one of the top 150 "Movers and Shakers" in Northeastern Ohio.

**W roku 2011 otrzymała nagrody:**

- Honored Guest, The Polish–American Medical Society’s 61<sup>st</sup> Annual Physicians’ Ball Election as Honorary Member;
- The Polish-American Medical Society, Medal Polskiej Akademii Nauk za szczególne zasługi dla rozwoju nauki polskiej i światowej, związane ze społeczną rolą nauki;
- Jubileuszowy Medal imienia Doktora Tytusa Chałubińskiego nadany przez Kapitułę Medalu im. Dr Tytusa Chałubińskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w uznaniu zasług dla propagowania idei transplantologii oraz budowanie w świecie pozytywnego obrazu polskiej medycyny;
- Otrzymała tytuł „Wybitny Polak” nadany przez Kapitułę Polskiego Godła Promocyjnego „Teraz Polska”, Warszawa;
- Nagrodę imienia Eugeniusza Kwiatkowskiego za wybitne zasługi w rozwoju współpracy gospodarczej między Polonią a Macierzą;
- nominację przez Fundację Polskiego Godła Promocyjnego „Teraz Polska” do tytułu „Wybitny Polak” w Nowym Jorku w kategorii Nauka;
- Honorowe Członkostwo Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego, Ossa k. Rawy Mazowieckiej oraz
- Honorowe Członkostwo Polskiego Towarzystwa Rynologicznego;
- Recognition for face transplantation in Cleveland Clinic’s ‘90<sup>th</sup> History of Innovations and Medical Firsts’ display; \*Person of the Year Award from National Advocates Society and the National Medical and Dental Association, \*American Society of Plastic Surgeons’ Board of Trustees Special Achievement Award.

W 2012 roku została uhonorowana przez The American Institute of Polish Culture medalem Gold Medal Award for Outstanding Achievements in the Field of Medicine wręczonym w obecności Prezydenta RP Lecha Wałęsy przez Kosula Honorowego Lady Blankę Rosenstiel na Jubileuszowym 40. Międzynarodowym Balu Polonaise w Miami.

W 2012 roku została wybrana Członkiem Zagranicznym Polskiej Akademii Umiejętności. Również w 2012 roku została uhonorowana Medalem Puławskiego.



## **Streszczenie wykładu: TERAPIE KOMÓRKOWE W TRANSPLANTOLOGII**

### **Wprowadzenie**

Wprowadzenie terapii komórkowych do transplantologii w ciągu ostatnich 20 lat wiąże się nieodłącznie z rozwojem medycyny regeneracyjnej. Termin “medycyna regeneracyjna” został wprowadzony po raz pierwszy w 1992 roku przez Lelanda Keisera w artykule opisującym współczesny system administracji medycznej. Dziś pojęcie regeneracji i rekonstrukcji ma szersze zastosowanie. Obejmuje ono również użycie szeroko rozumianych terapii komórkowych, włącznie z ich zastosowaniem w transplantacji narządów oraz w transplantologii rekonstrukcyjnej, takiej jak przeszczepy kończyn czy twarzy. Testowanie terapii komórkowych wymaga odpowiednich modeli doświadczalnych, co wiąże się nie tylko z wysokimi kosztami, ale również z koniecznością potwierdzenia powtarzalności wyników oraz z etycznymi aspektami w przypadku badań dotyczących komórek macierzystych.

### **Badania doświadczalne**

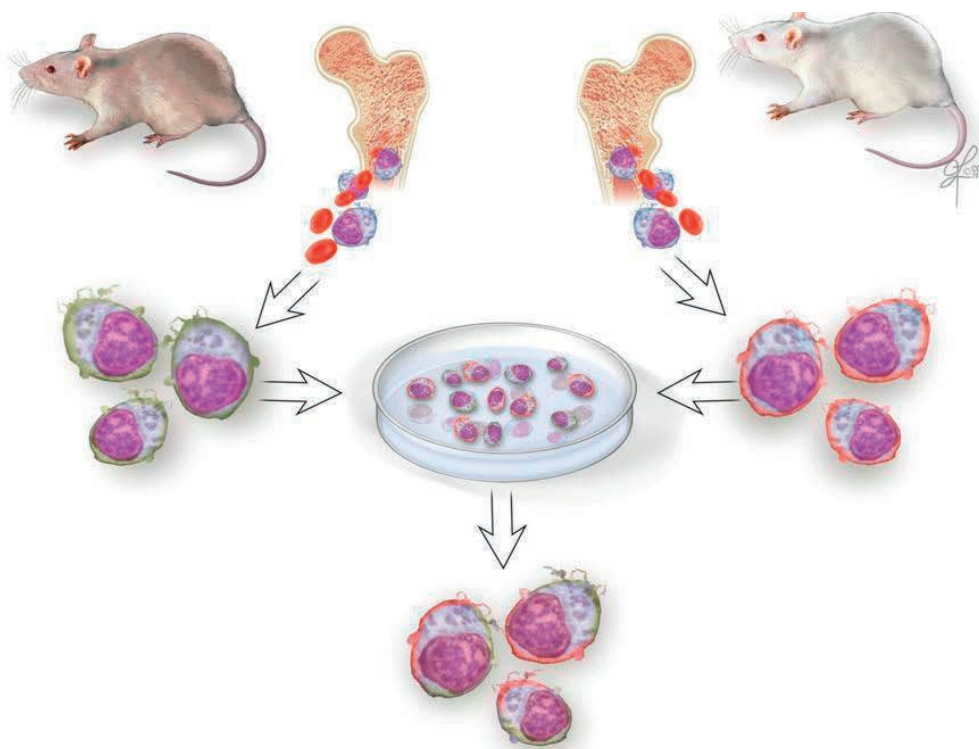
Laboratorium Mikrochirurgii Cleveland Clinic prowadzi od ponad 20 lat badania nad protokołami wzbudzania immunotolerancji u biorców unaczynionych kompozytowych przeszczepów tkankowych. W badaniach przeszczepów kończyn w modelu doświadczalnym szczura, wspomaganym siedmiodniową terapią z użyciem selektywnie blokujących przeciwciał  $\alpha/\beta$  TCR oraz cyklosporyny, uzyskaliśmy tolerancję oraz przeżycie kończyn do ponad 720 dni bez konieczności kontynuowania immunosupresji. Tolerancja w tym modelu związana była z przeszczepieniem unaczynionego szpiku kostnego, pochodzącego z kończyny dawcy i korelowała z obecnością chimeryzmu dawcy we krwi obwodowej biorcy, potwierdzoną w badaniu cytometrii przepływowej.

Wyniki tych badań zachęciły nas do zastosowania nowego protokołu opartego na wzbudzeniu chimeryzmu u biorcy poprzez transplantację szpiku dawcy w immunologicznie trudnym modelu przeszczepu unaczynionego płata skórno-ścięgienowego. Uzyskanie znamiennego przedłużenia przeżycia przeszczepu w obecności chimeryzmu dawcy we krwi obwodowej biorcy potwierdziło skuteczność terapii komórkowej w naszym modelu doświadczalnym. Ponieważ utrzymanie chimeryzmu dawcy związane było ze znamienne wydłużoną przeżywalnością przeszczepów, następnym logicznym krokiem było wprowadzenie nowej terapii, której podstawą była fuzja – *ex vivo* komórek szpiku biorcy oraz dawcy wykonana przed przeszczepem celem stworzenia komórek chimerycznych, reprezentujących MHC klasy I zarówno biorcy, jak i dawcy.

### **Metodyka badań**

Proces fuzji i tworzenia komórek chimerycznych był przeprowadzany pierwotnie pomiędzy frakcją leukocytów izolowanych ze szpiku kostnego, pochodzącego od dwóch genetycznie różnych szczurów. Izolowane leukocyty były znaczone oddzielnie barwnikiem fluorescencyjnym, a następnie poddawane procesowi fuzji z użyciem politlenku etylenu (PEG). Podwójnie znaczone: zielono-czerwone komórki fuzyjne (komórki chimeryczne dawcy–biorcy) były następnie

izolowane poprzez cytometrię przepływową i testowane *in vitro* oraz *in vivo* (ryc. 1). W warunkach hodowli *in vitro*, komórki chimeryczne nie wykazywały apoptozy, a ich podanie w trakcie przeszczepu unaczynionych płatów skórnych jako wspomagającej terapii komórkowej wpłynęło na znamienne przedłużenie przeżycia przeszczepu.



Ryc. 1. Proces przygotowania fuzji komórek z dwóch genetycznie różnych szczurów. Szpik kostny po izolacji zostaje oczyszczony i fluorescencyjnie barwiony (kolor czerwony lub zielony). Fluorescencyjnie zabarwione komórki są następnie fuzjowane *ex vivo* i selekcjonowane poprzez cytometrię przepływową, by wyizolować tylko podwójnie barwione zielono-czerwone komórki

Sukces zastosowania komórek chimerycznych jako terapii wspomagającej w modelu doświadczalnym przyczynił się do dalszego rozwoju tej technologii w kierunku badań klinicznych. Pierwszym krokiem było opracowanie technologii fuzjowania ludzkich komórek, których źródłem była krew pępowinowa. Zaletą użycia komórek macierzystych z krwi pępowinowej do celów terapeutycznych jest ich niska immunogenność, niewielkie ryzyko zakażeń wirusowych oraz niski wskaźnik zachorowalności na chorobę przeszczep przeciwko gospodarzowi.

Pierwsze ludzkie komórki chimeryczne z krwi pępowinowej zostały utworzone w procesie fuzji przeprowadzonej *in vitro* w Laboratorium Mikrochirurgii. Możliwość sfuzjowania dwóch komórek pochodzących od genetycznie niespokrewnionych dawców jest przełomem w badaniach nad mechanizmem reakcji immunologicznych w transplantologii. Badania PCR komórek chimerycznych potwierdziły obecność materiału genetycznego pochodzącego od obydwu dawców komórek krwi pępowinowej. Obecnie ludzkie komórki chimeryczne są w fazie testów prowadzonych na modelu atymicznym szczura w celu określenia ich potencjału migracyjnego, właściwości proliferacyjnych oraz przeżywalności w warunkach *in vivo*. Zastosowanie komórek chimerycznych jako terapii wspomagającej w transplantologii pozwoliłoby zmniejszyć dawkę leków immunosupresyjnych lub potencjalnie wyeliminować konieczność dożywotniej immunosupresji.



## Podsumowanie

Celem badań nad ludzkimi komórkami chimerycznymi jest nie tylko ocena ich charakterystycznych cech immunologicznych, lecz również utworzenie w przyszłości banku komórek chimerycznych. Bank komórek chimerycznych zapewniłby źródło komórek terapeutycznych, które mogłyby być użyte „na zamówienie” w zależności od potrzeb m.in. jako terapia wspomagająca transplantację narządów oraz kompozytowych przeszczepów tkankowych, takich jak np. przeszczep twarzy.

Metoda fuzji *in vitro* i tworzenie komórek chimerycznych może być w przyszłości stosowana do uzyskania potrójnych, czy nawet poczwórnych chimer służących odnowie szpiku kostnego u pacjentów z zespołami niewydolności immunologicznej, w przypadku leczenia białaczek oraz u pacjentów po agresywnej chemioterapii, radioterapii lub w chorobie popromiennej.

Innowacyjność użycia komórek chimerycznych w medycynie regeneracyjnej otwiera nowe możliwości terapeutyczne, dzięki którym metoda fuzji może zapewnić tańsze, szybsze i bardziej skuteczne efekty terapeutyczne.

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

W dniu 19 grudnia 2012 roku, w sali wykładowej w Instytucie Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN im. Ludwika Hirszfelda we Wrocławiu odbyło się XV spotkanie dydaktyczno-naukowe przygotowane przez Komisję. Zaproszonym wykładowcą była profesor Maria Siemionow. Wykład był poprzedzony uroczystym wręczeniem dyplomu Członka Zagranicznego PAU prof. Marii Siemionow na spotkaniu, które omówione w osobnym sprawozdaniu zakończyło się o godzinie 12.45.

Zgodnie z przyjętym na tych spotkaniach programem prof. Czesław Radzikowski przedstawił informację biograficzną prof. Marii Siemionow, która podana jest szczegółowo w dołączonej do sprawozdania „Informacji biograficznej”. W swym wystąpieniu poinformował, że studia na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej odbyła w Poznaniu, gdzie także uzyskała stopień dr nauk medycznych, dr habilitowanego, profesora nadzwyczajnego. Tytuł profesora w roku 2007 nadany jej został przez Prezydenta Rzeczypospolitej Polskiej.

Od roku 1985 pracuje w USA, gdzie odbyła staż podoktorski w Instytucie Christine Kleinert w Louisville, w Stanie Kentucky w dziedzinie chirurgii ręki, a od roku 1995 kieruje Oddziałem Mikrochirurgii i Chirurgii Plastycznej w Klinice Kolegium Medycznego w Cleveland, w Stanie Ohio, w którym od 2005 roku jest profesorem na Wydziale Chirurgicznym. Na niezwykle bogaty dorobek naukowy prof. Marii Siemionow składają się prace doświadczalne w dziedzinie mikrokrażenia, w tym rozwinięty niezwykle talent w mikrochirurgicznym zespalaniu drobnych naczyń krwionośnych i nerwów obwodowych wykorzystywany w badaniach klinicznych w zakresie neuropatii uciskowych, transplantacji, w tym także twarzy (w grudniu 2008 roku dokonała pierwszego w Stanach Zjednoczonych prawie całkowitego przeszczepu twarzy), co poprzedzone było wieloletnimi badaniami immunobiologicznymi m.in. nad indukcją tolerancji niezbędnej dla długotrwałego utrzymywania przeszczepionego złożonego, wielotkankowego materiału.

W bogatym dorobku naukowym prof. Marii Siemionow wysoko oceniane są prace oryginalne, przeglądowe, publikacje książkowe, wykłady i komunikaty naukowe przedstawiane na międzynarodowych kongresach, także autorstwo autobiograficznej **monografii w języku angielskim *Face to face* i wydanej po polsku pt. *Twarzą w twarz***. Autorytet naukowy i zawodowy prof. Marii Siemionow w dziedzinie mikrochirurgii, chirurgii plastycznej, w transplantologii jest powszechnie uznawany, o czym świadczą także liczne międzynarodowe wyróżnienia, przyznawane honory, medale i nagrody, także uznające jej działalność dydaktyczno-wychowawczą i społeczną, m.in. w odbytych międzynarodowych misjach lekarskich.

Prof. Radzikowski podkreślił, że to szczególnie przywilej i zaszczyt poinformować zebranych, że dzisiejszy wykład, odbywa się także w grudniu, w miesiącu, w którym 4 lata temu w roku 2008 prof. Maria Siemionow dokonała przeszczepienia prawie całkowitej twarzy w Klinice Kolegium Medycznego w Cleveland. Prof. Maria Siemionow otrzymała przed dzisiejszym wykładem dyplom Członka Zagranicznego Polskiej Akademii Umiejętności, który został wręczony przez obecnych na tej sali: prof. Wiesława Pawlika – Dyrektora Wydziału Lekarskiego PAU, w obecności prof. Andrzeja Białasa – Prezesa PAU, pani Iwony Bugajskiej – Dyrektora Wydziału Edukacji, reprezentującej Prezydenta Miasta oraz prof. Danuty Duś – Dyrektora naszego Instytutu.

O godzinie 13.10 profesor Maria Siemionow rozpoczęła swój wykład pt. ***Terapie komórkowe w transplantologii***. Podczas godzinnej prelekcji wszyscy zgromadzeni słuchacze mieli okazję wysłuchać niezwykle interesującego wykładu, poświęconego najnowszym badaniom w dziedzinie terapii komórkowych, które już mają lub mogą mieć zastosowanie w transplantologii.

Profesor podkreśliła wagę stosowanych w badaniach zwierzęcych modeli doświadczalnych, jak i ogromne nakłady finansowe, jakie potrzebne są na takie badania. Przedstawiła także prace własnego zespołu na temat fuzji i tworzenia komórek chimerycznych oraz zastosowania nowego protokołu opartego na wzbudzeniu chimeryzmu u biorcy przeszczepu poprzez transplantację fragmentu szpiku kostnego dawcy w immunologicznie trudnym modelu przeszczepu dużego, unaczynionego płata skórno-kości. Profesor Maria Siemionow uważa, iż zastosowanie uzyskanych komórek chimerycznych jako terapii wspomagającej w transplantologii pozwoli zmniejszyć dawkę leków immunosupresyjnych lub potencjalnie wyeliminować konieczność dożywotniej terapii immunosupresyjnej. W drugiej części wykładu pani profesor opowiedziała o pierwszej operacji całkowitego przeszczepu twarzy, jakiego dokonała w grudniu 2008 roku. Szczegółowo przedstawiła sylwetkę pacjentki oraz pracę wieloosobowego zespołu nie tylko lekarskiego, a także wyniki przeprowadzonej operacji. Podkreśliła, iż potrzeba takich zabiegów jest bardzo duża, jednak koszty są wciąż ogromne i ograniczają możliwość prowadzenia takich operacji. Swoją wykład zakończyła wrażeniami z rozmowy z szczęśliwą pacjentką, która odzyskała nową twarz i przytoczyła zdanie pochodzące z jej autobiografii: *Trzeba mieć twarz, by patrzeć światu w twarz.*

Wykład był bardzo bogato ilustrowany przeźrocami, a także wynikami własnych badań. Słuchacze wysłuchali prelekcji z ogromnym zainteresowaniem, wyrażając swe uznanie dla Wykładowcy brawami.

Po wykładzie swoje przemówienie wygłosił przewodniczący Polskiego Towarzystwa Transplantologii. Następnie rozpoczęła się dyskusja, którą rozpoczął profesor Lange oraz kolejni uczestnicy wykładu.

W spotkaniu uczestniczyli poza zaproszonymi gośćmi z Krakowa oraz Urzędu Miasta Wrocławia, licznie zgromadzeni uczniowie klas licealnych z IV, V, XV i X Liceum we Wrocławiu wraz z nauczycielami, przedstawiciele Lotniczego Zakładu Naukowego we Wrocławiu, pracownicy naukowcy, studenci i doktoranci łącznie obecnych było, także poza salą wykładową, ponad 200 osób.

O godzinie 14.30 rozpoczęła się konferencja prasowa z udziałem prof. Marii Siemionow i prof. Czesława Radzikowskiego.

Wrocław, 20.12.2012

Sprawozdanie przygotowała:  
Dr Marta Sochocka  
Sekretarz MKPM PAU

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

Niemожność uczestniczenia w XV spotkaniu zgłosili profesorowie: Bożena Obmińska-Mrukowicz, Marek Langner, Paweł Kafarski oraz Maria Witkowska.



# z a p r o s z e n i e

---

MIĘDZYWYDZIAŁOWA KOMISJA PRZYRODNICZO-MEDYCZNA PAU  
we WROCŁAWIU I MIASTO WROCŁAW

zapraszają na XVI otwarte spotkanie dydaktyczno-naukowe w dniu

**24 kwietnia 2013 roku**

**z udziałem dr Grzegorza CHODACZKA**

**La Jolla Institute for Allergy & Immunology, La Jolla, California, USA**

Tytuł wykładu wprowadzającego:

**„Obrazowanie in vivo oddziaływań  
komórek układu odpornościowego”**

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. przyr. Grzegorz Chodaczek – informacja biograficzna

### Studia i stopień naukowy:

- 1996–2001    Studia magisterskie na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu
- 2001–2005    Studia doktoranckie w Instytucie Immunologii i Terapii Doświadczalnej Polskiej Akademii Nauk we Wrocławiu
- 2007            Przyznanie tytułu doktora (*Adiuwantowe właściwości kompleksu laktoferyny i monofosforylowanego lipidu A*. Promotor: Prof dr hab. M. Zimecki).

### Doświadczenie zawodowe:

- 11/2011–dziś      Kierownik Zakładu Mikroskopii w La Jolla Institute for Allergy & Immunology, La Jolla, CA, USA
- 04/2007–10/2011    Staż podoktorski w Zakładzie Immunologii w MD Anderson Cancer Center, University of Texas, Houston, Texas, USA
- 11/2005–03/2007    Research Associate II w Zakładzie Mikrobiologii i Immunologii, University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas, USA

### Publikacje:

1. Verma S., Wang Q., **Chodaczek G.**, Benedict C.A., *Lymphoid tissue stromal cells coordinate innate defense to cytomegalovirus*. J. Virol. 2013; Mar 27. Epub ahead of print.
2. Ariotti S., Beltman J.B., **Chodaczek G.**, Hoekstra M.E., van Beek A.E., Gomez-Eerland R., Ritsma L., van Rheenen J., Marée A.F., Zal T., de Boer R.J., Haanen J.B., Schumacher T.N., *Tissue-resident memory CD8+ T cells continuously patrol skin epithelia to quickly recognize local antigen*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2012; 109(48):19739–44.
3. Koltsova E.K., Garcia Z., **Chodaczek G.**, Landau M., McArdle S., Scott S.R., von Vietinghoff S., Galkina E., Miller Y.I., Acton S.T., Ley K., *Dynamic T cell-APC interactions sustain chronic inflammation in atherosclerosis*. J. Clin. Invest. 2012; 122(9):3114–26.
4. **Chodaczek G.**, Papanna V., Zal M.A., Zal T., *Body-barrier surveillance by epidermal  $\gamma\delta$  TCRs*. Nat. Immunol. 2012; 13(3):272–82.
5. Zal T., **Chodaczek G.**, *Intravital imaging of anti-tumor immune response and the tumor microenvironment*. Semin. Immunopathol. 2010; 32(3):305–17.
6. **Chodaczek G.**, Bacsı A., Dharajiya N., Sur S., Hazra T.K., Boldogh I., *Ragweed pollen-mediated IgE-independent release of biogenic amines from mast cells via induction of mitochondrial dysfunction*. Mol. Immunol. 2009; 46(13):2505–14.
7. **Chodaczek G.**, Zimecki M., Lukaszewicz J., Lugowski C., *Lactoferrin-monophosphoryl lipid a complex enhances immunity of mice to Plesiomonas shigelloides CNCTC 138/92*. Acta Biochim. Pol. 2008; 55(1):91–6.
8. Bacsı A., **Chodaczek G.**, Hazra T.K., Konkel D., Boldogh I., *Increased ROS generation in subsets of OGG1 knockout fibroblast cells*. Mech. Ageing. Dev. 2007; 128(11–12):637–49.
9. Zimecki M., Artym J., **Chodaczek G.**, Kocieba M., Kuryszko J., Houszka M., Kruzel M.L., *Immunoregulatory function of lactoferrin in immunosuppressed and autoimmune animals*. Postępy Hig. Med. Dosw. (Online). 2007; 61:283–7.



10. **Chodaczek G.**, Saavedra-Molina A., Bacsi A., Kruzel M.L., Sur S., Boldogh I., *Iron-mediated dismutation of superoxide anion augments antigen-induced allergic inflammation: effect of lactoferrin*. Postępy Hig. Med. Dosw. (Online). 2007; 61:268–76.
11. Zimecki M., Kocieba M., **Chodaczek G.**, Houszka M., Kruzel M., *Lactoferrin Ameliorates Clinical Symptoms of Experimental Encephalomyelitis in Lewis Rats*. J. Neuroimmunol., 2007; 182(1–2):160–6.
12. **Chodaczek G.**, Zimecki M., Lukaszewicz J., Lugowski C., *A complex of lactoferrin with monophosphoryl lipid A is an efficient adjuvant of the humoral and cellular immune response in mice*. Med. Microbiol. Immunol. (Berl). 2006; 195(4):207–16.
13. Zimecki M., Ryng S., Maczynski M., **Chodaczek G.**, Kocieba M., Kuryszko J., Kaleta K., *Immunosuppressive activity of an isoxazolo[5,4-e]triazepine-compound RM-33 II. Effects on the carrageenan-induced inflammation*. Pharmacol. Rep. 2006; 58(2):236–41.
14. Zimecki M., Artym J., **Chodaczek G.**, Kocięba M., Rybka J., Skórska A., Kruzel M., *Glycomacropptide protects against experimental endotoxemia and bacteremia in mice*. EJPAU, Veterinary Medicine 2006; 9(2).
15. Zimecki M., Artym J., **Chodaczek G.**, Kocieba M., Kruzel M., *Effects of lactoferrin on the immune response modified by the immobilization stress*. Pharmacol. Rep. 2005; 57(6):811–7.
16. Ryng S., Zimecki M., Maczynski M., **Chodaczek G.**, Kocieba M., *Immunosuppressive activity of an isoxazolo[5,4-e]triazepine-compound RM33. I. Effects on the humoral and cellular immune response in mice*. Pharmacol. Rep. 2005; 57(2):195–202.
17. Kruzel M., Artym J., **Chodaczek G.**, Kocięba M., Kochanowska I., Kruzel T., Zimecki M., *Effects of lactoferrin on stress-related immune dysfunctions in mice and humans*. In: *The Wonders of Whey... Catch the Power*. Proceedings of the 4th International Whey Conference. Chicago, IL, September 11–14. American Dairy Products Institute and European Whey Products Association, 2005; 121–32.
18. Zimecki M., **Chodaczek G.**, Kocieba M., Kruzel M.L., *Lethality in LPS-induced endotoxemia in C3H/HeCr mice is associated with prevalence of proinflammatory cytokines: lack of protective action of lactoferrin*. FEMS Immunol. Med. Microbiol. 2004; 42(2):167–72.
19. Zimecki M., Artym J., **Chodaczek G.**, Kocieba M., Kruzel M.L., *Protective effects of lactoferrin in Escherichia coli-induced bacteremia in mice: relationship to reduced serum TNF alpha level and increased turnover of neutrophils*. Inflamm. Res. 2004; 53(7):292–6.
20. **Chodaczek G.**, *Adjuvants as factors improving efficiency of vaccination*. Postępy Hig. Med. Dosw. (Online). 2004; 58:47–59. Review.
21. Kocieba M., Zimecki M., **Chodaczek G.**, *Characterization of the human lactoferrin (HLF) cell line HLFK1, generated in CBA mice*. Cell. Mol. Biol. Lett. 2003; 8(1):41–8.

#### **Konferencje i prezentacje:**

- 08/2003 Institute of Immunology, Heidelberg, Germany, “Adjuvant properties of lactoferrin” (wykład).
- 02/2008 Keystone Symposium – Lymphocyte Activation and Signaling, Snowbird, UT, “In situ analysis of gamma delta TCR engagement in dendritic epidermal T cells” (plakat).
- 10/2008 61<sup>st</sup> Annual Symposium on Cancer Research: Systems Biology of Cancer, Houston, TX, “Immunosurveillance by dendritic epidermal T cells studied by quantitative intravital imaging” (plakat).
- 02/2010 Keystone Symposium – Lymphocyte Activation and Gene Expression, Breckenridge, CO, “Constitutive synaptogenesis reveals a new role of gamma delta TCR in tissue surveillance by skin T cells” (plakat).

- 05/2011 5<sup>th</sup> Amsterdam Zoo Meeting – Cell Adhesion and Migration in Inflammation and Cancer, Amsterdam, The Netherlands, “Spatiotemporal regulation of epidermal surveillance by invariant gdTCR” (plakat).
- 06/2012 5<sup>th</sup> International Gamma-Delta T-Cell Conference Freiburg, Germany, “Intravital and super-resolution microscopy of phosphotyrosine-rich assemblies located on projections (PALPs) in tissue-resident DETCs reveals immunological synapse-like structures” (wykład).

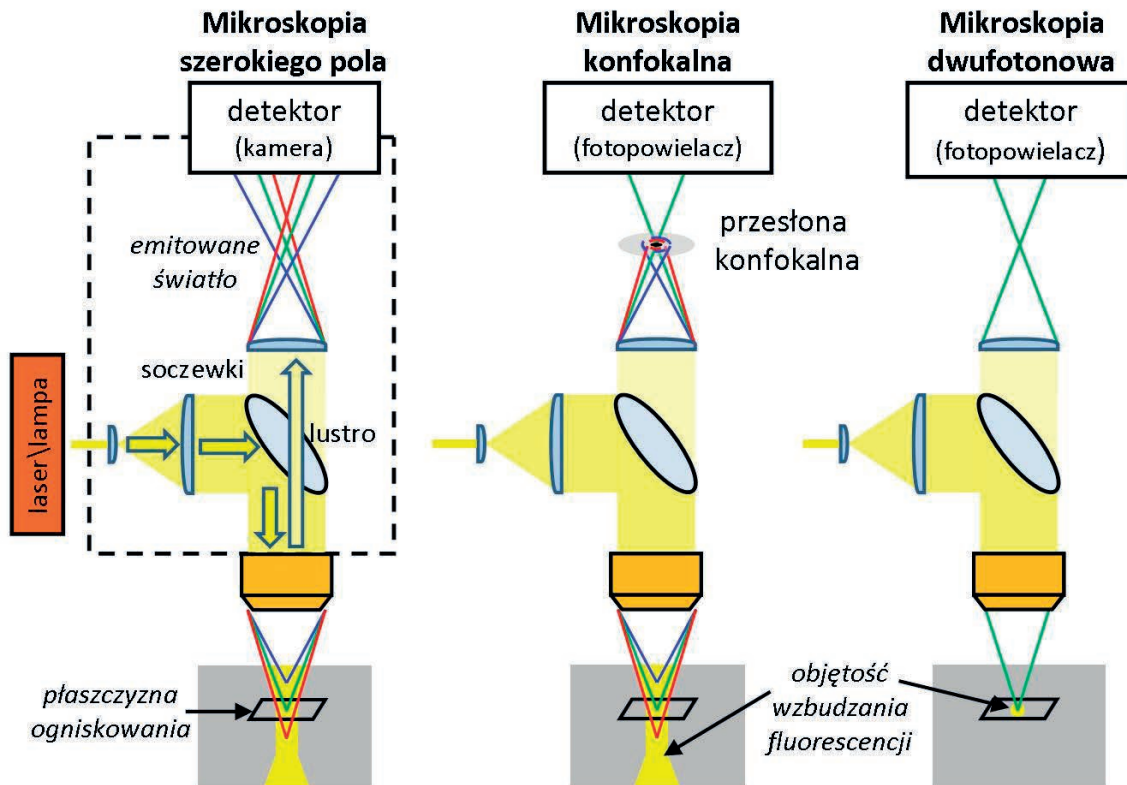
**Nagrody:**

- 11/2008 Center for Cancer Immunology Research retreat, MD Anderson Cancer Center, Houston – Ralph Steinman Award in Basic Science.
- 11/2010 Center for Cancer Immunology Research retreat, MD Anderson Cancer Center, Houston – Ralph Steinman Award in Basic Science.

**Streszczenie wykładu: OBRAZOWANIE *IN VIVO* ODDZIAŁYWAŃ KOMÓREK UKŁADU ODPORNOŚCIOWEGO**

Mikroskopia przyżyciowa (*intravital microscopy*) jest to stosunkowo młoda, wciąż rozwijająca się dziedzina obrazowania z zastosowaniem mikroskopii świetlnej. Jej głównym zadaniem jest wizualizacja dynamicznych procesów na poziomie komórkowym i subkomórkowym przebiegających w różnych tkankach i narządach w żywym organizmie przy zachowaniu normalnych warunków fizjologicznych. Pierwsze obserwacje dynamiki komórek przeprowadzano za pomocą mikroskopii szerokiego/jasnego pola, studiując głównie ruch komórek w naczyniach krwionośnych, np. w mięśniu dźwigacza jądra u myszy lub szczurów, rejestrując obraz analogowymi kamerami video. W tym rodzaju mikroskopii kontrast i rozróżnienie obiektów uzyskuje się na podstawie różnic pochłaniania i rozpraszania światła, dlatego też analizowana tkanka powinna być możliwie jak najcieńsza i przepuszczalna dla światła. Dzięki tej technice zdefiniowano podstawowe etapy migracji komórek z łożyska naczynia do tkanek, takie jak toczenie się leukocytów po powierzchni śródbłonna czy ich adhezja do komórek śródbłonna. Metoda ta nie ma jednak szerszego zastosowania, ponieważ zdecydowana większość tkanek i narządów z uwagi na położenie i właściwości optyczne nie nadaje się do tego typu mikroskopii. W konsekwencji poszukiwano alternatywnych technik pozwalających uzyskać obraz z tkanek nieprzezroczystych a jednocześnie dających możliwość lepszej identyfikacji analizowanych struktur.

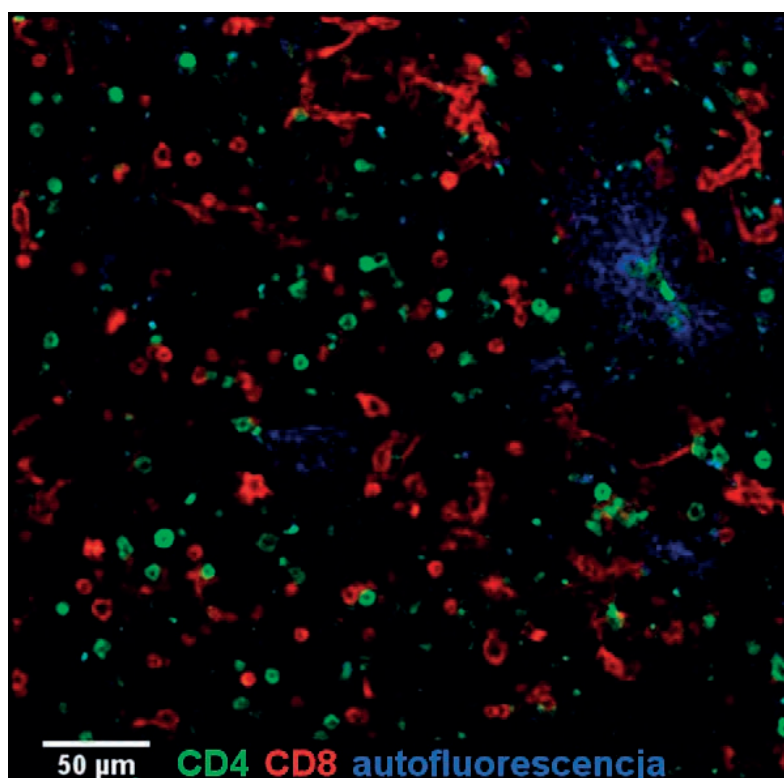
Przełomem w rozwoju mikroskopii przyżyciowej okazała się mikroskopia fluorescencyjna, która opiera się na rejestrowaniu światła emitowanego przez wzbudzone odpowiednią długością fali świetlnej cząsteczki fluoroforów. Jest to aktualnie podstawowa metoda w mikroskopii przyżyciowej, która pozwala osiągnąć wysoką rozdzielczość obrazowania wykorzystując różnego rodzaju znaczniki fluorescencyjne oraz zjawisko autofluorescencji tkanek. W przeciwieństwie do przyżyciowej mikroskopii szerokiego/jasnego pola, która do wytworzenia obrazu używa niespolaryzowane światło białe, mikroskopia fluorescencyjna najczęściej wykorzystuje światło laserów o długości fali dostosowanej do spektralnych właściwości wizualizowanych fluoroforów. Zwykle stosowane lasery emitują światło widzialne i podczerwone, przeważnie w zakresie 405–1000 nm (UV-VIS-IR). Penetrująca tkanki wiązka lasera o działaniu ciągłym (w odróżnieniu od pulsującego) wzbudza wszystkie fluorofory na swojej drodze, więc zbierany sygnał emisji pochodzi z całej objętości tkanki, która podlegała naświetlaniu (ryc. 1). To powoduje, że rejestrowany obraz jest rozmyty i nie można precyzyjnie wskazać przestrzennej lokalizacji obserwowanych obiektów. Zwiększony kontrast i rozdzielczość uzyskuje się dzięki specjalnej przesłonie konfokalnej, która powoduje odrzucenie światła nie pochodzącego z płaszczyzny skupiania światła. Mikroskopia konfokalna pozwala na rejestrację sygnału z wybranej warstwy wewnątrz tkanki, dzięki czemu wykonuje się np. trójwymiarowe rekonstrukcje obrazowanych tkanek w wysokiej rozdzielczości. Modyfikacją tej techniki jest zastosowanie pulsującego lasera podczerwonego umożliwiającego ekscytację dwufotonową, która polega na wzbudzaniu jednej cząsteczki fluoroforu przez dwa fotony o niższej energii niż światło emitowane. Efekt ten ograniczony jest tylko do punktu ogniskowego obiektywu, w związku z czym fluorofory w pozostałych płaszczyznach nie ulegają ekscytacji i potencjalna fototoksyczność lasera jest znacznie ograniczona (ryc. 1).



Ryc.1 Rodzaje fluorescencyjnej mikroskopii przyżyciowej

Największą zaletą mikroskopii dwufotonowej jest jednak głębsza penetracja lasera podczerwonego do wnętrza tkanki w porównaniu do laserów UV-VIS, które z uwagi na większą energię fotonów łatwiej ulegają rozpraszaniu na strukturach tkankowych. W zależności od rodzaju tkanki dzięki mikroskopii dwufotonowej można przeprowadzać obrazowanie nawet na głębokości 1 mm (przeważnie jednak 250  $\mu\text{m}$ ), podczas gdy mikroskopia konfokalna z laserami UV-VIS sięga zazwyczaj nie głębiej niż 80  $\mu\text{m}$ . Polepszenie detekcji sygnału uzyskuje się poprzez obiektywy o wysokiej aperturze numerycznej, pozwalające efektywnie zbierać emitowane wielokierunkowe światło, i stosowanie detektorów nowej generacji (fotopowielaczy Ga-As-P) ze zwiększoną czułością. W konsekwencji obniżenie mocy lasera potrzebnej do wzbudzenia fluoroforów przyczynia się do zmniejszenia fototoksycznych efektów związanych z naświetlaniem tkanek, np. powstawania toksycznych wolnych rodników. Przy zastosowaniu odpowiedniego skanera, który kieruje wiązką lasera w trybie rezonansowym, co kilkakrotnie zwiększa prędkość skanowania, długość kontaktu światła lasera z tkanką ulega znacznemu skróceniu i prowadzi do dalszego zmniejszenia fototoksyczności podczas obserwacji. Idealny mikroskop do badań przyżyciowych powinien być wyposażony w kilka linii laserów z zakresu UV-VIS-IR, dając możliwość swobodnego wzbudzenia fluoroforów o różnorodnych właściwościach spektralnych. Powinien też posiadać bardzo czułe detektory do rejestracji słabych sygnałów i szybki skaner do obrazowania wydarzeń rozgrywających się z dużą prędkością (np. ruch komórek wewnątrz naczyń krwionośnych). Instrument powinien również umożliwiać łatwy dostęp i manipulację przy obiekcie badań, jakim jest najczęściej mysz laboratoryjna spoczywająca na podgrzewanym stoliku mikroskopowym i podłączona do aparatury z anestezją lub dodatkowych akcesoriów (np. stabilizatora ruchu obiektów podlegających obserwacji, respiratora).

Naświetlanie tkanek wiązką lasera generuje autofluorescencję. Ten rodzaj sygnału jest bardzo powszechny jednak mało charakterystyczny, przez co nie pozwala na różnicowanie obrazowanych typów komórek. Wyjątkiem mogą być makrofagi, które niekiedy identyfikuje się na podstawie autofluorescencyjnych ziarnistości. Dodatkowo białka strukturalne tkanek również można obrazować w oparciu o autofluorescencję (elastyna) lub – przy zastosowaniu pulsującego lasera podczerwonego – przez generację drugiej harmonicznej (kolagen). Endogenne fluorofory i sygnał drugiej harmonicznej są bardzo użyteczne, ponieważ tworzą tło i kontekst dla dynamiki komórek. Uzyskanie swoistego źródła fluorescencji wewnątrz tkanek, które pozwoliłoby na uwidocznienie pożądaných struktur lub komórek, jest jednak wciąż wyzwaniem. W przypadku badań nad komórkami układu immunologicznego próbuje się je wizualizować *in vivo* na kilka sposobów. Najprostszą metodą jest wyznakowanie analizowanej populacji komórek poprzez wstrzyknięcie wyznakowanego fluorescencyjnie przeciwciała rozpoznającego swoiste antygeny powierzchniowe na badanych komórkach. W ten sposób można np. identyfikować limfocyty CD4 i CD8 w krwiobiegu lub śledzionie (ryc. 2). Ograniczeniem tej metody jest konieczność kontaktu analizowanych komórek z krwią, więc komórki przebywające poza naczyniami krwionośnymi, np. w węzle chłonny, się nie barwią. Przeciwciała ulegają także internalizacji i degradacji wewnątrzkomórkowej, dlatego ich sygnał utrzymuje się do kilku godzin. Ponadto przeciwciała niosą ryzyko sieciowania i aktywacji receptorów powierzchniowych, przez co mogą zmieniać status badanych komórek. Inną metodą wizualizacji komórek układu immunologicznego jest izolacja leukocytów z organizmu dawcy i ich znakowanie *in vitro* za pomocą odpowiednich barwników fluorescencyjnych, np. CFSE, CMRA czy SNARF-1. Wyznakowane komórki wprowadza się następnie do organizmu biorcy i analizuje ich ruchliwość oraz oddziaływania międzykomórkowe w wybranym narządzie.



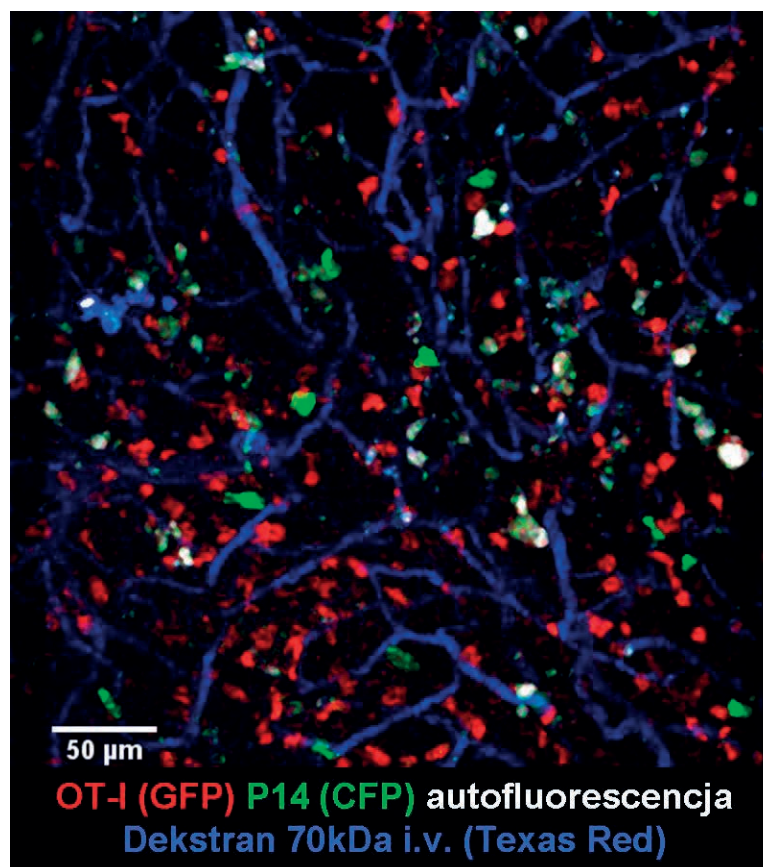
Ryc. 2. Przyżyciowe obrazowanie limfocytów CD4 i CD8 w śledzionie za pomocą fluorescencyjnie znakowanych przeciwciał



Procedura ta, podobnie jak znakowanie przeciwciałami, może indukować zmiany w zachowaniu analizowanych komórek. Poza tym barwniki są stopniowo usuwane z cytoplazmy, co sprawia, że komórki można obserwować *in vivo* przeważnie nie dłużej niż dwa dni. Odkrycie białek fluorescencyjnych i rozwój inżynierii genetycznej pozwoliły na wyznaczenie pożądanych populacji komórek poprzez endogenną ekspresję zielonego białka fluorescencyjnego (GFP) lub jego pochodnych (cyjanowe/CFP, żółte/YFP, czerwone/RFP) bez konieczności dodatkowych manipulacji. Stworzone zostały specjalne szczepy myszy, tzw. myszy reporterowe, w których poszczególne typy komórek, definiowane na podstawie białek powierzchniowych lub czynników transkrypcyjnych, wytwarzają duże ilości białka fluorescencyjnego, dzięki czemu można śledzić ich los w organizmie przez cały okres życia komórkowego. Przykładowo, komórki dendrytyczne, których rolą jest prezentacja antygenów limfocytom, obrazuje się w myszy CD11c-YFP. Z kolei szczep LysM-GFP zawiera fluorescencyjne neutrofile i makrofagi; natomiast komórki T fluoryzują w myszy CD2-DsRed.

Mikroskopia przyżyciowa ma zastosowanie w różnych badaniach podstawowych oraz w modelach wielu chorób, ponieważ pozwala na dokładną analizę oddziaływań komórkowych. W laboratorium kierowanym przez dra Matthiasa von Herratha w La Jolla Institute of Allergy & Immunology studiujemy mechanizmy rozwoju cukrzycy typu 1. Jedną z wiodących hipotez powstawania tej choroby jest bliżej nieznana infekcja wirusowa prowadząca do aktywacji auto-reaktywnych cytotoksycznych komórek T z linii CD8 i destrukcji wysp trzustkowych, które odpowiadają za produkcję insuliny. Model, który stosujemy w naszych badaniach, jest oparty na genetycznie modyfikowanych myszach wytwarzających w wyspach trzustkowych białko gp33 pochodzące z wirusa limfocytarnego zapalenia spłotu naczyń i opon mózgowych (LCMV) pod kontrolą transgeny – szczurzego promotora insuliny (szczep RIP-GP). Po infekcji LCMV swoiste dla wirusa limfocyty T CD8 ulegają aktywacji w węzle chłonny pod wpływem oddziaływań z komórkami dendrytycznymi, które prezentują peptydy pochodzące z białka gp33. Zaktywowane limfocyty T CD8 migrują do trzustki, gdzie po ponownym rozpoznaniu peptydów wirusowych na powierzchni komórek produkujących insulinę, uwalniają czynniki cytotoksyczne, które niszczą wyspy trzustkowe. W konsekwencji wydzielanie insuliny ulega zatrzymaniu i mysz rozwija cukrzycę. Kluczowe etapy procesu chorobotwórczego zostały zobrazowane za pomocą przyżyciowej mikroskopii dwufotonowej w oparciu o technikę preparacji trzustki opracowaną w naszym laboratorium. Było to możliwe dzięki fluorescencyjnym szczepom myszy, w których wyspy trzustkowe fluoryzują dzięki produkcji GFP lub jego pochodnych wytwarzanych pod kontrolą transgenicznego mysiego lub szczurzego promotora insuliny. Ponadto, receptor komórek T CD8, który wiąże się z peptydem pochodzącym z białka gp33 został sklonowany, dzięki czemu stworzono transgeniczne myszy (szczep P14), w których wszystkie komórki T wytwarzają ten receptor. Szczep ten po skrzyżowaniu z myszami z powszechną ekspresją białka fluorescencyjnego we wszystkich komórkach służy jako źródło limfocytów cytotoksycznych, które po przeniesieniu do myszy RIP-GP i ich infekcji wirusem indukują cukrzycę. Badania z różnych laboratoriów pokazują, że w trakcie rozwoju choroby w wyspach trzustkowych dochodzi do akumulacji komórek T, które nie mają swojego receptora dla antygenów trzustkowych a które stanowią zdecydowaną większość w mikrośrodowisku wysp trzustkowych. Nasze obecne prace koncentrują się na próbach zrozumienia mechanizmów pozwalających tym nieswoistym limfocytom na penetrację trzustki i ich potencjalnej roli w patogenezie cukrzycy typu 1. W tym celu oprócz autoreaktywnych komórek P14 obrazujemy dodatkowo zachowanie komórek T CD8 rozpoznających peptyd nieistotny w tym modelu cukrzycy – modelowy peptyd z białka jaja kurzego – owalbuminy (ryc. 3).





Ryc. 3. Infiltracja trzustki przez komórki P14 i OT-I w myszy RIP-GP 10 dni po infekcji wirusem LCMV-OVA. Naczynia krwionośne zobrazowane fluorescencyjnym dekstranem podanym dożylnie

Na obecnym etapie rozwoju technologicznego mikroskopii przyżyciowej nie jest w stanie uwidocznić wszystkich typów komórek, które zasiedlają trzustkę lub do niej migrują, dlatego też opisaną technikę wizualizacji oddziaływań komórkowych *in vivo* łączymy z klasycznymi metodami statycznej analizy mikroskopowej na utrwalonych i wybarwionych immunofluorescencyjnie tkankach. Dopiero takie połączenie różnorodnych technik ma potencjał do pełnej charakteryzacji procesu chorobotwórczego, dzięki czemu projektowanie nowych interwencji terapeutycznych w cukrzycy typu 1 będzie bardziej efektywne.

## Międzywydziałowa Komisja Przyrodniczo-Medyczna PAU we Wrocławiu Sprawozdanie z XVI Spotkania naukowo-dydaktycznego

W dniu 24 kwietnia 2013 roku odbyło się w Instytucie Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN im. Ludwika Hirszfelda kolejne, XVI Spotkanie dydaktyczno-naukowe zorganizowane przez Międzywydziałową Komisję Przyrodniczo-Medyczną PAU we Wrocławiu. Przed spotkaniem, jak zwykle o godz. 12:30, do Sali konferencyjnej przybyli członkowie naszej Komisji, goście z Uniwersytetu Medycznego (prof. Stanisław Ryng) i Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu (prof. Jan Kuryszko), przedstawiciele Dyrekcji Instytutu, prof. Danuta Duś i mgr Dariusz Wójcik, także prof. Michał Zimecki oraz zaproszony wykładowca dr Grzegorz Chodaczek, który w latach 2001–2005 odbywał studia doktoranckie w IITD PAN, a obecnie kieruje Zakładem Mikroskopii w La Jolla Institute for Allergy & Immunology, La Jolla, California, USA.

Punktualnie o godzinie 13:00 w Auli im. Stefana Ślopka rozpoczęło się spotkanie dydaktyczno-naukowe, które otworzył przewodniczący Komisji, prof. Czesław Radzikowski. Uroczyście powitał zebranych słuchaczy (około 170 osób), wśród których przeważali uczniowie Liceum nr IV, IX, XV, Lotniczych Zakładów Naukowych i ich nauczyciele przedmiotów przyrodniczych, ponadto byli obecni studenci reprezentujący koła naukowe, doktoranci, pracownicy naukowcy Instytutu oraz goście spoza Instytutu. Obecny był również prof. Timo Burster z Niemiec, gościnnie prowadzący wykłady dla naszych studentów. Prof. Radzikowski 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.

Prof. Czesław Radzikowski po krótkim wstępie poprosił prof. Michała Zimeckiego, promotora rozprawy doktorskiej dra Chodaczka, o przedstawienie informacji biograficznej wykładowcy. Poinformował zebranych, że dr Grzegorz Chodaczek ukończył Wydział Farmaceutyczny Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu w roku 2001, następnie po odbyciu studiów doktoranckich w IITD PAN i obronie rozprawy doktorskiej w 2007 roku otrzymał stopień doktora. W roku 2005, jeszcze przed obroną pracy doktorskiej, wyjechał na staż naukowy do USA, gdzie – najpierw przez 1,5 roku w University of Texas Medical Branch a później w MD Anderson Cancer Center przez 4,5 roku – rozwijał swe badania naukowe, zdobywając „amerykańskie” szlify. Obecnie od 2011 roku kieruje Zakładem Mikroskopii w La Jolla Institute for Allergy & Immunology.

O godzinie 13:10 rozpoczął się wykład pt. ***Obrazowanie in vivo oddziaływań komórek układu odpornościowego***. Podczas godzinnej prezentacji wykładowca omawiając wyniki swoich niezwykle ciekawych badań, przedstawił m.in. zalety i ograniczenia różnych technik mikroskopii przyżyciowej, metody wizualizacji komórek i ich oddziaływań z mikrośrodowiskiem. Zademonstrował możliwości analizowania dynamiki i ruchliwości komórek układu odpornościowego. W krótkich sekwencjach filmowych pokazał w przejrzysty sposób kinetykę wydarzeń analizowanych w modelu doświadczalnym cukrzycy typu I u myszy, a także w modelach innych chorób autoimmunizacyjnych. Wyjaśnił, na czym polega mikroskopia korelacyjna łącząca możliwość śledzenia dynamiki oddziaływań międzykomórkowych z wykorzystaniem immunofluorescencji – temat najnowszych badań dr Chodaczka.

Wykład spotkał się z dużym zainteresowaniem, o czym świadczyły rozmowy, które odbywały się podczas spotkania w Sali konferencyjnej po wykładzie. Uczestniczyło w nim 12 osób, w tym członkowie Komisji, dyrektor Instytutu, koledzy wykładowcy i zainteresowani pracownicy. Ze względu na obecność prof. Burstera, część dyskusji – do której dołączył również dr Marek Drab

kierujący Pracownią Interakcji Nanostruktur Biologicznych w IITD PAN – toczyła się w języku angielskim.

W XVI spotkaniu uczestniczyli członkowie MKPM PAU: prof. Janusz Boratyński, Irena Frydecka, Maria Witkowska i Czesław Radzikowski; niemożność uczestniczenia zgłosili profesorowie Adam Jezierski, Jerzy Mozrzyk oraz Stanisław Sokalski.

Sprawozdanie przygotowała:  
Katarzyna Prosek

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 XVII otwarte spotkanie dydaktyczno-naukowe w dniu

**12 czerwca 2013 roku**

**z udziałem z udziałem prof. dr Mariana KRUZELA**

**Department of Integrated Biology and Pharmacology, University of Texas,  
Medical School at Houston, Texas, USA**

Tytuł wykładu wprowadzającego:

**„LAKTOFERYNA BIAŁKO WIELOFUNKCYJNE – OD BADAŃ  
LABORATORYJNYCH DO ZASTOSOWANIA KLINICZNEGO”**

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 n. przyr. Marian L. KRUZEL – informacja biograficzna**

### **WYKSZTAŁCENIE:**

Magisterium w zakresie biochemii (1972) Uniwersytet Wrocławski, Wrocław  
Doktorat w zakresie biochemii (1978); Uniwersytet Wrocławski, Wrocław

### **ZATRUDNIENIE I ZAJMOWANE STANOWISKA:**

- 1990– Present Zakład Biologii Integracyjnej i Farmakologii (Profesor); Uniwersytet Tekszański, Akademia Medyczna w Houston, Teksas, USA; PharmaReview Corporation (Dyrektor Naczelny) Houston, Teksas, USA  
1983–1990 Immuno-Modulators Laboratories, Inc. (Dyrektor ds. Nauki), Stafford, Teksas, USA  
1981–1983 Zakład Enzymologii (Visiting Professor), Roswell Park Memorial Institute, Buffalo, New York, USA  
1979–1981 Instytut Biochemii (Adjunkt), Uniwersytet Wrocławski, Wrocław, Polska  
1978–1979 Zakład Biochemii, State University of New York at Stony Brook, New York, USA

### **UDZIAŁ I FUNKCJE W ORGANIZACJACH ZAWODOWYCH:**

- 1998–1999 Cancer Coalition of America – Prezes Zarządu  
2000–2006 Member of the Editorial Board: Psychogeriatric Annual  
2005–2006 Member of the Editorial Board: Journal of Alzheimer's  
2007– Present Member of the Editorial Board: Journal of Experimental Therapeutics and Oncology  
2009– Present Member of the National Institutes of Health Study Section, Bethesda, D.C., USA  
1999– Present Ad hoc Reviewer: Clinical and Experimental Immunology; Cellular and Molecular Biology Letters, Immunology, Human Immunology, Journal of Infectious Diseases, Pediatrics Research, Journal of Experimental Therapeutics and Oncology; Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej

### **UDZIAŁ I WYRÓŻNIENIA W ORGANIZACJACH SPOŁECZNYCH:**

- 2002 Krzyż Kawalerski Orderu Zasługi Rzeczypospolitej Polskiej nadany przez Prezydenta Rzeczypospolitej Polskiej Aleksandra Kwaśniewskiego  
2003–2009 Kongres Polonii Amerykańskiej w Teksasie, Oddział w Teksasie (Prezes Zarządu)  
2006 Nagroda Specjalna Konsula Rzeczypospolitej Polskiej w Teksasie za całokształt prac w środowisku polonijnym Teksasu  
2010–2012 Prezes Rady Nadzorczej przy Our Lady of Częstochowa, Houston, Teksas, USA

### **PATENTY:**

1. Kruzel M., Kurecki T., Gollnick P., Doyle D. 2000. *Cloning expression and uses of human lactoferrin*. US Patent No 6,066,469.



2. Kruzel M., Kurecki T., Gollnick P., Doyle D. 2001. *Human lactoferrin*. US Patent No 6,277,817.
3. Kruzel M., Kurecki T., Gollnick P., Doyle D. 2002. *Human lactoferrin*. US Patent No 6,455,687.
4. Kruzel M, Gilbert Castro. 2003. *Method for treating aseptic SIRS in humans and other animals*. Patent No. 6,613,741 B2.
5. Boldogh I., Stanton J., Georgiades J., Hughes K., Kruzel M. *Use of colostrinin, constituent peptides thereof, and analogs thereof as modulators of intracellular signaling molecules*. US Patent No 7,119,064.
6. Georgiades J., Polanowski A., Wilusz T., Kruzel M. *Purification of peptides from colostrum*. US Patent No. 8,168,585 B2.
7. Georgiades J., Hughes J.A., Kruzel, M. 2006. *Use of colostrinin, constituent peptides thereof, and analogs thereof as inhibitors of apoptosis and other cellular damage*. US Patent No 7,119,064.

#### **WYBRANE PUBLIKACJE (2004–2012):**

1. Doursout, M.-F., Horton, H.N., Hoang, L., Liang, Y., Hwang, S.-A., Boyd, S., Actor, J.K., Kruzel, M.L., *Lactoferrin Moderates LPS-Induced Hypotensive Response and Gut Injury in Rats*. Intern. Immunopharm. 2012 Dec 23, 15(2):227–231.
2. Zimecki M., Artym J., Kocięba M., Kaleta-Kuratewicz K., Kruzel M.L., *Lactoferrin restrains allergen-induced pleurisy in mice*. Inflamm. Res. 2012; 2012 Nov, 61(11):1247–55.
3. Hwang S.-A., Welsh K.J., Boyd S., Kruzel M., Actor J.K., *Comparing efficacy of BCG/lactoferrin primary vaccination versus booster regimen*. Tuberculosis 2011, 91:S90–S95.
4. Welsh K.J., Hwang S.A., Boyd S., Kruzel M.L., Hunter R.L., Actor J.K., *Influence of oral lactoferrin on Mycobacterium tuberculosis induced immunopathology*. Tuberculosis. 2011 Dec, 91 Suppl 1:S105–13
5. Kruzel M.L., Actor J.K., Radak Z., Bacsı A., Saavedra-Molina A., Boldogh I., *Lactoferrin decreases LPS-induced mitochondrial dysfunction in cultured cells and in animal endotoxemia model*. Innate. Immun. 2010, 16(2): 67–79.
6. Hwang S.-A., Wilk K., Kruzel M.L., Actor J.K., *A Novel Human Recombinant Lactoferrin Augments the BCG Vaccine and Protects Alveolar Integrity upon Infection with Mycobacterium tuberculosis in mice*. Vaccine. 2009, 18, 27(23):3026–34.
7. Szaniszló P., German P., Hajas G., Saenz D.N., Kruzel M.L., Boldogh I. *New insights into clinical trial for Colostrinin in Alzheimer's Disease*. J. Nutr. Health Aging. 2009 Mar, 13(3):235–41.
8. Szaniszló P., German P., Hajas G., Saenz D.N., Woodberry M.W., Kruzel M.L., Boldogh I., *Effects of Colostrinin on Gene Expression – Transcriptomal Network Analysis*. Inter Immunopharmacology. 2009, 9(2):181–193.
9. Choi B.-K., Actor J.K., Rios S., d'Anjou M., Stadheim T.A., Warburton S., Giaccone E., Cukan M., Li H., Kull A., Sharkey N., Gollnick P., Kocięba M., Artym J., Zimecki M., Kruzel M.L. and Wildt S., *Recombinant human lactoferrin expressed in glycoengineered Pichia pastoris: Effect of terminal N-Acetylneuraminic acid on in vitro secondary humoral immune response*. Glycoconj. J. 2008, 25(6):581–93.
10. Boldogh I., Aguilera-Aguirre L., Bacsı A., Choudhury B.K., Saavedra-Molina A., Kruzel M., *Colostrinin Decreases Hypersensitivity and Allergic Responses to Common Allergens*. Int. Arch. Allergy Immunol. 2008, 146(4):298–306.

11. Boldogh I. and Kruzel M., *An Oxidative Stress Modulator for Prevention and Treatment of Age-related Disorders*. J. Alzheimers Dis. 2008, 13(3):303–21.
12. Zimecki M., Kocieba M., Chodaczek G., Houszka M., Kruzel M.L., *Lactoferrin ameliorates symptoms of experimental encephalomyelitis in Lewis rats*. J. Neuroimmunol. 2007 Jan, 182(1–2):160–66.
13. Bacsı A., Woodberry M., Kruzel M.L., Boldogh I., *Colostrinin delays the onset of proliferative senescence of diploid murine fibroblast cells*. Neuropeptides. 2007 Apr, 41(2):93–101.
14. Weber-Dabrowska B., Zimecki M., Kruzel M., Kochanowska I., Lusiak-Szelachowska M., *Alternative therapies in antibiotic-resistant infection*. Adv. Med. Sci. 2006, 51:242–4.
15. Hwang S.A., Wilk K.M., Bangale Y.A., Kruzel M.L., Actor J.K., *Lactoferrin modulation of IL-12 and IL-10 response from activated murine leukocytes*. Med. Microbiol. Immunol. 2007 Sep, 196(3):171–80.
16. Zimecki M., Kruzel M.L., *Milk-derived proteins and peptides of potential therapeutic and nutritive value*. J. Exp. Ther. Oncol. 2007, 6(2):89–106.
17. Kruzel M.L., Actor J.K., Boldogh I., Zimecki M., *Lactoferrin in health and disease*. Postępy Hig. Med. Dosw. (On line) 2007, 61:261–7.
18. Chodaczek G., Saavedra-Molina A., Bacsı A., Kruzel M.L., Sur S., Boldogh I., *Iron-mediated dismutation of superoxide anion augments antigen-induced allergic inflammation: effect of lactoferrin*. Postępy Hig. Med. Dosw. (Online). 2007, 61:268–76.
19. Zimecki M., Artym J., Chodaczek G., Kocieba M., Kuryszko J., Houszka M., Kruzel M.L., *Immunoregulatory function of lactoferrin in immunosuppressed and autoimmune animals*. Postępy Hig. Med. Dosw. (Online). 2007, 61:283–7.
20. Hwang S.A., Wilk K.M., Budnicka M., Olsen M., Bangale Y.A., Hunter R.L., Kruzel M.L., Actor J.K., *Lactoferrin enhanced efficacy of the BCG vaccine to generate host protective responses against challenge with virulent Mycobacterium tuberculosis*. Vaccine. 2007 Sep 17, 25(37–38):6730–43.
21. Bacsı A., Aguilera-Aguirre L., German P., Kruzel M.L., Boldogh I., *Colostrinin decreases spontaneous and induced mutation frequencies at the hprt locus in Chinese hamster V79 cells*. J. Exp. Ther. Oncol. 2006, 5(4):249–59.
22. Bourhim M., Kruzel M., Srikrishnan T., Nicotera T., *Linear quantitation of Aβ aggregation using Thioflavin T: reduction in fibril formation by colostrinin*. J. Neurosci. Methods. 2007 Mar 15, 160(2):264–8.
23. Boldogh I., Bacsı A., Aguilera-Aguirre L., German P. and Kruzel M., *Colostrinin™ Increases the Lifespan and Neurological Performance of Mice*. Proceedings, the 8th International Conference on AD/AP (New Trends in Alzheimer and Parkinson Disorders), Salzburg, Austria, March 2007, by MEDIMOND H314C0394, s. 283–87.
24. Bourhim M., Kruzel M., Srikrishnan T., Nicotera T., *Linear quantitation of Aβ aggregation using Thioflavin T: Reduction in fibril formation by colostrinin*. J. Neurosci. Methods. 2006 Oct 16.
25. Bacsı A., Aguilera-Aguirre L., German P., Kruzel M.L., Boldogh I., *Colostrinin decreases spontaneous and induced mutation frequencies at the hprt locus in Chinese hamster V79 cells*. J. Exp. Ther. Oncol. 2006, 5(4):249–59.
26. Kruzel M.L., Bacsı A., Choudhury B., Sur S., Boldogh I., *Lactoferrin decreases pollen antigen-induced allergic airway inflammation in a murine model of asthma*. Immunology. 2006, 119(2):159–66.
27. Zimecki M., Artym J., Chodaczek G., Kocieba M., Kruzel M., *Effects of lactoferrin on the immune response modified by the immobilization stress*. Pharmacol. Rep. 2005, 57(6):811–17.

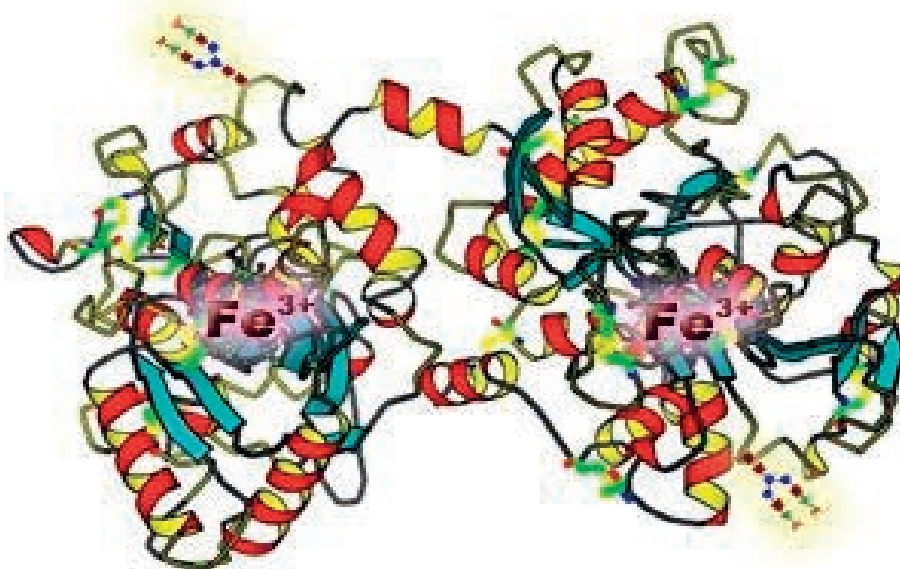
28. Bacsi A., Stanton J., Hughes T., Kruzel M., Boldogh I., *Colostrinin-Driven Neurite Outgrowth Requires p53 Activation in PC12 Cells*. *Cel. and Mol. Neurobiol.* 2005, 25(7):1123–1139.
29. Artym J., Zimecki M., Kuryszko J., Kruzel M.L., *Lactoferrin accelerates reconstitution of the humoral and cellular immune response during chemotherapy-induced immunosuppression and bone marrow transplant in mice*. *Stem. Cells. Dev.* 2005, 14(5):548–55.
30. Zimecki M., Artym J., Chodaczek G., Kocieba M., Kruzel M., *Effects of lactoferrin on the immune response modified by the immobilization stress*. *Pharmacol. Rep.* 2005, 57(6):811–17.
31. Hwang S.-A., Kruzel M.L., Actor J.K., *Lactoferrin Augments BCG Vaccine Efficacy to Generate T Helper Response and Subsequent Protection against Challenge with Virulent Mycobacterium tuberculosis*. *Intern. Immunopharm.* 2005, 5( 3):591–99.
32. Schuster D., Rajendran A., Hui S.W., Nicotera T., Srikrishnan T., Kruzel M.L., *Protective effect of colostrinin on neuroblastoma cell survival is due to reduced aggregation of beta-amyloid*. *Neuropeptides.* 2005, 39(4):419–26.
33. Artym J., Zimecki M., Kruzel M.K., *Effect of lactoferrin on the methotrexate-induced suppression of the cellular and humoral immune response in mice*. *Anticancer Res.* 2004, 24(6):3831–6.
34. Zimecki M., Chodaczek G., Kocieba M., Kruzel M.L., *Lethality in LPS-induced endotoxemia in C3H/HeCr mice is associated with prevalence of proinflammatory cytokines: lack of protective action of lactoferrin*. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2004 Oct 1, 42(2):167–72.
35. Artym J., Zimecki M., Kruzel M.L. *Enhanced clearance of Escherichia coli and Staphylococcus aureus in mice treated with cyclophosphamide and lactoferrin*. *Int. Immunopharmacol.* 2004 Sep, 4(9):1149–57.
36. Zimecki M., Artym J., Chodaczek G., Kocieba M., Kruzel M.L. *Protective effects of lactoferrin in Escherichia coli-induced bacteremia in mice: relationship to reduced serum TNF alpha level and increased turnover of neutrophils*. *Inflamm. Res.* 2004 Jul, 53(7):292–96.
37. Artym J., Zimecki M., Kruzel M.L. *Effects of lactoferrin on IL-6 production by peritoneal and alveolar cells in cyclophosphamide-treated mice*. *J. Chemother.* 2004 Apr, 16(2): 187–92.
38. Kruzel M.L., Polanowski A., Wilusz T., Sokołowska A., Pacewicz M., Bednarz R., Georgiades J.A. *The alcohol-induced conformational changes in casein micelles: a new challenge for the purification of colostrinin*. *Protein J.* 2004 Feb, 23(2):127–33.
39. Artym J., Zimecki M., Kruzel M. *Normalization of peripheral blood cell composition by lactoferrin in cyclophosphamide-treated mice*. *Med. Sci. Monit.* 2004 Mar, 10(3):BR84–89.
40. Kruzel M.L. *Role of lactoferrin in development of inflammation*. *Post. Hig. Med. Dośw.* 2003, 57,(4), 377–404.
41. Kruzel M.L. *Immunomodulation by nutrition: A new challenge for milk-derived proteins and peptides*. *Anti-Aging Medical Therapeutics.* (2003), 5:347–55.
42. Artym J., Zimecki M., Kruzel M.L. *Reconstitution of the cellular immune response by lactoferrin in cyclophosphamide-treated mice is correlated with renewal of T cell compartment*. *Immunobiology.* (2003), 207:1–9.
43. Artym J., Zimecki M., Paprocka M., Kruzel M. *Orally administered lactoferrin restores humoral immune response in immunocompromised mice*. *Immunol. Lett.* 2003 Oct, 9;89(1):9–15.
44. Zimecki M., Dawiskiba J., Zawirska B., Krawczyk Z., Kruzel M. *Bovine lactoferrin decreases histopathological changes in the liver and regulates cytokine production by splenocytes of obstructive jaundiced rats*. *Inflamm. Res.* 2003 Jun, 52(7):305–10.

45. Zimecki M., Donigiewicz A., Kruzel M. *Involvement of lipopolysaccharide-binding protein in spontaneous and lipopolysaccharide induced production of tumor necrosis factor alpha by peripheral blood mononuclear cells: regulatory effects of lactoferrin.* Adv.Clin. Exp. Med. 2003, 12:23–31.
46. Boldogh I., Liebenthal D., Hughes T.K., Juliech T.L., Georgiades J.A., Kruzel M.L., Stanton G.J. *Modulation of 4HNE-mediated signaling by proline-rich polypeptides from ovine colostrum.* J. Mol Neurosci. 2003, 20(2):125–34.
47. Kruzel M.L., Zimecki M. *Lactoferrin and immunologic dissonance: Clinical implications.* Arch. Immunol. Ther. Exp. 2002, 50:325–333.
48. Kocieba M., Zimecki M., Kruzel M., Actor J. *The Adjuvant Activity Of Lactoferrin In The Generation Of DTH To Ovalbumin Can Be Inhibited By Bovine Serum Albumin Bearing  $\alpha$ -D-Mannopyranosyl Residues.* Cell. Mol. Biol. Lett. 2002, 7(4):1131–6.
49. Kruzel M.L., Harari Y., Mailman D., Actor J.K., Zimecki M. *Differential effects of prophylactic, concurrent and therapeutic lactoferrin treatment on LPS-induced inflammatory responses in mice.* Clin. Exp. Immunol. 2002, 130(1):25–31.
50. Frydecka I., Zimecki M., Bocko D., Kosmaczewska A., Teodorowska R., Ciszak L., Kruzel M., Wlodarska-Polinsk J., Kuliczkowski K., Kornafel J. *Lactoferrin-induced up-regulation of zeta (zeta) chain expression in peripheral blood T lymphocytes from cervical cancer patients.* Anticancer Res. 2002, 22(3):1897–901.

Prof. dr n. przyr. Marian L. Kruzel

## Streszczenie wykładu: „LAKTOFERYNA BIAŁKO WIELOFUNKCYJNE – OD BADAŃ LABORATORYJNYCH DO ZASTOSOWANIA KLINICZNEGO”

Laktoferyna jest glikoproteina występującą w płynach ustrojowych człowieka i innych ssaków o znaczącym potencjale terapeutycznym, wynikającym ze zdolności wiązania żelaza oraz szeroko rozumianych właściwości immunomodulatorowych. Celem niniejszego wykładu jest zwięźle przedstawienie wyników badań doświadczalnych, poprzedzających kliniczne zastosowania laktoferyny w zapobieganiu uogólnionym stanom zapalnym oraz posocznicy.

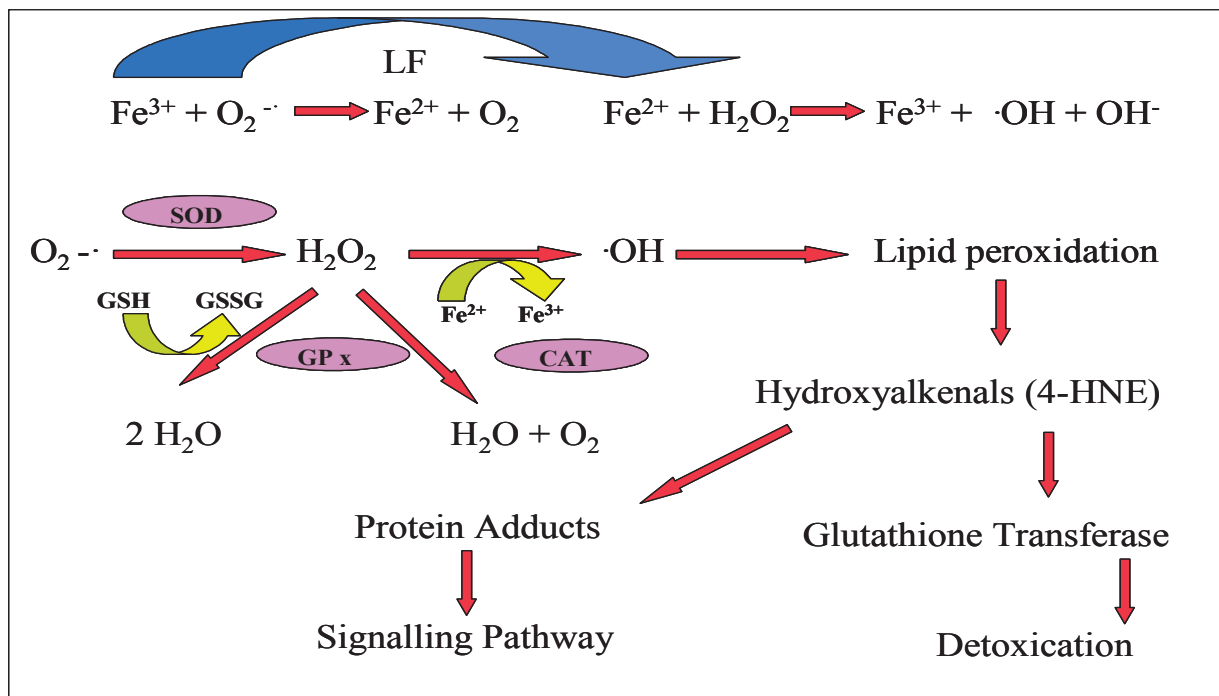


Ryc. 1. Struktura laktoferyny ludzkiej. Centralnie w stosunku do każdej części (N- lub C) widoczne jest miejsce wiązania żelaza ( $Fe^{3+}$ ). Miejsce wiązania cukrów wskazują przeciwległe ustawione „anteny” na obu częściach cząsteczki

Laktoferyna jest wytwarzana głównie przez komórki nabłonkowe błon śluzowych, w których pełni funkcje zabezpieczające przed nadmiernym rozwojem i inwazją mikroorganizmów. Oprócz komórek nabłonkowych laktoferynę wytwarzają komórki granulocytarne, gromadząc ją w ziarnistościach drugorzędowych i wykorzystują ją w nieswoistych reakcjach odpornościowych.

Podstawową funkcją laktoferyny w organizmie jest kontrola poziomu wolnego żelaza, od którego zależy większość procesów metabolicznych. Żelazo istotnie stanowi o życiu lub śmierci organizmu, stąd laktoferyna odgrywa ważną rolę w zabezpieczeniu homeostazy. Kontrola poziomu żelaza, katalizatora rodników tlenowych, jest jednym z podstawowych zabezpieczeń przed indukcją nadmiernego stresu tlenowego, a tym samym przed szkodliwym działaniem jego produktów w ustroju (ryc. 2).

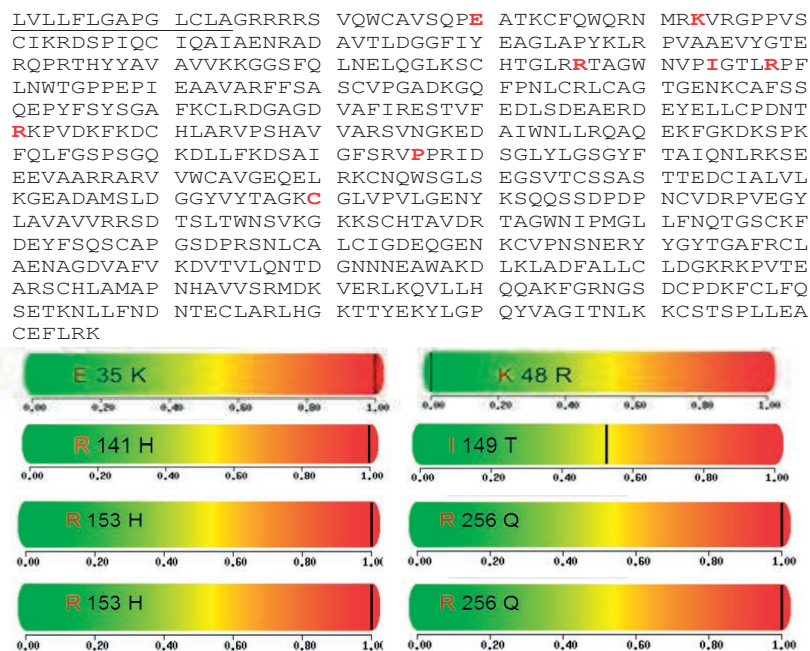




Ryc. 2. Schemat metabolizmu tlenowego. Dwa procesy równoległe biorą udział w przemianach wolnych rodników tlenowych: spontaniczny, proces nieenzymatyczny (górna reakcja); proces kontrolowany enzymatycznie (dolna reakcja); lipid peroxidation – pełne utlenianie tłuszczów, hydroxyalkenals – hydroksyalkenale, glutathione transferase – transferaza glutationowa, protein adducts – addukty białkowe, signaling pathway – szlak sygnałowy, detoxication – detoksykacja

Laktoferyna jest zatem białkiem wielofunkcyjnym, choć zdolność wiązania żelaza dominuje w opisach właściwości tego białka. W literaturze dotyczącej laktoferyny szczególną uwagę poświęca się jej udziałowi w rozwoju niemowląt karmionych mlekiem matki. Wskazuje się na ochronę przeciwbakteryjną wynikającą w znacznym stopniu z obecności tego białka w mleku matki. Do tej pory przeprowadzono wiele badań potwierdzających skuteczność laktoferyny w profilaktyce i leczeniu chorób o różnym podłożu, a laktoferyna pozyskiwana z mleka krowiego stanowi korzystny, stosowany w wielu krajach element diety niemowląt.

Analiza struktury genu ludzkiego wykazała znaczącą heterogenność w obrębie genu laktoferyny, wskazując również na korelację między zmianami struktury DNA (mutacjami), a podatnością na pewne schorzenia (rak jajników, amyloidoza, stan zapalny dziąseł). O biologicznej podatności organizmu na pewne schorzenia decyduje jednak wiele czynników, zarówno wewnętrznych jak zewnętrznych czynników środowiskowych. Zatem poznanie mutacji pojedynczych genów ma charakter głównie diagnostyczny, ale pozwala również na opracowanie protokołów klinicznych dla określonego programu terapii indywidualnej w przypadku zdefiniowanego polimorfizmu określonego genu. Ocenia się że gen laktoferyny zawiera około 100 mutacji, spośród których 27 występuje wewnątrz kodującej części genu i 8 prowadzi do funkcjonalnych zmian poprzez zmianę sekwencji aminokwasów.



Ryc. 3. Sekwencja aminokwasowa cząsteczki laktoferyny z podkreśleniem znanych mutacji (czerwone litery w górnej części panelu) oraz potencjalnych zmian struktury cząsteczki białka wynikających z takich mutacji (dolna część panelu: kolor czerwony wskazuje na znaczne zmiany struktury; kolor zielony – zmiany nieznaczne).

Z uwagi na potencjał terapeutyczny laktoferyny ludzkiej, od wielu lat trwają próby wykorzystywania metod inżynierii genetycznej w celu pozyskania wysokiej jakości tego białka do badań i zastosowań klinicznych. Dotychczasowe badania wskazują, że aktywność farmakologiczna otrzymywanych białek rekombinowanych zależy w dużym stopniu od modyfikacji posttranslacyjnych, a w przypadku laktoferyny dotyczy to glikozylacji. Spośród wielu systemów ekspresji białek heterologicznych zmodyfikowane komórki ssaczych linii komórkowych zapewniają najwyższy standard produkcji farmakologicznie aktywnych glikoprotein.

Zastosowanie stabilnej linii komórek jajnika chińskiego chomika do produkcji ludzkiej laktoferyny jest osiągnięciem zespołu badawczego Uniwersytetu Teksasńskiego w Houston i stanowiło podstawę do zainicjowanej i nadal utrzymywanej ścisłej współpracy zespołów naukowo-badawczych z zespołami klinicznymi, stosującymi otrzymywany preparat laktoferyny u chorych.





Ryc. 4. Tekszańskie Centrum Medyczne w Houston – partner w badaniach klinicznego zastosowania rekombinowanej laktoferyny w leczeniu posocznicy.

## **Międzywydziałowa Komisja Przyrodniczo-Medyczna PAU we Wrocławiu** **Sprawozdanie z XVII Spotkania naukowo-dydaktycznego**

W dniu 12 czerwca 2013 roku odbyło się w Instytucie Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN im. Ludwika Hirszfelda kolejne, XVII Spotkanie dydaktyczno-naukowe zorganizowane przez Międzywydziałową Komisję Przyrodniczo-Medyczną PAU we Wrocławiu. Przed spotkaniem, jak zwykle o godz. 12:30, do sali konferencyjnej przybyli członkowie naszej Komisji, Dyrektor Instytutu, prof. Danuta Duś, przedstawiciel Urzędu Miasta Wrocławia – p. Barbara Marusiak, dr Edmund Ziomek z EIT+, prof. Stanisław Ryng, prof. Michał Zimecki oraz zaproszony wykładowca, prof. dr Marian Kruzel, który pracował w Instytucie Biochemii Uniwersytetu Wrocławskiego do 1981. Obecnie jest profesorem w Zakładzie Biologii Integracyjnej i Farmakologii Uniwersytetu Teksańskiego (**Department of Integrated Biology and Pharmacology, University of Texas, Medical School at Houston, Texas, USA**) oraz Dyrektorem Naczelnym **Pharma Review Corporation**.

Punktualnie o godzinie 13:00 w Auli im. Stefana Ślopka rozpoczęło się spotkanie dydaktyczno-naukowe, które otworzył Przewodniczący Komisji, prof. Czesław Radzikowski. Uroczyście powitał zebranych słuchaczy (około 110 osób), wśród których przeważali uczniowie Liceum Ogólnokształcącego nr VII, X, XV i ich nauczyciele przedmiotów przyrodniczych, ponadto byli obecni studenci reprezentujący koła naukowe, doktoranci, pracownicy naukowcy Instytutu oraz goście spoza Instytutu. Obecny był również prof. Timo Burster z Niemiec, wykładowca Studium Doktoranckiego IITD. Prof. Radzikowski zaprosił zebranych do zadawania pytań, a także na nieformalne „spotkanie po spotkaniu” przy kawie w Sali Konferencyjnej, będącej siedzibą Komisji MKPM PAU we Wrocławiu.

Prof. Czesław Radzikowski po krótkim wstępie poprosił prof. Michała Zimeckiego o przedstawienie informacji biograficznej wykładowcy. Poinformował zebranych, że prof. dr Marian Kruzel, po uzyskaniu magisterium w zakresie biochemii (1972) i obronie rozprawy doktorskiej w zakresie biochemii na Uniwersytecie Wrocławskim (1978), wyjechał na rok do USA, gdzie pracował w Zakładzie Biochemii Uniwersytetu Stanowego w Nowym Jorku. Do Polski powrócił na 3 lata, które spędził jako adiunkt Instytutu Biochemii Uniwersytetu Wrocławskiego. Od 1981 roku rozwijał karierę naukową w USA, najpierw przez 3 lata w Zakładzie Enzymologii Roswell Park Memorial Institute (Buffalo, NY) jako wizytujący profesor a później w Immunomodulators Laboratories w Stafford (TX) jako Dyrektor ds. nauki. Od 1990 roku aż do chwili obecnej pełni funkcję profesora w Zakładzie Biologii Integracyjnej i Farmakologii Uniwersytetu Teksańskiego w Houston. Jest również Dyrektorem Naczelnym Pharma Review Corporation.

O godzinie 13:10 rozpoczął się wykład pt. **„Laktoferyna białko wielofunkcyjne – od badań laboratoryjnych do zastosowania klinicznego”**. Założony cel wykładu to zwięzłe przedstawienie wyników badań doświadczalnych, poprzedzających kliniczne zastosowania laktoferyny w zapobieganiu uogólnionym stanom zapalnym oraz posocznicy.

Na wstępie wykładowca wyjaśnił historię swego zainteresowania i badań nad laktoferyną. Prezentację zaczął od omówienia budowy i złożonej funkcji tego białka. Następnie kolejno przedstawiał m.in.: udział laktoferyny w rozwoju niemowląt, w stresie tlenowym, potencjał terapeutyczny, jej działanie w stanach zapalnych, w zapobieganiu endotoksemii indukowanej LPS.

Pokazał w przejrzysty sposób, jaki wpływ na strukturę LF ma zmiana sekwencji i jakie w związku z tym mogą powstać warianty genetyczne laktoferyny. Wyjaśnił, że poznanie mutacji pojedynczych genów ma charakter głównie diagnostyczny, ale pozwala również na opracowanie protokołów klinicznych dla określonego programu terapii indywidualnej w przypadku zdefiniowanego polimorfizmu określonego genu.

Prof. Kruzel podkreślił, że zastosowanie stabilnej linii komórek jajnika chińskiego chomika do produkcji ludzkiej laktoferyny jest osiągnięciem zespołu badawczego Uniwersytetu Teksańskiego w Houston i stanowiło podstawę do zainicjowanej i nadal utrzymywanej ścisłej współpracy zespołów naukowo-badawczych z zespołami klinicznymi, stosującymi otrzymywany preparat laktoferyny u chorych.

Wykład spotkał się z dużym zainteresowaniem, o czym świadczyły rozmowy, które odbywały się w sali konferencyjnej po wykładzie. Uczestniczyli w nich członkowie Komisji, i zainteresowani koledzy z Instytutu. Ze względu na obecność prof. Timo Burstera, część dyskusji toczyła się w języku angielskim.

W XVII spotkaniu uczestniczyli członkowie MKPM PAU: prof. J. Boratyński, A. Sokalski, Cz. Radzikowski; niemożność uczestniczenia zgłosili: profesorowie Adam Jezierski i Jacek Otlewski.

Sprawozdanie przygotowała:  
Katarzyna Prosek

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 XVIII otwarte spotkanie dydaktyczno-naukowe w dniu  
**23 października 2013 roku**  
z udziałem **prof. dr Zygmunta Gałdzickiego**  
Department of Anatomy, Physiology and Genetics,  
Neuroscience Program USUCH School Of Medicine, Bethesda, MD, USA

Tytuł wykładu wprowadzającego:

**„FASCYNACJA MÓZGIEM: GENETYCZNE I URAZOWE USZKODZENIA  
MÓZGU – NOWE PERSPEKTYWY”**

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 Zygmunt Galdzicki – informacja biograficzna**

**Zygmunt Galdzicki** – profesor w dziedzinie anatomii, neurofizjologii, genetyki, biologii molekularnej, biofizyk. Absolwent Liceum Ogólnokształcącego nr 12 we Wrocławiu oraz Uniwersytetu Wrocławskiego. Studia na wydziale Fizyki Eksperymentalnej w latach 1974–1979. W latach 1979-1990 asystent, a następnie adiunkt w Katedrze Biofizyki Akademii Medycznej we Wrocławiu. W 1983 otrzymuje tytuł doktora nauk przyrodniczych. W latach 1990–2000 praca w laboratorium nauk o układzie nerwowym (Laboratorium of Neurosciences) w NIA (National Institute on Aging), w NIH (National Institutes of Health) Bethesda MD. Od 2000 do chwili obecnej, początkowo jako Assistant Professor, następnie Associate Professor i wreszcie jako Profesor w Katedrze Anatomii, Fizjologii i Genetyki, School of Medicine, USUHS\*, Bethesda MD, gdzie prowadzi program z Neurofizjologii oraz Biologii Komórkowej i Molekularnej. Prowadzi działalność dydaktyczną dla studentów medycyny i doktorantów w dziedzinie neuroanatomii i neurofizjologii. Rozprawa doktorska została wyróżniona nagrodą Akademii Medycznej we Wrocławiu, działalność naukowa wyróżniona była także przez National Institute of Aging, NIH, Bethesda, MD. Jest członkiem czasowej (okresowo powoływanej) podkomisji rewizyjnej w National Institute of Child Health and Human Development oraz podkomisji ds. badań nad upośledzeniami umysłowymi. Jest autorem kilkudziesięciu publikacji naukowych.

Prowadzi badania związane z różnymi aspektami zaburzeń rozwoju układu nerwowego, w tym w zespole Downa i chorobie Alzheimera. W swojej pracy wykorzystuje metody molekularne, metody sekwencjonowania genomu, 2-fotonowe obrazowanie *in vivo*, a także zmodyfikowane genetycznie mysie modele zespołu Downa, w celu zrozumienia i poznania lokalizacji genetycznej przyczyny leżącej u podstaw zaburzeń funkcji poznawczych, w których pośredniczą nieprawidłowe funkcje hipokampa. W badaniach tych udało się wykazać, że nadekspresja endogennego inhibitora kalcyneuryny może przyczyniać się do zmniejszenia częstości występowania nowotworów litych w zespole Downa, co nadało nowatorski terapeutyczny sens badaniom translacyjnym. Od trzech lat zajmuje się także badaniami nad konsekwencjami pourazowych uszkodzeń mózgu (TBI) i stresu pourazowego (PTSD) z wykorzystaniem modeli mysich w badaniach zmian behawioralnych i epigenetycznych w warunkach obrazowania *in vivo/in vitro*.

Prowadzone badania są sponsorowane w sposób ciągły przez Narodowy Instytut Zdrowia (NIH) i Departament Obrony.

### **Obecnie prowadzone projekty badawcze:**

“Forebrain Development in Down Syndrome and in Ts65Dn model mice and Rescue of Forebrain Defects in Mouse Models of Down syndrome”, “Epigenetic biomarkers of stress at high altitude conditions”.

---

\*USUHS – UNIFORMED SERVICES UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES, F. EDGARD HEBERT SCHOOL OF MEDICINE

**BIOGRAPHICAL SKETCH**

NAME <b>Zygmunt Galdzicki, Ph.D.</b>		POSITION TITLE	
CNRM PROGRAM (e.g. Neuroregeneration, Rehabilitation, etc)		<b>Professor of Anatomy, Physiology and Genetics</b>	
EDUCATION/TRAINING ( <i>Begin with baccalaureate or other initial professional education, such as nursing, include postdoctoral training and residency training if applicable.</i> )			
INSTITUTION AND LOCATION	DEGREE (if applicable)	MM/YY	FIELD OF STUDY
<b>University of Wroclaw, Department of Experimental Physics, Wroclaw, Poland Academy of Medicine, Wroclaw, Poland Laboratory of Neurosciences, NIA, NIH</b>	<b>MS</b>	<b>1979</b>	<b>Physics/Biophysics</b>
	<b>Ph.D.</b>	<b>1982</b>	<b>Biological Sciences</b>
	<b>Postdoctoral</b>	<b>1990–94</b>	<b>Neuroscience</b>

**A. Personal Statement**

My laboratory has the publication record related to various aspects of neurodevelopmental disorders including Down syndrome and Alzheimer disease. Throughout my tenure at NIA in the laboratory of Dr. Stanley I. Rapoport, I was involved in research (molecular, pathology, *in vivo* imaging aspects) related to Alzheimer disease. At USUHS I extensively used genetically modified trisomic murine models of Down syndrome to understand and localize genetic causes underlying cognitive impairments mediated by abnormal hippocampal function in Down syndrome. We found that overexpression of endogenous calcineurin inhibitor may contribute to lower incidence of solid cancers in Down syndrome suggesting a novel therapeutic venue for translational research. During the last three years, my laboratory at USUHS entered into the field of PTSD and TBI. We have recently established neurotrauma program funded by the CNRM and DMRDP to identify repetitive TBI- both behavioral and epigenetic involvement related to cognitive deficits using the mouse models. Some of the outcomes of this research are at the various stages of publication. During this period of time, we have gained significant expertise in animal models of trauma and stress, behavioral testing of trauma and stress, *in vivo/in vitro* imaging and electrophysiology of neuronal function. We have applied next-generation sequencing approach to establish epigenetic fingerprints of trauma and stress after repetitive TBI in collaboration with HudsonAlpha Institute for Biotechnology, Huntsville, AL. We have also recently determined epigenetic changes caused by exposure to tungsten alloy, which we are now investigating using genome-wide epigenetic ChIP-Seq assays and genome-wide methylation profiles. Our research projects build on synergism between physiology and high-resolution epigenetic changes that affect brain circuitries. We aim to tackle complex neurophysiological consequences that involve aberrant neuronal activity and changes in histone and DNA methylation profiles of the promoter regions of synaptic plasticity relevant genes. Epigenetic modifications are reversible making them attractive target for therapeutic intervention.



## B. Positions and Honors

### *Positions and Employment*

- 1986–1988 Visiting Fellow, research in electrophysiology and teaching- lecturer graduate students Course on Cellular Biophysics and Physiology, Biophysics Laboratory, International School for Advanced Studies (SISSA), Trieste, Italy.
- 1987 Research Fellow, postdoctoral studies in electrophysiology under supervision of Dr. Franco Conti, Institute of Cybernetics and Biophysics, CNR, Genova-Camogli, Italy.
- 1990–1994 Visiting Associate, Laboratory of Neurosciences, National Institute on Aging, National Institutes of Health, Bethesda, MD.
- 1994–1999 Chief, Unit on Cell Pathophysiology, Laboratory of Neurosciences, National Institute on Aging, National Institutes of Health, Bethesda, MD.
- 1999–2000 Research Assistant Professor of Physiology, Uniformed Services University of the Health Sciences, F. Edward Hébert School of Medicine, Bethesda, MD.
- 2000–2004 Assistant Professor Department of Anatomy, Physiology and Genetics, USUHS, School of Medicine, Bethesda MD.
- 2004–2012 Associate Professor Department of Anatomy, Physiology and Genetics, USUHS, School of Medicine, Bethesda MD.
- 2012– present Professor, Department of Anatomy, Physiology and Genetics (Primary appointment), Neuroscience and Molecular and Cell Biology Program (Secondary appointment), USUHS, School of Medicine, Bethesda MD.

### *Honors*

- 1979 M.Sc., Summa Cum Laude
- 1983 Rector Achievement Award for Outstanding PhD Thesis, Academy of Medicine, Wroclaw, Poland.
- 1997, 1998 Staff Achievement Award, National Institute on Aging, NIH, Bethesda, MD.

### **National Professional Committees:**

- 1999 Department of Veteran Affairs, Office of External Reviews, Livermore, CA.
- 2001– present ad hoc reviewer, National Institute of Child Health And Human Development, NIH, ZHD1 DRG-A.
- 2002– present Temporary Subcommittee Review Member, National Institute Of Child Health And Human Development, Mental Retardation Research Subcommittee.

### **Selected Peer-Review Publications** (from a total of >70 peer-reviewed articles)

#### ***Most relevant to the current application***

- P.G. Nelson, S. Fitzgerald, S.I. Rapoport, E.A. Neale, **Z. Galdzicki**, V. Dunlap, L. Bowers, D.v. Agoston, *Cerebral cortical astroglia from the trisomy 16 mouse, a model for Down syndrome, produce neuronal cholinergic deficits in cell-culture*. PNAS US 1997; 94(23):12644–12648.
- Z. Galdzicki**, E. Coan, S.I. Rapoport, J. Stoll, *Increased expression of voltage-activated calcium channels in cultured hippocampal neurons from mouse trisomy 16, a model for Down syndrome*. Molecular Brain Research 1998; 66(1/2):200–206.
- I. Hanbauer, **Z. Galdzicki**, S.I. Rapoport, M. Scortegagna, *Evidence of increased oxidative stress in hippocampal primary cultures of trisomy 16 mouse. Studies on metallothionein-I/II*. Restorative Neurology and Neuroscience 1998; 12:87–93.



- R. Klein, **Z. Galdzicki**, F.J. Castellino, *Inhibition of NMDA-evoked currents by conantokin-T and conantokin-G in cultured embryonic murine hippocampal neurons*. *Neuropharmacology* 1999; 38:1819–1829.
- R.J. Siarey, E.J. Carlson, C.J. Epstein, A. Balbo, S.I. Rapoport, **Z. Galdzicki**, *Abnormal synaptic plasticity mechanisms in the Ts65Dn mouse, a model for retardation in Down syndrome*. *Neuropharmacology* 1999; 38:1917–1920.
- M. Scortegagna, **Z. Galdzicki**, S.I. Rapoport, I. Hanbauer, *Activator Protein-1 DNA binding activation by hydrogen peroxide in neuronal and astrocyte primary cultures of trisomy 16 and diploid mice*, *Molecular Brain Research* 1999; 73:144–150.
- W. Huang, **Z. Galdzicki**, P. Gelderen, A. Balbo, E.G. Chikhale, M.B. Schapiro, S.I. Rapoport, *Brain myo-inositol levels is elevated in Ts65Dn mouse and reduced after lithium treatment, <sup>1</sup>H MRS study of the Ts65Dn mouse brain*. *Neuroreport*, 2000; 11, 445–448.
- H.U. Shetty, R.J. Siarey, **Z. Galdzicki**, J. Stoll, S.I. Rapoport, *Ts65Dn mouse, a Down syndrome model, exhibits elevated myo-inositol in selected brain regions and peripheral tissues*. *Neurochemical Research* 2000; 25: 431–435.
- E.G. Chikhale, A. Balbo, **Z. Galdzicki**, S.I. Rapoport, H.U. Shetty, *Measurement of myo-inositol turnover in phosphatidylinositol: Description of a model and mass spectrometric method for cultured cortical neurons*. *Biochemistry* 2001; 40: 11114–11120.
- R.C. Klein, R.J. Siarey, A. Caruso, S.I. Rapoport, F.J. Castellino, **Z. Galdzicki**, *Increased expression of NR2A subunit does not alter NMDA-evoked responses in cultured fetal trisomy 16 mouse hippocampal neurons*. *Journal of Neurochemistry* 2001; 76: 1663–1669.
- R.J. Siarey, A.J. Villar, C.J. Epstein and **Z. Galdzicki**, *Abnormal synaptic plasticity in the Ts1Cje segmental trisomy 16 mouse model of Down syndrome*, *Neuropharmacology* 2005; 49(1):122–128.
- C. Harashima, D.M. Jacobowitz, J. Witta, R.C. Borke, T.K. Best, R.J. Siarey, **Z. Galdzicki**, *Abnormal expression of the G-protein-activated inwardly rectifying potassium channel 2 (GIRK2) in hippocampus, frontal cortex, and substantia nigra of Ts65Dn mouse: a model of DS*, *J. of Comp. Neurobiology* 2006; 494(5):815–833.
- C. Harashima, D.M. Jacobowitz, M. Stoffel, T.F. Haydar, R.J. Siarey, **Z. Galdzicki**, *Elevated expression of the G-protein activated inwardly rectifying potassium channel 2 (GIRK2) in unipolar brush cells (UBCs) of Down Syndrome mouse model*, *Cellular and Molecular Neurobiology*, *Cell. Mol. Neurobiol.* 2006; 26(4–6):717–732.
- R.J. Siarey, A. Kline-Burgess, M. Cho, A. Balbo, T.K. Best, C. Harashima, E. Klann, **Z. Galdzicki**, *Altered signaling pathways underlying abnormal hippocampal synaptic plasticity in the Ts65Dn mouse model of Down Syndrome*, *J. Neurochem.* 2006, 98(4):1266–1277.
- T.K. Best, R.J. Siarey, **Z. Galdzicki**, *Ts65Dn, a mouse model of Down syndrome, exhibits increased GABA<sub>B</sub> induced potassium current*. *J. Neurophysiol.* 2007; 97: 892–900.
- L.E. Olson, R.J. Roper, C.L. Sengstaken, E.A. Peterson, V. Aquino, **Z. Galdzicki**, R. Siarey, M. Pletnikov, T.H. Moran, R.H. Reeves, *Trisomy for the Down syndrome ‘critical region’ is necessary but not sufficient for brain phenotypes of trisomic mice*. *Hum. Mol. Genet.*, 2007; 16: 774–782.
- L. Chakrabarti, **Z. Galdzicki**, T.F. Haydar, *Defects in embryonic neurogenesis and initial synapse formation in the forebrain of the Ts65Dn mouse model of Down syndrome*. *J. Neurosci.* 2007; 27:11483–11495.
- T.K. Best, M. Cho-Clark, R.J. Siarey, **Z. Galdzicki**, *Speeding of miniature excitatory post-synaptic currents in Ts65Dn cultured hippocampal neurons*. *Neurosci. Lett.* 2008; 438(3):356–361.

- K-H. Baek, A. Zaslavsky, R.C. Lynch, C. Britt, Y. Okada, R.J. Siarey, M.W. Lensch, I.H. Park, S.S. Yoon, T. Minami, J.R. Korenberg, R. Reeves, J. Folkman, W.C. Aird, **Z. Galdzicki**, S. Ryeom, *Down's syndrome suppression of tumour growth and the role of the calcineurin inhibitor DSCR1*. Nature 2009; 459:1126–30.
- L. Chakrabarti, T.K. Best, N.P. Cramer, R.S. Carney, J.T. Isaac, **Z. Galdzicki**, T.F. Haydar, *Olig1 and Olig2 triplication causes developmental brain defects in Down syndrome*. Nat. Neurosci. 2010; 13(8):927–34.
- R. Verma, X. Xu, MK Jaiswal, C. Olsen, D. Mears, G. Caretti, **Z. Galdzicki**, *In vitro profiling of epigenetic modifications underlying heavy metal toxicity of tungsten-alloy and its components*. Toxicol. Appl. Pharmacol. 2011; 253(3):178–187.
- J. Keck-Wherley, D. Grover, S. Bhattacharyya, X. Xu, D. Holman, E.D. Lombardini, R. Verma, R. Biswas, **Z. Galdzicki**, *Abnormal microRNA expression in Ts65Dn hippocampus and whole blood: contribution to Down syndrome phenotypes*, Developmental Neuroscience 2011, 33(5):451–67. Epub 2011 Oct 27.
- T. K. Best, N.P. Cramer, L. Chakrabarti, T.F. Haydar, **Z. Galdzicki**, *Dysfunctional hippocampal inhibitory circuitry in the Ts65Dn Down syndrome mouse model: a potential role in memory consolidation*. Experimental Biology 2012 Feb; 233(2):749–57.
- N. Cramer, **Z. Galdzicki**, *From abnormal hippocampal synaptic plasticity in Down syndrome mouse models to cognitive disability in Down syndrome*. Neural. Plast. 2012:101542. doi: 10.1155/2012/101542.
- J.A. Rusiecki, C. Byrne, **Z. Galdzicki**, V. Srikantan, L. Chen, M. Poulin, L. Yan, A. Baccarelli, *PTSD and DNA methylation in select immune function gene promoter regions: a repeated measures case-control study of U.S. military service members*, Frontiers in Molecular Psychiatry, 2013.

### **Current Research support**

Project Title: **“Forebrain Development in Down Syndrome and in Ts65Dn model mice”**  
**“Rescue of Forebrain Defects in Mouse Models of Down syndrome (cont)”**.

CoPIs: Tarik Haydar, Ph.D., Zygmunt Galdzicki, Ph.D.

Agency: NIH, 1R01HD057580-01A2 and NIH R01NS076503; Period of performance: 2011–2016.

The goal of this proposal is to probe the causes and electrophysiological/synaptic consequences of this abnormality in the two forebrain regions (neocortex and hippocampus) most affected by trisomy. The outcome of this proposed research will directly impact future studies aimed at prevention or amelioration of the mental retardation in DS.

Project Title: **“Mechanisms of Central Nervous System Exposure to Tungsten Used in Explosive Materials”**.

PI: Zygmunt Galdzicki, Ph.D.

Agency: Blast Spinal Cord Injury Research Program, DoD; Period of performance: 2008–2013

The outcome of this proposal will give us a better understanding of epigenetic tungsten alloy effects on the central nervous system and therefore lead, in the future studies, to rational designs for therapy of neurological symptoms occurring among military and civilians in relation to exposure to heavy metal alloys containing tungsten used in military munitions and other applications.

Project Title: “**Epigenetic biomarkers of stress at high altitude conditions**”.

PI: Zygmunt Galdzicki, Ph.D.

Agency: Air Force Medical Support Agency, DoD; Period of performance: 2012–2015

In this project we will employ a combination of genome-wide epigenetics and gene expression profiling along with behavioral techniques to unravel the role of epigenetic modifications in altering brain circuitries, hematological & pulmonary functions, and behaviors associated with PTSD mouse model after exposure to hypobaric hypoxia mimicking high altitude conditions. The goal of this project is to unravel biomarkers to identify individuals at higher risk of developing PTSD and novel therapeutic drug targets allowing treatment interventions for wide spectrum of PTSD cases.

### ***Completed Recently Research Support***

Center for Neuroscience & Regenerative Medicine & Henry M. Jackson Foundation

Zygmunt Galdzicki (PI)

07/28/10–12/30/12

Project Title: “**Epigenetic factors and cortical map plasticity in the model of TBI**”.

The goal of this project was to determine balance between inhibition and excitation in the context of synaptic and structural plasticity in sensory barrel cortex after TBI and characterize epigenetic profiles in the cortex and the limbic system after TBI.

DoD NC706Z/DMRDP

Zygmunt Galdzicki (PI)

07/28/10–06/30/12

**Epigenetic impact of in vivo organ exposure to tungsten alloy.**

The goal of this study was to identify the alterations in epigenetic modifications and disturbance in response to tungsten alloy exposure applied to the in vivo mouse model.

DoD NC706U/DMRDP

Zygmunt Galdzicki (PI)

07/28/10–06/30/12

**Epigenetic impact on neuroplasticity following repetitive traumatic brain injury.**

The goal of this study is to unravel the role of epigenetic modifications disturbed after repetitive traumatic brain injury (TBI) in closed head injury mouse model.

W81XWH-08-2-0163/CDMRP

Zygmunt Galdzicki (PI)

07/01/08–01/30/10

**Role of MicroRNAs in the Synaptic Plasticity Dysfunction during Post-Traumatic Stress Disorder.**

The goal of this proposal is to investigate micro-RNAs (mi-RNAs), novel non-coding transcripts of approximately 21 nucleotides, which can act as local synaptic modulators of the expression of coding messenger RNAs (mRNAs), to develop therapeutic applications for the reversal of brain malfunction caused by stress. This will allow for the alleviation of anxiety episodes in military and/or civilians associated with PTSD.

**Prof. dr Zygmunt Galdzicki**

**Streszczenie wykładu:**

**“FASCYNACJA MÓZGIEM: GENETYCZNE I URAZOWE  
USZKODZENIA MÓZGU – NOWE PERSPEKTYWY”**



Źródło: <http://www.ancestry-report.com/genetics-environmental-factors-and-the-sense-of-self/>

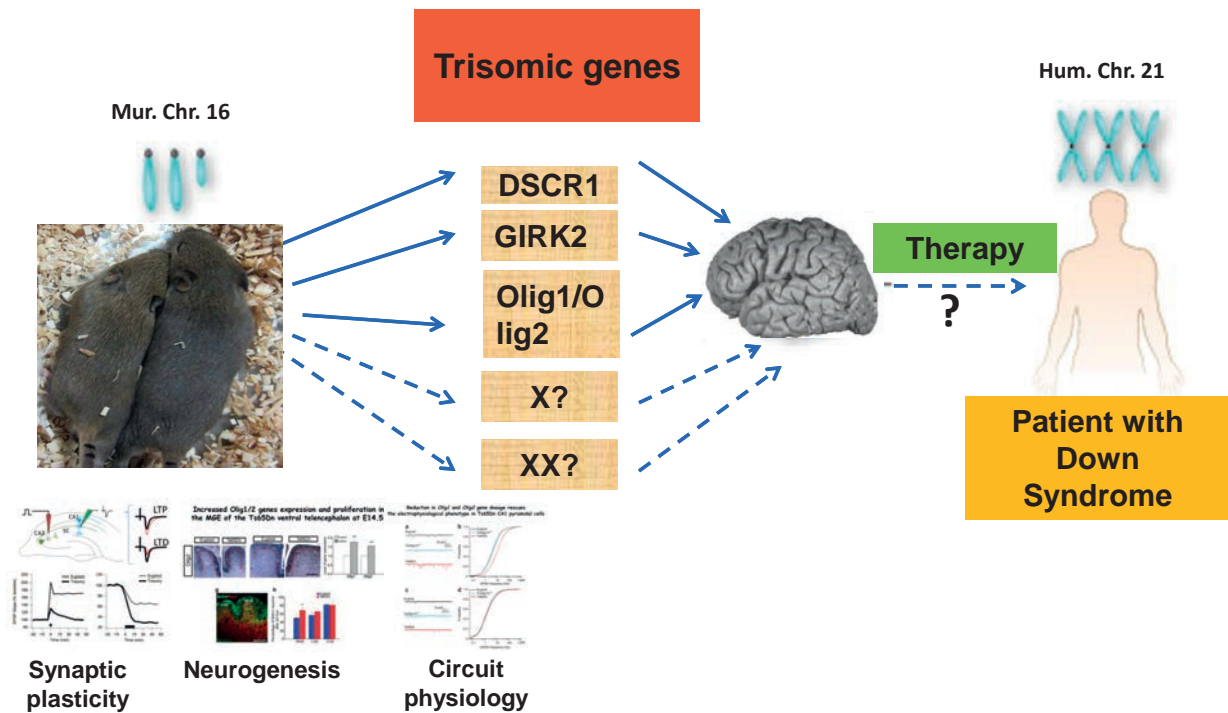
Zespół Downa to najczęściej spotykana wśród żywo urodzonych noworodków anomalia chromosomalna, wynikająca z obecności trzech, zamiast dwóch, kopii chromosomu 21. Anomalia ta jest przyczyną zarówno specyficznego wyglądu zewnętrznego cierpiących na nią dzieci, jak i mającego różny stopień nasilenia (od łagodnego po umiarkowany) upośledzenia umysłowego, a także zaburzeń wielu funkcji behawioralnych o trwałym charakterze. Deficyty neurologiczne towarzyszą osobom z zespołem Downa przez całe ich życie. Należą do nich zaburzenia funkcji hipokampa, deficyty istoty białej mózgu, wczesnie ujawniająca się choroba Alzheimera (AD), demencja i powszechna obecność neuropatologii AD ze wzrostem stresu oksydacyjnego oraz zmiany w neurogenezie i zaburzenia zachowania. Pojawienie się tych fenotypów neurologicznych jest związane z nadekspresją genów zlokalizowanych w chromosomie 21 i ich złożoną interakcją z pozostałą częścią genomu. Nasze badania opierają się na obranej przez nas strategii (ryc. 1) i wykorzystują specjalnie w tym celu stworzone genetyczne modele mysie.

Mysie modele zespołu Downa zostały „stworzone” w taki sposób, by ich genom zawierał dodatkowe segmenty mysiego chromosomu homologiczne do ludzkiego chromosomu 21. Mózgi tych myszy z segmentową trisomią wykazują zaburzenia morfologiczne i patologie podobne do mózgu ludzi z zespołem Downa. W trakcie naszych badań udało się znaleźć charakterystyczne zmiany w strukturze i organizacji kresomózgowia badanych przez nas zwierząt już na etapie ich embrionalnego rozwoju oraz we wczesnym okresie tuż po ich urodzeniu. Początkowe formowanie się sieci neuronalnych w mózgu, zarówno u ludzi, jak i u zwierząt, odbywa się w życiu embrionalnym oraz w krótkim okresie po urodzeniu. Powstałe wtedy zmiany utrzymują się przez całe życie. Jeśli bowiem w tym okresie formowania się struktur neuronalnych mózgu dojdzie do odłączenia lub nieprawidłowego funkcjonowania sieci neuronalnych, to w konsekwencji dorosły mózg nie będzie w stanie przetwarzać informacji na optymalnym poziomie wydajności. Wpływa to na czynności i operacje wykonywane przez mózg i w efekcie prowadzi do opóźnienia jego rozwoju i powstania defektów neurologicznych charakterystycznych dla osobników z zespołem Downa.

W naszych badaniach usiłujemy poznać i zrozumieć proces zmian dokonujących się w mózgu myszy z zespołem Downa zarówno podczas jego rozwoju, jak i w dorosłym życiu oraz ustalić, czy i jak możliwa jest naprawa tych zmian. Nasze podejście badawcze oparte zostało na selekcji „istotnych” genów zlokalizowanych w ludzkim chromosomie 21, które mogą odgrywać kluczową rolę w plastyczności mózgu, a także być odpowiedzialne za powstanie objawów neurologicznych charakterystycznych dla tego zespołu. Wybór tych genów, chociaż oparty na racjonalnej decyzji, był wyborem subiektywnym i ograniczonym do kilku „najlepszych” kandydatów. Zastosowaliśmy złożony schemat hodowli, który pozwolił nam na normalizację liczby tych konkretnych genów do dwóch kopii. Ta strategia okazała się skuteczna i stała się źródłem wielu interesujących prac badawczych.



# Strategia



Adapted: Epstein 1986; Tessarollo 2010

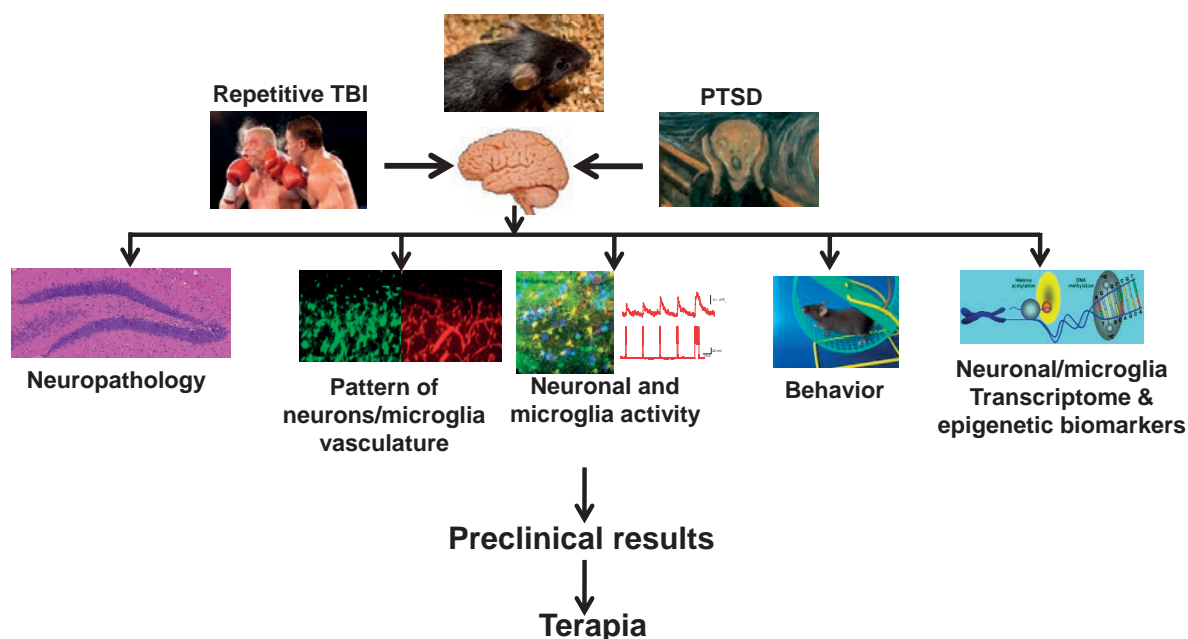
Rys. 1. Rysunek przedstawia strategię zastosowaną w naszych badaniach związanych z zespołem Downa. W badaniach tych skupiliśmy się nad fenotypami związanymi z plastycznością synaptyczną, neurogenezą i fizjologią sieci nerwowych. Lista wybranych genów to DSCR1 (*Down syndrome critical region 1*), GIRK2 (*G-protein activated inward rectifying potassium channel*), tandem genów OLIG1/OLIG2 (*oligodendrocyte transcription factor 1/oligodendrocyte transcription factor 2*)

Podczas swojego wykładu podsumuję niektóre z fascynujących wyników, jakie udało nam się osiągnąć.

Moje badania nad zespołem Downa odkryły przede mną ogromną złożoność genetycznych, rozwojowych, a także środowiskowych czynników, które mogą wpłynąć na sieci neuronalne mózgu i powodować tym samym długotrwałe konsekwencje. Chodzi o wpływ nagromadzających się zmian np. epigenetycznych na pracę mózgu. Mogą one wpływać na zaburzenia neurologiczne u osób po wielu latach od wystąpienia nieprawidłowości w budowie siatki neuronalnej w mózgu. Na przykład, u niektórych ludzi z zespołem Downa, choć nie u wszystkich, w wieku 40-50 lat rozwija się choroba Alzheimera. Niektóre z kolei z tych zaburzeń-deficytów, powstałych w trakcie formowania się sieci neuronalnych mózgowia, sprzyjać mogą uaktywnieniu się autyzmu u dzieci z zespołem Downa, zwykle między 3 a 5 rokiem życia. Ale podobnie, zwykle jak ma to miejsce w chorobie Alzheimera, nie u wszystkich osobników z trisomią 21 te schorzenia się ujawniają.

Te doświadczenia i obserwacje zebrane podczas moich badań nad zespołem Downa pozwoliły mi na zmierzenie się z nową tematyką, którą obecnie się zajmuję. Wiąże się ona z wpływem powtarzających się urazów mózgu i stresu na zmianę stanu funkcjonowania sieci neuronalnych i ich neurologicznych konsekwencji. Tak zwane łagodne pourazowe uszkodzenia mózgu i stres wyzwalają szeroką gamę subtelnych odpowiedzi w różnych elementach komórkowych mózgu.

# Strategia



Rys. 2. Rysunek przedstawia strategię zastosowaną w naszych badaniach związanych z urazami mózgu i stresem. W badaniach tych skupiliśmy się nad fenotypami związanymi z neuropatologią, strukturą sieci neuronalnych i jednostek nerwowo-naczyniowych, aktywnością neuronów i mikrogleju, behawioralną charakterystyką, neuronalnym i mikroglejowym transkryptomem, markerami epigenetycznymi. Naszym celem jest otrzymanie informacji, które mogą zaowocować sformułowaniem przedklinicznej hipotezy i przygotowaniem modelu, który doprowadzi nas do opracowania programu nowej terapii

Niektóre z tych odpowiedzi to działania minimalizujące lub odwracające zniszczenia, podczas gdy inne, wręcz przeciwnie, pogłębiające szkody i prowadzące do zaburzeń poznawczych i behawioralnych. Powtarzające się łagodne uszkodzenia mózgu i/lub stres powodują nasilenie uszkodzeń i odpowiadające im zmiany behawioralne często, w sposób znaczący, nasilają się wraz z upływem czasu. Celem naszych badań jest lepsze zrozumienie, jak centralny układ nerwowy zmienia się pod wpływem wielokrotnych urazów i stresu (ryc. 2). Niektóre z tych zmian wpływają na sieci neuronalne i jednostki nerwowo-naczyniowe, ale wszystkie one przyczyniają się bądź to do korzystnych, bądź też szkodliwych odpowiedzi komórkowych po urazie.

Na poziomie całego mózgu nie zawsze są one korzystne i mogą prowadzić do pogorszenia pierwotnego urazu i powstania przewlekłych niepełnosprawności na poziomie behawioralnym. Nasze badania koncentrują się na epigenetycznych zmianach, które wpływają na ekspresję genu i szlaków sygnałowych przyczyniających się zarówno do korzystnych, jak i niekorzystnych odpowiedzi. Zmierzają do poszukiwania lepszego rozumienia mechanizmu, dzięki któremu procesy zapalne w układzie nerwowym, a także procesy neuroadaptacyjne ułatwiają lub utrudniają regenerację centralnego układu nerwowego. W naszym podejściu badawczym kładziemy nacisk na najważniejszy przedkliniczny cel – odpowiedź na pytanie: jak odwrócić te zmiany. Mamy nadzieję, że kiedy lepiej zrozumiemy podstawowy mechanizm uruchamiany przez stres i uraz, będziemy mogli odwrócić jego konsekwencje neurologiczne i tym samym zmniejszyć cierpienie ludzi.

W tej fazie badań nie chcieliśmy być ograniczeni w naszej selekcji do listy subiektywnie preferowanych genów. Nowa generacja technologii sekwencjonowania umożliwia nam niewiarygodny wgląd w globalne procesy regulujące transkrypcję. Jest ona jak niezwyklej mocy soczewka o wysokiej rozdzielczości, pozwalająca – nukleotyd po nukleotydzie – prześledzić cały genom. Wykorzystujemy więc w pełni jej możliwości. Zastosowaliśmy także inne dostępne narzędzia fizjologiczne, takie jak 2-fotonowe obrazowanie *in-vivo* z jego milisekundową rozdzielczością na poziomie badania złożonej sieci neuronalnej. Udało nam się połączyć te dwa niezrównane, najnowocześniejsze narzędzia z klasycznymi podejściami behawioralnymi i molekularnymi (ryc. 2).

Umożliwiło to obserwacje komórek mikrogleju, ich cechy w obrębie mózgu potencjalnie odpowiedzialne za ich udział w procesie chorobowym, a więc silnie wpływające na działanie neuronów i astrocytów. Badamy, jak komórki mikrogleju odpowiadają na uraz i zapoczątkowanie procesu patologicznego. Komórki te to wartownicy ośrodkowego układu nerwowego, mający zdolność obrony przeciwko infiltrującym patogenom i odpowiedzi na uszkodzenia poprzez usuwanie martwych lub umierających komórek.

Nasze podejście badawcze rozszerzyliśmy o molekularne mechanizmy epigenetyczne, które mogą modyfikować strukturę chromatyny i prowadzić do stabilizacji profili ekspresji genu lub związanych funkcjonalnie grup genów. Poprzez zrozumienie, jak epigenetyczne (niezwiązane z mutacjami w DNA, ale wpływające na odczyt DNA, a więc potencjalnie odwracalne) zmiany wprowadzają funkcje mózgu w kierunku patofizjologicznego trybu pracy. Dzięki dokładnemu poznaniu natury uszkodzeń i ich nagromadzenia będziemy dążyć do tego, aby w przyszłych badaniach rozpoznawać i przeciwdziałać uruchomieniu się niepożądanych aktywności. Dodatkowo będziemy się starać kierować reakcję mikrogleju w kierunku korzystnej odpowiedzi tak, aby odwrócić konsekwencje pierwotnego urazu i zmniejszyć podatność mikrogleju na powracające urazy i stres.

Kolejne miesiące i lata pokażą, czy ta rozpoczęta globalna strategia może doprowadzić do nowatorskich podejść w leczeniu wyniszczających i często kończących się samobójstwem skutków wielokrotnych urazów mózgu, stresu i czy może stać się obiecującym narzędziem do walki z plagą procesu starzenia obecnych czasów – chorobą Alzheimera.



## Międzywydziałowa Komisja Przyrodniczo-Medyczna PAU we Wrocławiu Sprawozdanie z XVIII Spotkania naukowo-dydaktycznego

W dniu 23 października 2013 r. odbyło się w Instytucie Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN im. Ludwika Hirszfelda kolejne, XVIII Spotkanie dydaktyczno-naukowe zorganizowane przez Międzywydziałową Komisję Przyrodniczo-Medyczną PAU we Wrocławiu. Przed spotkaniem, do sali konferencyjnej przybyli członkowie naszej Komisji, Dyrektor Instytutu, prof. Danuta Duś, p. Marzena Zielińska z Uniwersytetu Wrocławskiego oraz zaproszony wykładowca, prof. dr Zygmunt Gałdzicki. Prof. Gałdzicki jest absolwentem Liceum Ogólnokształcącego nr 12 we Wrocławiu oraz Uniwersytetu Wrocławskiego. Ma tytuł profesora w dziedzinie anatomii, neurofizjologii, genetyki, biologii molekularnej i biofizyki. Obecnie prowadzi program z neurofizjologii oraz biologii komórkowej i molekularnej, jako Profesor w Katedrze Anatomii, Fizjologii i Genetyki, School of Medicine, USUHS (Uniforced Services University of Health Sciences, F. Edgard Hebert School of Medicine), Bethesda MD, USA.

Punktualnie o godzinie 13:00 w Auli im. Stefana Śłopka rozpoczęło się spotkanie dydaktyczno-naukowe, które otworzył przewodniczący Komisji, prof. Czesław Radzikowski. Uroczyście powitał zebranych słuchaczy (około 150 osób), wśród których przeważali uczniowie Liceum Ogólnokształcącego nr IV, XV, Zespołu Szkół nr 5 i 14 i ich nauczyciele przedmiotów przyrodniczych (110 osób), ponadto byli obecni studenci reprezentujący koła naukowe, doktoranci, pracownicy naukowcy Instytutu oraz goście spoza Instytutu. Prof. Radzikowski zaprosił zebranych do zadawania pytań, a także na nieformalne „spotkanie po spotkaniu” przy kawie w Sali Konferencyjnej Instytutu, będącego siedzibą Komisji MKPM PAU we Wrocławiu.

Prof. Czesław Radzikowski po krótkim wstępie poprosił prof. Jerzego Mozrzymasa (członka Komisji MKPM PAU we Wrocławiu, inicjatora zaproszenia dzisiejszego Wykładowcy) o przedstawienie jego życiorysu naukowego. Prof. dr Zygmunt Gałdzicki pracował w latach 1979–1990 jako asystent, a następnie adiunkt w Katedrze Biofizyki Akademii Medycznej we Wrocławiu. W 1983 otrzymał tytuł doktora nauk przyrodniczych. W latach 1990–2000 pracował w Laboratory of Neurosciences w NIA (National Institute on Aging), w NIH (National Institutes of Health) Bethesda MD; od 2000 do chwili obecnej jako Profesor w Katedrze Anatomii, Fizjologii i Genetyki, School of Medicine, USUHS. Prowadzi działalność dydaktyczną dla studentów medycyny i doktorantów w dziedzinie neuroanatomii i neurofizjologii. Jest członkiem czasowej (okresowo powoływanej) podkomisji rewizyjnej w National Institute of Child Health and Human Development oraz podkomisji ds. badań nad upośledzeniami umysłowymi.

O godzinie 13:10 prof. Gałdzicki rozpoczął swój wykład pt. **Fascynacja mózgiem: genetyczne i urazowe uszkodzenia mózgu – nowe perspektywy**. Na wstępie przedstawił swoją drogę naukową, jak doszło do tego, że zainteresował się zespołem Downa. Prezentację rozpoczął od cytatu z książki *Count us in growing up with Down syndrome* napisanej przez J. Kingsleya i M. Lewitza, którzy mając zespół Downa chcą przeżyć życie tak, aby ich „szklanka była wypełniona więcej niż w połowie”. Wyjaśnił, na czym polega zespół Downa, pokazując mapę genomu oraz główne deficyty neurologiczne występujące u osób z tą chorobą.

Prof. Gałdzicki wraz z zespołem usiłuje poznać i zrozumieć proces zmian dokonujących się w mózgu myszy z zespołem Downa, zarówno podczas jego rozwoju, jak i w dorosłym życiu oraz ustalić, czy i jak możliwa jest naprawa tych zmian. Badania opierają się na obranej strategii, polegającej na skupieniu się na fenotypach związanych z plastycznością synaptyczną, neurogenezą i fizjologią sieci nerwowych. Wykorzystują genetyczne modele mysie, stworzone specjalnie w taki sposób, by ich genom zawierał dodatkowe segmenty mysiego chromosomu ho-

mologiczne do ludzkiego chromosomu 21. Mózgi tych myszy z segmentową trisomią wykazują zaburzenia morfologiczne i patologie podobne do mózgu ludzi z zespołem Downa.

Na podstawie zebranych doświadczeń prof. Gałdzicki postanowił zająć się również nową tematyką, a mianowicie wpływem powtarzających się urazów mózgu i stresu na zmianę stanu funkcjonowania sieci neuronalnych i ich neurologicznych konsekwencji. Celem badań jest lepsze zrozumienie, jak centralny układ nerwowy zmienia się pod wpływem wielokrotnych urazów i stresu. Nowa generacja technologii sekwencjonowania umożliwia wgląd w globalne procesy regulujące transkrypcję. Zastosowano także inne dostępne narzędzia fizjologiczne, takie jak 2-fotonowe obrazowanie *in-vivo* z jego milisekundową rozdzielczością na poziomie badania złożonej sieci neuronalnej. Prezentowane zdjęcia ilustrowały m.in. trójwymiarową rekonstrukcję struktur mikroglejowo-naczyniowych od opony pajęcznej do hipokampu.

Badania nad zespołem Downa pozwalają na lepsze zrozumienie mechanizmów związanych z rozwojem nowotworów guzowych i mogą pomóc w ustaleniu nowej antynowotworowej strategii terapeutycznej. Ciągle jednak nie ma odpowiedzi na wiele pytań.

Wykład, który trwał do godziny 14:15 spotkał się z wielkim zainteresowaniem i uznaniem, czego dowodem były ciekawe pytania stawiane przez młodzież. Oklaski na zakończenie świadczyły wyraźnie, że prof. Gałdzicki potrafił zaprezentować temat w sposób atrakcyjny i przystępny dla młodych słuchaczy, których zachęcał podczas wykładu do odważnego podejmowania wyboru rozwiązywania zwłaszcza trudnych problemów naukowych. Rozmowy w Sali konferencyjnej po wykładzie, w których uczestniczyli członkowie Komisji oraz zainteresowani tematem studenci z Uniwersytetu Medycznego, Uniwersytetu Wrocławskiego i Politechniki Wrocławskiej trwały jeszcze długo.

W XVIII spotkaniu uczestniczyli członkowie MKPM PAU: prof. I. Frydecka, J. Boratyński, A. Jeziński, St. Przestalski, A. Sokalski, M. Witkowska, J. Mozrzyński, Cz. Radzikowski; niemożność uczestniczenia zgłosiła profesor Bożena Obmińska-Mrukowicz.

Sprawozdanie przygotowała:  
Katarzyna Prosek

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 XIX otwarte spotkanie dydaktyczno-naukowe w dniu  
**18 grudnia 2013 roku**  
z udziałem **prof. dr Tomasza Cierpickiego**  
Department of Pathology, University of Michigan, Ann. Arbor, MI, USA

Tytuł wykładu wprowadzającego:

**„STRUKTURA I FUNKCJA BIAŁEK UCZESTNICZĄCYCH  
W PATOGENEZIE BIAŁACZEK”**

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 Tomasz Cierpicki - informacja biograficzna**

**Dr Tomasz Cierpicki** studiował na Wydziale Chemicznym Politechniki Wrocławskiej, gdzie w roku 1998 obronił pracę magisterską pod kierunkiem Profesora Andrzeja Sokalskiego i przy współpracy z Profesorem Jackiem Otlewskim z Uniwersytetu Wrocławskiego. Celem rozprawy były badania strukturalne inhibitorów białkowych przy użyciu spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego (NMR). W latach 1998–2002 Dr Cierpicki kontynuował studia doktoranckie w Instytucie Biochemii na Uniwersytecie Wrocławskim w grupie Profesora Otlewskiego. W ramach pracy doktorskiej, prowadził badania mające na celu zastosowanie automatycznych metod do rozwiązywania struktur białek metodą NMR, które zostały zakończone rozprawą doktorską w 2002 roku.

W 2002 roku dr Cierpicki rozpoczął staż podoktorski, równocześnie pracując w zespole Prof. Derewendy i Prof. Bushwellera na University of Virginia, Department of Molecular Physiology and Biological Physics. Głównym tematem pracy była kontynuacja badań strukturalnych w zakresie rozwijania metodologii NMR w celu badania złożonych układów biologicznych, takich jak białka transmembranowe i białka o wysokiej masie cząsteczkowej. Równocześnie w zespole Prof. Bushwellera prowadził badania nad poznaniem i identyfikowaniem małocząsteczkowych inhibitorów oddziaływań białek uczestniczących w patogenezie białaczek. W roku 2006 dr Cierpicki został zatrudniony na stanowisku Research Assistant Professor na University of Virginia.

W roku 2009 dr Cierpicki rozpoczął pracę na University of Michigan, Department of Pathology, na stanowisku Assistant Professor, gdzie kieruje laboratorium badawczym zajmującym się badaniami białek uczestniczących w wywoływaniu transformacji nowotworowej. Celem tych badań jest poznanie struktury i funkcji tych białek oraz zaprojektowanie niskocząsteczkowych inhibitorów, które mogą przyczynić się do programowania i rozwoju badań nad nowymi lekami do terapii celowanej w leczeniu przeciwnowotworowym.

Dr Cierpicki jest autorem ponad 50. publikacji w renomowanych czasopismach naukowych oraz trzech patentów. Jest członkiem organizacji American Association for Cancer Research oraz University of Michigan Cancer Center. Badania prowadzone przez dr Cierpickiego są sponsorowane przez American Cancer Society oraz Leukemia and Lymphoma Society.

## TOMASZ CIERPICKI, PhD

### EDUCATION AND TRAINING

- 1993–1998** MSc in Chemistry; Department of Chemistry; Wrocław University of Technology; Poland (Advisor: Professor W. A. Sokalski)
- 1998–2002** PhD in Biochemistry; Department of Biochemistry and Molecular Biology; University of Wrocław; Poland (Defended on 09/18/2000, Advisor: Prof. J. Otlewski)
- 2002–2004** Postdoctoral Research Associate, Department of Molecular Physiology and Biological Physics, University of Virginia, VA, USA, (Advisor: Dr. Zygmunt Derewenda)
- 2002–2006** Postdoctoral Research Associate, Department of Molecular Physiology and Biological Physics, University of Virginia, VA, USA (Advisor: Dr. John Bushweller)

### ACADEMIC APPOINTMENTS

- 2006–2009** Assistant Professor of Research, Department of Molecular Physiology and Biological Physics, University of Virginia, VA, USA
- 08/2009–** now Assistant Professor, Department of Pathology, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA

### RESEARCH INTEREST

- Structure-function studies of proteins involved in development of acute leukemia.
- Developing small molecules targeting menin-MLL-LEDGF interaction in leukemia.
- Targeting protein-protein interactions using small molecules.

### HONORS AND AWARDS

- 1998 Award of the President of Wrocław University of Technology
- 1999 Award of the Polish Chemical Society for MSc thesis
- 2001 Parnas Prize of the Polish Biochemical Society for best experimental work published by researches in Poland
- 2002 Young Scholar Award from the Foundation for Polish Science
- 2003 Prize of the Polish Prime Minister for PhD thesis

### MEMBERSHIPS IN PROFESSIONAL SOCIETIES

- 2011– American Association for Cancer Research
- 2010– University of Michigan Comprehensive Cancer Center

### PEER-REVIEWED PUBLICATIONS

1. Ziora Z., Cierpicki T., Grembecka J. and Kafarski P. (1999), *Synthesis of Triethyl N-Formyl-N-phosphonomethylglycinate and Diethyl N-Formyl-N-phosphonomethylglycine and Studies of Their Rotational Conformers by Dynamic NMR*. J. Chem. Res. 68–69.



2. Różycka-Roszak B. and **Cierpicki T.** (1999), *<sup>1</sup>H NMR Studies of Aqueous Micellar Solutions of N-Dodecyl-N,N-dimethyl-N-benzylammonium Chloride*. J. Colloid. Interface Sci. 218, 529–534.
3. **Cierpicki T.**, Bania J. and Otlewski J. (2000), *NMR solution structure of Apis mellifera chymotrypsin/cathepsin G inhibitor-1 (AMCI-1): structural similarity with Ascaris protease inhibitors*. Protein. Sci. 9, 976–984.
4. Głowniak K., Mroczek T., Zabza A., **Cierpicki T.** (2000), *Isolation and structure determination of 5,7-disubstituted simple coumarins in the fruits of Heracleum mantegazzianum*, Pharmaceutical Biology, 38, 308–312.
5. **Cierpicki T.** and Otlewski J. (2000), *Determination of a high precision structure of a novel protein, Linum usitatissimum trypsin inhibitor (LUTI), using computer aided assignment of NOESY crosspeaks*. J. Mol. Biol. 302, 1179–1192.
6. Otlewski J., Jaskólski M., Buczek O., **Cierpicki T.**, Czapińska H., Krowarsch D., Smalas A.O., Stachowiak D., Szpineta A. and Dadlez M. (2001), *Structure-function relationship of serine protease-protein inhibitor interaction*. Acta Biochim. Polon. 48, 419–428.
7. **Cierpicki T.** and Otlewski J. (2001), *Amide proton temperature coefficients as hydrogen bond indicators in proteins*. J. Biomol. NMR. 21, 249–261.
8. Lipok J., **Cierpicki T.** and Kafarski P. (2002), *Degradation of amino-(3-methoxyphenyl) methanephosphonic acid by Alternaria sp.* Phosphorus, Sulfur and Silicon 117, 1657–1660.
9. Grembecka J., Mucha A., **Cierpicki T.** and Kafarski P. (2002), *Structure-based and synthesis of dipeptide analogues as new inhibitors of leucine aminopeptidase*. Phosphorus, Sulfur and Silicon 117, 1739–1743.
10. **Cierpicki T.** and Otlewski J. (2002), *NMR structures of two variants of bovine pancreatic trypsin inhibitor (BPTI) reveal unexpected influence of mutations on protein structure and stability*. J. Mol. Biol. 321, 647–658.
11. **Cierpicki T.**, Zhukov I., Byrd R.A. and Otlewski J. (2002), *Hydrogen bonds in human ubiquitin reflected in temperature coefficients of amide protons*, J. Magn. Reson. 157, 178–180.
12. **Cierpicki T.**, Kim M.H., Otlewski J., Derewenda Z.S. and Bushweller J.H. (2003), *Letter to the Editor: Assignment of <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C and <sup>15</sup>N resonances of the N-terminal microtubule-binding domain of human doublecortin*. J. Biomol. NMR 25, 81–82.
13. Kim M.H., **Cierpicki T.**, Derewenda U., Krowarsch D., Feng Y., Devedjiev Y., Dauter Z., Walsh C.A., Otlewski J., Bushweller J.H. and Derewenda Z.S. (2003), *The DCX-domain tandems of doublecortin and doublecortin-like kinase*. Nature Structural Biology 10, 324–333.
14. Koscielska-Kasprzak K., **Cierpicki T.** and Otlewski J. (2003), *Importance of  $\alpha$ -helix N-capping motif in stabilization of  $\beta\beta\alpha$  fold*, Protein. Science 12, 1283–1289.
15. Grembecka J., Mucha A., **Cierpicki T.** and Kafarski P. (2003), *The most potent organophosphorus inhibitors of leucine aminopeptidase. Structure – based design, chemistry and activity*, Journal of Medicinal Chemistry 46, 2641–2655.
16. Krowarsch D., **Cierpicki T.**, Jelen F. and Otlewski J. (2003), *Canonical Protein Inhibitors of Serine Proteases*. Cellular and Molecular Life Sciences 60, 2427–2444.
17. Ruchala P., Picur B., Lisowski M., **Cierpicki T.**, Wiczorek Z. and Siemion I.Z. (2003), *Synthesis, Conformation, and Immunosuppressive Activity of CLX and Its Analogues*, Biopolymers. 70, 497–511.
18. Mucha A., Grembecka J., **Cierpicki T.** and Kafarski P. (2003), *Hydrolysis of the Phosphoramidate Bond in Phosphono Dipeptide Analogues – the Influence of the Nature of the N-Terminal Functional Group*. European Journal of Organic Chemistry 24, 4797–4803.

19. **Cierpicki T.** and Bushweller J.H. (2004), *Charged gels as orienting media for measurement of residual dipolar couplings in soluble and integral membrane proteins*. Accepted for publication in *J. Am. Chem. Soc.* 126, 16259–66.
20. **Cierpicki T.**, Bushweller J.H. and Derewenda Z.S. (2005), *Probing the supramodular architecture of a multidomain protein: the structure of syntenin in solution*. *Structure (Camb)* 13, 319–27.
21. Kozyra M., Glowniak K., Zabza A., Zgorka G., Mroczek T., **Cierpicki T.**, Kulesza J. and Mudlo I.L. (2005), *Column chromatography and preparative TLC for isolation and purification of coumarins from *Peucedanum verticillare* L. Koch ex DC*. *Jpc-journal of planar chromatography-modern TLC*, 18, 224–227.
22. Lukasik S.M., **Cierpicki T.**, Borloz M., Grembecka J., Everett A. and Bushweller J.H. (2006), *High Resolution Structure of the HDGF PWWP Domain: a Potential DNA Binding Protein*. *Protein Science*, 15, 314–23.
23. Mateja A., **Cierpicki T.**, Paduch M., Derewenda Z.S. and Otlewski J. (2006), *The Dimerization Mechanism of LIS1 and its Implication for Proteins Containing the LisH Motif*. *J. Mol. Biol.*, 357, 621–31.
24. Grembecka J., **Cierpicki T.**, Devedjiev Y., Derewenda U., Kang B.S., Bushweller J.H., and Derewenda Z.S. (2006), *The binding of the PDZ tandem of syntenin to target proteins*. *Biochemistry*, 45, 3674–83.
25. **Cierpicki T.**, Kim M.H., Cooper D.R., Derewenda U., Bushweller J.H. and Derewenda Z.S. (2006), *The DC-module of doublecortin: dynamics, domain boundaries and functional implications*. *Proteins*, 64, 874–882.
26. **Cierpicki T.**, Liang B., Tamm L.K. and Bushweller J.H. (2006), *Increasing the accuracy of solution NMR structures of membrane proteins by application of residual dipolar couplings – high resolution structure of outer membrane protein A*. *J. Am. Chem. Soc.* 128, 6947–51.
27. Liu Y., Chen W., Gaudet J., Cheney M.D., Roudaia L., **Cierpicki T.**, Klet R.C., Hartman K., Laue T.M., Speck N.A., Bushweller J.H. (2007), *Structural Basis for Recognition of SMRT/N-CoR by the MYND Domain and Its Contribution to AML1/ETO's Activity*. *Cancer Cell*. 11, 483–497 PMID: PMC1978186.
28. Erfurth F.E., Popovic R., Grembecka J., **Cierpicki T.**, Theisler C., Xia Z.B., Stuart T., Diaz M.O., Bushweller J.H., and Zeleznik-Le N.J. (2008), *MLL Protects CpG Clusters from Methylation within the Hoxa9 Gene, Maintaining Transcript Expression*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 105, 7517–7522 PMID: PMC2396713.
29. Zhou Y., **Cierpicki T.**, Flores Jimenez R.H., Lukasik S.M., Ellena J.F., Cafiso D.S., Kadokura H., Beckwith J. and Bushweller J.H. (2008), *NMR Solution Structure of the Integral Membrane Enzyme DsbB: Functional Insights into DsbB-Catalyzed Disulfide Bond Formation*. *Molecular Cell*, 31, 896 PMID: PMC2622435.
30. Park S., Chen W., **Cierpicki T.**, Tonelli M., Speck N.A., and Bushweller J.H. (2009), *Structure of the AML1-ETO eTAFH domain – HEB peptide complex and its contribution to AML1-ETO activity*. *Blood*, 113, 3558 PMID: PMC2668852.
31. Zheng M., **Cierpicki T.**, Momotani K., Artamonov M.V., Derewenda U., Bushweller J.H., Somlyo A.V., Derewenda Z.S. (2009), *On the mechanism of autoinhibition of the RhoA-specific nucleotide exchange factor PDZRhoGEF*. *BMC Struct Biol.* 9, 36 PMID: PMC2695464.
32. **Cierpicki T.**, Bielnicki J., Zheng M., Gruszczyk J., Kasterka M., Petoukhov M., Zhang A., Fernandez E.J., Svergun D.I., Derewenda U., Bushweller J.H., Derewenda Z.S. (2009), *The solution structure and dynamics of the DH-PH module of PDZRhoGEF in isolation and in complex with nucleotide-free RhoA*. *Protein Science* PMID: PMC2786971.

33. **Cierpicki T.**, Riesbeck L.E., Grembecka J., Lukasik S.M., Popovic R., Omonkowska M., Shultis D.S., Zeleznik-Le N.J. and Bushweller J.H. (2010), *Structural basis for MLL CXXC domain protection against CpG DNA methylation and the essential role of this function in MLL-AF9 leukemia*. Nature Struct. Mol. Biol. 17, 62. PMID: PMC2908503.
34. Corpora T., Roudaia L., Oo Z.M., Chen W., Manuylova E., Cai X., Chen M.J., **Cierpicki T.**, Speck N.A., Bushweller J.H. (2010), *Structure of the AML1-ETO NHR3-PKA(RII $\alpha$ ) Complex and Its Contribution to AML1-ETO Activity*. J. Mol. Biol. 402, 560. PMID: PMC2945414.

### Publications since joining the University of Michigan

35. Grembecka J., Belcher A.M., Hartley T., **Cierpicki T.** (2010), *Molecular basis of the Mixed Lineage Leukemia (MLL) – menin interaction: implications for targeting MLL leukemias*. J. Biol. Chem. 285:40690. PMID: PMC3003368 (**corresponding author**).
36. Cao F., Chen Y., **Cierpicki T.**, Liu Y., Basrur V., Lei M., Dou Y. (2010), *An Ash2L/RbBP5 heterodimer stimulates the MLL1 methyltransferase activity through coordinated substrate interactions with the MLL1 SET domain*. PLoS One 5:14102. PMID: PMC2990719.
37. Zheng M., **Cierpicki T.**, Burdette A.J., Utepbergenov D., Janczyk P.Ł., Derewenda U., Stukenberg P.T., Caldwell K.A., Derewenda Z.S. (2011), *Structural features and chaperone activity of the NudC protein family*. J. Mol. Biol. 409, 722.
38. Murai M.J., Chruszcz M., Reddy G., Grembecka J., **Cierpicki T.** (2011), *Crystal structure of Menin reveals the binding site for mixed lineage Leukemia (MLL) protein*. J. Biol. Chem. 286, 31742–8 (**Corresponding author**).
39. Grembecka J., He S., Shi A., Purohit T., Muntean A.G., Sorenson R.J., Showalter H.D., Murai M., Belcher A., Hartley T., Hess J.L., **Cierpicki T.** (2012), *Menin-MLL Inhibitors Reverse Oncogenic Activity of MLL Fusion Proteins in Leukemia*. Nature Chem. Biol., 8, 277–284 (**Corresponding author**).
40. This publication was highlighted in Nat Rev Cancer. 2012, 12 (3):154 and Nat. Rev. Drug. Discov. 2012, 11(3):190.
41. Gill S.K., Xu H., Kirchhoff P.D., **Cierpicki T.**, Turbiak A.J., Wan B., Zhang N., Peng K.W., Franzblau S.G., Garcia G.A., Showalter H.D. (2012), *Structure-based design of novel benzoxazinorifamycins with potent binding affinity to wild-type and rifampin-resistant mutant Mycobacterium tuberculosis RNA polymerases*. J. Med. Chem. Apr 26;55(8):3814–26.
42. Pomerantz W.C., Wang N., Lipinski A.K., Wang R., **Cierpicki T.**, Mapp A.K. (2012), *Profiling the Dynamic Interfaces of Fluorinated Transcription Complexes for Ligand Discovery and Characterization*. ACS Chem. Biol. 2012 Jul 2.
43. Shi A., Murai M.J., He S., Lund G., Hartley T., Purohit T., Reddy G., Chruszcz M., Grembecka M. and **Cierpicki T.\*** (2012), *Structural insights into inhibition of the bivalent menin-MLL interaction by small molecules in leukemia*. Blood.120, 4461.  
This article has been selected as **plenary paper** and featured on the cover of Blood.
44. Gray F.L., Murai M.J., Grembecka J., **Cierpicki T.\***(2012), *Detection of disordered regions in globular proteins using (13) C-detected NMR*. Protein Science. 21, 195.4.
45. Majmudar C.Y., Højfeldt J.W., Arevang C.J., Pomerantz W.C., Gagnon J.K., Schultz P.J., Cesa L.C., Doss C.H., Rowe S.P., Vásquez V., Tamayo-Castillo G., **Cierpicki T.**, Brooks C.L. 3rd, Sherman D.H., Mapp A.K. (2012), *Sekikaic Acid and Lobaric Acid Target a Dynamic Interface of the Coactivator CBP/p300*. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 51, 11258.

46. Leach B.I., Kuntimaddi A., Schmidt C.R., **Cierpicki T.**, Johnson S.A., Bushweller J.H. (2013), *Leukemia Fusion Target AF9 Is an Intrinsically Disordered Transcriptional Regulator that Recruits Multiple Partners via Coupled Folding and Binding*. *Structure*. 21, 176–83.
47. Rakowski L.A., Garagiola D.D., Li C.M., Decker M., Caruso S., Jones M., Kuick R, **Cierpicki T.**, Maillard I., Chiang M.Y. (2013), *Convergence of the ZMIZ1 and NOTCH1 pathways at C-MYC in acute T lymphoblastic leukemias*. *Cancer Res.* 73(2):930–41.
48. Manka J., Daniels R.N., Dawson E., Daniels J.S., Southall N., Jadhav A., Zheng W., Austin C., Grembecka J., **Cierpicki T.**, Lindsley C.W., Stauffer S.R. (2013), *Inhibitors of the Menin-Mixed Lineage Leukemia (MLL) Interaction*. *Probe Reports from the NIH Molecular Libraries Program*. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2010–2011.
49. Abulwerdi F., Liao C., Liu M., Azmi A.S., Aboukameel A., Mady A.S., Gulappa T., **Cierpicki T.**, Owens S., Zhang T., Sun D., Stuckey J.A., Mohammad R.M., Nikolovska-Coleska Z. (2013), *A Novel Small-Molecule Inhibitor of Mcl-1 Blocks Pancreatic Cancer Growth In vitro and In vivo*. *Mol. Cancer Ther.*
50. Sio A., Chehal M.K., Tsai K., Fan X., Roberts M.E., Nelson B.H., Grembecka J., **Cierpicki T.**, Krebs D.L., Harder K.W., *Dysregulated Hematopoiesis Caused by Mammary Cancer Is Associated with Epigenetic Changes and Hox Gene Expression in Hematopoietic Cells*. *Cancer Res.* in press

## BOOK CHAPTERS

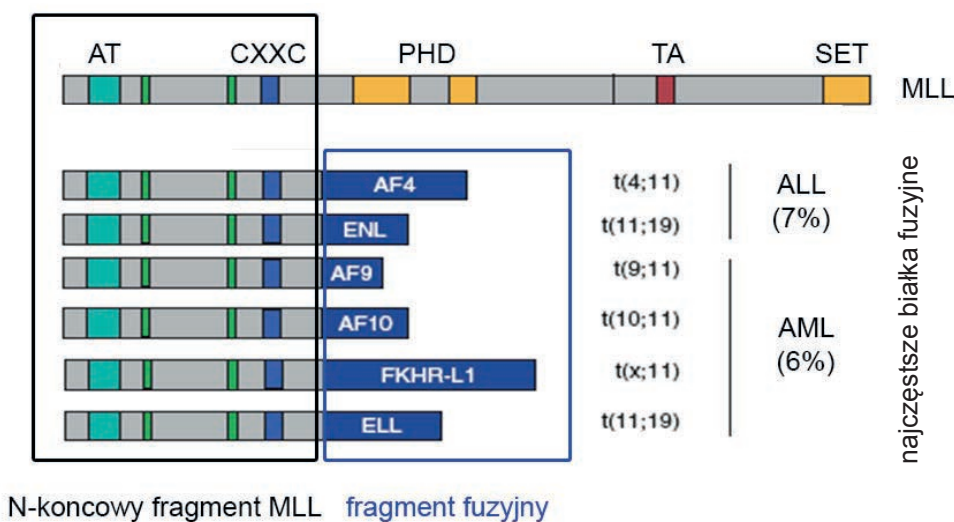
1. Bushweller J.H., **Cierpicki T.** and Zhou Y., *Solution NMR Approaches to the Structure and Dynamics of Integral Membrane Proteins in Structural Biology of Membrane Proteins*, Royal Society of Chemistry Book, 2006.



**Streszczenie wykładu: STRUKTURA I FUNKCJA BIAŁEK UCZESTNICZĄCYCH W PATOGENEZIE BIAŁACZEK**

Ostra białaczka szpikowa jest chorobą nowotworową układu krwiotwórczego. Rozwój białaczki następuje w wyniku mutacji genowych, wśród których najczęściej spotykane są translokacje, inwersje i duplikacje chromosomowe w komórkach krwi i szpiku kostnego. W wyniku takich mutacji następuje zaburzenie w dojrzewaniu leukocytów (białych krwinek) i gromadzenie się niedojrzałych morfologicznie komórek blastycznych we krwi, szpiku kostnym i narządach wewnętrznych (np. w śledzionie, węzłach chłonnych). W leczeniu ostrych białaczek najczęściej wykorzystuje się chemoterapię połączoną z przeszczepieniem szpiku kostnego. Pomimo częściowych sukcesów w leczeniu białaczek, u wielu chorych leczenie nie jest skuteczne. Przykładem są białaczki wywoływane translokacjami genu *MLL* (*Mixed Lineage Leukemia*), które stanowią około 10% wszystkich ostrych białaczek szpikowych. Obecność translokacji *MLL* powoduje, że rokowania są złe i jedynie 35% pacjentów przeżywa dłużej niż 5 lat od zdiagnozowania choroby. W przypadku białaczek *MLL* konwencjonalne metody leczenia wykorzystujące chemoterapię nie są skuteczne i duże nadzieje wiąże się z opracowaniem nowych leków do tzw. terapii celowanej.

Molekularnym podłożem białaczek *MLL* jest translokacja w obrębie genu *MLL* zlokalizowanego na chromosomie 11q23 z różnymi partnerami genowymi. Translokacje te prowadzą do ekspresji tzw. białek fuzyjnych, które zaburzają ekspresję genów *Hox* kluczowych dla prawidłowego rozwoju komórek krwi. Dotychczas zidentyfikowano ponad 50 białek fuzyjnych *MLL*, w których N-końcowy fragment białka pochodzi od genu *MLL* i jest połączony z fragmentem fuzyjnym (ryc. 1). Do najczęściej występujących białek fuzyjnych *MLL* należą *MLL-AF9*, *MLL-ENL* i *MLL-ELL*. Wiele prac naukowych wykazuje, że N-końcowy fragment *MLL* w białkach fuzyjnych jest kluczowy dla ich onkogennej aktywności w białaczce. N-końiec *MLL* oddziałuje z DNA oraz innymi białkami i ekspresja zmodyfikowanych wariantów *MLL* z usuniętymi fragmentami na N-końcu powoduje utratę właściwości onkogennej. Wyniki te sugerują, że N-końcowy fragment *MLL* pełni bardzo ważną rolę w rozwoju białaczki.

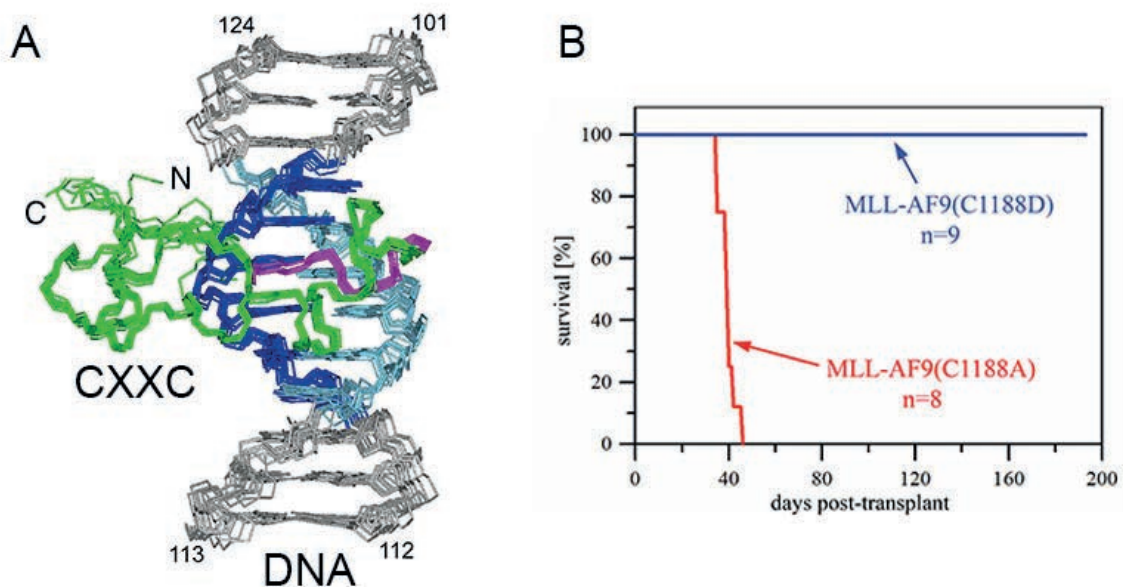


Rysunek 1. Schemat pokazujący białko *MLL* i najczęściej występujące białka fuzyjne w białaczkach z translokacjami *MLL*

Dlatego też zablokowanie oddziaływań MLL z innymi białkami przy zastosowaniu niskocząsteczkowych związków chemicznych może stanowić skuteczny sposób na programowanie i otrzymanie nowych leków do terapii celowanej.

Prace w moim laboratorium na Uniwersytecie Michigan skoncentrowane są na badaniu struktury i oddziaływań białka MLL z wybranymi partnerami białkowymi. Celem tych badań jest znalezienie „pięty Achilleśa” białek fuzyjnych MLL i opracowanie nowych małych cząsteczkowych inhibitorów blokujących ich aktywność poprzez zahamowanie oddziaływań MLL. W tym celu prace w moim laboratorium koncentrują się na badaniach strukturalnych różnych fragmentów białka MLL, jak również oddziaływań MLL z innymi białkami oraz kwasami nukleinowymi.

Badania czynnościowe wykazały, że tzw. domena CXXC w białku MLL jest niezbędna do onkogennej aktywności białek fuzyjnych MLL w białaczce. Domena CXXC oddziałuje z kwasami nukleinowymi i specyficznie rozpoznaje DNA bogate w nie-metylowane fragmenty CpG. Usunięcie domeny CXXC z białek fuzyjnych MLL przy użyciu metod genetycznych powoduje, że białko takie traci właściwości onkogenne. Z tego powodu poznanie jak domena CXXC rozpoznaje DNA ma duże znaczenie dla zrozumienia funkcji tej domeny w aktywności białek fuzyjnych MLL oraz dla zaprojektowania nowych leków, które mogą hamować aktywność domeny CXXC. W celu rozwiązania struktury białka CXXC zastosowaliśmy metodę magnetycznego rezonansu jądrowego (NMR). Zaletą metody NMR jest możliwość badania struktury białek w roztworze wodnym. Rozwiązaliśmy strukturę domeny CXXC oraz kompleksu tej domeny z krótkim fragmentem DNA (ryc. 2A). Struktura ta dokładnie obrazuje sposób wiązania domeny CXXC do DNA oraz mechanizm rozpoznawania nie-metylowanego DNA. W oparciu o badania strukturalne zaprojektowaliśmy punktową mutację cysteiny 1188 do alaniny (C1188A), która uniemożliwia wiązanie CXXC do DNA. Wprowadzenie pojedynczej mutacji C1188A do MLL-AF9 powoduje utratę właściwości onkogennych w eksperymentach *in vivo* (ryc. 2B).

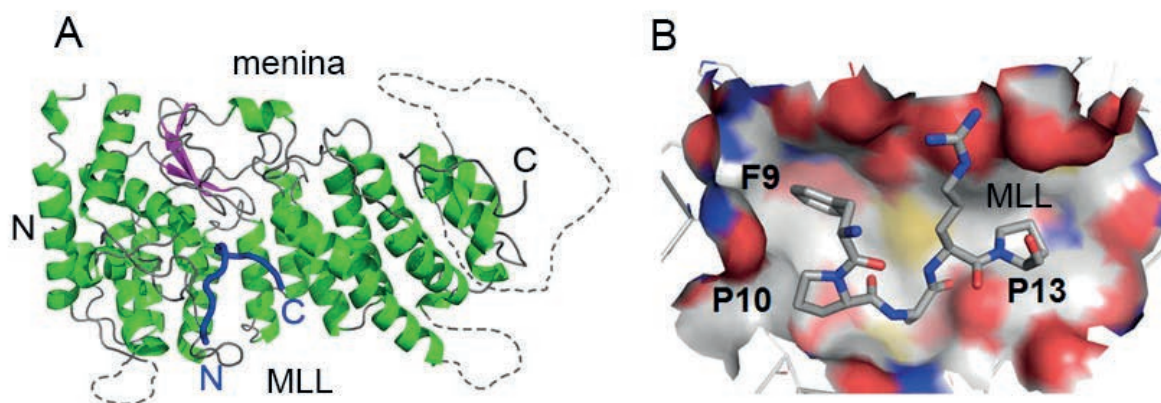


Rysunek 2. A. Struktura domeny CXXC w kompleksie z fragmentem DNA. B. Eksperyment demonstrujący, że oddziaływanie CXXC-DNA jest niezbędne do wywołania białaczki. W wyniku wprowadzenia mutacji C1188A do genu kodującego MLL-AF9, białaczka u myszy nie rozwija się



Badania te zostały opublikowane w renomowanym czasopiśmie *Nature Structural and Molecular Biology* (Cierpicki et al, NSMB 2010). Kolejnym etapem tych badań jest zidentyfikowanie związków chemicznych, które wiążą się do domeny CXXC i hamują oddziaływanie z DNA jako nowych potencjalnych leków przeciwbiałaczkowych.

Do aktywności onkogennej białek fuzyjnych MLL niezbędne jest ich oddziaływanie z innymi białkami: meniną i LEDGF. Prace prowadzone w kilku niezależnych zespołach naukowych pokazały, że oddziaływania te są kluczowe dla rozwoju białaczki MLL u myszy. Ponadto badania te wykazały, że wyeliminowanie oddziaływania MLL-AF9 z meniną i LEDGF przy użyciu metod inżynierii genetycznej blokuje rozwój ostrej białaczki *in vivo*. W celu zrozumienia jak białko MLL oddziałuje z meniną i białkiem LEDGF przeprowadziliśmy szereg badań strukturalnych przy użyciu metod krystalograficznych, jak i spektroskopii NMR. Po wielu próbach uzyskaliśmy kryształy meniny i kompleksu meniny z fragmentem MLL i poznaliśmy wysokorozdzielcze struktury używając metody rentgenografii strukturalnej. Menina jest białkiem o złożonej alfa-helikalnej strukturze, w którym w centralnym miejscu znajduje się miejsce wiążące dla MLL (ryc. 3).



Rysunek 3. A. Struktura krystaliczna kompleksu meniny z MLL (kolor niebieski). B. Szczegółowy obraz pokazujący sposób wiązania MLL do meniny

Nasze dalsze badania pozwoliły również scharakteryzować oddziaływanie fragmentu MLL z domeną białka LEDGF. Te badania strukturalne posłużyły do zaprojektowania i otrzymania bardzo silnie działających, małowzrostekowych inhibitorów, które wiążą się do meniny i blokują oddziaływanie z białkami fuzyjnymi MLL (wyniki opublikowane w pracach: Grembecka et al. *Nature Chemical Biology* 2012 oraz Shi et al, *Blood* 2012). W układach modelowych *in vitro* oraz w modelach mysich białaczek, inhibitory te wykazują bardzo silne działanie – selektywnie zabijają komórki białaczkowe z translokacjami MLL. Celem naszych dalszych badań jest optymalizacja właściwości tych inhibitorów jako nowych, potencjalnych leków do badań klinicznych.

## **Międzywydziałowa Komisja Przyrodniczo-Medyczna PAU we Wrocławiu**

### **Sprawozdanie z XIX Spotkania naukowo-dydaktycznego**

W dniu 18 grudnia 2013 roku odbyło się w Instytucie Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN im. Ludwika Hirszfelda kolejne, XIX Spotkanie dydaktyczno-naukowe zorganizowane przez Międzywydziałową Komisję Przyrodniczo-Medyczną PAU we Wrocławiu. Przed spotkaniem, do sali konferencyjnej przybyli członkowie Komisji oraz zaproszony wykładowca, dr Tomasz Cierpicki, który przyjechał do Wrocławia razem z prof. Grembecką, współpracującą z nim w USA na University of Michigan. Dr Cierpicki po ukończeniu studiów na Wydziale Chemicznym Politechniki Wrocławskiej i obronie rozprawy doktorskiej w 2002 rozpoczął staż w USA, najpierw w zespole Prof. Derewendy i Prof. Bushweller na University of Virginia, a od roku 2009 pracuje w Department of Pathology na stanowisku Assistant Professor.

Punktualnie o godzinie 13:00 w Auli im. Stefana Śłopka rozpoczęło się spotkanie dydaktyczno-naukowe, które otworzył prof. Czesław Radzikowski, przewodniczący Komisji. Uroczyście powitał zebranych słuchaczy, wśród których przeważali uczniowie Liceum Ogólnokształcącego nr VII i XV z nauczycielami przedmiotów przyrodniczych (65 osób), ponadto byli obecni studenci reprezentujący koła naukowe, doktoranci, pracownicy naukowci Instytutu oraz goście spoza Instytutu. Prof. Radzikowski zaprosił zebranych do zadawania pytań, a także na nieformalne „spotkanie po spotkaniu” przy kawie w Sali Konferencyjnej Instytutu.

Prof. Czesław Radzikowski po krótkim wstępie poprosił **prof. Andrzej Sokalskiego (Uniwersytet Wrocławski)** o przedstawienie życiorysu naukowego wykładowcy. Dr Tomasz Cierpicki studiował na Wydziale Chemicznym Politechniki Wrocławskiej, gdzie w roku 1998 obronił pracę magisterską przy współpracy z prof. Jackiem Otlewskim z Uniwersytetu Wrocławskiego, następnie kontynuował studia doktoranckie w Instytucie Biochemii. Prowadził badania mające na celu zastosowanie automatycznych metod do rozwiązywania struktur białek metodą NMR, które zostały zakończone rozprawą doktorską w 2002 roku. W 2002 roku dr Cierpicki rozpoczął staż podoktorski, pracując w zespole Prof. Derewendy i Prof. Bushweller na University of Virginia, Department of Molecular Physiology and Biological Physics. Równocześnie w zespole Prof. Bushweller prowadził badania nad poznaniem i identyfikowaniem małych cząsteczkowych inhibitorów oddziaływań białek uczestniczących w patogenezie białaczek. W roku 2006 dr Cierpicki został zatrudniony na stanowisku Research Assistant Professor na University of Virginia. W roku 2009 dr Cierpicki rozpoczął pracę na University of Michigan, Department of Pathology, na stanowisku Assistant Professor, gdzie kieruje laboratorium badawczym zajmującym się badaniami białek uczestniczących w wywoływaniu transformacji nowotworowej.

Dr Cierpicki jest autorem ponad 50. publikacji w renomowanych czasopiśmie naukowych oraz trzech patentów. Jest członkiem organizacji American Association for Cancer Research oraz University of Michigan Cancer Center.

O godzinie 13:10 dr Cierpicki rozpoczął swój wykład pt. ***Struktura i funkcja białek uczestniczących w patogenezie białaczek.***

Pomimo częściowych sukcesów w leczeniu białaczek (zwłaszcza MLL) konwencjonalne metody leczenia wykorzystujące chemoterapię nie są skuteczne i duże nadzieje wiąże się z opracowaniem nowych leków do tzw. terapii celowanej.

Prace w laboratorium na Uniwersytecie Michigan skoncentrowane są na badaniu struktury i oddziaływań białka MLL z wybranymi partnerami białkowymi. Celem tych badań jest znalezienie „pięty Achillea” białek fuzyjnych MLL i opracowanie nowych małych cząsteczkowych inhibitorów blokujących ich aktywność poprzez zahamowanie oddziaływań MLL. W tym celu

prace koncentrują się na badaniach strukturalnych różnych fragmentów białka MLL, jak również oddziaływań MLL z innymi białkami oraz kwasami nukleinowymi. W celu rozwiązania struktury białka CXXC zastosowano metodę magnetycznego rezonansu jądrowego (NMR), której zaletą jest możliwość badania struktury białek w roztworze wodnym. Zespół dra Cierpickiego rozwiązał strukturę domeny CXXC oraz kompleksu tej domeny z krótkim fragmentem DNA. Badania te zostały opublikowane w renomowanym czasopiśmie *Nature Structural and Molecular Biology* (Cierpicki et al, 2010). Kolejnym etapem tych badań jest zidentyfikowanie związków chemicznych, które wiążą się do domeny CXXC i hamują oddziaływanie z DNA jako nowych potencjalnych leków przeciwbiałaczkowych. W celu zrozumienia jak białko MLL oddziałuje z meniną i białkiem LEDGF przeprowadzono szereg badań strukturalnych przy użyciu metod krystalograficznych, jak i spektroskopii NMR. Po wielu próbach uzyskano kryształy meniny i kompleksu meniny z fragmentem MLL i poznano wysokorozdzielcze struktury używając metody rentgenografii strukturalnej. Te badania strukturalne posłużyły do zaprojektowania i otrzymania bardzo silnie działających, małowcząsteczkowych inhibitorów, które wiążą się do meniny i blokują oddziaływanie z białkami fuzyjnymi MLL. Celem dalszych badań jest optymalizacja właściwości tych inhibitorów jako nowych, potencjalnych leków do badań klinicznych.

Wykład, który trwał do godziny 14:10 został przyjęty z zainteresowaniem i uznaniem za przejrzysty i jasny sposób prezentacji. Z sali padło kilka ciekawych pytań, na które wykładowca odpowiedział wyczerpująco. Oklaski na zakończenie świadczyły wyraźnie, że dr Cierpicki przedstawił temat w sposób przystępny dla młodego odbiorcy. Rozmowy w sali konferencyjnej po wykładzie, w których uczestniczyli obecni członkowie Komisji oraz zainteresowani tematem goście z Uniwersytetu Wrocławskiego oraz koledzy i koleżanki z Instytutu, trwały do godz. 15.

W XIX spotkaniu uczestniczyli członkowie MKPM PAU: J. Boratyński, E. Piasecki, A. Sokalski, Cz. Radzikowski; niemożność uczestniczenia zgłosili: profesorowie. J. Otlewski, i A. Jezierski.

Sprawozdanie przygotowała:  
Katarzyna Prosek

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

## **CZĘŚĆ III**

### **SPRAWY ORGANIZACYJNE**

1. Uroczystość wręczenia dyplomu Członka Zagranicznego PAU prof. dr hab. n. med. Marii SIEMIONOW.
2. Korespondencja dot. uzgodnienia lokalizacji siedziby MKPM PAU w Instytucie Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN we Wrocławiu.
3. Pismo Departamentu Spraw Społecznych Urzędu Miejskiego Wrocławia ws. wspierania organizacji spotkań naukowo-dydaktycznych MKPM PAU z dnia 07.10.2013.
4. Sprawozdanie ze spotkania MKPM PAU i Dyrekcji IITD PAN z przedstawicielami Urzędu Miasta w dniu 30.10.2013.
5. Wykaz liceów przyrodniczych, których uczniowie uczestniczą w spotkaniach naukowo-dydaktycznych.

**POLSKA AKADEMIA UMIEJĘTNOŚCI  
MIĘDZYWYDZIAŁOWA KOMISJA PRZYRODNICZO-MEDYCZNA  
(MKPM, PAU we WROCŁAWIU)**

W imieniu Władz PAU i członków Komisji MKPM PAU we Wrocławiu uprzejmie zapraszam na uroczyste wręczenie dyplomu powołania na Członka Zagranicznego PAU Pani prof. dr hab. med. Marii Siemionow (Department of Plastic Surgery, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, USA).

Uroczystość odbędzie się 19 grudnia 2012 roku o godz. 11.00 w Sali Rady Naukowej (nr 138) Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej im L. Hirszfelda PAN we Wrocławiu, przed wykładem Pani Profesor, który zostanie wygłoszony o godz. 13.00 w Auli Instytutu, w ramach XV spotkania MKPM PAU, na które serdecznie zapraszam.

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

**Uroczystość wręczenia dyplomu powołania na Członka Zagranicznego PAU  
Pani Profesor Marii Siemionow**

Zaproszeni goście:

Prof. dr hab. med. Maria Siemionow  
Dr med. Włodzimierz Siemionow

Rafał Dutkiewicz – Prezydent Wrocławia  
Prof. dr Andrzej Białas – Prezes PAU  
Prof. dr Jerzy Wyrozumski – Sekretarz PAU  
Prof. dr Wiesław Pawlik – Dyrektor Wydziału Lekarskiego PAU

Członkowie PAU z Wrocławia:

Prof. dr Paweł Kisielow  
Prof. dr Andrzej Górski  
Prof. dr Andrzej Wiktor

Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN:

Prof. dr Danuta Duś – Dyrektor Instytutu  
Dr Jacek Rybka – z-ca Dyrektora ds. Naukowych  
Dariusz Wójcik – z-ca Dyrektora ds. Ogólnych  
Prof. dr Aleksandra Klimczak (w latach 2003–2009 współpracowniczka prof. M. Siemionow)

**Międzywydziałowa Komisja Przyrodniczo-Medyczna PAU we Wrocławiu:**

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

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



## **Przewidywany program „Uroczystego wręczenia Dyplomu Członka Zagranicznego PAU Pani prof. Marii Siemionow” w dniu 19 grudnia**

**Godz. 10.45–11.00** pokój 141 I piętro sekretariat Dyrektora Instytutu  
Spotkanie z Panią Dyrektorem – prof. Danutą Duś i członkami Dyrekcji w obecności prof. Czesława Radzikowskiego z zaproszonymi gośćmi  
(Szatnia w pokoju naprzeciw sekretariatu – pokój 125).

### **Godzina 11.00**

Przejdźcie do Sali Rady Naukowej – sala 138 na tym samym piętrze.

### **11.05–11.15**

prof. Czesław Radzikowski:

powitanie gości, wzajemna prezentacja przedstawicieli Władz PAU, Urzędu Prezydenta Miasta Pani prof. Marii Siemionow, która przybyła wraz z małżonkiem, i prezentacja osobista Członków Komisji MKPM PAU i pozostałych gości.

**11.20–11.30** wręczenie dyplomu Pani prof. Marii Siemionow przez prof. Wiesława Pawlika, Dyrektora Wydziału Lekarskiego PAU w obecności Prezesa PAU i Prezydenta Wrocławia i Pani Dyrektora Instytutu.

Przekazanie gratulacji prof. Marii Siemionow.

**W tej części spotkania uczestniczą osoby dokumentujące Spotkanie.**

**12.00–12.45** lunch w Sali Rady Naukowej (nr 138).

PRZERWA DO GODZ. 12.55.

**Godz. 13.00–14.15** Wykład poprzedzony przedstawieniem Wykładowcy przez Przewodniczącą Komisji MKPM PAU. Po wykładzie pytania i komentarze.

**14.30–15.00** Spotkanie z dziennikarzami w sali 138

Przewodniczący Komisji MKPM PAU przedstawi Panią prof. Siemionow oraz omówi program działania Komisji MKPM PAU.

Pozostały czas do dyspozycji i cierpliwości pani profesor Marii Siemionow i zebranych przedstawicieli mediów.

## **Sprawozdanie z uroczystości wręczenia Dyplomu Członka Zagranicznego PAU Pani profesor Marii Siemionow w Instytucie Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN we Wrocławiu**

Uroczystość wręczenia dyplomu Członka Zagranicznego PAU prof. dr hab. n. med. Marii Siemionow odbyła się w dniu 19 grudnia 2012 roku w Instytucie Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN im. Ludwika Hirszfelda o godzinie 11.00 w Sali Rady Naukowej Instytutu. Pani profesor Maria Siemionow wyraziła zgodę i życzenie, by uroczystość ta miała miejsce w dniu jej wykładu pt. „Terapie komórkowe w transplantologii”, który przygotowała na zaproszenie Międzywydziałowej Komisji Przyrodniczo-Medycznej PAU we Wrocławiu.

O godzinie 11.00 w sali Rady Naukowej Instytutu zebrani członkowie Komisji MKPM PAU oczekiwali na zaproszonych na tę czystość gości: panią profesor Marię Siemionow z mężem dr Włodzimierzem Siemionowem, przybyłych z Krakowa, prof. Andrzeja Białasa – Prezesa PAU oraz prof. Wiesława Pawlika – Dyrektora Wydziału lekarskiego PAU, przedstawiciele Dyrekcji Instytutu: profesor Danutę Duś, dr Jacka Rybkę i Dariusza Wójcika, a także przedstawiciele Urzędu Miasta Wrocławia, w imieniu prezydenta Wrocławia Rafała Dutkiewicza, panią Iwonę Bugajską – dyrektorkę Wydziału Edukacji oraz Barbarę Marusiak. Obecni byli także zaproszeni przedstawiciele Akademii Młodych Uczonych i Artystów we Wrocławiu: pani profesor PAN Małgorzata Ceburat oraz dr Krystyna Dąbrowska. Ponadto na uroczystość zaproszono panią profesor PAN Aleksandrę Klimczak, która w latach 2003–2009 pracowała w zespole prof. Marii Siemionow w Cleveland. Obecni byli także przedstawiciele prasowi UM i lokalnej telewizji, dokumentujący tę uroczystość.

Prof. Czesław Radzikowski w imieniu swoim i członków Komisji MKPM PAU we Wrocławiu, powitał serdecznie wszystkich zgromadzonych, a następnie przedstawił przyjęty program działania powołanej w 2009 roku Komisji MKPM PAU we Wrocławiu przez Władze Polskiej Akademii Umiejętności. Głównym celem działania Komisji jest zbliżanie wyników fascynującego postępu w badaniach przyrodniczych, zwłaszcza w biologii molekularnej i w genetyce, środowisku medycznemu, a także nauczycielom przedmiotów przyrodniczych, studentom oraz uczniom klas licealnych regionu dolnośląskiego. Prof. Czesław Radzikowski przypomniał, iż inicjatywa powstania Komisji MKPM PAU we Wrocławiu wyszła ze strony Prezydenta Miasta Wrocławia Rafała Dutkiewicza, profesor podkreślił wsparcie finansowe i organizacyjne Urzędu Miasta w przygotowaniu i przebiegu dotychczasowych XIV spotkań dydaktyczno-naukowych.

Uroczystego wręczenia dyplomu prof. Marii Siemionow Członka Zagranicznego PAU, dokonał Dyrektor Wydziału Lekarskiego – profesor Wiesław Pawlik w obecności prof. Andrzeja Białasa – Prezesa PAU, prof. Danuty Duś – Dyrektora Instytutu oraz pani Iwony Bugajskiej, Dyrektora Wydziału Edukacji Miasta Wrocławia. Prof. Wiesław Pawlik wręczając pani profesor Marii Siemionow Dyplom Korespondenta Zagranicznego PAU, odczytał jego treść – przyznany został za wybitne osiągnięcia naukowe oraz ogromny wkład w postęp medycyny zagranicznej i krajowej. Następnie gratulacje przekazał prof. Andrzej Białas, wręczając pani profesor Marii Siemionow Medal Chopina oraz zbiór wybranych wydawnictw PAU. W imieniu Prezydenta Miasta – Rafała Dutkiewicza, pani Iwona Bugajska odczytała gratulacje oraz wręczyła upominek i kwiaty od władz miasta. Gratulacje w imieniu Instytutu złożyła pani profesor Danuta Duś oraz profesor Czesław Radzikowski. Następnie życzenia złożyli pozostali goście.

Po zakończeniu uroczystości profesor Czesław Radzikowski przedstawił obecne przedstawicielki Akademii Młodych Uczonych i Artystów oraz prof. Aleksandrę Klimczak, która opowiedziała o swych badaniach doświadczalnych w czasie pobytu w Cleveland, przygotowujących do dokonania przeszczepu całej twarzy. Następnie pani profesor Maria Siemionow opowiedziała

o swojej pracy w Stanach Zjednoczonych oraz współpracy ze środowiskiem naukowym i lekarskim w Polsce, głównie z Uniwersytetem Medycznym w Poznaniu. Przedstawiła ciekawą propozycję możliwości praktyk dla młodych lekarzy oraz staże dla immunobiologów, które organizuje podczas wakacji w swojej klinice w Cleveland.

Uroczyste spotkanie zakończone zostało przyjęciem (lunch), po którym o godzinie 12.45 obecni na spotkaniu udali się na salę wykładową im. Stefana Ślopka, by uczestniczyć w XV Spotkaniu Komisji, na którym prof. Maria Siemionow przedstawiła wykład pt. „Terapie komórkowe w transplantologii”.

Wrocław, 20.12.2012

Sprawozdanie przygotowała:  
Dr Marta Sochocka  
Sekretarz MKPM PAU

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



Uroczystość wręczenia dyplomu Członka Zagranicznego PAU prof. dr hab. Marii SIEMIONOW. Obecni prof. dr hab. Andrzej Białas – Prezes PAU i prof. dr hab. Wiesław Pawlik – Dyrektor Wydziału Lekarskiego PAU



Wręczenie dyplomu – prof. Maria Siemionow i prof. Wiesław Pawlik



Gratulacje: Iwona Bugajska – Dyrektor Wydziału Edukacji UM odczytuje list gratulacyjny dr. Rafała Dutkiewicza – Prezydenta Miasta w obecności prof. dr hab. Andrzeja Białasa, prof. dr hab. Wiesława Pawlika oraz prof. Danuty Duś – dyrektor Instytutu IITD PAN



Fragment Sali Rady Naukowej Instytutu – obok prof. Marii Siemionow Jej małżonek dr med. Włodzimierz Siemionow, po drugiej stronie prof. Czesław Radzikowski





Prof. Maria Siemionow podczas swego wykładu



Ostatnie przeżycie – motto wykładu z książki autobiograficznej prof. Marii Siemionow: *Twarzą w twarz – moja droga do pierwszego pełnego przeszczepu twarzy*



Fragmety sali wykładowej – liczni słuchacze zainteresowani treścią wykładu

## **Informacja przed spotkaniem prof. Marii Siemionow z dziennikarzami po XV Spotkaniu MKPM PAU w dniu 19 grudnia 2012 roku podana przez prof. Czesława Radzikowskiego**

Prof. Maria Siemionow wspaniałą chirurg, utalentowany mikrochirurg od początku swej pracy jako lekarz, którego specjalność to łączenie drobnych naczyń krwionośnych i nerwów przywracających ich funkcję, a także immunobiolog, którego pasją jest poznawanie złożonych procesów związanych z transplantacją i utrzymywaniem złożonych przeszczepów tkankowych, czy narządowych.

Tę część wieloletnich badań przygotowawczych do przeszczepów złożonych (w tym dużego płata twarzy) – prowadzonych przez wiele lat głównie na modelu szczurzym, w którym uczestniczyła w latach 2003–2009 w ramach stażu naukowego dr Aleksandra Klimczak, obecnie, jak i przed tym stażem pracownik naukowy Zakładu Immunologii Klinicznej naszego Instytutu – miałem okazję poznać szczegółowo jako recenzent oceniający jej bogaty dorobek naukowy.

Na przeszczep twarzy prof. Maria Siemionow uzyskała zgodę w grudniu 2008 roku. W tym złożonym zabiegu przeszczepienia twarzy była dyrygentem-koordynatorem przeprowadzenia tego złożonego postępowania, odbywającego się na 2 salach operacyjnych, polegającego na odpowiednim przygotowaniu materiału do przeszczepu i przygotowaniu pacjentki do przeprowadzenia i przeprowadzenia zabiegu operacyjnego. 22 godziny trwała operacja, w której brało udział, poza panią profesor Marią Siemionow – 8 chirurgów, 4 anestezjologów, 22 pielęgniarki i grupa obsługi: asystenci, technicy.

Kilka dni później, jak podaje w swej książce *Twarzą w twarz*, w czasie wizyty pacjentka poprosiła o małe lusterko, ostrożnie, nawet niepewnie, uniosła je w kierunku swojej twarzy.

Po raz pierwszy zobaczyła swoją nową twarz i uśmiechnęła się, jej kąciki ust uniosły się – uśmiech wart był długich oczekiwań nie tylko pacjentki z nową twarzą, ale także usatysfakcjonowanej swym wspaniałym dziełem profesor, która w książce napisała: *musisz mieć twarz, aby spojrzeć na świat*.



## **Prof. Maria Siemionow we Wrocławiu**

**19 grudnia 2012 21:56 Nagrana informacja radiowo-telewizyjna**

Światowej sławy chirurg, specjalistka i pionierka transplantologii twarzy, prof. Maria Siemionow we Wrocławiu odebrała dyplom powołania na Członka Zagranicznego Polskiej Akademii Umiejętności (PAU) oraz wygłosiła wykład „Nowe terapie komórkowe w transplantologii”, który wysłuchało ponad 200 osób.

Prof. Maria Siemionow, przyjechała do Wrocławia na zaproszenie Urzędu Miejskiego Wrocławia oraz Komisji Medyczno-Przyrodniczej PAU. Przed czterema laty przeprowadziła pierwszy w Stanach Zjednoczonych przeszczep twarzy Connie Culp. Pacjentka została postrzelona przez swojego męża; przeszczep okazał się sukcesem. Prof. Siemionow po tej operacji stała się najbardziej znanym specjalistą transplantologii na świecie.

Podczas pobytu we Wrocławiu Maria Siemionow odebrała dyplom powołania na Członka Zagranicznego PAU. „Odbieram to jako wielkie wyróżnienie i zarazem zobowiązanie” – powiedziała na konferencji prasowej prof. Siemionow. „Jest już inicjatywa powstania filii PAU w Chicago, chcemy wokół tego pomysłu zgromadzić m.in. grupę Polaków pracujących za oceanem”.

Po południu wykład o nowych terapiach komórkowych w transplantologii wysłuchało ponad 200 młodych osób. „Zaskoczyło mnie, że na wykład przyszli głównie dwudziestokilkuletni – młodzi ludzie, podejrzewam, że wielu z nich niewiele rozumiało z tego, co mówię, ale mimo wszystko to zostanie w umysłach tych młodych i oby zostało jak najwięcej. Dolny Śląsk ma szansę zostać miejscem talentów, odkryć i burzy mózgów”.

Międzywydziałowa Komisja Przyrodniczo-Medyczna z siedzibą we Wrocławiu powołana została 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 najznamienitszych wrocławian – Tadeusza Różewicza”.

Organizację Międzywydziałowej Komisji powierzono prof. Czesławowi Radzikowskiemu, który po konsultacjach z zaproponowanymi członkami komisji w osobach profesorów: Stanisława Przystalskiego, Ireny Frydeckiej, Marii Witkowskiej, Małgorzaty Sasiadek, 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.



**INSTYTUT IMMUNOLOGII I TERAPII DOŚWIADCZALNEJ**  
**im. Ludwika Hirsfelda**  
Polska Akademia Nauk

**Centrum Doskonałości: IMMUNE**

ul. Rudolfa Weigla 12, 53-114 Wrocław  
tel. (4871) 3373492, (337 11 72, wewn. 163), fax: (4871) 337 13 82  
radzikow@iitd.pan.wroc.pl

Prof. dr hab. Jerzy Wyrozumski  
Sekretarz Generalny PAU  
Kraków

Wrocław, dnia 10.09.2013

Szanowny Panie Profesorze,

Uprzejmie proszę o zaakceptowanie lokalizacji i nizej podanego adresu prowadzonej przeze mnie Międzywydziałowej Komisji Przyrodniczo-Medycznej PAU we Wrocławiu w Instytucie Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN im. Ludwika Hirsfelda (ul. Rudolfa Weigla 12, 53-114 Wrocław).

Od czasu powołania MKPM PAU we Wrocławiu w maju 2009 roku moja działalność organizacyjna dot. wszystkich, dotąd odbytych 18 spotkań naukowo-dydaktycznych, zebrań członków Komisji, poprzedzających każde spotkanie, a także po każdym spotkaniu, jak również większość spotkań z przedstawicielami Wydziału Edukacji Urzędu Miasta Wrocławia odbywało się w Instytucie, w moim gabinecie (pokój 124) lub w Sali konferencyjnej (sala nr 127).. Także za zgodą Dyrekcji Instytutu wszystkie spotkania naukowo-dydaktyczne odbywały się w Sali wykładowej im. prof. Stefana Ślopka i w jego zapleczu, a sprawy organizacyjno-finansowe Urząd Miasta załatwiał w odpowiednimi działami Instytutu.

Uznanie jako siedziby Komisji MKPM PAU we Wrocławiu Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej oczekiwane jest przez Urząd Miasta Wrocławia, sponsorującego działalność Komisji, jak również przez zapraszanych wykładowców.

Przy tej okazji ponawiam swoją prośbę o upoważnienie mnie do korzystania na zaproszeniach wykładowców oraz w pismach Komisji z logo Komisji zawierające, podobnie jak zaproszenia na kolejne spotkania naukowo-dydaktyczne logo PAU, Miasta Wrocławia oraz Instytutu.

Do wiadomości:  
Dyrekcja IITD PAN Wrocław  
Prof. dr hab. Danuta Duś  
Wydział Edukacji UM Wrocław  
Pani Barbara Marusiak

Prof. zw. dr hab med. Czesław Radzikowski  
Przewodniczący MKPM PAU we Wrocławiu

# POLSKA AKADEMIA UMIEJĘTNOŚCI

31-016 Kraków, ul. Sławkowska 17, tel. (48) 12-424-02-00, fax (48) 12-422-54-22, e-mail office@pau.krakow.pl  
NIP 676-10-19-051, konto: Pekao SA O/Kraków, nr 02 1240 4722 1111 0000 4849 7314, SWIFT PKO PPL PW

Nr .....

Kraków, dnia .....15.10.2013

Wielce Szanowna Pani  
Prof. Dr hab. Danuta Duś  
Dyrektor Instytutu Immunologii  
i Terapii Doświadczalnej PAN we Wrocławiu


Wielce Szanowna Pani Dyrektor,

Zwracamy się do Pani z prośbą o usankcjonowanie stanu rzeczy, że nasz członek prof. Czesław Radzikowski używa adresu P.T. Instytutu i jego siedziby do celów kierowanej przez niego, a działającej we Wrocławiu, Międzywydziałowej Komisji Przyrodniczo-Medycznej PAU. Komisja odgrywa ważną rolę w upowszechnianiu wiedzy i inspirowaniu zainteresowań w jej obszarze tematycznym.

Będziemy wdzięczni Pani Dyrektor za przychyłość w tej sprawie.

Za Radę PAU

Sekretarz Generalny PAU



Prof. Jerzy Wyrozumski

Prezes PAU



Prof. Andrzej Białas





**INSTYTUT IMMUNOLOGII I TERAPII DOŚWIADCZALNEJ**  
**im. Ludwika Hirszfelda**  
Polska Akademia Nauk  
Centrum Doskonałości: IMMUNE

ul. Rudolfa Weigla 12, 53-114 Wrocław  
tel. (4871) 337 11 72, fax: (4871) 337 13 82  
<http://immuno.iitd.pan.wroc.pl>  
[secret@iitd.pan.wroc.pl](mailto:secret@iitd.pan.wroc.pl)

Wrocław 2013.10.25.

Prof. dr hab. Andrzej Białas  
Prezes PAU  
Ul. Sławkowska 17  
31-016 KRAKÓW

**Wielce Szanowny panie Prezesie,**

Bardzo dziękuję za pismo dotyczące usankcjonowania posadowienia w naszym Instytucie działania, powołanej w 2009 roku z inicjatywy Prezydenta Wrocławia i Prezesa PAU Międzywydziałowej Komisji Przyrodniczo-Medycznej PAU we Wrocławiu, której przewodniczenie powierzono profesorowi Czesławowi Radzikowskiemu.

Usytuowanie działalności MKPM PAU w naszym Instytucie, z jej interesującym programem działania, jest nie tylko wyróżnieniem, ale także jest zgodne z pozanaukową misją Instytutu upowszechniania fascynującego postępu wiedzy w zakresie ważnych dla medycyny nauk przyrodniczych - dla zainteresowanych mieszkańców Wrocławia i regionu Dolnośląskiego.

Łączę wyrazy należnego szacunku,

Prof. dr hab. Danuta Duś  
Dyrektor Instytutu



Polska Akademia Umiejętności

Prof. dr hab. Czesław Radzikowski

Przewodniczący Komisji Przyrodniczo-Medycznej PAU  
we Wrocławiu

Wrocław, 7 października 2013 r.

WED.DPE.I.15. 2013

**Dotyczy: Spotkań Międzywydziałowej Komisji Przyrodniczo-Medycznej  
Polskiej Akademii Umiejętności we Wrocławiu**

W nawiązaniu do wspólnych działań Miasta i Międzywydziałowej Komisji Przyrodniczo-Medycznej Polskiej Akademii Umiejętności we Wrocławiu, powołanej z inicjatywy Prezydenta Miasta, informuję, że edycją następnych spotkań zajmować się będzie Biuro Współpracy z Uczelniami Wyższymi. Wydział Edukacji w dalszym ciągu będzie wspierał organizację spotkań naukowo-dydaktycznych propagowaniem ich wśród uczniów wrocławskich szkół ponadgimnazjalnych.

Jednocześnie informuję, że realizacją w/w zadania w Wydziale Edukacji zajmować się będzie Pani Anna Kaniewska, mail:anna.kaniewska@um.wroc.pl, zaś w Biurze Współpracy z Uczelniami Wyższymi - Pani Wioletta Kołodziej tel. 71 798 13 16, mail wioletta.kolodziej@um.wroc.pl

Z poważaniem

  
ZASTĘPCA DYREKTORA  
WYDZIAŁU  
Ewa Przegoń

Do wiadomości:

Maciej Litwin – Dyrektor BWU

Sporządziła: Jolanta Bednarska , tel. 71 777 78 60, mail : jolanta.bednarska@um.wroc.pl

Wydział Edukacji  
Dział Projektów Edukacyjnych  
ul. Gabrieli Zapolskiej 4; 50-032 Wrocław  
tel. +48 717 77 77 06  
fax +48 717 77 77 12  
wed@um.wroc.pl  
www.wroclaw.pl

## **MIĘDZYWYDZIAŁOWA KOMISJA PRZYRODNICZO-MEDYCZNA PAU**

Sprawozdanie ze spotkania z dyrekcją Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej Polskiej Akademii Nauk oraz przedstawicielami Urzędu Miasta Wrocławia

1. Dnia 31 października 2012 roku, o godzinie 9.00, w sali konferencyjnej IITD PAN we Wrocławiu odbyło się spotkanie, w którym uczestniczyli:
  - przewodniczący MKPM PAU profesor Czesław Radzikowski
  - dyrekcja IITD PAN w osobach profesor Danuty Duś oraz Pana Dariusza Wójcika
  - przedstawicielka Urzędu Miasta Wrocławia Pani Barbara Marusiak
  - informatyk, administrator sieci internetowej IITD PAN Pan Marek Zięba.
2. Spotkanie poświęcone było omówieniu możliwości transmisji wykładów naukowo-dydaktycznych organizowanych przez MKPM PAU, drogą multimedialną, poprzez organizację telekonferencji pomiędzy IITD PAN oraz wrocławskimi szkołami średnimi.
3. Pan Marek Zięba zaprezentował możliwości techniczne wysłuchania wykładu przez nauczycieli i uczniów szkół średnich, którzy nie zawsze mogą uczestniczyć w prelekcjach na miejscu w instytucie. Każda szkoła zaopatrzona w sprzęt komputerowy oraz łącze internetowe mogłaby organizować taką telekonferencję, a odbiór odbywałby się poprzez udostępniony link internetowy, bez potrzeby instalacji dodatkowego oprogramowania.
4. Możliwości transmisji multimedialnej zostały zaprezentowane na przykładzie fragmentów zarejestrowanych wykładów prof. Jolanty Grembeckiej, a także prof. Janusza Raka, które odbyły się w Instytucie kolejno we wrześniu i w październiku br.
5. Pani Barbara Marusiak wykazała bardzo duże zainteresowanie propozycją transmisji wykładów do szkół, tym bardziej iż szkoły zgłaszały już zainteresowanie taką możliwością wysłuchania prelekcji. Pani Marusiak poprosiła o przesłanie jej drogą mailową szczegółów takiego łącza i zadeklarowała zorientować się, które szkoły mogłyby uczestniczyć w tym projekcie. Zapytała także czy wykłady mogłyby być dostępne w późniejszym terminie. Profesor Radzikowski wytłumaczył, że ze względu na jego osobistą odpowiedzialność za własność intelektualną treści i dokumentacji wykładów, odbiór wykładu mógłby odbywać się jedynie w czasie rzeczywistym.
6. W ostatniej części spotkania przewodniczący Komisji prof. Czesław Radzikowski omówił także z Panią Barbarą Marusiak szczegóły listopadowego wykładu dr Marii Wysockiej oraz sprawę wysokiego kosztu biletu lotniczego, a także pobytu we Wrocławiu na grudniowym spotkaniu prof. Marii Siemionow. Przedyskutowali także plany oraz wstępny kosztorys wykładów planowanych na roku 2013.
7. Spotkanie zakończyło się o godzinie 10.00.

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

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



**WYKAZ LICEÓW PRZYRODNICZYCH, KTÓRYCH UCZNIOWIE UCZESTNICZĄ  
W SPOTKANIACH NAUKOWO-DYDAKTYCZNYCH KOMISJI MKPM PAU**

SPOTKANIE	DATA	NUMERY LICEÓW/SZKOŁY
XII	12.09.2012	I, IV, XII, XV
XIII	09.10.2012	I, III, IV, V, XV
XIV	21.11.2012	VIII, XV, Zespół Szkół Integr.
XV	19.12.2012	IV, V, X, XV, Lotn. Zakł. Naukowe
XVI	24.04.2013	IV, IX, XV, Lotn. Zakł. Naukowe
XVII	21.10.2013	VII, X, XV
XVIII	16.10.2013	IV, XV, Zesp. Szkół nr 5 i 14
XIX	18.12.2013	VII i XV

## Część IV

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

#### INSTYTUT IMMUNOLOGII I TERAPII DOŚWIADCZALNEJ PAN

Czesław RADZIKOWSKI (Przewodniczący Komisji) radzikow@iitd.pan.wroc.pl  
w Instytucie (71 3373492) (0601752917)  
Irena FRYDECKA irena.frydecka@umed.wroc.pl (0661317832)  
Janusz BORATYŃSKI borat@iitd.pan.wroc.pl w Instytucie (71 3709980) (0669266920)  
Egbert PIASECKI piasecki@iitd.pan.wroc.pl, w Instytucie (71 3709965)  
dr Marta Sochocka mars@iitd.pan.wroc.pl

#### UNIwersytet Medyczny

Małgorzata Maria SĄSIADK maria.sasiadek@umed.wroc.pl (71 7841256)  
Maria WITKOWSKA mar.witkowska@wp.pl (601851027)  
Jerzy MOZRZYMAS jerzy.mozrzymas@umed.wroc.pl (71 7841550)

#### UNIwersytet Wrocławski

Adam JEZIEŃSKI Prorektor ds. Badań Naukowych i Współpracy z Zagranicą  
prorscie@adm.uni.wroc.pl; adam.jezierski@chem.uni.wroc.pl  
(71 375 22 70, 22 64)  
Jacek OTLEWSKI Wydział Biotechnologii, otlewski@protein.pl (71 3752824)  
Aleksander F. SIKORSKI Wydział Biotechnologii, afsbc@ibmb.uni.wroc.pl  
(71 3756233) (0663990302)

#### UNIwersytet Przyrodniczy

Bożena OBMIŃSKA-MRUKOWICZ b.mrukowicz@gmail.com (71 3205432)  
Stanisław PRZESTALSKI stanislaw.przestalski@up.wroc.pl (0512774742)

#### POLITECHNIKA WROCŁAWSKA

Marek LANGNER marek.langner@pwr.wroc.pl (71 3202384)  
W. Andrzej SOKALSKI Andrzej.Sokalski@pwr.wroc.pl (71 3202457)  
Paweł KAFARSKI Zakład Chemii Bioorganicznej Pawel.Kafarski@pwr.wroc.pl  
(71 3203682)



## SPIS TREŚCI

### Część I

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

### SKŁAD MIĘDZYWYDZIAŁOWEJ KOMISJI

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

### Część II

SPOTKANIA NAUKOWO-DYDAKTYCZNE W OKRESIE 2012/2013 .....	7
---	---

#### XII spotkanie naukowo-dydaktyczne – 12.09.2012

Wykładowca: Prof. dr JOLANTA GREMBECKA, Department of Pathology,  
University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA

Tytuł wykładu: *Terapia celowana – nowa metoda w leczeniu przeciwbiałaczkowym* ..... 9

#### XIII spotkanie naukowo-dydaktyczne – 09.10.2012

Wykładowca: Prof. dr JANUSZ RAK, Montreal Children's Hospital Research Institute,  
Department of Pediatrics, Montreal, Canada

Tytuł wykładu: *Nowotwór jako następstwo zaburzeń harmonii oddziaływań  
międzykomórkowych* .....

#### XIV spotkanie naukowo-dydaktyczne – 21.11.2012

Wykładowca: Dr MARIA WYSOCKA, Department of Dermatology, University  
of Pennsylvania, Philadelphia, USA

Tytuł wykładu: *Aspekty immunologiczne w skórnej postaci chłoniaka T-komórkowego* ... 33

#### XV spotkanie naukowo-dydaktyczne – 19.12.2012

Wykładowca: Prof. dr MARIA SIEMIONOW, Department of Plastic Surgery,  
Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, USA

Tytuł wykładu: *Terapie komórkowe w transplantologii* .....

(Wręczenie Dyplomu Członka Zagranicznego PAU) – część III s. 105

#### XVI spotkanie naukowo-dydaktyczne – 24.04.2013

Wykładowca: Prof. dr GRZEGORZ CHODACZEK, La Jolla Institute for Allergy  
& Immunology, La Jolla, California, USA

Tytuł wykładu: *Obrazowanie in vivo oddziaływań komórek układu odpornościowego* ... 53

#### XVII spotkanie naukowo-dydaktyczne – 12.06.2013

Wykładowca: Prof. Dr MARIAN L. KRUZEL, Department of Integrated Biology  
and Pharmacology, University of Texas, Medical School at Houston, Texas, USA

Tytuł wykładu: *Laktoferyna białko wielofunkcyjne – od badań laboratoryjnych  
do zastosowania klinicznego* .....

#### XVIII spotkanie naukowo-dydaktyczne – 23.10.2013

Wykładowca: Prof. dr ZYGMUNT GAŁDZICKI, Department of Anatomy,  
Physiology and Genetics, Neuroscience Program, USUHS School of Medicine,  
Bethesda, Maryland, USA

Tytuł wykładu: *Fascynacja mózgiem: genetyczne i urazowe uszkodzenia mózgu  
– nowe perspektywy* .....

### **XIX spotkanie naukowo-dydaktyczne – 18.12.2013**

**Wykładowca: Prof. dr TOMASZ CIERPICKI**, Department of Pathology, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA

**Tytuł wykładu: *Struktura i funkcja białek uczestniczących w patogenezie białaczek* . . . . . 91**

### **CZĘŚĆ III**

#### **SPRAWY ORGANIZACYJNE**

1. Uroczystość wręczenia dyplomu Członka Zagranicznego PAU  
prof. dr hab. n. med. Marii SIEMIONOW . . . . . **105**
2. Korespondencja dot. uzgodnienia lokalizacji siedziby MKPM PAU  
w Instytucie Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN we Wrocławiu . . . . . **113**
3. Pismo Departamentu Spraw Społecznych Urzędu Miejskiego Wrocławia ws. wspierania  
organizacji spotkań naukowo-dydaktycznych MKPM PAU z dnia 07.10.2013 . . . . . **116**
4. Sprawozdanie ze spotkania MKPM PAU i Dyrekcji IITD PAN z przedstawicielami  
Urzędu Miasta w dniu 30.10.2013 . . . . . **117**
5. Wykaz liceów przyrodniczych, których uczniowie uczestniczą w spotkaniach  
naukowo-dydaktycznych . . . . . **118**

### **CZĘŚĆ IV**

#### **MIĘDZYWYDZIAŁOWA KOMISJA PRZYRODNICZO-MEDYCZNA PAU**

**z SIEDZIBĄ WE WROCŁAWIU – WYKAZ CZŁONKÓW, ADRESY . . . . . 119**