

**SPRAWOZDANIE  
KOMISJI PRZYRODNICZO-MEDYCZNEJ PAU  
WE WROCŁAWIU  
ZA OKRES 2015–2016**

**WROCŁAW–KRAKÓW 2016**

Publikacja przygotowana przez Polską Akademię Umiejętności  
przy finansowym wsparciu  
Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej im. Ludwika Hirszfelda  
Polskiej Akademii Nauk/Miasta Wrocław

Część I

STRONA INTERNETOWA PAU –  
INFORMACJA O KOMISJI PRZYRODNICZO-MEDYCZNEJ PAU  
WE WROCŁAWIU



## Polska Akademia Umiejętności

Start

09.12.2010

Menu główne

Nowości

Wyszuki  
warka

[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](#)

→ [Nagrody](#)

[PAU](#)

→

[Współpraca](#)

[zagraniczna](#)

[Głos PAU](#)

→ [Uchwały](#)

[PAU](#)

→ [II Kongres](#)

[Polskich](#)

[Towarzystw](#)

[Naukowych](#)

[na](#)

[Obczyźnie](#)

→ [Badania](#)

[podstawowe](#)

→ [PAU o](#)

[sobie](#)

[Struktura Akademii](#)

[ZP 310-3/10](#)

[Folia Quaternaria](#)

[Planowane wydarzenia](#)

[Posiedzenia w PAU](#)

[PAUza – tygodnik](#)

[internetowy PAU](#)

### KOMISJE MIĘDZYWYDZIAŁOWE PAU O CHARAKTERZE INTERDYSCYPLINARNYM

[Komisja Zagrożeń Cywilizacyjnych PAU](#)

[Komisja Historii Nauki PAU](#)

[Komisja PAU do Oceny Podręczników Szkolnych](#)

[Komisja Spraw Europejskich PAU](#)

[Komisja Nauk Technicznych PAU](#)

[Komisja Rozwoju Miasta Krakowa PAU i PAN](#)

[Komisja Filozofii Nauk Przyrodniczych PAU](#)

[Komisja PAU Fides et Ratio](#)

[Komisja PAU do Badań Diaspory Polskiej](#)

[Komisja PAU Etyki w Nauce](#)

**[Komisja Przyrodniczo-Medyczna z Siedzibą we Wrocławiu](#)**

Komisja Przyrodniczo-Medyczna z siedzibą we Wrocławiu 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 Przestalskiego, Ireny Frydeckiej, Marii Witkowskiej, Małgorzaty Sasiadek,

[→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](#)

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 medycznym, 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 KOMISJI PRZYRODNICZO-MEDYCZNEJ PAU WE WROCŁAWIU

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

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

Nowi członkowie powołani przez Radę PAU w dniu 24 marca 2015 r.:

prof. dr hab. Paweł Kisielow  
prof. dr hab. Anna Chełmońska-Soyta  
prof. dr hab. Andrzej Gamian  
dr hab. Aleksandra Klimczak, prof. PAN  
prof. dr hab. Jolanta Zakrzewska-Czerwińska  
Katarzyna Prosek (sekretarz Komisji)



**CZĘŚĆ II**  
**SPOTKANIA DYDAKTYCZNO-NAUKOWE**  
**W OKRESIE 2015/2016**

**XXVI spotkanie dydaktyczno-naukowe – 30 września 2015**

**Wykładowca:** prof. dr hab. ANTONI WIĘDŁOCHA (Center for Cancer Biomedicine, Department of Biochemistry, Institute for Cancer Research, The Norwegian Radiumhospital, Oslo University Hospital, Montebello, Oslo, Norway)

**Tytuł wykładu:** *Fibroblastyczny czynnik wzrostowy – filogeneza i mechanizm przekazywania sygnału*

**XXVII spotkanie dydaktyczno-naukowe – 18 listopada 2015**

**Wykładowca:** prof. dr hab. LESZEK IGNATOWICZ (Center of Biotechnology and Genomic Medicine, Department of Medicine, Department of Cellular Biology and Anatomy School of Graduate Studies, Medical College of Georgia, Augusta, Georgia, USA)

**Tytuł wykładu:** *Wpływ flory bakteryjnej jelita na rozwój odpowiedzi immunologicznej*

**XXVIII spotkanie dydaktyczno-naukowe – 16 marca 2016**

**Wykładowca:** doc. dr KATARZYNA BIAŁKOWSKA (Center for Thrombosis and Vascular Biology, Department of Molecular Cardiology, Cleveland Clinic Foundation, Ohio, USA)

**Tytuł wykładu:** *Rola kindlin w przekazywaniu sygnałów przez integriny w procesach fizjologicznych i patologicznych*

**XXIX spotkanie dydaktyczno-naukowe – 11 maja 2016**

**Wykładowca:** prof. dr hab. JANUSZ PAWĘSKA (Centre for Emerging and Zoonotic Diseases, National Institute for Communicable Diseases, National Health Laboratory Service, Johannesburg-Sandringham, Republika Południowej Afryki)

**Tytuł wykładu:** *Wybuch choroby wirusowej Ebola w zachodniej Afryce – czego nas nauczył*

**XXX spotkanie dydaktyczno-naukowe – 30 września 2016**

**Wykładowca:** prof. dr hab. med. MARIUSZ WĄSIK (Department of Pathology and Laboratory Medicine, Hospital of the University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA)

**Tytuł wykładu:** *Diagnostyka i terapia przeciwnowotworowa w dobie eksplozji badań genomowych*

**XXXI spotkanie dydaktyczno-naukowe – 19 października 2016**

**Wykładowca:** prof. dr hab. med. JERZY KUPIEC-WĘGLIŃSKI (The Dumont-UCLA Transplantation Research Laboratories, Department of Surgery, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, USA)

**Tytuł wykładu:** *PAN – HARVARD – UCLA w 40 lat: refleksje naukowca-lekarza nad rozwojem transplantacji narządów*



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

---

KOMISJA PRZYRODNICZO-MEDYCZNA PAU we WROCŁAWIU  
I MIASTO WROCŁAW

zapraszają na XXVI otwarte spotkanie dydaktyczno-naukowe w dniu  
**30 września 2015**

**z udziałem Prof. dr hab. Antoniego WIĘDŁOCHY**

Center for Cancer Biomedicine, Department of Biochemistry, Institute for Cancer Research,  
The Norwegian Radiumhospital, Oslo University Hospital, Montebello, Oslo, Norway

Tytuł wykładu wprowadzającego:

**„Fibroblastyczny czynnik wzrostowy – filogeneza  
i mechanizm przekazywania sygnału”**

Spotkanie odbędzie się  
o godz. 13.00, w Sali im. Stefana Śłopka w Instytucie Immunologii  
i Terapii Doświadczalnej im. Ludwika Hirszfelda PAN we Wrocławiu,  
ul. Rudolfa Weigla 12.

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



## Prof. dr hab. Antoni Więdołcha – informacja biograficzna

**Name: Antoni Wiedlocha born:** 12 June 1959, Opole, Poland

**Home address:** Oppsaltoppen 16C, N-0687 Oslo, Norway

**Work address:** Centre for Cancer Biomedicine, Department of Biochemistry, Institute for Cancer Research, The Norwegian Radiumhospital, Oslo University Hospital, Montebello, N-0379 Oslo, Norway.

### EDUCATION:

- M. Sc., 1983** Biology, University of Wrocław, Wrocław, Poland.
- November 1986** UICC – Yamagiva-Yoshida Fellowship, Institute for Cancer Research, Department of Biochemistry, Oslo, Norway.
- January–April 1988** Norwegian and Polish Government Fellowship, Institute for Cancer Research, Department of Biochemistry, Oslo, Norway.
- Ph.D., 1989** Tumor immunotherapy, Ludwik Hirszfeld Institute of Immunology and Experimental Therapy, Polish Academy of Sciences, Wrocław, Poland.  
**Thesis entitle:** *The use of anti-L1210V leukemic monoclonal antibody and its ricin A-chain immunotoxin in experimental immunotherapy.*
- Habilitation, 1997** Mechanisms of fibroblast growth factor signaling, Ludwik Hirszfeld Institute of Immunology and Experimental Therapy, Polish Academy of Sciences, Wrocław, Poland.  
**Thesis entitle:** *Diphtheria toxin as a molecular tool in the study of acidic growth factor intracrine signaling.*

### Courses:

- Spring 1995** Growth factors and Oncogenes, EMBL/EMBO, Heidelberg, Germany
- 2006–2007** Harvard Business School Publishing, research leadership course (*Forskerledelse*) at Institute for Cancer Research, The Norwegian Radium Hospital, Oslo, Norway.

### POSITIONS HELD:

- 1984–1990** **Ph.D. student/assistant** at Department of Tumor Immunology, Ludwik Hirszfeld Institute of Immunology and Experimental Therapy, Polish Academy of Sciences, Wrocław, Poland.
- 1991–1994** **Postdoctoral fellow** of Norwegian Cancer Society, Department of Biochemistry, Institute of Cancer Research, Oslo, Norway.
- 1995–1998** **Research fellow** at Department of Biochemistry, Institute for Cancer Research, The Norwegian Radium Hospital, Oslo, Norway.
- Since 1998** **Senior scientist** (*professor competence*) at Department of Biochemistry, Institute for Cancer Research, The Norwegian Radium Hospital, Oslo, Norway.
- 2004–2009** **Project leader** at Department of Biochemistry, Institute for Cancer Research, The Norwegian Radium Hospital, Centre for Cancer Biomedicine, Oslo, Norway.

**Current position:** **Group leader** at Department of Biochemistry, Institute for Cancer Research, The Norwegian Radium Hospital, Centre for Cancer Biomedicine, University of Oslo, Oslo, Norway.

#### **SCIENTIFIC ACTIVITY:**

##### **Publication and meetings:**

- Published 68 original articles in peer-review international journals
- Published 14 reviews
- Invited speaker at 14 international conferences and 4 courses
- Invited speaker at 2 Gordon Research Conference (2000 and 2008)

##### **Scientific experience:**

- Tumor immunobiology
- Experimental anti-cancer therapy
- Molecular and cell biology
- Biochemistry

##### **Current scientific interest:**

- Molecular determinants of malignant phenotype
- Network of cell signaling
- Endocytosis and intracellular sorting
- Nuclear transport – nuclear signaling
- Targeted anti-cancer therapy

#### **TEACHING AND SUPERVISION:**

**Supervision:** supervisor of M.Sc. (4), Ph.D. degrees (2), co-supervisor Ph.D. degrees (4) and postdocs (4) .

**Teaching experience:** Since 1996 teaching at course MBV4240 – Biochemical mechanism in intracellular transport, at University of Oslo.

#### **AWARDS AND HONORS:**

1988 – Award of Polish Biochemical Society

1989 – Award of President of Polish Academy of Sciences

2002 – Dr. Ragnar Mørks Legat Price

## LIST OF PUBLICATION 2004-2015

### Original papers

1. Zakrzewska, M., Krowarsch, D., Wiedlocha, A., and Otlewski, J. (2004). Design of fully active FGF-1 variants with increased stability. *Protein Eng. Des. Sel* 17, 603–611.
2. Malecki, J., Wesche, J., Skjerpen, C.S., Wiedlocha, A., and Olsnes, S. (2004). Translocation of FGF-1 and FGF-2 across vesicular membranes occurs during G1-phase by a common mechanism. *Mol. Biol. Cell* 15, 801–814.
3. Zakrzewska, M., Krowarsch, D., Wiedlocha, A., Olsnes, S., and Otlewski, J. (2005). Highly stable mutants of human fibroblast growth factor-1 exhibit prolonged biological action. *J. Mol. Biol.* 352, 860–875.
4. Wiedlocha, A., Nilsen, T., Wesche, J., Sorensen, V., Malecki, J., Marcinkowska, E., and Olsnes, S. (2005). Phosphorylation-regulated nucleocytoplasmic trafficking of internalized fibroblast growth factor-1. *Mol. Biol. Cell* 16, 794–810.
5. Wesche, J., Malecki, J., Wiedlocha, A., Ehsani, M., Marcinkowska, E., Nilsen, T., and Olsnes, S. (2005). Two nuclear localization signals required for transport from the cytosol to the nucleus of externally added FGF-1 translocated into cells. *Biochemistry*, 44, 6071–6080.
6. Sorensen, V., Wiedlocha, A., Haugsten, E.M., Khnykin, D., Wesche, J., and Olsnes, S. (2006). Different abilities of the four FGFRs to mediate FGF-1 translocation are linked to differences in the receptor C-terminal tail. *J. Cell Sci.* 119, 4332–4341.
7. Wesche, J., Malecki, J., Wiedlocha, A., Skjerpen, C.S., Claus, P., and Olsnes, S. (2006). FGF-1 and FGF-2 require the cytosolic chaperone Hsp90 for translocation into the cytosol and the cell nucleus. *J. Biol. Chem.* 281, 11405–11412.
8. Marcinkowska, E., Superat, K., and Wiedlocha, A. (2006). FGF-1 as a possible carrier for targeted drug delivery. *Oncol. Res.* 16, 27–34.
9. Zakrzewska, M., Krowarsch, D., Wiedlocha, A., Olsnes, S., and Otlewski, J. (2006). Structural requirements of FGF-1 for receptor binding and translocation into cells. *Biochemistry* 45, 15338–15348.
10. Nilsen, T., Rosendal, K.R., Sorensen, V., Wesche, J., Olsnes, S., and Wiedlocha, A. (2007). A nuclear export sequence located on a beta-strand in fibroblast growth factor-1. *J. Biol. Chem.* 282, 26245–26256.
11. Zhen, Y., Sorensen, V., Jin, Y., Suo, Z., and Wiedlocha, A. (2007). Indirubin-3'-monoxime inhibits autophosphorylation of FGFR1 and stimulates ERK1/2 activity via p38 MAPK. *Oncogene* 26, 6372–6385.
12. Sorensen, V., Zhen, Y., Zakrzewska, M., Haugsten, E.M., Walchli, S., Nilsen, T., Olsnes, S., and Wiedlocha, A. (2008). Phosphorylation of fibroblast growth factor (FGF) receptor 1 at Ser777 by p38 mitogen-activated protein kinase regulates translocation of exogenous FGF1 to the cytosol and nucleus. *Mol. Cell. Biol.* 28, 4129–4141.
13. Zakrzewska, M., Wiedlocha, A., Szlachcic, A., Krowarsch, D., Otlewski, J. and Olsnes, S. (2009). Increased protein stability of FGF1 mutants can compensate for lower heparin-binding. *J. Biol. Chem.*, 284, 25388–25403.
14. Zakrzewska, M., Zhen, Y., Wiedlocha, A., Olsnes, S. and Wesche, J. (2009). FGF1 can carry heterologous polypeptides into cytosol and the nucleus of mammalian cells. *Biochemistry*, 48, 7209–7218.



15. Zakrzewska, M., Sørensen, V., Jin, Y., **Wiedlocha, A.** and Olsnes, S. (2011). Translocation of exogenous FGF1 into cytosol and nucleus is a periodic event independent of receptor kinase activity. *Exp. Cell Res.*, 317, 1005–1015.
16. Jin, Y., Zhen, Y., Haugsten, E.M. and **Wiedlocha, A.** (2011). The driver of malignancy KG-1a cells, *FGFR1OP2-FGFR1*, encodes an HSP90 addicted oncoprotein. *Cell. Sig.*, 23, 1758–1766.
17. Zhen Y., Sørensen V., Skjerpen C.S., Haugsten E.M., Jin Y., Walchli S., Olsnes S. and **Wiedlocha A.** (2012). Nuclear import of exogenous FGF1 requires the ER-protein LRRC59 and the importins Kpn1 and Kpn2. *Traffic*, 13, 650–664.
18. Szlechcic, A., Pala, K., Zakrzewska, M., Jakimowicz P., **Wiedlocha A.**, Otlewski J. (2012). FGF1-gold nanoparticle conjugates targeting FGFR efficiently decrease cell viability upon NIR irradiation. *Inter. J. Nanomed.*, 7, 5915–5927.
19. Zakrzewska, M., Haugsten, E.M., Nadratowska-Wesolowska, B., Oppelt, A., Hausott, B., Jin, Y., Otlewski, J., Wesche, J., **Wiedlocha, A.** (2013). ERK-mediated phosphorylation of fibroblast growth factor receptor on Ser777 inhibits signaling. *Science Sig.*, 6, 1–15.
20. Nadratowska-Wesolowska, B., Haugsten, E.M., Zakrzewska, M., Jakimowicz, P., Zhen, Y., Pajdzik, D., Wesche, J., **Wiedlocha, A.** (2014). RSK2 regulates endocytosis of FGF receptor1 by phosphorylation on serine 789. *Oncogene*, 40, 4823–4836.
21. Sletten T., Kostas M., Bober J., Sorensen V., Olsnes J., Otlewski J., Zakrzewska M., **Wiedlocha, A.** (2014). Nucleolin regulates phosphorylation and nuclear export of fibroblast growth factor 1 (FGF1). *PLOS ONE*, 9, e90687
22. Buchtova, M., Chaloupkova, R., Zakrzewska, M., Vesela, I., Cela, P., Barathova, J., Gudernova, I., Zajickova, R., Trantirek, L., Martin, J., Kostas, M., Otlewski, J., Damborsky, J., Kozubik, A., **Wiedlocha, A.**, Krejci, P. (2015). Instability restricts signaling of multiple fibroblast growth factors. *Cell Mol Life Sci.*, Feb 18.

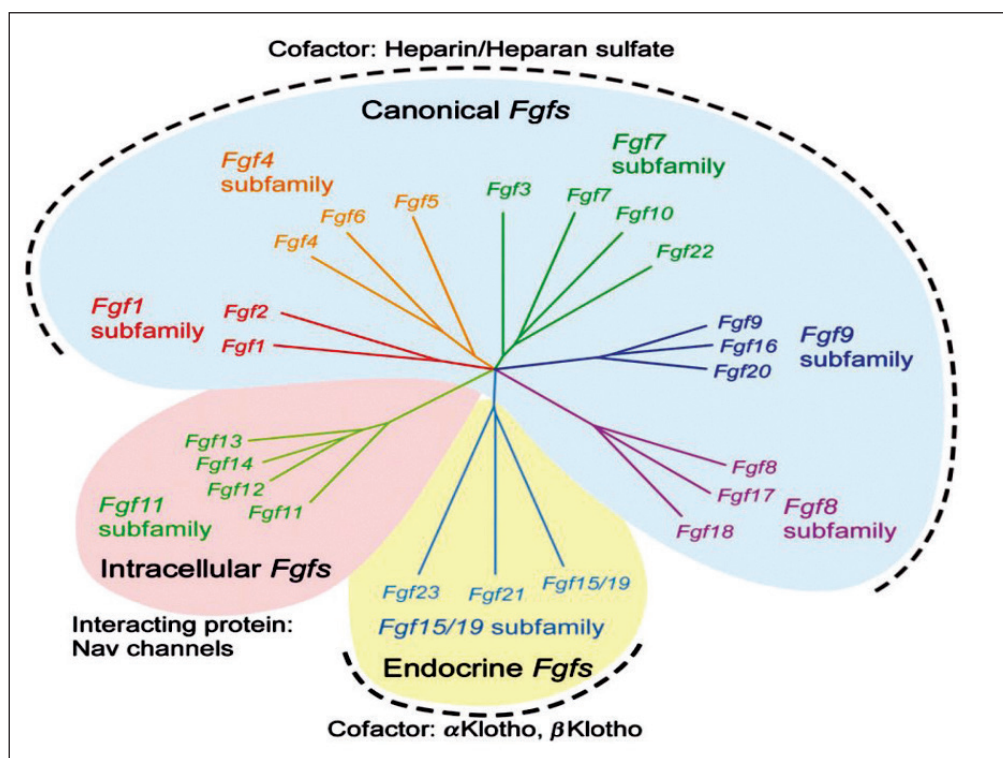
#### **Review papers:**

1. **Wiedlocha, A.** and Sørensen, V. (2004). Signaling, internalization, and intracellular activity of fibroblast growth factor. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, 286, 45–79.
2. Sorensen, V., Nilsen, T., and **Wiedlocha, A.**, (2006). Functional diversity of FGF-2 isoforms by intracellular sorting. *BioEssays*, 28, 504–514.
3. Zakrzewska, M., Marcinkowska, E., and **Wiedlocha, A.** (2008). FGF-1: from biology through engineering to potential medical applications. *Crit Rev. Clin. Lab Sci.*, 45, 91–135.
4. Haugsten, E., **Wiedlocha, A.**, Olsnes, S., and Wesche, J. (2010). The role of fibroblast growth factor receptors (FGFR) in carcinogenesis. *Mol. Canc. Res.*, 8, 1439–1452.

Streszczenie wykładu

FIBROBLASTYCZNY CZYNNIK WZROSTOWY –  
FILOGENEZA I MECHANIZM PRZEKAZYWANIA SYGNAŁU

Czynniki wzrostu fibroblastów (*fibroblast growth factors*, *FGFs*) należą do rodziny homologicznych polipeptydów o wysokim powinowactwie do heparyny/proteoglikanów heparanosiarczanowych (*heparin/heparan sulphate proteoglycans*, *HSPG*) i szerokim spektrum aktywności biologicznej wobec różnorodnych typów komórek. Ludzki genom koduje 22 białka należące do tej rodziny. Polipeptydy należące do rodziny FGF można podzielić na siedem podrodzin (*subfamilies*) (ryc. 1). Białka należące do poszczególnych podrodzin charakteryzują się wysokim stopniem podobieństwa sekwencji aminokwasowych oraz podobnymi właściwościami biochemicznymi i biologicznymi.

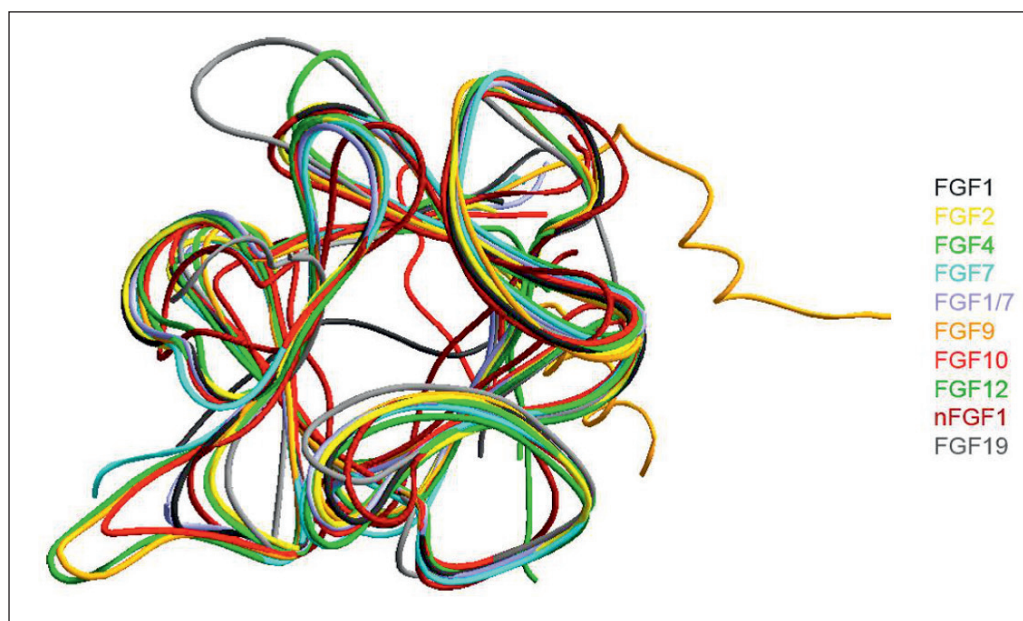


Ryc. 1. Filogenetyczne drzewo rodziny białek FGF

FGF zostały po raz pierwszy wyizolowane z mózgu wołowego, jako czynniki białkowe o aktywności stymulującej proliferację fibroblastów 3T3 w hodowlach *in vitro*. U kręgowców masy cząsteczkowe poznanych czynników wzrostu fibroblastów wahają się od 17 do 34 kDa.

Struktura FGF składa się z 12 antyrównoległych włókien  $\beta$ , tworzących cylindryczny motyw  $\beta$ -koniczynki – jedno z najbardziej podstawowych motywów zwinięcia białek (ang. *superfold*) (ryc. 2).

Większość FGF wiąże się swoiście do transmembranowego receptora (*fibroblast growth factor receptor*, FGFR) na powierzchni komórek docelowych, o aktywności kinazy tyrozynowej, tworząc aktywny kompleks FGF-HSPG-FGFR, zdolny do indukcji przekazywania sygnału poprzez fosforylację wewnątrzkomórkowych białek sygnałowych.



Ryc. 2. Struktura trzeciorzędowa  $\beta$ -koniczynki reprezentatywnych członków rodziny FGF

FGF zostały także wykryte u bezkręgowców, m.in. nicienia (*C. elegans*), owadów (*D. melanogaster*) oraz prostych strunowców i szkarłupni. Natomiast domena białkowa podobna do struktury FGF została zidentyfikowana w białkach gąbek i wiciowców. Przypuszcza się, że ewolucja rodziny FGF i ich receptorów przebiegała równolegle z ewolucją złożoności *metazoa*, przede wszystkim zaś w okresie ewolucji strunowców.

Większość ludzkich genów kodujących białka FGF jest rozproszona w genomie. Wskazuje to, że powstały one na drodze duplikacji genowej, a następnie translokacji chromosomowej, szczególnie podczas wczesnych faz ewolucji *metazoa* oraz ewolucji strunowców. Prymitywne *metazoa* prawdopodobnie posiadały od dwóch do trzech genów *Fgf*. Pierwsza fala duplikacji genów *Fgf* miała miejsce w czasie rozwoju wczesnych *metazoa*, przed pojawieniem się *protostomata* i *deuterostomata*, czyli ok. 750 mln lat temu. Natomiast druga fala duplikacji genowej przebiegała podczas ewolucji wczesnych kręgowców, tj. ok. 550 mln lat temu i wydarzyła się w okresie zwanym eksplozją kambryjską (ryc. 3a).

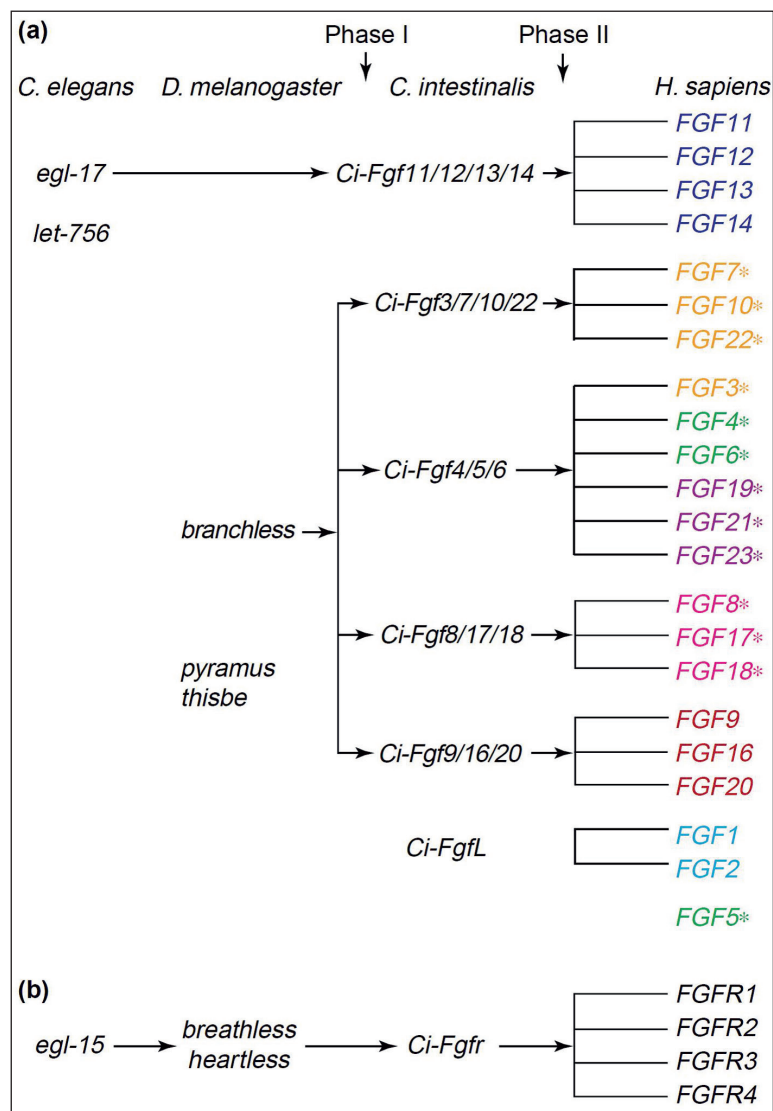
Godny zauważenia jest fakt, że wraz ze wzrostem liczby genów *Fgf* równolegle wzrastała złożoność organizmów, od wczesnych *metazoa* do ssaków. Ewolucja i rozprzestrzenienie białek tej rodziny są związane z głównymi morfologicznymi i fizjologicznymi innowacjami, jakich nabyły gatunki w czasie ewolucji strunowców.

Rodzina białek FGF pochodzi więc od kluczowych i prądawnych czynników umożliwiających komunikację pomiędzy komórkami i tkankami. Większość białek tej rodziny wyewoluowała jako system regulujący rozwój kręgowców, kontrolujący procesy zachodzące podczas

rozwoju embrionalnego i płodowego, np. w czasie embriogenezy FGF należy do podstawowych czynników regulujących komunikację pomiędzy podścieliskiem (*mezenchyma*) i nabłonkiem (*epithelium*), bezpośrednio wpływając na organogenezę, a często ją inicjując.

Białka rodziny FGF regulują podstawowe odpowiedzi komórkowe, takie jak: pozytywna lub negatywna regulacja proliferacji, różnicowanie, programowana śmierć komórki, migracje komórek oraz metabolizm. W życiu dojrzałego organizmu pełnią kluczową rolę w regulacji homeostazy komórek i tkanek, regulując np. angiogenezę oraz procesy regeneracyjne, a także metabolizm poprzez regulację poziomu nieorganicznych fosforanów w płynach ustrojowych, poziomu cholesterolu i kwasów tłuszczowych, oraz wpływają na metabolizm glukozy i lipidów.

Wśród FGF wyróżniamy czynniki wzrostowe o charakterze parakrynnym (ryc. 1, podrodziny: FGF1, 4, 7, 8, 9). Jest to najliczniejsza grupa pośród białek tej rodziny, zwana też kanoniczną. Ponadto wyróżniamy jeszcze FGF o aktywności endokrynną (podrodzina FGF19, czynniki 19, 21, 23), które wydzielane są do krwioobiegu, oraz czynniki o aktywności intrakrynną – białka wyłącznie wewnątrzkomórkowe, niewydzielane na zewnątrz komórki (podrodzina FGF11, czynniki 11–14).

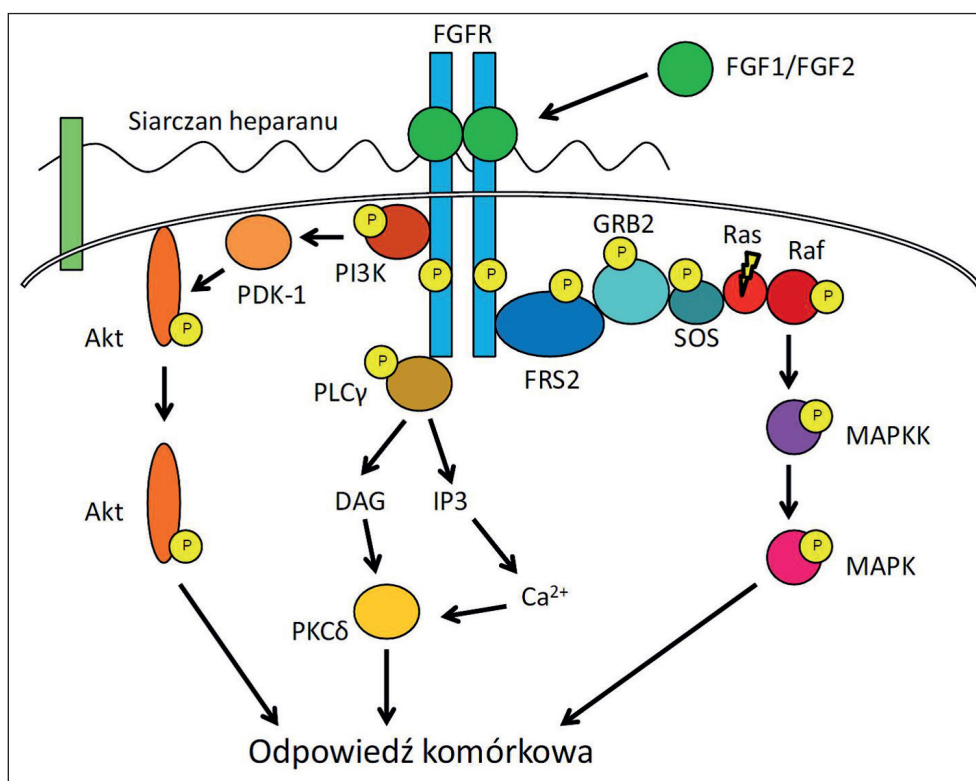


Ryc. 3. Historia ewolucyjna rodzin genów *Fgf* oraz *Fgfr*



Parakrynnne i endokrynnne czynniki wzrostu fibroblastów wiążą się swoiście z czterema homologicznymi receptorami komórkowymi, stanowiącymi małą rodzinę transmembranowych polipeptydów (FGFR1-4), posiadających cytoplazmatyczną domenę o aktywności kinazy tyrozynowej. Dziś obie te rodziny, zarówno FGF, jak i FGFR, określane są wspólną nazwą operacyjną *FGF-signaling system*. Duplikacja i ekspansja genów *Fgfr* miały miejsce równolegle do drugiej fazy duplikacji i ekspansji genów *Fgf* we wczesnym okresie ewolucji kręgowców (ryc. 3b). Receptory FGFR1-3 istnieją w formie dwóch izoform b i c (tworzonych przez mechanizm alternatywnego składania mRNA). FGFR 1-3b są obecne głównie na komórkach epitelialnych, natomiast izoforma FGFR1-3c ulega ekspresji głównie w komórkach mezenchymalnych. W ten sposób cztery geny *Fgfr1-4* kodują siedem swoistych receptorów, zapewniając tym samym różnorodność, ale i zarazem swoistość odpowiedzi komórkowej.

Oddziaływując z FGFR, czynniki te uruchamiają wewnątrzkomórkowe szlaki przekazywania sygnału (ryc. 4), które determinują aktywność biologiczną kompleksu ligand-receptor oraz rodzaj odpowiedzi komórkowej. Przyłączenie się FGF do zewnątrzkomórkowej domeny receptora wywołuje jego dimeryzację, doprowadzając do aktywacji i transfosforylacji reszt tyrozyny obecnych w wewnątrzkomórkowych domenach katalitycznych (kinaz tyrozynowych). W ten sposób fosfotyrozyny stają się miejscami wiązania dla różnych białek sygnałowych i adaptorowych, prowadząc do aktywacji wewnątrzkomórkowych szlaków przekazywania sygnału, m.in. fosfolipazy C $\gamma$  i kinazy białkowej C (szlak PLC $\gamma$ /PKC), kinazy fosfatydylinozytolu i kinazy Akt (szlak PI3K/Akt), a także białka Ras i kaskady kinaz aktywowanych przez sygnały mitogenne (szlak Ras/MAPK). Aktywacja tych kinaz prowadzi do przemieszczenia sygnału do jądra komórkowego i regulacji ekspresji genów odpowiedzialnych za dany rodzaj odpowiedzi komórki na FGF.



Ryc. 4. Schemat przedstawiający aktywację wewnątrzkomórkowych szlaków sygnałowych przez FGF1 i FGF2, czynników wzrostowych o charakterze parakrynnym

Zaburzenia w ekspresji białek FGF skutkują m.in. nadaktywnością FGFR, a co za tym idzie – nadmierną aktywacją szlaków przekazywania sygnału. Tego rodzaju zaburzenia często prowadzą do różnego rodzaju stanów patologicznych, w tym zaburzeń szkieletowych, takich jak: przedwczesne zrośnięcie szwów czaszkowych (*craniosynostosis*), niedobór wzrostu (*dwarfism syndrom*), zespół Kallmana, utrata słuchu, a także retinopatii cukrzycowej i miażdżycy. Ponadto zaburzenia związane z FGF są bezpośrednią przyczyną wielu chorób nowotworowych (np. rak gruczołu sutkowego oraz krokowego, rak płuc, nowotwory mózgu, nerki czy pęcherza moczowego). Onkogenny (nadaktywny) kompleks FGF/FGFR jest zdolny wywołać większość złośliwych cech fenotypu nowotworowego, począwszy od wzrostu guza pierwotnego i **możliwości jego nacieku na sąsiadujące tkanki**, a kończąc na formowaniu i wzroście jego przerzutów w innych, odległych narządach. Poza tym hamując apoptozę komórek nowotworowych, może być jedną z głównych przyczyn oporności na chemioterapię. Z tego powodu FGF i ich receptory stały się molekularnymi celami przy opracowaniu nowych skutecznych terapii przeciwnowotworowych, w tym terapii celowanych w połączeniu z tzw. medycyną spersonalizowaną.

### Literatura

1. Ornitz D.M., Itoh N., Dev. Biol., 2015.
2. Zakrzewska M. et al., Critic. Rev. Clinic. Lab. Sci., 2008.
3. Itoh N., Ornitz D.M., Dev. Dynam., 2.

## Sprawozdanie z XXVI spotkania dydaktyczno-naukowego

W dniu 30 września 2015 r. w Instytucie Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN im. Ludwika Hirszfelda odbyło się kolejne, XXVI spotkanie dydaktyczno-naukowe zorganizowane przez Komisję Przyrodniczo-Medyczną PAU we Wrocławiu. Tradycyjnie pół godziny przed wykładem do sali konferencyjnej przybyli członkowie naszej Komisji, przedstawiciele dyrekcji Instytutu oraz zaproszony prof. dr hab. Antoni Więdłocha, który po uzyskaniu stopnia doktora nauk biologicznych w Instytucie wyjechał w 1991 r. do Norwegii. Tam, przeszedł kolejne szczeble kariery: od *post-doc* przez *senior scientist* do *project leader*, zajmuje obecnie pozycję *group leader* w Centre for Cancer Biomedicine, Department of Biochemistry, Institute for Cancer Research, The Norwegian Radiumhospital, Oslo University Hospital.

Dr hab. Jolanta Łukasiewicz, zastępca dyrektora Instytutu ds. naukowych, powitała słuchaczy (około 100 osób) zebranych w Sali im. Stefana Ślopka, wśród których większość stanowiła młodzież licealna (Licea nr I, IV, XV) z opiekunami, ponadto byli obecni doktoranci i pracownicy naukowcy Instytutu.

Następnie, otwierając spotkanie, przekazała głos prof. Czesławowi Radzikowskiemu, który przedstawił sylwetkę naukową prof. Antoniego Więdłochy (informacja w załączeniu).

Punktualnie o 13:00 rozpoczął się wykład pt. **Fibroblastyczny czynnik wzrostowy – filogeneza i mechanizm przekazywania sygnału**. Prof. Więdłocha przedstawił podstawowe informacje dotyczące czynników wzrostu fibroblastów (FGF), ich struktury i funkcji. Rodzina FGF wyewoluowała jako system regulujący rozwój kręgowców, kontrolując fundamentalne procesy zachodzące podczas embriogenezy i rozwoju płodowego. W życiu dojrzałego organizmu pełni kluczową rolę w regulacji homeostazy tkanek, regulując np. angiogenezę oraz procesy regeneracyjne. Zaburzenia w ekspresji białek FGF skutkują m.in. nadaktywnością FGFR, co prowadzi do rozwoju wielu chorób, w tym nowotworów. Z tego powodu FGF i ich receptory stały się molekularnymi celami przy opracowaniu nowych terapii przeciwnowotworowych.

W spotkaniu w sali konferencyjnej po wykładzie, które zakończyło się ok. godz. 16, uczestniczyli członkowie Komisji, dyrekcja Instytutu, goście z EIT+ i Uniwersytetu Wrocławskiego, dawni współpracownicy prof. Więdłochy.

W XXVI spotkaniu uczestniczyli członkowie KPM PAU: prof. Irena Frydecka, prof. Paweł Kisielow, dr hab. Aleksandra Klimczak, prof. Jacek Otlewski, prof. Czesław Radzikowski, prof. Wacław Sokalski i Katarzyna Prosek; niemożność uczestniczenia zgłosili profesorowie: Paweł Kafarski, Jerzy Mozrzyk, Bożena Obmińska-Mrukowicz.

Prof. dr hab. med. Czesław Radzikowski

Przewodniczący KPM PAU

Sprawozdanie przygotowała:  
Katarzyna Prosek  
Sekretarz Komisji





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

---

KOMISJA PRZYRODNICZO-MEDYCZNA PAU we WROCŁAWIU  
I MIASTO WROCŁAW

zapraszają na XXVII otwarte spotkanie dydaktyczno-naukowe w dniu  
**18 listopada 2015**

**z udziałem Prof. dr hab. Leszka IGNATOWICZA**

Center of Biotechnology and Genomic Medicine, Department of Medicine,  
Department of Cellular Biology and Anatomy School of Graduate Studies,  
Medical College of Georgia, Augusta, Georgia, USA

Tytuł wykładu wprowadzającego:

**„Wpływ flory bakteryjnej jelita  
na rozwój odpowiedzi immunologicznej”**

Spotkanie odbędzie się  
o godz. 13.00, w Sali im. Stefana Śłopka w Instytucie Immunologii  
i Terapii Doświadczalnej im. Ludwika Hirszfelda PAN we Wrocławiu,  
ul. Rudolfa Weigla 12.

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



## Dr hab. Leszek Ignatowicz – informacja biograficzna

### EDUCATION:

- |      |                                                                                                              |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1984 | B.Sc. – Department of Biochemistry and Molecular Biology, Wroclaw University                                 |
| 1985 | M.Sc – Department of Biochemistry and Molecular Biology, Wroclaw University                                  |
| 1990 | PhD – Ludwik Hirszfild Institute of Immunology and Experimental Therapy, Polish Academy of Sciences, Wroclaw |

### PROFESSIONAL:

- |            |                                                                                                                                                                                                                      |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1985–1987  | Undergraduate Research Assistant, Department of Occupational and Internal Diseases, College of Medicine, Wroclaw, Poland                                                                                             |
| 1987–1990  | Graduate Research Assistant, Department of Cellular Immunology, Ludwik Hirszfild Institute of Immunology and Experimental Therapy, Polish Academy of Sciences, Wroclaw, Poland                                       |
| 1990–1996  | Postdoctoral Fellow, Howard Hughes Medical Institute at the National Jewish Center for Immunology and Respiratory Medicine, Denver, CO, USA                                                                          |
| 1996–2001  | Assistant Professor, Department of Medicine, Department of Cellular Biology and Anatomy, School of Graduate Studies, Institute of Molecular Medicine and Genetics, Medical College of Georgia, Augusta, Georgia, USA |
| 2001–2005  | Associate Professor, Department of Medicine, Department of Cellular Biology and Anatomy, School of Graduate Studies, Institute of Molecular Medicine and Genetics, Medical College of Georgia, Augusta, Georgia, USA |
| March 2007 | Professor, Center for Biotechnology and Genomic Medicine, Department of Medicine, Department of Cellular Biology and Anatomy, School of Graduate Studies, Medical College of Georgia, Augusta, Georgia, USA          |

### MAJOR INSTITUTIONAL and NATIONAL ASSIGNMENTS:

- |             |                                                                               |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| 1998 – now  | Member, <b>Combined Intramural Grants</b> Program (previously MCG RI program) |
| 2000 – 2004 | Member, Committee of Animal use for Research and Education.                   |
| 2002 – 2004 | Member, IMMAG Executive Faculty Committee.                                    |
| 2000 – now  | Director, Flow Cytometry Core, MCG.                                           |
| 1996 – now  | Member, Faculty Search Committees (multiple)                                  |
| 1996 – now  | Member, PhD Committees (multiple)                                             |
| 2010 – now  | VA Eligibility Committee (member)                                             |

### AWARDS/HONORS

**The Roche Organ Transplantation Research Foundation (ROTRF) Recognition Prize** – Philadelphia 2011 (*awarded to investigators whose ROTRF-funded projects had a major impact on the field of transplantation and whose achievements best exemplify the mission of the ROTRF*).

## SCIENTIFIC AND PROFESSIONAL SOCIETIES:

American Association of Immunologists – member

## REFEREE:

Immunity (*ad hoc*)  
Journal of Immunology (*ad hoc*)  
Journal of Experimental Medicine (*ad hoc*)  
Cellular Immunology (*ad hoc*)  
Scientific Reports (*ad hoc*)  
EMBO J (*ad hoc*)  
NIH (*ad hoc*)  
Veterans Administration (*ad hoc*)

## INVITED PRESENTATIONS AND SEMINARS (last five years):

TymUS international meeting, Puerto Rico, US  
NIH/NIAID NIH Immunology Seminar Series  
13 Congress of Polish Society of Clinical and Experimental Immunology, Lublin, Poland  
Conference „Tolerance and Development”, Foundation des Treilles, Nice, France  
American Transplant Congress Philadelphia 2011, ROTRF Luncheon Satellite Symposium  
“Lymphocyte development, Tolerance and Autoimmunity: solved and open questions” International Conference, Wroclaw, Poland  
European Thymus Workshop EuroThyme Rolduc, Leeuwenhorst, Netherlands  
Johns Hopkins Hospital, Philadelphia  
University of Connecticut Health Center, Farmington, CT  
University of Texas, Tyler, TX  
Albany Medical College, Albany, NY  
University of Alabama, Birmingham, AL

## PUBLICATIONS IN REFEREED JOURNALS:

1. Ignatowicz L.: T cell antigen receptors. **Post. Hig.**, 1989, 3:1–12.
2. Swat W., Ignatowicz L., Kisielow P.: Detection of apoptosis of immature CD4+CD8+ thymocytes by flow cytometry. **J. Immunol. Meth.**, 1991, 137:79–87.
3. Swat W., Ignatowicz L., von Bohemer H., Kisielow P.: Clonal deletion of CD4+CD8+ thymocytes in suspension culture by extrathymic antigen-presenting cells. **Nature**, 1991, 351:150–153.
4. Ignatowicz L., Kappler J.W., Marrack P.: The effect of chronic infection with a Superantigen-producing virus. **J. Exp. Med.**, 1992, 175:917–923.
5. Marrack P., McCormack J., Callahan J., Ignatowicz L., Kappler J.W.: T cell tolerance. **Chest.**, 1993, 3:76–78.
6. P. Marrack, Freed J.H., Ignatowicz L.M., McCormack J., Callahan J., Hugo P., Kappler J.W.: Control of the T cell repertoire. **Progress in Immunology**, 1993, VIII, Springer Verlag.
7. Scherer M.T., Ignatowicz L., Winslow G.M., Kappler J. W., Marrack P.: Superantigens; Bacterial and viral proteins that manipulate the immune system. **Ann. Rev. Cell Biology**, 1993, 9:101–128.

8. Marrack P., Ignatowicz L., Kappler J.W., Boymel J., Freed J.: Comparison of peptides bound to spleen and thymus class II. *J. Exp. Med.*, 1993, 178:2173–2183.
9. Ignatowicz L., Kappler J.W., Marrack P., Scherer M.T.: Identification of two V $\beta$ 7 specific superantigens. *J. Immunol.*, 1994, 1:65–71.
10. Ignatowicz L., Winslow G.M., Bill J., Kappler J.W., Marrack P.: Cell surface expression of Class II MHC proteins occupied by a single peptide. *J. Immunol.*, 1995, 154:3852–3862.
11. Scherer M.T., Ignatowicz L., Pullen A., Kappler J.W., Marrack P.: The use of Mtv negative and single Mtv mice to evaluate the effects of endogenous viral superantigens on the T cell repertoire. *J. Exp. Med.*, 1995, 182:1493–1504.
12. Ignatowicz L., Kappler J.W., Marrack P.: The repertoire of T cells shaped by a single MHC/peptide ligand. *Cell*, 1996, 84:521–529.
13. Ignatowicz L., Kappler J.W., Parker D., Marrack P.: The responses of mature T cells are not necessarily antagonized by their positively selected peptide. *J. Immunol.* (Cutting Edge), 1996, 157:1827–1831.
14. Marrack P., Ignatowicz L., Parker D., Liu C.-P., Kappler J.: The structure and specificity of T cells selected by a single MHC/peptide combination. *HLA and Disease – The Molecular Basis*, 1997. Alfred Barjon Symposium, Murksgaard, Copenhagen.
15. Ignatowicz L., Rees W., Pacholczyk R., Ignatowicz H., Kushnir E., Kappler J., Marrack P.: T cells can be activated which are unrelated in sequence to their selecting peptide. *Immunity*, 1997, 7:179–186.
16. Wilson N.A., Wolf P., Ploegh H., Ignatowicz L., Kappler J. W., Marrack P.: Invariant chain can bind MHC class II at a site other than the binding groove. *J. Immunol.*, 1998, 161(9):4777–4784.
17. Kuśnierz P., Pacholczyk R., Chmielowski B., Ignatowicz L.: Role of peptide ligand in the positive selection of T lymphocytes. *Cent. Eur. J. Immunol.*, 1998, 23:169–182.
18. Chmielowski B., Muranski P., Ignatowicz L.: Repertoire of CD4<sup>+</sup> T cells positively selected by a single class II MHC/peptide complex and tolerant to normal self peptides retains different antigen specificities. *J. Immunol.*, 1999, 162:95–105.
19. Thayer W.F., Ignatowicz L., Jensen P.E.: CLIP-independent binding of invariant chain to class II major histocompatibility complex molecules. *J. Immunol.*, 1999, 162:1502–1509.
20. Chmielowski B., Muranski P., Ignatowicz L.: On the role of high and low abundance class II MHC/peptide complexes in the positive selection of CD4<sup>+</sup> T cells. *Int. Immunol.*, 2000, 12:67–72.
21. Muranski P., Chmielowski B., Ignatowicz L.: Mature CD4<sup>+</sup> T cells perceive a positively selecting class II MHC/Peptide complex in the periphery. *J. Immunol.*, 2000, 164:3087–3094.
22. Kovalik J.P., Singh N., Mendiratta S.K., Martin W.D., Ignatowicz L., van Kaer L.: Alloreactive and self-restricted CD4<sup>+</sup> T cells directed against the same MHC class II/peptide complex have similar sensitivities to alterations in the peptide sequence. *J. Immunol.*, 2000, 165:1285–1293.
23. Gaszewska-Mastalarz A., Muranski P., Chmielowski B., Kraj P., Ignatowicz L.: Altered selection of CD4<sup>+</sup> T cells by class II MHC bound with dominant and low-abundant self-peptides. *J. Immunol.*, 2000, 165:6099–6106.
24. Kraj P., Pacholczyk R., Ignatowicz L.:  $\alpha\beta$ TCRs differ in the degree of their specificity for the positively selecting MHC/peptide ligand. *J. Immunol.*, 2001, 166:2251–2259.

25. Pacholczyk R., Kraj P., Ignatowicz L.: An incremental increase in the complexity of peptides bound to class II MHC changes the diversity of positively selected  $\alpha\beta$ TCRs. **J. Immunol.**, 2001, 166:2357–2363.
26. Kraj P., Pacholczyk R., Ignatowicz H., Kisielow P., Jensen P., Ignatowicz L.: Positive selection of CD4<sup>+</sup> T cells is induced in vivo by agonist and inhibited by antagonist peptides. **J. Exp. Med.**, 2001, 194(4):427–438.
27. Pacholczyk R., Kraj P., Ignatowicz L.: Peptide specificity of thymic selection of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T cells. **J. Immunol.**, 2002, 168:613–620.
28. Sullivan B.A., Kraj P., Weber D.A., Ignatowicz L., Jensen P.: Positive selection of a Qa-1 restricted T cell receptor with specificity for insulin. **Immunity**, 2002, 17:95–105.
29. Chmielowski B., Pacholczyk R., Kraj P., Kisielow P., Ignatowicz L.: Presentation of antagonist peptide to naive CD4<sup>+</sup> T cells abrogates spatial reorganization of class II MHC/peptide complexes on the surface of dendritic cells. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, 2002, 99:15012–15017.
30. Stephens G.L., Ashwell J.D., Ignatowicz L.: Glucocorticoids mediate distinct functions in early versus late thymic ontogeny. **Int. Immunol.**, 2003, 15(5):623–632.
31. Stephens G.L., Ignatowicz L.: Activation thresholds influence commitment to a regulatory lineage. **Eur. J. Immunol.**, 2003, 33(5):1282–1291.
32. Thayer W.P., Dao Ch. T., Ignatowicz L., Jensen P.E.: A novel single-chain I-A<sup>b</sup> molecule can stimulate and stain antigen-specific T cells. **Molec. Immunol.**, 2003, 39(14):861–870.
33. Uz-Zaman T., Ignatowicz L., Sarkar N.H.: Mouse mammary tumor viruses expressed by RIII/Sa mice with a high incidence of mammary tumors interact with the V $\beta$ -2- and V $\beta$ -8-specific T cells during viral infection. **Virology**, 2003, 314, 294–304.
34. Bridges C.C., Hu H., Miyauchi S., Siddaramappa U.N., Ganapathy M.E., Ignatowicz L., Maddox D.M., Smith S.B., Ganapathy V.: Induction of cystine-glutamate transporter xc- by human immunodeficiency virus type 1 transactivator protein tat in retinal pigment epithelium. **Invest Ophthalmol Vis Sci.**, 2004, 45(9):2906–2914.
35. Nowak I., Pajtasz-Piasecka E., Chmielowski B., Ignatowicz L., Kuśnierczyk P.: The specific T-cell response to antigenic peptide is influenced by bystander peptides. **Cell. Mol. Biol. Lett.**, 2006, 11:70–79.
36. Pacholczyk R., Ignatowicz H., Kraj P., Ignatowicz L.: Origin and TCR diversity of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> T cells. **Immunity**, 2006, 25:249–259.
37. Pacholczyk R., Kern J., Singh N., Iwashima M., Kraj P., Ignatowicz L.: Non-self antigens are the cognate specificities of Foxp3<sup>+</sup> T<sub>R</sub> cells. **Immunity**, 2007, 27(3):493–504.
38. Kuczma M., Podolsky R., Garge N., Daniely D., Pacholczyk R., Ignatowicz L., Kraj P.: Foxp3-Deficient Regulatory T Cells Do Not Revert into Conventional Effector CD4<sup>+</sup> T Cells but Constitute a Unique Cell Subset. **J. Immunol.**, 2009, 183:3731–3741.
39. Daniely D., Kern J., Cebula A., Ignatowicz L.: Diversity of TCRs on natural Foxp3<sup>+</sup> T cells in mice lacking Aire expression. **J. Immunol.**, 2010, 184: 6865–6873.
40. Singh N., Pacholczyk R., Iwashima M., Ignatowicz L.: Generation of T cell hybridomas from natural FoxP3<sup>+</sup> regulatory T cells. **Methods in Cell Biology**, 2011, 707:39–44.
41. Van Valkenburgh J., Albu D.I., Bapanpally C., Casanova S., Califano D., Jones D.M., Ignatowicz L., Kawamoto S., Fagarasan S., Jenkins N.A., Copeland N.G., Liu P., Avram D.: Critical role of Bcl11b in suppressor function of T regulatory cells and prevention of inflammatory bowel disease. **J. Exp. Med.**, 2011, 208(10):2069–81.

42. Rempala G.A., Seweryn M., Ignatowicz L.: Model for Comparative Analysis of Antigen Receptor Repertoires. **J. Theor. Biol.**, 2011, 269(1):1–15.
43. Sonne S., Shekhawat P.S., Matern D., Ganapathy V., Ignatowicz L.: Carnitine deficiency in OCTN2<sup>-/-</sup> newborn mice leads to a severe gut and immune phenotype with widespread atrophy, apoptosis and a pro-inflammatory response. **PLoS One**, 2012; 7(10):e47729. PMID: 23112839.
44. Greene J., Birtwistle M.R., Ignatowicz L., Rempala G.A.: Bayesian multivariate Poisson abundance models for T-cell receptor data. **J. Theor. Biol.**, 2013 Mar 1; 326C:1–10.
45. Cebula A., Seweryn M., Rempala G.A., Pabla S.S., McIndoe R.A., Denning T.L., Bry L., Kraj P., Kisielow P., Ignatowicz L.: Thymus-derived regulatory T cells control tolerance to commensal microbiota. **Nature**, 2013, 497(7448):258–62.
46. Goto Y., Panea C., Lee C., Cebula A., Laufer T.M., Ignatowicz L., Ivanov I.I.: Presentation of segmented filamentous bacteria antigens by lamina propria dendritic cells drives mucosal Th17 cell differentiation. **Immunity**, 2014, 40(4):594–607.
47. Wojciech L., Ignatowicz A., Seweryn M., Rempala G., Pabla S., McIndoe R.A., Kisielow P., Ignatowicz L.: The same self-peptide selects conventional and regulatory T cells with identical antigen receptors. **Nature Comm.**, 2014, 5:5061. PMID: 25270305.
48. Wojciech L., Ignatowicz L.: Tregs strip dendritic cells of CD70 to regulate Th1 differentiation. **EMBO J.**, 2015, (34) 10:1290–1292.
49. Kuczma M., Wang C.-Y., Ignatowicz L., Gourdie R., Kraj P.: Altered Connexin 43 Expression Underlies Age-Dependent Decrease of Regulatory T Cell Suppressor Function in Nonobese Diabetic Mice. **J. Immunol.**, 2015, 194:5261–71.



Streszczenie wykładu

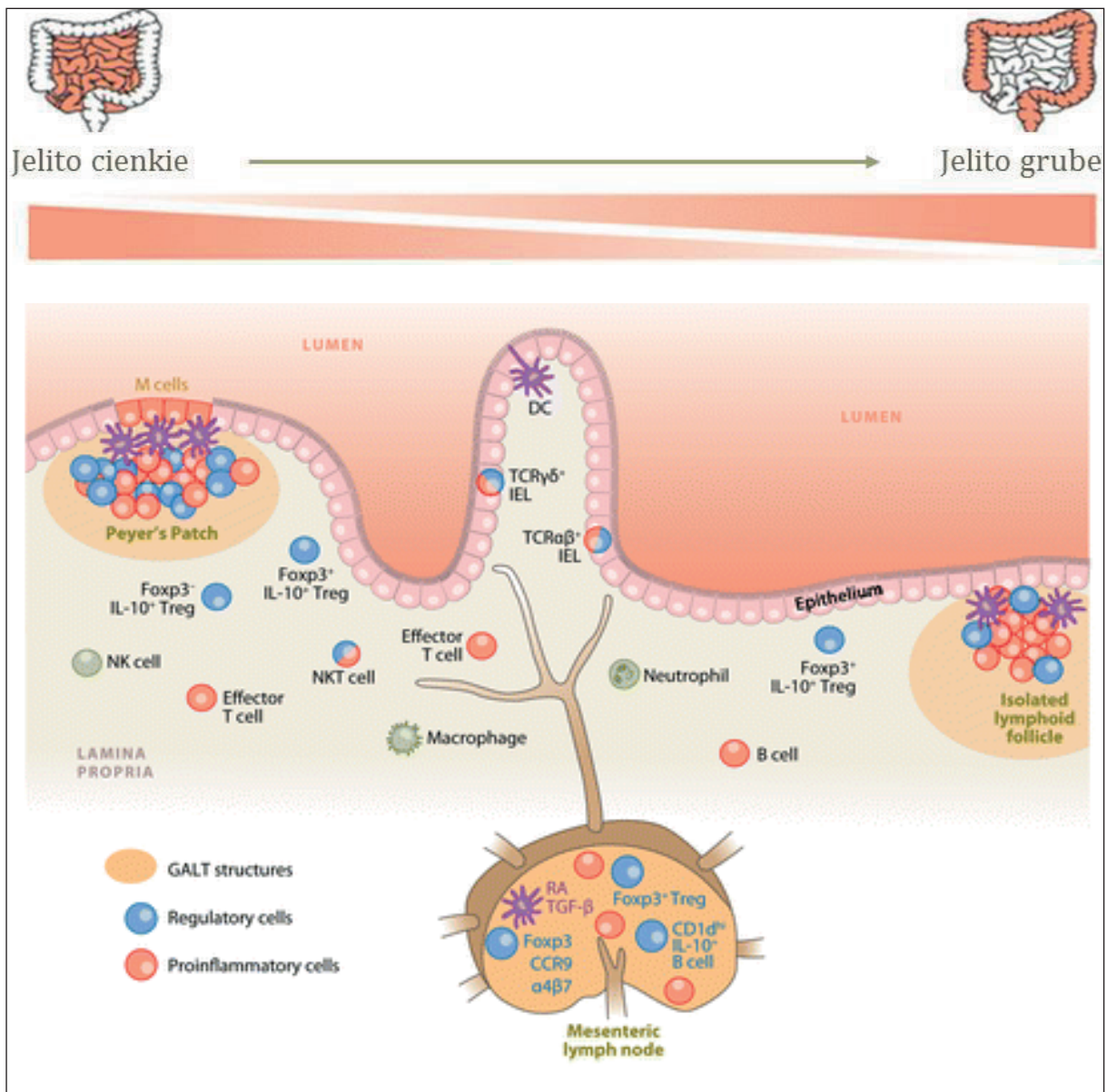
WPLYW FLORY BAKTERYJNEJ JELITA  
NA ROZWÓJ ODPOWIEDZI IMMUNOLOGICZNEJ

Ludzkie ciało zasiedlone jest przez biliony symbiotycznych mikroorganizmów, w tym bakterii, archeobów i wirusów, które są niezbędne do jego prawidłowego funkcjonowania. Za środowisko najbogatsze w naturalną florę bakteryjną uważa się układ pokarmowy, w szczególności jego dolny odcinek (jelito grube). Kolonizacja układu pokarmowego ssaków rozpoczyna się w momencie porodu i trwa przez kilka pierwszych lat życia. Liczebność i różnorodność flory bakteryjnej zmienia się w zależności od odcinka jelita, z ich największym nasyceniem w jelicie grubym, w którym u ssaków rezyduje ponad 500–1000 różnych gatunków mikroorganizmów. Wśród mikrobiontów kolonizujących światło jelita przeważają szczepy beztlenowców z gromady *Bacteroidetes* oraz *Firmicutes*. Całkowita liczba symbiotycznych mikroorganizmów w jelicie grubym przekracza  $10^{14}$  indywidualnych komórek, co stanowi liczbę 10-krotnie wyższą niż liczba komórek eukariotycznych budujących ludzkie ciało.

Mikroflora zasiedlająca układ pokarmowy umożliwia gospodarzowi m.in. metabolizowanie szeregu witamin oraz różnych, trudno przyswajalnych składników pokarmowych, takich jak np. występujące w mleku matki glikany. Ponadto antygeny i metabolity mikroflory jelitowej stymulują właściwy rozwój układu immunologicznego oraz pomagają w utrzymaniu tolerancji do własnych antygenów, jednocześnie zapobiegając kolonizacji mikroorganizmów patogennych. Mikroflora wpływa na funkcje „wrodzone” i „nabyte” układu immunologicznego poprzez indukcję lub bezpośrednią produkcję biologicznie aktywnych cytokin, oraz moduluje jego wrażliwość na aktywację przez własne i obce antygeny. Zaburzenie równowagi mikroflory symbiotycznej zwiększa ryzyko chorób układu krążenia, może prowadzić do rozwoju cukrzycy, otyłości i systemowej autoagresji. Dla opracowania skutecznych metod leczenia różnych chorób cywilizacyjnych kluczowe jest znalezienie odpowiedzi na pytanie: w jaki sposób poszczególne komponenty flory bakteryjnej wpływają na homeostazę ludzkiego organizmu? (ryc. 1).

Jedna z aktualnych hipotez zakłada, że rozwój adaptacyjnego (nabytego) układu immunologicznego jest konsekwencją symbiozy kręgowców i mikroflory, których mutualizm wymagał wytworzenia tolerancji na antygeny i metabolity bakteryjne. Dowodem na swoiste kontrolowanie składu flory bakteryjnej przez mechanizmy odporności nabytej są zmiany obserwowane w jej różnorodności u myszy pozbawionych limfocytów względem mikroflory jelitowej myszy typu dzikiego. Przykładem mogą być komórki T CD4<sup>+</sup> regulatorowe, które wywołują zmiany w składzie mikroflory na skutek selektywnego hamowania produkcji IgA przez limfocyty B lub bezpośredniego rozpoznania i hamowania limfocytów efektorowych swoistych do bakterii.

## Układ immunologiczny jelita



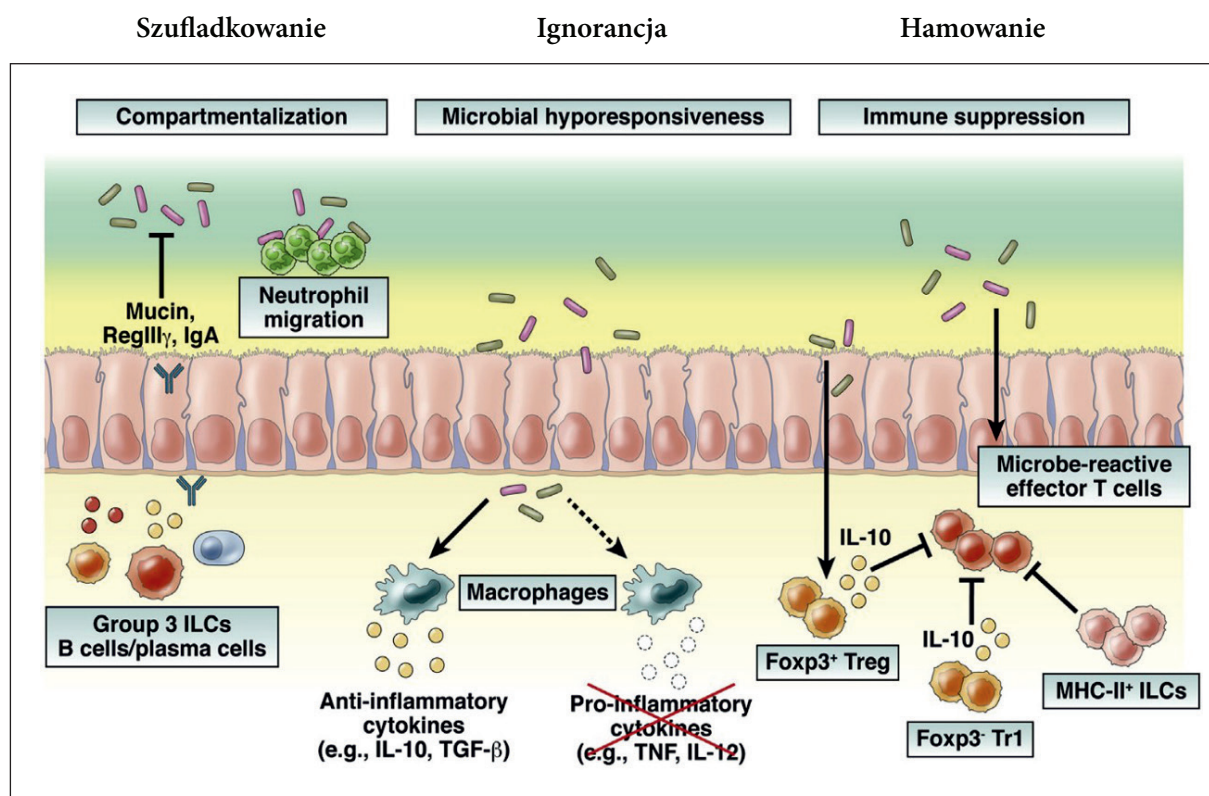
Ryc. 1. Limfocyty T odpowiedzialne za mediowanie odpowiedzi immunologicznej gromadzą się w warstwie nabłonkowej i blaszce właściwej jelita, jak również w tkance limfatycznej związanej z błoną śluzową jelita (GALT)

Mikroflora reguluje rozwój i funkcjonowanie układu odpornościowego, co udowodniły badania wykorzystujące zwierzęta hodowane w warunkach jałowych, pozbawione naturalnej flory bakteryjnej (GF, od ang. *Germ Free*). U zwierząt tych zaobserwowano zaburzenia w rozwoju wielu narządów limfatycznych, anatomicznie związanych z układem pokarmowym (m.in. kępki Peyera, pojedyncze limfatyczne grudki chłonne – ILF, od ang. *Isolated lymphoid follicles*, oraz węzły chłonne krezkowe). Dodatkowo w blaszce właściwej jelita występuje obniżony poziom limfocytów T CD4<sup>+</sup> (regulatorowych i folikularnych) oraz limfocytów B produkujących immunoglobuliny IgA. Istotę kontaktu naturalnej flory towarzyszącej z układem immunologicznym potwierdzają obserwacje myszy *germ free* kolonizowanych konwencjonalną florą bakteryjną,

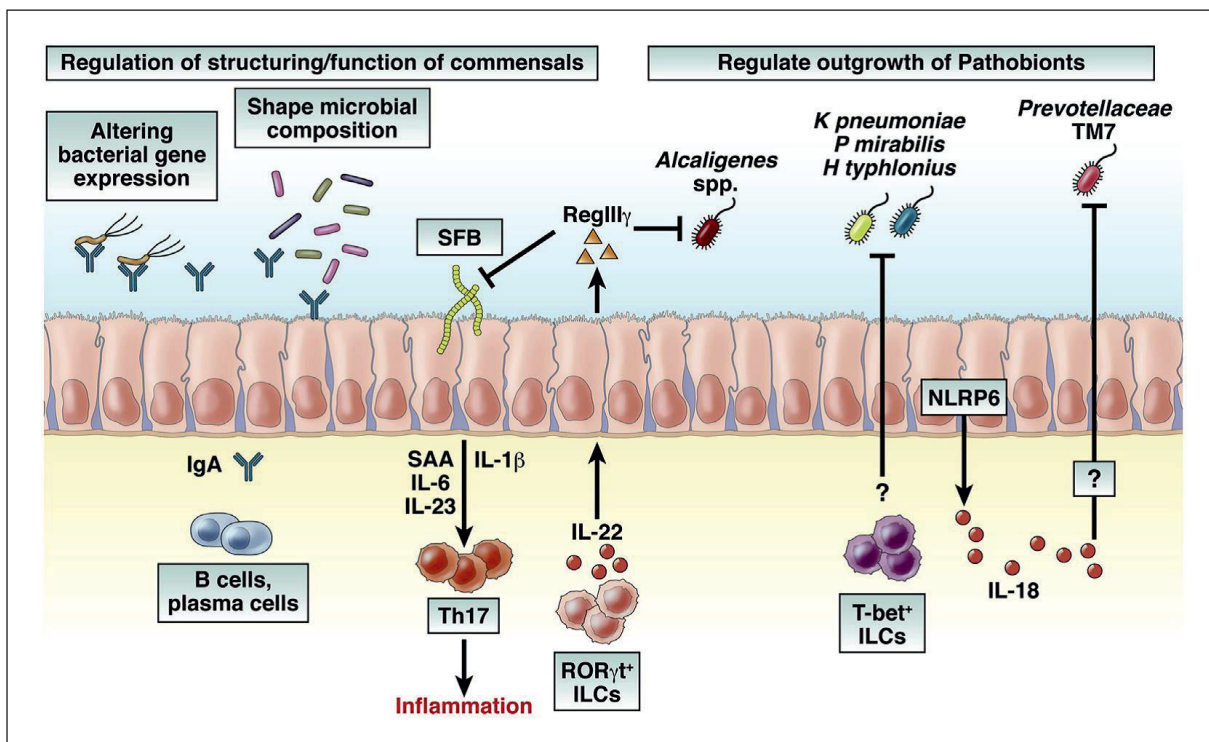


u których następuje przywrócenie prawidłowej funkcji układu immunologicznego w obrębie układu pokarmowego.

Układ immunologiczny związany z błonami śluzowymi układu pokarmowego posiada mechanizmy umożliwiające wczesne rozpoznanie mikroorganizmów patogennych. W przypadku infekcji patogenami wrodzony układ immunologiczny jest aktywowany poprzez produkowane przez te mikroorganizmy toksyny, specyficzne składniki bakteryjnej ściany komórkowej (np. LPS), segmenty DNA (np. CpG) lub swoiste, bakteryjne metabolity. Pojawienie się tych substancji aktywuje szereg różnych receptorów ekspresjonowanych na hematopoetycznych oraz niehematopoetycznych komórkach jelita, takich jak receptory Toll-podobne (TLR, od ang. *Toll-Like Receptor*), NOD-podobne (NLR, od ang. *NOD-Like Receptor*) oraz receptory sprzężone z białkami G (GPCR, od ang. *G-protein Coupled Receptor*). Receptory TLR rozpoznają wiele bakteryjnych ligandów, takich jak lipopolisacharyd bakterii gram-ujemnych (TLR4), flagelina bakterii gram-ujemnych i gram-dodatnich (TLR5), polisacharyd A (TLR2) lub CpG (TLR9). Również receptory NLR aktywowane są przez wiele komponentów bakteryjnych, w tym peptydoglikan, którego rozpoznanie odgrywa ważną rolę w regulacji zasiedlania błony śluzowej jelita. Rola jelitowej mikroflory symbiotycznej w anihilacji mikroorganizmów patogennych obejmuje stymulację komórek nabłonkowych (enterocytów, komórek kubkowych i Panetha) do produkcji antybakteryjnych metabolitów (AMM), takich jak lektyny, defensyny i katelicyny, które stanowią część śluzu wydzielanego do światła jelita. Specyficzne gatunki flory bakteryjnej wpływają pozytywnie na mastocyty, które bezpośrednio kontrolują mechanizmy prozapalne w jelicie (ryc. 2 i ryc. 3).

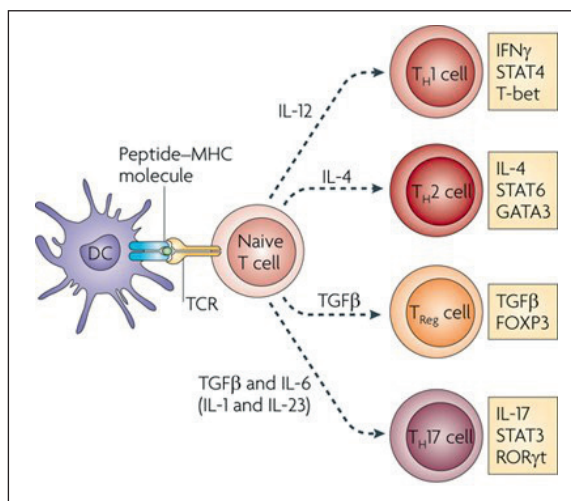


Ryc. 2. Mechanizmy kontrolujące odpowiedź immunologiczną na antygeny mikroflory jelitowej



Ryc. 3. Odpowiedź adaptacyjnego układu immunologicznego na antygeny i metabolity mikroflory jelitowej

Kompleksowe badania interakcji komponentów układu immunologicznego z mikroflorą towarzyszącą są kluczowe dla naszego zrozumienia fundamentalnych metabolicznych korzyści wynikających z tej symbiozy, jak również świadomej modulacji różnorodnością i/lub funkcją mikroorganizmów jelitowych w celach terapeutycznych. Ponadto interesującym aspektem są główne parametry kształtujące różnorodność i stabilność flory jelitowej po urodzeniu i później w życiu dorosłym, jak również to, w jaki sposób flora bakteryjna determinuje nasze fizjologiczne predyspozycje do różnych chorób (ryc. 4 i ryc. 5).



Ryc. 4. Rodzaje limfocytów T CD4<sup>+</sup> rozpoznających antygeny mikroflory jelitowej

### Cechy limfocytów T regulatorowych (Treg)

- Limfocyty T regulatorowe stanowią jedną z głównych subpopulacji odpowiedzialnych za tolerancję immunologiczną na antygeny mikroflory.
- Limfocyty Treg powstają jako oddzielna subpopulacja komórek CD4<sup>+</sup> podczas rozwoju w grasicy.
- Treg hamują odpowiedź immunologiczną konwencjonalnych komórek CD4<sup>+</sup> na mikroflorę bakteryjną.
- Treg posiadają receptor dla interleukiny 2 (CD25) i charakteryzują się ekspresją swoistego czynnika transkrypcyjnego Foxp3 (Forkhead Box 3).
- Brak Treg lub mutacje genu Foxp3 powodują u ludzi rozwój chorób autoimmunologicznych (np. IPEX) i stany zapalne w układzie pokarmowym.
- Niektóre limfocyty T regulatorowe dojrzewają w narządach obwodowych – na przykład w jelitach – w wyniku konwersji komórek CD4<sup>+</sup>Foxp3<sup>-</sup>.

Ryc. 5. Cechy limfocytów regulatorowych (Treg)

### Jak subpopulacja limfocytów CD4<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> kontroluje mikroflorę jelitową?

Obecnie prowadzone są eksperymenty umożliwiające przeszczep ludzkiej flory do jelita jałowych myszy, karmionych następnie dietą zbliżoną do diety dawcy. Takie modele eksperymentalne umożliwiają określenie, w jakim stopniu cechy fenotypu dawcy oraz skłonności do rozwoju chorób (m.in. otyłości, cukrzycy, nadciśnienia) są przekazywane biorcy za pośrednictwem flory bakteryjnej jelit. Dodatkowo pozwalają określić, jak modyfikacja diety zmienia wzajemne interakcje pomiędzy różnymi rodzajami bakterii a układem immunologicznym oraz umożliwiają określenie metabolicznych i sygnalizacyjnych sieci łączących mikroorganizmy naturalnej flory jelitowej. W przyszłości podobna strategia może być wykorzystywana w terapii pacjentów z symptomami jelitowej dysbiozy, której skuteczność zależy od opracowania efektywnych strategii zasiedlania oraz skutecznej modulacji układu immunologicznego wybranymi szczepami z mikroflory jelitowej uzyskanymi od zdrowych dawców. Powyższe badania mogą pomóc w zrozumieniu mechanizmów wykorzystywanych przez organizmy patogenne do inwazji i adaptacji w układzie pokarmowym człowieka, jak również pogłębić wiedzę dotyczącą ewolucyjnego kształtowania relacji pomiędzy mikroflorą a układem odpornościowym.

## Sprawozdanie z XXVII spotkania dydaktyczno-naukowego

W dniu 18 listopada 2015 r. odbyło się w Instytucie Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN im. Ludwika Hirszfelda XXVII spotkanie dydaktyczno-naukowe zorganizowane przez Komisję Przyrodniczo-Medyczną PAU we Wrocławiu. Przed wykładem członkowie Komisji spotkali się w sali konferencyjnej z zaproszonym wykładowcą, prof. dr. hab. Leszkiem Ignatowiczem, który po studiach na Uniwersytecie Wrocławskim i obronie rozprawy doktorskiej w naszym Instytucie (1990) wyjechał na staż do USA. Od 2007 r. pracuje na stanowisku profesora w Center of Biotechnology and Genomic Medicine, Medical College of Georgia w Augusta (USA).

O godzinie 13:00 w Sali im. Stefana Ślopka rozpoczęło się spotkanie dydaktyczno-naukowe, które otworzył przewodniczący Komisji, prof. Czesław Radzikowski. Uroczyste powitał słuchaczy (ok. 200 osób), wśród których przeważali uczniowie Liceów Ogólnokształcących nr VII, VIII, X i XV z nauczycielami przedmiotów przyrodniczych, ponadto byli obecni studenci, doktoranci, pracownicy naukowi Instytutu oraz goście spoza Instytutu. Wspomniał również o profesor biologii z IX LO, p. Maroń, która wspierała Leszka w okresie przygotowań do matury.

Prof. Czesław Radzikowski przedstawił zgromadzonym sylwetkę naukową i bogaty dorobek wykładowcy (szczegółowa informacja biograficzna w załączeniu).

O godzinie 13:10 rozpoczął się wykład pt. **Wpływ flory bakteryjnej jelita na rozwój odpowiadzi immunologicznej**. Na wstępie prof. Ignatowicz przedstawił mapę zasiedlenia ludzkiego ciała przez mikroorganizmy (bakterie, wirusy, archeoby). Nie zdajemy sobie sprawy, jak wiele ich mamy. Okazuje się, że waga mikrobiontów odpowiada wadze niektórych naszych organów. Układ pokarmowy jest środowiskiem najbogatszym w naturalną florę bakteryjną, ale jej populacja jest zróżnicowana w zależności od odcinka układu. W jelicie grubym jest najwięcej mikroorganizmów, 500–1000 gatunków. Prof. Ignatowicz pokazał w dalszej części wykładu na wielu szczegółowych i kolorowych slajdach, w jaki sposób organizm ludzki jest zasiedlany przez bakterie już od urodzenia. Jaka jest funkcja mikroflory, np. bez bakterii nie byłibyśmy w stanie przyswoić witamin. Omówił czynniki, które wpływają na skład flory jelitowej (m.in. profil genetyczny, rodzaj porodu, leczenie, wiek), barierę istniejącą między mikroorganizmami a systemem immunologicznym. W przejrzysty sposób przedstawił zebrane fakty dotyczące mechanizmów, które decydują, czy dochodzi do stanu zapalnego. Wyjaśnił, jakie są plusy i minusy istnienia mikroflory, jej wpływ na podatność człowieka na otyłość, związek między florą a alergią pokarmową.

Innym ciekawym wątkiem wykładu było pokazanie możliwości zmiany składu flory bakteryjnej m.in. przez transplantację kałową. Wywołało to duże poruszenie wśród młodzieży i nie tylko. Wykładowca wyjaśnił, że preparaty takie stosowane są np. w przypadku wyjąłwienia jelita – przeszczep może być autologiczny lub od obcego (istnieje banki kału).

Na zakończenie wykładu prof. Ignatowicz poświęcił chwilę na przedstawienie, czym obecnie zajmuje się w laboratorium (Tregs – komórki regulatorowe). Ostatni projekt ma na celu zbadanie wpływu mikroflory na życie człowieka (Human Microbiome Project).

Prof. Czesław Radzikowski podziękował za prezentację i zaprosił zebranych do zadawania pytań.

Młodzież wypełniła całą aulę i słuchała wykładu w skupieniu i z dużym zainteresowaniem. Dyskusja na „spotkaniu po spotkaniu” przy kawie w sali konferencyjnej w gronie byłych współ-

pracowników trwała do godz. 16:30. Ze względu na udział większości pracowników naukowych Instytutu w obowiązkowym szkoleniu na Uniwersytecie Przyrodniczym, prof. Ignatowicz zgodził się zaprezentować wykład w drugim terminie, 20 listopada o godz. 15. Również ten wykład został wysłuchany przez liczne grono zainteresowanych tematem.

W XXVII spotkaniu uczestniczyli członkowie KPM PAU: prof. prof. J. Boratyński, I. Frydecka, A. Gamian, P. Kisielow, C. Radzikowski, K. Prosek. Nieobecność usprawiedliwili: prof. prof. P. Kafarski, M. Sąsiadek, W. Sokalski, B. Obmińska-Mrukowicz.

Prof. dr hab. med. Czesław Radzikowski

Przewodniczący KPM PAU

Sprawozdanie przygotowała:

Katarzyna Prosek

Sekretarz Komisji



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

---

KOMISJA PRZYRODNICZO-MEDYCZNA PAU we WROCŁAWIU  
I MIASTO WROCŁAW

zapraszają na XXVIII otwarte spotkanie dydaktyczno-naukowe w dniu  
**16 marca 2016 r.**

**z udziałem dr Katarzyny Białkowskiej**

Center for Thrombosis and Vascular Biology, Dept. Molecular Cardiology,  
Cleveland Clinic Foundation, Ohio, USA

Tytuł wykładu wprowadzającego:

**„Rola kindlin w przekazywaniu sygnałów  
przez integryny w procesach fizjologicznych i patologicznych”**

Spotkanie odbędzie się  
o godz. 13.00, w Sali im. Stefana Śłopka w Instytucie Immunologii  
i Terapii Doświadczalnej im. Ludwika Hirszfelda PAN we Wrocławiu,  
ul. Rudolfa Weigla 12.

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





## Dr Katarzyna Białkowska – informacja biograficzna

### Miejsce pracy:

Center for Thrombosis and Vascular Biology, Dept. Molecular Cardiology, NB5-48, Cleveland Clinic Foundation, 9500 Euclid Ave., Cleveland Ohio 44195, USA, E-mail: bialkok@ccf.org

### DANE OSOBOWE

Obywatelstwo: polskie, amerykańskie  
Data i miejsce ur.: 16 marca 1968 r., Skarżysko-Kamienna, Polska  
Języki: polski, angielski

### WYKSZTAŁCENIE

1995 Stopień doktora nauk przyrodniczych w zakresie biologii komórki, Instytut Biochemii, Uniwersytet Wrocławski  
1991 Magister biotechnologii, Instytut Biochemii, Uniwersytet Wrocławski

### ZATRUDNIENIE

2005– Project Scientist, Department of Molecular Cardiology, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio, USA  
2001–2005 Research Associate, Department of Molecular Cardiology, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio, USA  
1988–2001 Postdoctoral Fellow, Department of Molecular Cardiology, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio, USA  
09.1995–12.1995 Research Fellow, Department Biologii, Abo Akademi University, BioCity, Turku, Finlandia  
1991–1995 Doktorant, Instytut Biochemii, Uniwersytet Wrocławski

### ZAINTERESOWANIA NAUKOWE

Głównym tematem mojej pracy doktorskiej była charakterystyka oddziaływań spektryny erytrocytarnej z ankiryną i fosfolipidami w błonie erytrocytu. W toku naszej pracy badawczej ustaliliśmy model, w którym ankiryna i fosfolipidy wiążą cząsteczkę spektryny, używając tego samego miejsca wiązania, co sugeruje ważną rolę fosfolipidów w kotwiczeniu spektryny w błonie erytrocytów. Po przybyciu do Stanów Zjednoczonych, podczas mojej pracy w laboratorium doktor Joan Fox skupiłam się na udziale białek sygnałowych i białek cytoszkieletu w przekazywaniu sygnałów przez integryny. Moja praca wykazała zaangażowanie kalpiny, domeny SH3 spektryny, białka 14-3-3 i Tiam w aktywacji integryn przez Rac w komórkach śródbłónka, komórkach CHO, komórkach Hela i płytkach krwi. W 2009 r. dołączyłam do laboratorium doktora Edwarda Plow, gdzie moja praca koncentruje się na funkcji kindlin w regulacji przekazywania sygnałów przez integryny, w różnych typach komórek, ze szczególnym uwzględnieniem komórek hematopoetycznych, śródbłónka i rakowych.

## NAGRODY I WYRÓŻNIENIA

09/1996 Nagroda Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego za pracę doktorską zatytułowaną „Współzależność oddziaływań fosfolipidów i ankiryiny ze spektryną – model ankiryna:PE”.

04.10 2010 Cleveland Clinic Innovator Award za „Kindlin-2 as a new anti-angiogenic target”

## WYBRANE PUBLIKACJE

Bialkowska, K., Zembron, A., and Sikorski, A.F. (1994). Ankyrin shares binding site with phospholipids erythrocyte spectrin. *Acta Biochim. Polon.* 41:155–157.

Bialkowska, K., Zembron, A., and Sikorski, A.F. (1994). Ankyrin inhibits binding of erythrocyte spectrin to phospholipid vesicles. *Biochim. Biophys. Acta* 1191:21–26.

Sikorski, A.F., and Bialkowska, K. (1996) Interactions of spectrins with membrane intrinsic domain. *Cell. Mol. Biol. Lett.* 1:97–104.

Diakowski W., Prychidny A., Swistak M., Nietubyc M., Bialkowska K., Szopa J., Sikorski AF. (1999). Brain spectrin (fodrin) interacts with phospholipids as revealed by intrinsic fluorescence quenching and monolayer experiments. *Biochem. J.* 338 (Pt 1):83–90.

Bialkowska K., Kulkarni S., Du X., Goll D.E., Saido T.C., Fox J.E.B. (2000). Evidence that  $\beta 3$  integrin-induced Rac activation involves the calpain-dependent formation of integrin clusters that are distinct from the focal complexes and focal adhesions that form as Rac and RhoA become active. *J. Cell Biol.* 151:685–696.

Reddy K.B.\*, Bialkowska K\*, and Fox J.E.B. (2001). Dynamic modulation of cytoskeletal proteins linking integrins to cytoskeletal complexes in spreading cells: Role of skelemin in initial integrin-induced spreading. *J. Biol. Chem.* 276(30): 28300–08. \*The first and second author contributed equally to this manuscript.

Bialkowska K., Zaffran Y., Meyer S.C., Fox J.E.B. (2003). 14-3-3 $\zeta$  mediates integrin-induced activation of CDC42 and RAC: platelet glycoprotein Ib-IX regulates integrin induced signaling by sequestering 14-3-3  $\zeta$ . *J. Biol. Chem.* 278(35):33342–50.

Bialkowska, K., Saido, T.C., and Fox, J.E.B. (2005). SH3 domain of spectrin participates in the integrin-induced activation of Rac in specialized calpain-induced integrin signaling complexes. *J. Cell Science.* 118:381–395.

Sossey-Alaoui K., Bialkowska K., Plow EF. (2009). The miR200 family of microRNAs regulates WAVE3-dependent cancer cell invasion. *J. Biol. Chem.* 284:33019–29 PMC2785142.

Bialkowska, K., Ma, Y., Bledzka, K.M., Sossey-Alaoui, K., Izem L., Zhang, X., Malinin, N., Qin, J., Byzova, T. and Plow, E.F. (2010). The integrin co-activator kindlin-3 is expressed and functional in a non-hematopoietic cell, the endothelial cell. *J. Biol. Chem.* 285:18640–9 PMC2881789.

Bledzka K., Bialkowska K., Nie H., Qin J., Byzova T., Wu C., Plow E.F., Ma Y.Q. (2010). Tyrosine phosphorylation of integrin  $\beta 3$  regulates kindlin-2 binding and integrin activation. *J. Biol. Chem.* 285:30370–4 PMC2945529.

O'Toole TE., Bialkowska K., Li X., Fox J.E. (2011). Tiam1 is recruited to  $\beta 1$ -integrin complexes by 14-3-3 $\zeta$  where it mediates integrin-induced rac1 activation and motility. *J. Cell Physiol.* 226(11):2965–78.

Pluskota E., Dowling J.J., Gordon N., Golden J.A., Szpak D., West X.Z., Nestor C., Ma Y.Q., Bialkowska K., Byzova T., Plow E.F. (2011). The integrin coactivator kindlin-2 plays a critical role in angiogenesis in mice and zebrafish. *Blood* 117(18):4978–87 PMC3100704.

Augoff K., Das M., **Bialkowska K.**, McCue B., Plow E.F., Sossey-Alaoui K. (2011). miR-31 is a broad regulator of  $\beta$ 1-integrin expression and function in cancer cells. **Mol. Cancer Res.** 9(11):1500–8 PMC3219821.

Bledzka K., Liu J., Xu Z., Perera H.D., Yadav S.P., **Bialkowska K.**, Qin J., Ma Y.Q. and Plow E.F. (2012). Spatial Coordination of Kindlin-2 with Talin Head Domain in Interaction with Integrin  $\beta$  Cytoplasmic Tails. **J. Biol. Chem.** 287:24585–94 PMC3397883.

Pluskota E., Ma Y., Bledzka K.M., **Bialkowska K.**, Soloviev D.A., Szpak D., Podrez E.A., Fox P.L., Hazen S.L., Dowling J.J., Ma Y.Q., Plow E.F. (2013). Kindlin-2 regulates hemostasis by controlling endothelial cell-surface expression of ADP/AMP catabolic enzymes via a clathrin-dependent mechanism. **Blood** 122:2491–9 PMC3790514.

Sossey-Alaoui K., Pluskota E., Davuluri G., **Bialkowska K.**, Das M., Szpak D., Lindner D.J., Downs-Kelly E., Thompson C.L., Plow E.F. (2014). Kindlin-3 enhances breast cancer progression and metastasis by activating Twist-mediated angiogenesis. **FASEB J.** 28(5):2260–71 PMC3986835.

Xu Z., Chen X., Zhi H., Gao J., **Bialkowska K.**, Byzova T.V., Pluskota E., White G.C 2nd., Liu J., Plow E.F., Ma Y.Q. (2014). Direct interaction of kindlin-3 with integrin  $\alpha$ IIB $\beta$ 3 in platelets is required for supporting arterial thrombosis in mice. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.** 2014 Sep; 34(9):1961–7 PMC4167429.

Izem L., Greene D.J., **Bialkowska K.**, Morton R.E. (2015). Overexpression of full-length cholesteryl ester transfer protein in SW872 cells reduces lipid accumulation. **J. Lipid. Res.** 2015 Mar; 56(3):515–25. PMC4340300.

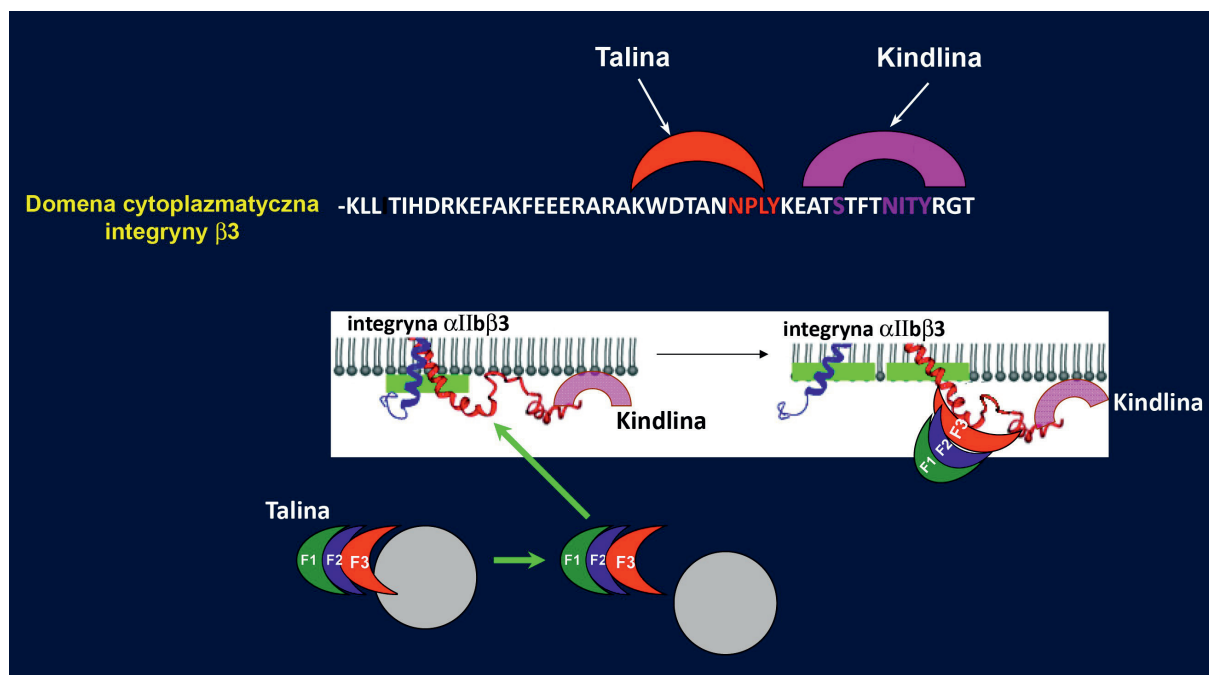
**Bialkowska K.**, Byzova T.V., Plow E.F. (2015). Site specific phosphorylation of kindlin-3 regulates its capacity to control cellular responses mediated by integrin  $\alpha$ IIB $\beta$ 3. **J. Biol. Chem.** 290(10):6226–42 PMC4358261.

Streszczenie wykładu

ROLA KINDLINA

W PRZEKAZYWANIU SYGNAŁÓW PRZEZ INTEGRYNY  
W PROCESACH FIZJOLOGICZNYCH I PATOLOGICZNYCH

Integryny to rodzina transbłonowych receptorów adhezyjnych, składających się z dwóch podjednostek  $\alpha$  i  $\beta$ , których głównym zadaniem jest odbieranie i przekazywanie sygnałów przez błonę komórkową w obu kierunkach. Integryny, białka wiążące się do domen cytoplazmatycznych integryn i ligandy integrynowe odgrywają ważną rolę w procesach fizjologicznych i patologicznych. Ze względu na bardzo dużą różnorodność ligandów, są zaangażowane w podstawowe dla funkcjonowania organizmu procesy, takie jak utrzymywanie homeostazy, odpowiedź immunologiczna, angiogeneza, gojenie się ran, inwazja nowotworowa czy aktywacja płytek krwi.



Ryc. 1. Kindlina i talina uczestniczą w aktywacji typu *inside-out*. Aktywacja integryn zależy od interakcji taliny z motywem NPLY747 (zaznaczonym na sekwencji domeny cytoplazmatycznej  $\beta 3$  integriny na czerwono) oraz dodatkowymi aminokwasami położonymi bliżej błony komórkowej. Kindlina umożliwia aktywację przez oddziaływanie z regionem C-końcowym integriny  $\beta 3$  poprzez motywy TS<sup>752</sup>T i NITY<sup>759</sup> (zaznaczone na sekwencji domeny cytoplazmatycznej  $\beta 3$  integriny na fioletowo).

Sygnały powstające wewnątrz komórki i wiązanie białek do domeny cytoplazmatycznej powodują przejście integryny w stan zdolny do wiązania ligandu na skutek zmian konformacyjnych wewnątrz jej cząsteczki (*inside-out signaling*). Wiązanie ligandów macierzy zewnątrzkomórkowej indukuje również zmiany w strukturze cząsteczki integryny, które są przekazywane do wnętrza komórki (*outside-in signaling*).

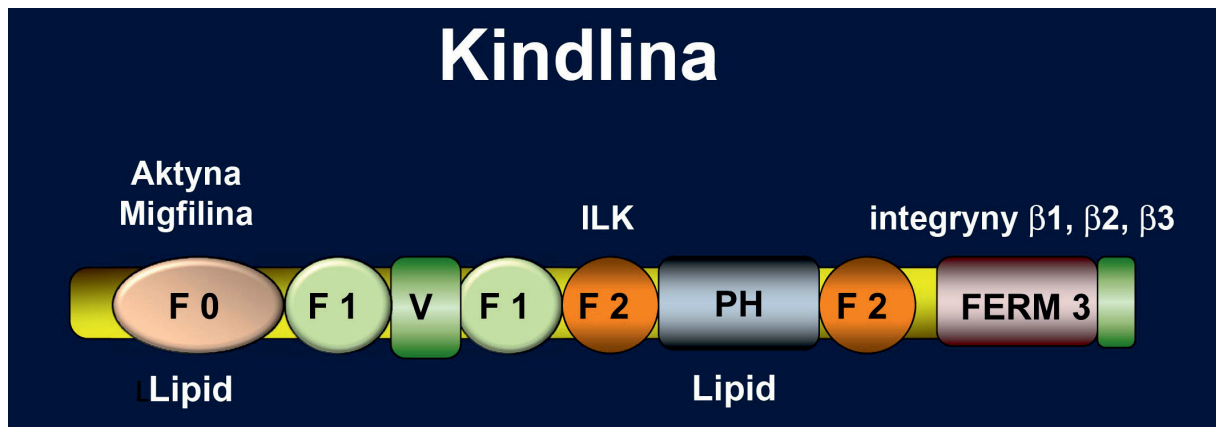
Model aktywacji *inside-out* zakłada, że do przejścia integryny w stan aktywny nie jest wymagane przyłączenie ligandu. Aktywacja typu *inside-out* przebiega z udziałem wewnątrzkomórkowych białek związanych ze szkieletem cytoplazmatycznym: kindliny i taliny.

Kindliny (inaczej: fermityny) to rodzina konserwatywnych ewolucyjnie białek (kindlina-1, -2 i -3) zlokalizowanych w komórkach w ogniskach przylegania (*focal adhesions*)<sup>1-5</sup>. Ogniska przylegania to wielobiałkowe kompleksy uformowane wokół heterodimerów integrynowych, które łączą cytoszkielet aktynowy z białkami macierzy zewnątrzkomórkowej. Pierwszym, które zostało opisane w literaturze, najbardziej znanym zadaniem kindlin, jest zwiększenie powinowactwa integryny do ligandu (aktywacji integryny) poprzez wiązanie integrynowej domeny cytoplazmatycznej (ryc. 1) w kooperacji z taliną<sup>6,7</sup>. Nazwa „kindliny” pochodzi od zespołu Kindlera, rzadkiej choroby wrodzonej skóry, spowodowanej mutacją genu odpowiadającego za ekspresję kindliny-1, opisanego w roku 1954 przez Teresę Kindler<sup>8</sup>. W obrazie klinicznym choroby obserwuje się m.in. skórne pęcherzyki pojawiające się w miejscach uciskanych, postępującą poikilodermę, atrofię błony śluzowej jamy ustnej i krwawienie z dziąseł. Kindlina-1 występuje głównie w komórkach nabłonkowych, takich jak keratynocyty i komórki nabłonka jelitowego, kindlina-2 to najbardziej powszechna kindlina, występuje ona we wszystkich komórkach z wyjątkiem układu krwiotwórczego. Wysoki poziom ekspresji kindliny-2 istnieje w komórkach śródbłónka, gdzie kindlina-2 pełni ważną rolę w angiogenezie, regulując adhezję i migrację komórek śródbłónka<sup>9</sup>. Kindlina-2 w komórkach śródbłónka jest także odpowiedzialna za endocytozę enzymów błonowych (CD39 i CD73), uczestniczących w procesie degradacji adenozy-5'-trifosforanu (ATP), co pośrednio wpływa na hemostazę w organizmie<sup>10</sup>. Kindlina-3 została pierwotnie odkryta w komórkach układu krwiotwórczego<sup>11</sup>, od tego czasu badania z naszego i innych laboratoriów zidentyfikowały kindlinę-3 jako ważny komponent przekazywania sygnałów przez integryny w komórkach śródbłónka i jako białko regulujące proces nowotworzenia w komórkach raka piersi<sup>12,13</sup>. W uzupełnieniu do funkcji w przekazywaniu sygnałów przez integryny kindliny mogą także spełniać funkcje niezależne od integryn: kindlina-3 może stabilizować szkielest błonowy erytrocytów<sup>14</sup>, kindlina-1 i -2 zostały znalezione w międzykomórkowych połączeniach przylegania w komórkach nabłonkowych; kindlina-2 znajduje się w jądrach komórek mięśni gładkich, jednak rola kindlin w tych strukturach komórkowych nie jest całkowicie jasna<sup>15,16</sup>.

Podobnie jak w przypadku dwóch izoform taliny (taliny-1 i taliny-2), kindliny zawierają domenę FERM (region N-końcowy białek ERM), występującą także w białku 4.1, ezrynie, radyksynie i moezynie, domena ta typowo składa się z trzech poddomen zwanych F1, F2 i F3 (struktura domenowa kindlin i białka oddziałujące z poddomenami kindlin przedstawione są na ryc. 2)<sup>2,17</sup>. Poddomeny F3 kindliny i taliny tworzą miejsce wiązania fosfotyrozyny (PTB), która wiąże motyw NPXY w domenie cytoplazmatycznej  $\beta$ -integryny (ryc. 1). Kindliny posiadają także domenę plekstrynową (PH, *pleckstrin homology*), która znajduje się w środkowej części poddomeny F2, domena ta oddziałuje z fosfatydyloinozytolami, co odpowiada za właściwą lokalizację kindlin w ogniskach przylegania<sup>18</sup>.

Po aktywacji integryn, kindliny pozostają w ogniskach przylegania, gdzie uczestniczą w przekazywaniu sygnałów przez integryny związane z ligandem (*outside-in*) do cytoszkieletu





Ryc. 2. Schemat budowy kindliny. F0, F1, F2, F3 to poddomeny w domenie FERM (region N-końcowy białek ERM). Region zmienny (V), charakterystyczny dla kindlin, przecina poddomenę F1, dzieląc ją na dwie części. Domena plekstrynowa (PH) znajduje się w środkowej części poddomeny F2. Białka oddziałujące z poddomenami kindlin: aktyna, migfilina (F0), ILK (F2), cytoplazmatyczne domeny  $\beta$  integryn (F3). Kindliny oddziałują z fosfatydyloinozitolami przez miejsca wiążące w poddomenie F0 i domenie plekstrynowej.

aktynowego komórki. Mechanizmy przekazywania sygnałów przez kindliny zlokalizowane w ogniskach przylegania nie są w pełni zrozumiałe. Chociaż lokalizacja kindliny-2 do cytoskieletu aktynowego została zaobserwowana pod mikroskopem, przyjęto, że to oddziaływanie jest pośrednie. Badania z naszego i innych laboratoriów wykazały, że przekazywanie sygnałów może nastąpić poprzez zdolność kindlin do wiązania kinazy związanej z integrzynami (ILK, *integrin-linked kinase*)<sup>19;20</sup> czy migfiliny<sup>21</sup>, a bezpośrednie oddziaływanie pomiędzy kindliną i F-aktyną nie było brane pod uwagę. W naszej ostatniej pracy dostarczyliśmy dowodów takiej bezpośredniej interakcji kindliny-2 i aktyny i zlokalizowaliśmy miejsce wiązania aktyny w poddomenie F0 kindliny-2 (Journal of Cell Biology, praca przyjęta do druku). To miejsce wiązania w cząsteczce kindliny ma fundamentalne znaczenie dla przekazywania sygnałów *outside-in* przez integryny i nasze odkrycie opisuje nowy mechanizm regulacji przekazywania takich sygnałów.

### Kindliny w chorobach dziedzicznych i nowotworach

Jak wspomniano powyżej, mutacje w genie kindliny-1 znaleziono w zespole Kindlera. U myszy nokaut genu kindliny-1 charakteryzuje wysoka śmiertelność okołoporodowa wynikająca z choroby jelit przypominającej wrzodziejące zapalenie okrężnicy. Przyczyną wrzodziejącego zapalenia jelita grubego jest zaburzenie prawidłowej adhezji nabłonka, co z kolei jest spowodowane przez wadliwe przekazywanie sygnałów przez integryny<sup>22</sup>.

U myszy nokaut kindliny-2 jest śmiertelny we wczesnym okresie rozwoju zarodka<sup>7;23</sup>. Nie jest to niespodzianką, gdyż kindlina-2 jest jedyną kindliną występującą w embrionalnych komórkach macierzystych<sup>7</sup>. Zarodki z niedoborem kindliny-2 obumierają w związku z wadliwym funkcjonowaniem integryn w epiblastach i wewnętrznym listku zarodkowym, co skutkuje brakiem adhezji. Kindlina-2 jest jedyną izoformą znajdującą się w miocytach<sup>4</sup>. Nokaut kindliny-2 w danio pręgowanym (*Zebra fish*) powoduje nieprawidłowy kształt ciała i zaburzenia poruszania, w wyniku zaburzeń funkcji mięśni szkieletowych, a także zaburzenia funkcji mięśnia sercowego<sup>23</sup>. Mutacje ludzkiej kindliny-2 są prawdopodobnie przyczyną śmierci w okresie życia zarodkowego, a co za tym idzie, choroby dziedziczne nie zostały opisane. Jednakże, podobnie

do tego, co zostało przedstawione dla innych białek występujących w ogniskach przylegania jak ILK, niektóre mutacje kindliny-2 mogą prowadzić do pewnych form kardiomiopatii<sup>23</sup>.

Kindlina-3 występuje w komórkach układu krwiotwórczego, śródbłonku i komórkach nowotworowych. Nokaut genu kindliny-3 u myszy powoduje poważne krwawienia i defekty szkieletu błonowego erytrocytów<sup>11;14</sup>. Krwawienie spowodowane przez wadliwą aktywację integryny  $\alpha\text{IIb}\beta 3$  w płytkach krwi daje obraz kliniczny podobny do choroby Glanzmanna, dziedzicznej recesywnej choroby spowodowanej mutacjami w podjednostce  $\alpha$  lub  $\beta$  integryny  $\alpha\text{IIb}\beta 3$ . Mutacje kindliny-3 są także odpowiedzialne za rzadką chorobę dziedziczną zwaną niedoborem leukocytarnych cząstek adhezyjnych (LAD-III), która charakteryzuje się wzmożonym krwawieniem i zaburzeniami adhezji leukocytów do śródbłonka w stanach zapalnych, co spowodowane jest wadliwym wiązaniem się zmutowanej kindliny-3 do domeny cytoplazmatycznej  $\beta$  integryn<sup>24;25</sup>. Co ciekawe, pomimo braku integryn w dojrzałych erytrocytach, mutacje kindliny-3 zaburzają szkielet błonowy, co spowodowane jest obniżonym poziomem białek takich jak ankiryna czy białko 4.1. Mechanizm powodujący te zmiany w strukturze szkieletu błonowego w obecności zmutowanej kindliny nie jest jeszcze znany. Oprócz powodowania chorób dziedzicznych, kindliny biorą także udział w powstawaniu i progresji nowotworów. Ekspresja kindliny-1, ale nie kindlin 2 i 3, jest podwyższona w nowotworach płuc i odbytnicy<sup>26</sup>. Transformujący czynnik wzrostu- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), który zwiększa ruchliwość komórek nowotworowych, indukuje nadekspresję kindliny-1 w nowotworach<sup>2</sup>. Kindlina-2 ulega nadekspresji w niektórych rodzajach nowotworu, takich jak: rak piersi i pęcherza moczowego, gruczolakorak przewodowy czy międybłoniak, gdzie podwyższony poziom kindliny-2 jest skorelowany z przerzutami do węzłów chłonnych i złą prognozą<sup>27-30</sup>. Z kolei w nowotworach pochodzenia mezenchymalnego i raku jajnika podwyższony poziom kindliny-2 jest skorelowany z mniejszą inwazyjnością i lepszymi prognozami<sup>17</sup>. Badania prowadzone w naszym laboratorium wykazały związek między nadekspresją kindliny-3 i inwazyjnością raka piersi w modelach mysich i ludzkich tkankach, poprzez regulację poziomu czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF), zwiększoną aktywację integryny  $\beta 1$ , co prowadzi do zwiększenia inwazji komórek nowotworowych, szybszego unaczynienia guza i większej liczby przerzutów<sup>13</sup>.

## Perspektywy

W ciągu ostatnich lat obserwuje się szybki postęp w poznaniu i zrozumieniu struktury i funkcji kindlin. Szczegółowe poznanie mechanizmu aktywacji integryn przez kindliny i wyjaśnienie mechanizmu niezależnego od integryn działania kindlin jest istotne ze względu na poszukiwanie nowych terapii w przypadku wielu chorób, m.in. zawałów serca, zatorów żylnych, w zaburzeniach funkcjonowania układu krwiotwórczego i odpornościowego czy powstawania i przerzutowania nowotworów.

## Literatura

1. Herz C., Aumailley M., Schulte C. et al. Kindlin-1 is a phosphoprotein involved in regulation of polarity, proliferation, and motility of epidermal keratinocytes. *J.Biol.Chem.* 2006; 281:36082–36090.
2. Kloeker S., Major M.B., Calderwood D.A. et al. The Kindler syndrome protein is regulated by transforming growth factor-beta and involved in integrin-mediated adhesion. *J.Biol.Chem.* 2004; 279:6824–6833.



3. Lai-Cheong J.E., Ussar S., Arita K., Hart I.R., McGrath J.A. Colocalization of kindlin-1, kindlin-2, and migfilin at keratinocyte focal adhesion and relevance to the pathophysiology of Kindler syndrome. *J.Invest Dermatol.* 2008; 128:2156–2165.
4. Ussar S., Wang H.V., Linder S., Fassler R., Moser M. The Kindlins: subcellular localization and expression during murine development. *Exp.Cell Res.* 2006; 312:3142–3151.
5. Tu Y., Wu S., Shi X., Chen K., Wu C. Migfilin and Mig-2 link focal adhesions to filamin and the actin cytoskeleton and function in cell shape modulation. *Cell* 2003; 113:37–47.
6. Ma Y.Q., Qin J., Wu C., Plow E.F. Kindlin-2 (Mig-2): a Co-activator of Beta 3 Integrins. *J Cell Biol.* 2008; 181:439–446.
7. Montanez E., Ussar S., Schifferer M. et al. Kindlin-2 controls bidirectional signaling of integrins. *Genes Dev.* 2008; 22:1325–1330.
8. Kindler T. Congenital poikiloderma with traumatic bulla formation and progressive cutaneous atrophy. *Br.J.Dermatol.* 1954; 66:104–111.
9. Pluskota E., Dowling J.J., Gordon N. et al. The integrin coactivator kindlin-2 plays a critical role in angiogenesis in mice and zebrafish. *Blood* 2011; 117:4978–4987.
10. Pluskota E., Ma Y., Bledzka K.M. et al. Kindlin-2 regulates hemostasis by controlling endothelial cell-surface expression of ADP/AMP catabolic enzymes via a clathrin-dependent mechanism. *Blood* 2013; 122:2491–2499.
11. Moser M., Nieswandt B., Ussar S., Pozgajova M., Fassler R. Kindlin-3 is essential for integrin activation and platelet aggregation. *Nat.Med.* 2008; 14:325–330.
12. Bialkowska K., Ma Y.Q., Bledzka K. et al. The integrin coactivator kindlin-3 is expressed and functional in a non-hematopoietic cell, the endothelial cell. *J. Biol.Chem.* 2010; 285:18640–18649.
13. Sossey-Alaoui K., Pluskota E., Davuluri G. et al. Kindlin-3 enhances breast cancer progression and metastasis by activating Twist-mediated angiogenesis. *FASEB J.* 2014; 28:2260–2271.
14. Kruger M., Moser M., Ussar S. et al. SILAC mouse for quantitative proteomics uncovers kindlin-3 as an essential factor for red blood cell function. *Cell* 2008; 134:353–364.
15. Kato K., Shiozawa T., Mitsushita J. et al. Expression of the mitogen-inducible gene-2 (mig-2) is elevated in human uterine leiomyomas but not in leiomyosarcomas. *Hum.Pathol.* 2004; 35:55–60.
16. Meves A., Stremmel C., Gottschalk K., Fassler R. The Kindlin protein family: new members to the club of focal adhesion proteins. *Trends Cell Biol.* 2009; 19:504–513.
17. Shi X., Wu C. A suppressive role of mitogen inducible gene-2 in mesenchymal cancer cell invasion. *Mol.Cancer Res.* 2008; 6:715–724.
18. Legate K.R., Takahashi S., Bonakdar N. et al. Integrin adhesion and force coupling are independently regulated by localized PtdIns(4,5)2 synthesis. *EMBO J.* 2011; 30:4539–4553.
19. Huet-Calderwood C., Brahme N.N., Kumar N. et al. Differences in binding to the ILK complex determines kindlin isoform adhesion localization and integrin activation. *J. Cell Sci.* 2014; 127:4308–4321.
20. Fukuda K., Bledzka K., Yang J. et al. Molecular basis of kindlin-2 binding to integrin-linked kinase pseudokinase for regulating cell adhesion. *J. Biol.Chem.* 2014; 289:28363–28375.
21. Brahme N.N., Harburger D.S., Kemp-O'Brien K. et al. Kindlin binds migfilin tandem LIM domains and regulates migfilin focal adhesion localization and recruitment dynamics. *J.Biol. Chem.* 2013; 288:35604–35616.
22. Ussar S., Moser M., Widmaier M. et al. Loss of Kindlin-1 causes skin atrophy and lethal neonatal intestinal epithelial dysfunction. *PLoS.Genet.* 2008; 4:e1000289.

23. Dowling J.J., Gibbs E., Russell M. et al. Kindlin-2 Is an essential component of intercalated discs and is required for vertebrate cardiac structure and function. *Circ.Res.* 2008; 102:423–431.
24. Malinin N.L., Zhang L., Choi J. et al. A point mutation in kindlin-3 ablates activation of three integrin subfamilies in humans. *Nature Med.* 2009; 15:313–318.
25. Svensson L., Howarth K., McDowall A. et al. Leukocyte adhesion deficiency-III is caused by mutations in KINDLIN3 affecting integrin activation. *Nat.Med.* 2009; 15:306–312.
26. Weinstein E.J., Bournier M., Head R. et al. URP1: a member of a novel family of PH and FERM domain-containing membrane-associated proteins is significantly over-expressed in lung and colon carcinomas. *Biochim.Biophys.Acta* 2003; 1637:207–216.
27. Gozgit J.M., Pentecost B.T., Marconi S.A. et al. Use of an aggressive MCF-7 cell line variant, TMX2-28, to study cell invasion in breast cancer. *Mol.Cancer Res.* 2006; 4:905–913.
28. Mahawithitwong P., Ohuchida K., Ikenaga N. et al. Kindlin-2 expression in peritumoral stroma is associated with poor prognosis in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreas* 2013; 42:663–669.
29. An Z., Dobra K., Lock J.G. et al. Kindlin-2 is expressed in malignant mesothelioma and is required for tumor cell adhesion and migration. *Int.J.Cancer* 2010; 127:1999–2008.
30. Talaat S., Somji S., Toni C. et al. Kindlin-2 expression in arsenite- and cadmium-transformed bladder cancer cell lines and in archival specimens of human bladder cancer. *Urology* 2011; 77:1507.

## Sprawozdanie z XXVIII spotkania dydaktyczno-naukowego

W dniu 16 marca 2016 r. odbyło się w Instytucie Immunologii i Terapii Doświadczalnej im. Ludwika Hirszfelda PAN XXVIII spotkanie dydaktyczno-naukowe zorganizowane przez Komisję Przyrodniczo-Medyczną PAU we Wrocławiu. Przed wykładem w sali konferencyjnej odbyło się krótkie spotkanie z zaproszonym wykładowcą, dr Katarzyną Białkowską, która po studiach na Uniwersytecie Wrocławskim i obronie rozprawy doktorskiej w Instytucie Biochemii (1995) wyjechała na staż do Cleveland (USA). Od 2005 r. pracuje w Center for Thrombosis and Vascular Biology, Dept. Molecular Cardiology, obecnie na stanowisku Project Scientist.

Spotkanie dydaktyczno-naukowe w Sali im. Stefana Śłopka otworzyła dr hab. Jolanta Łukasiewicz, zastępca dyrektora ds. naukowych. Następnie przekazała głos przewodniczącemu Komisji, prof. Czesławowi Radzikowskiemu, który uroczystie powitał prof. Sikorskiego (promotora rozprawy doktorskiej wykładowni) oraz słuchaczy (ok. 90 osób), wśród których przeważali uczniowie Liceów Ogólnokształcących nr X i XV z nauczycielami przedmiotów przyrodniczych.

Sylwetkę naukową i dorobek wykładowni (szczegółowa informacja biograficzna w załączeniu) przedstawiła zgromadzonym dr hab. Aleksandra Klimczak.

O godzinie 13:10 rozpoczął się wykład pt. **Rola kindlin w przekazywaniu sygnałów przez integryny w procesach fizjologicznych i patologicznych**. Na wstępie dr Białkowska wyjaśniła, czym są integryny i jaką rolę odgrywają w procesach fizjologicznych i patologicznych (utrzymywanie homeostazy, odpowiedź immunologiczna, angiogeneza, gojenie się ran, inwazja nowotworowa, aktywacja płytek krwi). Kolejne przeżrocza odpowiadały m.in. na pytania: dlaczego kindliny są ważne w przekazywaniu informacji przez integryny? Jak wygląda kindlina? Nazwa „kindliny” pochodzi od zespołu Kindlera, rzadkiej choroby wrodzonej skóry, spowodowanej mutacją genu odpowiadającego za ekspresję kindliny-1, opisanego w roku 1954 przez Teresę Kindler.

Dr Białkowska klarownie przedstawiła zebrane fakty dotyczące występowania i funkcji odkrytych kindlin (-1, -2, -3). Oprócz powodowania chorób dziedzicznych, kindliny biorą także udział w powstawaniu i progresji nowotworów.

Badania prowadzone w laboratorium w Cleveland wykazały związek między nadekspresją kindliny-3 i inwazyjnością raka piersi w modelach mysich i ludzkich, poprzez regulację poziomu czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF), zwiększoną aktywację integryny 1, co prowadzi do zwiększenia inwazji komórek nowotworowych, szybszego unaczynienia guza i większej liczby przerzutów.

W podsumowaniu dr Białkowska stwierdziła, że w ciągu ostatnich lat obserwuje się szybki postęp w poznaniu i zrozumieniu struktury i funkcji kindlin. Szczegółowe poznanie mechanizmu aktywacji integryn przez kindliny i wyjaśnienie mechanizmu niezależnego od integryn działania kindlin jest istotne ze względu na poszukiwanie nowych programów terapii min. zawałów serca, zatorów żylnych, w zaburzeniach funkcjonowania układu krwiotwórczego i odpornościowego czy powstawania, wzrostu progresywnego i przerzutowania nowotworów.

Prof. Czesław Radzikowski podziękował za prezentację i zaprosił zebranych do zadawania pytań. Wykład był przedstawiony przejrzyście, co umożliwiło odbiór przekazywanych treści przede wszystkim przez młodzież, która słuchała wykładu w skupieniu i z zainteresowaniem.

Dyskusja na „spotkaniu po spotkaniu” przy kawie w sali konferencyjnej z licznym udziałem koleżanek i kolegów z okresu studiów, obecnie pracowników naszego Instytutu, trwała do godz. 15:30.

W XXVIII spotkaniu uczestniczyli członkowie KPM PAU: prof. prof. A. Sikorski., C. Radzikowski, dr hab. A. Klimczak, K. Prosek. Nieobecność usprawiedliwili: prof. prof. J. Boratyński, E. Piasecki, W. Sokalski.

Prof. dr hab. med. Czesław Radzikowski

Przewodniczący KPM PAU

Sprawozdanie przygotowała:

Katarzyna Prosek

Sekretarz Komisji

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

---

KOMISJA PRZYRODNICZO-MEDYCZNA PAU we WROCŁAWIU  
I MIASTO WROCŁAW

zapraszają na XXIX otwarte spotkanie dydaktyczno-naukowe w dniu  
**11 maja 2016 roku**

**z udziałem Prof. dr hab. Janusza PAWĘSKI**

Centre for Emerging and Zoonotic Diseases, National Institute for  
Communicable Diseases, National Health Laboratory Service, Johannesburg-  
Sandringham (Republika Południowej Afryki)

Tytuł wykładu:

**„WYBUCH CHOROBY WIRUSOWEJ EBOLA W ZACHODNIEJ  
AFRYCE – CZEGO NAS NAUCZYŁ”**

Spotkanie odbędzie się  
o godz. 13.00, w Sali im. Stefana Śłopka w Instytucie Immunologii  
i Terapii Doświadczalnej im. Ludwika Hirszfelda PAN we Wrocławiu,  
ul. Rudolfa Weigla 12.

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



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

Profesor Janusz T. Pawęska jest absolwentem Wydziału Medycyny Weterynaryjnej Akademii Rolniczej we Wrocławiu (obecnie Uniwersytet Przyrodniczy), gdzie w 1989 r. otrzymał stopień doktora nauk weterynaryjnych, w 2006 r. stopień doktora habilitowanego, a 2009 r. uzyskał tytuł profesora nauk weterynaryjnych. W tym samym roku został mianowany na stanowisko profesora nadzwyczajnego przy Katedrze Mikrobiologii Wydziału Nauk Biologicznych i Rolniczych Uniwersytetu Pretoria, Republika Południowej Afryki (RPA). W 2011 r. został wyróżniony statuetką *Sapere auso* za wybitne osiągnięcia zawodowe i rozśławianie imienia Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu. W 2013 r. został mianowany na stanowisko profesora (Associate Professor) przy Szkole Patologii Wydziału Nauk Zdrowia Uniwersytetu Witwatersrand w Johannesburgu, RPA. Jego dotychczasowy dorobek to ponad 400 pozycji, z czego 147 oryginalnych prac twórczych opublikował w uznanych czasopismach naukowych. Jest on współautorem 12 książek. Książka pt. *Clinical Case Study of Emerging Infectious Diseases*, w której opublikował samodzielnie dwa rozdziały (jeden poświęcony gorączce Doliny Rift, a drugi gorączce krwotocznej Lujó), otrzymała w 2015 r. pierwszą nagrodę Brytyjskiego Stowarzyszenia Medycznego za książki medyczne. W lutym 2016 uzyskany przez niego współczynnik Hirscha wynosił 37.

Profesor Pawęska rozpoczął pracę zawodową w 1982 r. na stanowisku naukowo-dydaktycznym w Katedrze Mikrobiologii Weterynaryjnej Wydziału Weterynaryjnego Akademii Rolniczej we Wrocławiu. W 1991 r. został zatrudniony jako pracownik naukowy w Instytucie Weterynaryjnym Onderstepoort w RPA, gdzie w latach 1998–2001 pełnił funkcję kierownika Sekcji Wirusologii, asystenta dyrektora oraz eksperta Światowej Organizacji Zdrowia Zwierząt (OIE) ds. choroby niebieskiego języka i afrykańskiego pomoru koni przy Referencyjnych Laboratoriach OIE dla ww. chorób w tym Instytucie. W 2001 r. podjął pracę na stanowisku naczelnego specjalisty naukowego w Jednostce Specjalnych Patogenów przy Narodowym Instytucie Chorób Zakaźnych Narodowego Serwisu Laboratoryjnego Zdrowia (NICD-NHLS), gdzie w latach 2004–2011 pełnił funkcję kierownika tej jednostki, od 2012 r. jest kierownikiem Centrum Zoonotycznych i Nowych Patogenów, a od 2014 r. dyrektorem Centrum Kolaboracyjnego WHO ds. Referencyjnej Diagnostyki i Badań Wirusowych Gorączek Krwotocznych i Arbowirusów. W ramach ww. funkcji jest on odpowiedzialny za bezpieczne funkcjonowanie jedyne na kontynencie afrykańskim laboratorium czwartej klasy bezpieczeństwa (BSL4), rozwój i walidację testów, badania epidemiologiczne, ekologiczne, immunologiczne i molekularne zakażeń wywołanych przez wirusy gorączek krwotocznych, arbowirusy, wirusa wścieklizny, wirusy wściekliznopodobne oraz badania nad nowymi, groźnymi dla zdrowia publicznego odzwierzęcymi patogenami. W latach 1994–2014 odbywał wiele staży i wizyt naukowych w głównych ośrodkach naukowo-badawczych Stanów Zjednoczonych, Japonii i wielu krajów europejskich.

Jest on uczestnikiem i organizatorem międzynarodowych wypraw badawczych do centralnej Afryki, mających na celu wykrycie naturalnych źródeł wybuchów wirusowych gorączek krwotocznych. Na szczególne podkreślenie zasługują jego prace badawcze w centralnej Afryce, dotyczące poszukiwania rezerwuarów filowirusów, eksperymentalne zakażenia potencjalnych naturalnych żywicieli wirusa Marburg i Ebola oraz odkrycie nowego arenawirusa (nazwanego Lujó), który wywołał wybuch gorączki krwotocznej o bardzo wysokiej śmiertelności w jednym ze szpitali w Johannesburgu w 2008 r. Wyniki tych badań zostały m.in. opublikowane w czasopismach *Nature*, *Emerging Infectious Diseases*, *PloS Pathogens* i *Journal of Infectious Diseases*.



Wydział Produkcji i Zdrowia Zwierząt Międzynarodowej Agencji Energii Atomowej (IAEA), Organizacja Narodów Zjednoczonych ds. Wyżywienia i Rolnictwa (FAO) oraz WHO delegowały go wielokrotnie na misje do różnych krajów afrykańskich celem m.in. przeszkolenia personelu, oceny laboratoriów pod względem możliwości diagnozowania chorób zakaźnych i produkcji odczynników diagnostycznych oraz udziału w kontroli wybuchów zachorowań na wirusowe gorączki krwotoczne. Podczas największej dotychczas notowanej epidemii wirusowej choroby Ebola w zachodniej Afryce założył i kierował w latach 2014–2015 polowym laboratorium diagnostycznym, które zanalizowało ponad 8000 prób krwi od pacjentów podejrzanych o zakażenie wirusem Ebola w Sierra Leone.

Profesor Janusz Paweska jest głównym wykonawcą i/lub koordynatorem wielu międzynarodowych programów badawczych (m.in. sponsorowanych przez Unię Europejską, Fundację Rockefellera, Welcome Trust, IAEA, Polimyelitis Research Foundation, RSA Medical Research Council, CDC Global Disease Detection, EcoHealth), członkiem lokalnych (np. Komisji ds. Broni Biologicznej przy Ministerstwie Handlu i Przemysłu i Naukowej Komisji Doradczej ds. Wirusowej Choroby Ebola przy Ministerstwie Zdrowia Rządu RPA, menedżer RSA Agendy Globalnego Bezpieczeństwa Zdrowia ds. Chorób Zoonotycznych), regionalnych (np. zastępca dyrektora Południowoafrykańskiego Centrum Monitorowania Chorób Zakaźnych) i międzynarodowych komisji, gremiów naukowych i konsultacyjno-doradczych. Jest członkiem redakcji wielu czasopism naukowych.(np. Open Vaccine Journal, World Journal of Virology, Intervirology).

#### Wykaz wybranych publikacji 2011–2016

1. Grolla A., Jones S.M, Fernando L., Strong J.E., Ströher U., Möller P., **Paweska J.T.** et al. (2011): The use of a mobile laboratory unit in support of patient management and epidemiological surveillance during the 2005 Marburg outbreak in Angola. *PloS Neglec Trop Dis*, 5 (5), e1183, 1–8.
2. Jansen van Vuren P., Tiemessen C.T., **Paweska J.T.** (2011): Anti-nucleocapsid protein immune responses counteract pathogenic effects of Rift Valley Fever virus infection in mice. *PLoS ONE*, 6(9) e25027, 1–13.
3. Grard G., Biek R., Muyembe-Tamfun J.-J., Fair J., Wolfe N., Formenty P., **Paweska J.T.**, Leroy E. (2011): Emergence of divergent Zair Ebola virus in the Democratic Republic of Congo in 2007 and 2008. *J Infec Dis*, 204 (Suppl 3), S776–784.
4. Grobbelaar A.A., Weyer J., Leman P.A., Kemp A., **Paweska J.T.**, Swanepoel R. (2011): Molecular epidemiology of Rift Valley fever virus. *Emerg Infect Dis*, 17 (12), 2270–2276.
5. Swanepoel R., **Paweska J.T.** (2011): Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Oxford Textbook of Zoonoses: Biology, Clinical Practise, and Public Health Control*, 2nd edition (eds. S.R. Palmer, L. Soulsby, P.R. Torgerson and D. W.G. Brown), Oxford: Oxford University Press, 287–293.
6. Swanepoel R., **Paweska J.T.** (2011): Rift Valley fever. *Oxford Textbook of Zoonoses: Biology, Clinical Practise and Public Health Control*, 2nd edition (eds. S.R. Palmer, L. Soulsby, P.R. Torgerson and D.W.G. Brown), Oxford: Oxford University Press, pp.421–431.
7. Samudzi R.R., Leman P.L., **Paweska J.T.** et al. (2012): Bacterial expression of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus nucleoprotein, and its evaluation as a diagnostic reagent in an indirect ELISA, *J Virol Methods*, 179, 70–76.
8. Scott T., **Paweska J.T.**, Arbuthnot P, Weinberg M.S. (2012): Pathogenic effects of Rift Valley fever virus NSs gene are alleviated in cultured cells by expressed antiviral short hairpin RNAs, *Antiviral Therapy*, 17, 643–656.

9. Lagerqvist N., Moiane B., Bucht G., Neves L., **Paweska J.T.** et al. (2012): Stability of a formalin-inactivated Rift Valley Fever vaccine; evaluation of a vaccination campaign in Mozambican cattle, *Vaccine*, 30(46), 6534–6540.
10. **Paweska J.T.**, Jansen van Vuren P., Masumu J. et al. (2012): Virological and serological findings in *Rousettus aegyptiacus* experimentally inoculated with Vero cells-adapted Hogan strain of Marburg virus. *PLoS ONE*, 7 (9): e45479.
11. Fafetine J.M., Jansen van Vuren P., **Paweska J.T.** (2012): Comparison of a recombinant nucleocapsid IgG indirect ELISA with an IgG sandwich ELISA for the detection of antibodies to Rift Valley fever virus in small ruminants. *Vector-Borne and Zoonotic Dis.*, doi:10.1089/vbz.2012.1006.
12. Rweyemamu M., Kambarage D., Karimuribo E., Wambura P., Matee M., Kayembe J.M., Mweene A., Neves L., Masumu J., Kasanga C., Hang'ombe B., Kayunze K., Misinzo G., Simuunza M., **Paweska J.T.** (2012): Development of a One Health National Capacity in Africa: The Southern African Centre for Infectious Disease Surveillance (SACIDS) One Health Virtual Centre Model. *Cur Top Microbiol & Immunol*, doi:10.1007/822012244.
13. Rweyemamu M., Mmbuji P., Karimuribo E., **Paweska J.T.** et al. (2012): The Southern African Centre for Infectious Disease Surveillance: A One Health Consortium. *Emerg Health Threats J*, 5: 19958, <http://dx.doi.org/10.3402/ehth.v6i0.19958>.
14. Weidmann M., Abad F.X., **Paweska J.T.** (2012): Rift Valley fever virus: a promiscuous vector borne virus. In: M. Elschner, S. Cutler, M. Weidmann, P. Butaye (Eds), *BSL3 and BSL4 Agents: Epidemiology, Microbiology, and Practical Guidelines*, Wiley-VCH Verlag&\_Co. KGaA, Germany, ISBN: 078-3527-32275-6. pp. 263–272.
15. Kuhn J.H., Bao Y., Bavari S., Becke, S., Bradfute S., Brister J.R., Bukreyev A.A., Chandran K., Davey R.A., Dolnik O., Dye J.M., Enterlein S., Hensley L., Honko A.N., Jahrling P.B., Johnson K.M., Kobinger G., Leroy E.M., Lever M.S., Mühlberger E., Netesov S.V., Olinger G.G., Gustavo Palacios G., Patterson J.L., **Paweska J.T.** et al. (2013): Virus nomenclature below the species level: a standardized nomenclature for natural variants of viruses assigned to the family Filoviridae. *Arch Virol*, 158, 301–311, doi 10.1007/s00705-012-1454-0.
16. Kuhn J.H., Bao Y., Bavari S., Becker S., Steven Bradfute S., Brister J.R., Bukreyev A.A., Cai Y., Chandran K., Davey R.A., Dolnik O., Dye J.M., Enterlein S., Gonzalez J.-P., Formenty P., Hensley L.E., Honko A.N., Jahrling P.B., Johnson K.M., Klenk H.-D., Kobinger G., Leroy E.M., Lever M.S., Lofts L.L., Mühlberger E., Netesov S.V., Olinger G.G., Palacios G., Patterson J.L., **Paweska J.T.** et al. (2013): Virus nomenclature below the species level: a standardized nomenclature for laboratory animal-adapted variants and strains of viruses assigned to the family Filoviridae. *Arch Virol*, 158, 1425–1432, doi 10.1007/s00705-012-1594-2.
17. Fafetine J., Neves L., Thompson P.N., **Paweska J.T.** et al. (2013): Serologic evidence of Rift Valley fever virus circulation in sheep and goats in Zambézia Province, Mozambique. *PLoS Negl Trop Dis* 7(2): e2065.
18. Weyer J., Thomas J., Leman P.A., Grobbelaar A.A., Kemp A., **Paweska J.T.** (2013): Human cases of Wesselsbron disease, South Africa 2010–2011, *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, 13(5), 330–336.
19. Jäckel S., Eiden M., Balkema-Buschmann A., Ziller M., Jansen van Vuren P., **Paweska J.T.**, Groschup M.H. (2013): A novel indirect ELISA based on glycoprotein Gn for the detection of IgG antibodies against Rift Valley fever virus in small ruminants. *Res Vet Sci*, <http://dx.org/10.1016/j.rvsc.2013.04.015>.

20. Escadafal C., **Paweska J.T.**, Grobbelaar A. et al. (2013): International external quality assessment of molecular detection of Rift Valley fever virus. *PLoS Neglect Trop Dis* 7(5): e2244.
21. Storm N., Weyer J., Markotter W., Kemp A., Leman P.A., Dermaux-Msimang V., Nel L.H., **Paweska J.T.** (2013): Human cases of Sindbis fever in South Africa, 2006–2010. *Epidemiol & Infect*, doi:10.1017/S0950268813000964.
22. Brett N.A., Thomas J., Weyer J., Cengimbo A., Essoya L.D., Jacobs C., Ntuli S., Modise M., Mathonsi M., Mashishi M.S., Leman P.A., le Roux C., Jansen van Vuren P., Kemp A., **Paweska J.T.**, Blumberg L. (2013): Epidemiological investigations into outbreaks of Rift Valley fever in humans, South Africa, 2008–2011, *Emerg Infect Dis*, 19(2), 1918–1925.
23. Wilson W.C., Romito M., Jasperson D.C., Weingartl H., Binepal Y.S., Maluleke M.R., Wallace D.B., Jansen van Vuren P., **Paweska J.T.** (2013): Development of a Rift Valley fever real-time RT-PCR assay that can detect all three genome segments. *J Virol Methods*, 193(2), 426–431.
24. Venter M., Jansen van Vuren P., Mentoor J., **Paweska J.T.**, Williams J. (2013): Inactivated West Nile Virus (WNV) vaccine, Duvaxyn WNV, protects against a highly neuroinvasive lineage 2 WNV strain in mice. *Vaccine*, doi:10.1016/j.vaccine. 2013.06.059.
25. Fafetine J.M., Domingos A., Antunes S., Esteves A., **Paweska J.T.** et al. (2013): Generation and characterization of monoclonal antibodies against Rift Valley fever virus recombinant nucleoprotein. *Trans&Emerg Dis*, 60 (suppl.2), 24–30.
26. **Paweska J.T.**, Jansen van Vuren P., Weyer J. (2013): Lujohemorrhagic fever. In: *Viral haemorrhagic fevers*. S.K. Singh, D. Ruzek (Eds). First Ed., 2013. p. 287–305; CRC Press. ISBN: 978-1439884294.
27. **Paweska J.T.**, Jansen van Vuren P. (2013): Rift Valley fever virus: a virus with potential for global emergence. In: *The role of animals in emerging viral diseases*, N. Johnson (Ed.). Elsevier, Academic Press, ISBN: 978-0-12-405191-1, pp. 169–200.
28. Sindato C., Karimuribo E.D., Pfeiffer D.U., Kivaria F., Dautu G., Mboera L.E.G., **Paweska J.T.** (2014): Spatial and temporal pattern of Rift Valley fever outbreaks in Tanzania 1930 to 2007. *PloS One* 9(2):e88897.
29. Goedhals D., Bester P.A., **Paweska J.T.**, Swanepoel R., Burt F.J. (2014): Next-generation sequencing of southern African Crimean-Congo haemorrhagic fever virus isolates reveals a high frequency of M segment reassortment. *Epidemiol&Infect*, 142: 1952–1962.
30. Venter M., Zaayman D., van Niekerk S., Stivaktas V., Goolab S., Weyer J., **Paweska J.T.**, Swanepoel R. (2014): Macroarray assay for differential diagnosis of meningoencephalitis in southern Africa. *J Clin Virol*, 60(1): 50–56.
31. Bukreyev A.A., Chandran K., Dolnik O., Dye J.M., Ebihara H., Leroy E.M., Mühlberger E., Netesov S.V., Patterson J.L., **Paweska J.T.** et al. (2014): Discussions and decisions of the 2012–2014 International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) Filoviridae Study Group, January 2012–June 2013. *Arch Virol*, 159(4), 821–830.
32. Sewlall N.H., Richards G.A., Duse A., Swanepoel R., **Paweska J.T.**, Blumberg L., Dinh T.H., Bauch D.G. (2014): Clinical features and patient management of Lujo hemorrhagic fever. *PLoS Neglect Trop Dis*, 8 (11):e3233.
33. **Paweska J.T.** (2014): Rift Valley fever. In: *Clinical Case Study of Emerging Infectious Diseases*. O. Ergonul, F. Can, M. Akova, L. Madoff (Eds), Elsevier, Academic Press, ISBN: 978-0-12-416975-3, p. 73–93.
34. **Paweska J.T.** (2014): Lujo haemorrhagic fever. In: *Clinical Case Study of Emerging Infectious Diseases*. O. Ergonul, F. Can, M. Akova, L. Madoff (Eds), Elsevier, Academic Press, ISBN: 978-0-12-416975-3, p. 95–110.

35. Beechler B.R., Bengis R., Swanepoel R., **Paweska J.T.** et al. (2015): Rift Valley fever in Krüger National Park: do buffalo play a role in the inter-epidemic circulation of virus? *Trans&Emerg Dis.* 62 (1), 24–32.
36. Goedhals D., **Paweska J.T.**, Burt F.J. (2015): Identification of human linear B-cell epitope sites on the envelope glycoproteins of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus. *Epidemiol& Infect*, 143: 1451–1456.
37. **Paweska J.T.**, Jansen van Vuren P., Fenton K.A. et al. (2015): Lack of Marburg virus transmission from experimentally infected to susceptible in-contact Egyptian fruit bats. *J Infect Dis*, 212 (4), (Suppl 2), S109–S118. Njenga M.K., Njagi L., Thumbi S.M., Kahariri S., Githinji J., Omondi E., Baden A., **Paweska J.T.** et al. (2015): Randomized controlled field trial to assess the immunogenicity and safety of Rift Valley fever Clone 13 vaccine in livestock. *PloSNegl Trop Dis* 9(3): e0003550.
38. Goedhals D., Bester P.A., **Paweska J.T.** et al. (2015): Comparative analysis of the L, M, and S RNA segments of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus isolates from southern Africa. *J Med Virol*, 87(5): 717–24.
39. Sindato C., Pfeiffer D.U., Karimuribo E.D., Mboera L.E.G., Rweyemamu M.M., **Paweska J.T.** (2015): A spatial analysis of Rift Valley fever virus seropositivity in domestic ruminants in Tanzania. *PLoS ONE* 10(7): e0131873.
40. Dietz P., Jambai A., **Paweska J.T.**, Yoti Z., Ksiazek T.G. (2015): Epidemiology and risk factors for Ebola virus infection in Sierra Leone, May 23, 2014–January 31, 2015. *Clin Infect Dis*, doi: 10.1093/cid/civ568.
41. Jansen van Vuren P., Shalekoff S., Grobbelaar A.A., Archer B.N., Thomas J., Tiemessen C.T., **Paweska J.T.** (2015): Serum levels of inflammatory cytokines in Rift Valley fever patients are indicative of severe disease. *Virol J*, 12: 159.
42. Jori F., Alexander K.A., Mokopasetso M., Munstermann S., Moagabo K., **Paweska J.T.** (2015): Serological evidence of Rift Valley fever virus circulation in domestic cattle and African buffalo in Northern Botswana (2010–2011). *Front Vet Sci*, 2(63), doi:10.3389/fvets.2015.00063.
43. Urata S., Weyer J., Storm N., Miyazaki Y., Jansen van Vuren P., **Paweska J.T.**, Jiro Y. (2015): Analysis of assembly and budding of Lujo virus. *J Virol*, 10.1128/JVI.03198-15.
44. **Paweska J.T.**, Jansen van Vuren P. (2015): Crimean-Congo haemorrhagic fever. *OIE Manual of Standards for Diagnostic Tests and Vaccines*, 2015.
45. **Paweska J.T.** (2015): Rift Valley fever. In: *New developments in major vector-borne diseases – Part II: Important diseases for veterinarians*. S. Zientara, D. Verwoerd, P.P. Pastoret. *Rev Sci Tech OffIntEpiz.*, 34(2), 375–389.
46. Jansen van Vuren P., Grobbelaar A., Storm N., Conteh O., Konneh K., Kamara A., Sanne I., **Paweska J.T.** (2016): Comparative evaluation of the prototype Cepheid GeneXpert® Ebola Assay diagnostic performance. *J Clin Microb.*, 54(2), 350–367.
47. Massangaie M., Pinto G., Padam F., Chambe G., da Silva M., Mate I., Chirindza C., Ali S., Agostinho S., Chilaule D., Weyers J., le Roux C., Abilio A.P., Baltazar C., Doyle T., Cliff J., **Paweska J.T.**, Samo G.E. (2016): Clinical and epidemiological characterization of the first recognized outbreak of dengue virus-type 2 in Mozambique, 2014. *Am J Trop Med Hyg.* 94(2), 413–416.
48. **Paweska J.T.**, Storm N., Grobbelaar A.A. et al. (2016): Experimental inoculation of Egyptian fruit bats (*Rousettus aegyptiacus*) with Ebola virus. *Viruses*, 2016, 8, 29, doi:10.3390/v8020029.



Streszczenie wykładu

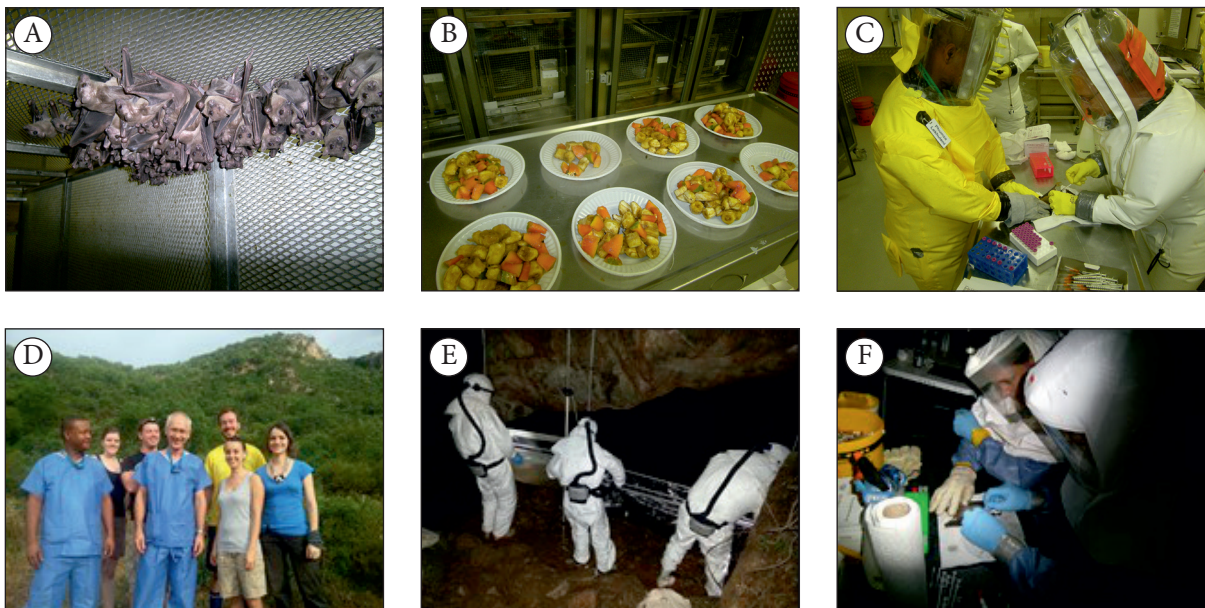
WYBUCH CHOROBY WIRUSOWEJ EBOLA  
W ZACHODNIEJ AFRYCE – CZEGO NAS NAUCZYŁ

Wprowadzenie

Wirusowa choroba Ebola (Ebola virus disease – EVD) wywoływana jest przez jednosegmentowe wirusy RNA, należące do rodziny filowirusów (*Filoviridae*) obejmującej trzy rodzaje: *Marburgwirus*, *Ebolawirus* i *Cuevawirus*. Rodzaj *Marburgwirus* i *Cuevawirus* posiadają jeden gatunek wirusa (odpowiednio: *Marburg marburgwirus* i *Loviu cuevawirus*), natomiast rodzaj *Ebolawirus* ma pięć gatunków: *Zaire ebolawirus*, *Sudan ebolawirus*, *Reston ebolawirus*, *Taï Las ebolawirus* i *Bundibugyo ebolawirus*. Filowirusy wywołują objawy gorączki krwotocznej o wysokiej śmiertelności u ludzi i małp naczelnych. Zarówno czynna, jak i bierna profilaktyka, jak również chemioterapia są generalnie niedostępne w leczeniu zakażeń filowirusami. Filowirusy zaliczane są do grupy czwartej bezpieczeństwa biologicznego (biosafety level 4: BSL4) i uważane są za potencjalną broń biologiczną. Prace badawcze i diagnostyczne związane z tymi wirusami wymagają specjalnych środków ostrożności. Izolacja i namnażenie filowirusów może być prowadzone tylko w specjalnych laboratoriach, które zapewniają maksymalny stopień bezpieczeństwa i ochrony biologicznej dla ludzi, zwierząt i środowiska. Mimo że filowirusy rozpoznane zostały ponad 40 lat temu, tajemnica otaczająca ich naturalne cykle transmisji pozostaje do dzisiaj niewyjaśniona. Przyjmuje się, że filowirusy utrzymywane są w bliżej nieokreślonych i rzadko spotykanych w naturze rezerwuarach, mających niewielki kontakt z ludźmi. Obecnie nietoperze są głównymi kandydatami na naturalne rezerwuary filowirusów (ryc. 1 A–F).

Historia wybuchów wirusowej choroby ebola (EVD)

Dwa gatunki wirusa Ebola (*Zaire ebolawirus* i *Sudan ebolawirus*) zostały po raz pierwszy odkryte w 1976 r. po dużych wybuchach choroby o wysokiej śmiertelności w Zairze (obecnie Demokratyczna Republika Konga – DRC) i Sudanie. Rekonstrukcja wydarzeń i wywiady z osobami, które przeżyły chorobę, wykazały, że głównym sposobem rozprzestrzenienia infekcji było używanie niesterylizowanych igieł i strzykawek oraz brak odpowiednich technik kontroli zakażeń w warunkach szpitalnych. Izolowany przypadek EVD wystąpił w DRC w 1977 r. Kolejny wybuch choroby notowano w Sudanie w 1979 r. Po pierwszym wystąpieniu EVD w Afryce w latach 1976–1979 nie notowano klinicznych zakażeń tym wirusem aż do roku 1994. Trzeci gatunek wirusa Ebola, *Taï Las ebolawirus*, został wyisobniony w czasie wybuchu EVD w lesie Taï na Wybrzeżu Kości Słoniowej w 1994 r. Kolejne duże wybuchy choroby, wywołane przez *Zaire ebolawirus*, odnotowano w DRC w 1995 r. oraz w Gabonie w latach 1994–1996. W 2000 r. wybuch EVD wystąpił w Ugandzie, gdzie w okresie od września 2000 r. do stycznia 2001 r. *Sudan ebolawirus* zakażył 425 osób, z czego 224 zmarły. Do 2014 r. był to największy z wybuchów EVD. Od października do grudnia 2003 r. kilka wybuchów EVD, wywołanej *Zaire ebolawirus*,



Ryc. 1. Prace eksperymentalne i terenowe nad występowaniem i transmisją filowirusów u nietoperzy: A – kolonia egipskich nietoperzy roślinożernych (*Rousettus aegyptiacus*), ustalona w NICD/NHLS, RSA i stosowana do zakażeń doświadczalnych filowirusami; B – przygotowanie pokarmu dla *R. aegyptiacus*, trzymany w specjalnych klatkach umieszczonych w izolatorach w laboratorium czwartej klasy bezpieczeństwa (BSL4); C – pobieranie krwi do badań serologicznych, wirusologicznych i molekularnych od zakażonego doświadczalnie wirusem Ebola *R. aegyptiacus*; D – Prof. J. Pawęska z grupą studentów zaangażowanych w terenowych projektach badawczych nad filowirusami; E – badacze wyposażeni w ubiory bezpieczeństwa z urządzeniem do filtracji powietrza, przygotowujący specjalne urządzenia łowieckie do łapania nietoperzy u wejścia do jaskini Mahune w prowincji Limpopo w RPA; F – pobieranie próbek klinicznych do badań laboratoryjnych od nietoperzy złapanych przy jaskini Mahune w RPA

wystąpiło w Gabonie i Republice Kongo. W 2004 r. miał miejsce kolejny wybuch EVD w Sudanie. W latach 2005–2014 doszło do kolejnych wybuchów choroby spowodowanych gatunkiem Ebola-Zair w Republice Kongo i DRC. W latach 2004–2012 gatunek Ebola-Sudan wywołał wybuchy EVD w Sudanie i Ugandzie. Czwarty gatunek wirusa Ebola, *Reston ebolawirus*, został wyizolowany w 1989 r. z małp *Macacca fascicularis* podczas ich kwarantanny w laboratoriach Reston (Virginia), Philadelphia (Pennsylvania), po imporcie zwierząt do USA z Filipin. Kolejne wybuchy choroby wywołanej wirusem Ebola-Reston wystąpiły u małp importowanych w 1990 r. do USA (Reston, Virginia, i Alice, Texas), w 1992 r. we Włoszech (Sienna) i w 1996 r. ponownie w USA (Alice, Texas). Wykazano, że źródłem wszystkich wybuchów Ebola-Reston było to samo przedsiębiorstwo eksportowe, zlokalizowane w pobliżu Manili, w prowincji Laguna na Filipinach. Podczas tych wybuchów co najmniej cztery osoby zostały zakażone, lecz żadna nie była klinicznie chora. Źródła zakażenia przetrzymywanych tam przed importem kolonii małp nie udało się zidentyfikować. Piąty gatunek wirusa, *Bundibugyo ebolawirus*, został wyizolowany po raz pierwszy w czasie wybuchu EVD w Ugandzie w 2007 r., a następnie w DRC w 2012 r.

Z pięciu gatunków wirusa Ebola gatunki Zaire, Sudan i Bundibugyo stanowią największe zagrożenie dla człowieka. W latach 1976–2014 odnotowano w Afryce 24 wybuchy EVD. Najbardziej chorobotwórczym gatunkiem dla ludzi i małp naczelnych jest wirus Ebola-Zaire, który do roku 2014 wywołał 15 wybuchów EVD w centralnej, równikowej Afryce, gdzie z ogólnej liczby 1457 przypadków 1141 było śmiertelnych (78.3%) – tabela 1. Wirus Ebola-Sudan wywołał do tychczas 7 epidemii choroby. Z ogólnej liczby 778 pacjentów zakażonych tym gatunkiem wirusa



412 zmarło (53 %) – tabela 2. Wirus Ebola-Bundibugyo wywołał dotychczas 2 wybuchy EVD, zakażając 185 pacjentów, z których 50 zmarło (27 %) – tabela 3.

**Tabela 1. Wybuchy EVD wywołanej przez *Zaire ebolawirus*, 1976–2014**

| Rok            | Kraj                          | Zachorowania | Zgony       | % zgonów    |
|----------------|-------------------------------|--------------|-------------|-------------|
| 1976           | Republika Demokratyczna Konga | 318          | 280         | 88          |
| 1977           | Republika Demokratyczna Konga | 1            | 1           | 100         |
| 1994           | Gabon                         | 52           | 31          | 60          |
| 1995           | Republika Demokratyczna Konga | 315          | 250         | 79          |
| 1996           | Gabon                         | 37           | 21          | 57          |
| 1996           | RPA, v. Gabon                 | 2            | 1           | 50          |
| 1997           | Gabon                         | 60           | 45          | 75          |
| 2001–2002      | Gabon                         | 65           | 53          | 82          |
| 2001–2002      | Republika Konga               | 57           | 43          | 75          |
| 2002–2003      | Republika Konga               | 143          | 128         | 90          |
| 2003           | Republika Konga               | 35           | 29          | 83          |
| 2005           | Republika Konga               | 12           | 10          | 83          |
| 2007           | Republika Demokratyczna Konga | 264          | 187         | 71          |
| 2008–2009      | Republika Demokratyczna Konga | 32           | 15          | 47          |
| 2014           | Republika Demokratyczna Konga | 66           | 49          | 74.2        |
| <b>Łącznie</b> |                               | <b>1459</b>  | <b>1143</b> | <b>78.3</b> |

**Tabela 2. Wybuchy EVD wywołanej przez *Sudan ebolawirus*, 1976–2012**

| Rok            | Kraj   | Zachorowania | Zgony      | % zgonów  |
|----------------|--------|--------------|------------|-----------|
| 1976           | Sudan  | 284          | 151        | 53        |
| 1979           | Sudan  | 34           | 22         | 65        |
| 2000–2001      | Uganda | 425          | 224        | 53        |
| 2004           | Sudan  | 17           | 7          | 41        |
| 2011           | Uganda | 1            | 1          | 100       |
| 2012           | Uganda | 11           | 4          | 36        |
| 2012–2013      | Uganda | 6            | 3          | 50        |
| <b>Łącznie</b> |        | <b>778</b>   | <b>412</b> | <b>53</b> |

**Tabela 3. Wybuchy EVD wywołanej przez *Bundibugyo ebolawirus*, 2007–2012**

| Rok            | Kraj                          | Zachorowania | Zgony     | % zgonów  |
|----------------|-------------------------------|--------------|-----------|-----------|
| 2007           | Uganda                        | 149          | 37        | 25        |
| 2012           | Republika Demokratyczna Konga | 36           | 13        | 36        |
| <b>Łącznie</b> |                               | <b>185</b>   | <b>50</b> | <b>27</b> |

## **Drogi zakażeń u ludzi**

Polowanie w celu zdobycia mięsa, obróbka zabitych i padłych małp, naczelných, dzikich antylop, nietoperzy i innych zwierząt dzikich w obszarach endemicznych wirusa Eboli stanowi pierwotne źródło zakażenia wirusem dla ludzi. Warto też nadmienić, że w latach 2000–2003 doszło do dramatycznej redukcji liczby goryli, szympanсів i antylop w Gabonie i Republice Konga. Chociaż tylko ograniczona liczba padłych zwierząt została przebadana, otrzymane wyniki sugerują, że dramatyczna depopulacja tych zwierząt była spowodowana zakażeniem wirusem Ebola-Zaire.

W warunkach domowych i szpitalnych ważną rolę w przenoszeniu wirusa Ebola ma kontakt z wydzielinami i wydaliniami pacjentów. Na szczególne ryzyko zakażenia narażone są osoby bezpośrednio zajmujące się chorymi i zmarłymi – występuje u nich największy odsetek wtórnych transmisji. Wirus Ebola wykazano w krwi, ślinie, łzach, moczu, nasieniu i kale. Zabrudzone przez krwawienia, wymioty, biegunkę i kaszel odzież, bielizna, ręczniki, pościel, materace i inne przedmioty w otoczeniu chorego stanowią groźne źródło infekcji. Dotykane zwłok podczas obrzędu przygotowania ich do pochówku i w czasie pochówku stanowi jedną z najczęstszych dróg zakażenia wirusem. Jest to m.in. związane z wysoką koncentracją wirusa Ebola w skórze. Ryzyko zakażenia podczas kontaktu z chorymi wzrasta w późnej fazie infekcji, co odzwierciedla istnienie podwyższonego poziomu koncentracji wirusa w wydzielinach i wydalinach w miarę nasilenia choroby. Wyniki badań prowadzonych obecnie w Zachodniej Afryce potwierdzają wcześniejsze obserwacje nad możliwością ustalenia długotrwałego stanu siewstwa wirusa Ebola w nasieniu ozdrowieńców – RNA wirusa Ebola wykazano w nasieniu ponad 9 miesięcy po zakażeniu.

Badania eksperymentalne wskazują na możliwość transmisji wirusa Ebola drogą powietrzną. Nie znaczy to jednak, że wirusy Ebola są efektywnie transmitowane w klicznych sytuacjach przez aerozole zakaźne, wytwarzane przez chorych. Na tę potencjalną drogę transmisji, która mogłaby mieć katastrofalny skutek i znacznie komplikowałaby kontrolę szerzenia się zakażeń wirusem Ebola, zwrócono szczególną uwagę. Wykazano, że liczba pacjentów, którzy nie mieli bezpośredniego i bliskiego kontaktu ze znanymi przypadkami chorobowymi EVD, była marginalna. Wydaje się więc, że aerozolowa transmisja filowirusów nie ma większego znaczenia w ich rozsiewaniu, ale nie może być zupełnie ignorowana. Wyniki badań przeprowadzonych u małp wskazują na możliwość infekcji drogą zakażenia materiałem z worka spojówkowego i z jamy ustnej. W związku z tym ekspozycja śluzówek, kontaminacja gardła podczas połykania, inokulacje drobnych uszkodzeń skóry czy nawet infekcja drogą połykania materiału zakaźnego mogą sprzyjać transmisji wirusa.

## **Kontrola i środki ostrożności**

Mimo ostatnich postępów w opracowaniu leków i szczepionek, jak i innych metod leczniczych, zarówno czynna, jak i bierna profilaktyka, jak również chemioterapia są nadal generalnie niedostępne w leczeniu zakażeń filowirusami. Terapia oparta jest głównie na leczeniu objawowym i wspomagającym. Kontrola szerzenia EVD polega na zastosowaniu klasycznych metod sanitarno-epidemiologicznych – szybkiej identyfikacji i izolacji podejrzanych o zakażenie i monitorowanie osób, które miały kontakt z chorymi i zmarłymi. Chociaż wydaje się to technicznie i logistycznie stosunkowo łatwym zadaniem, to podczas wybuchów EVD w Afryce jest ono bardzo utrudnione, m.in. z powodu oporu lokalnych społeczeństw, włączając opór

zbrojny, ucieczki ze szpitali, z polowych jednostek leczniczych i izolacyjnych oraz ukrywanie chorych i zmarłych, aby zapewnić im tradycyjny pochówek.

Izolacja chorych w czasie dużych wybuchów EVD zwykle wymaga interwencji przedstawicieli służb medycznych i sanitarno-epidemiologicznych z obcych krajów. Są oni trudno rozpoznawalni w specjalnych maskach i ubiorach ochronnych, często wzbudzając strach i brak sympatii do białych cudzoziemców oferujących pomoc – jeszcze tak niedawno kolonizowali oni Czarny Kontynent. Efektywne wprowadzanie kwarantanny i monitorowania kontaktów utrudnione jest również wskutek braku znajomości lokalnych języków przez cudzoziemców. Uniemożliwia to właściwą komunikację z chorymi w dramatycznych dla nich okolicznościach – w chwili, kiedy następuje ich odłączenie od członków rodziny i reszty społeczeństwa, często bezpowrotne. Z tych m.in. powodów wymagana do kontroli epidemii izolacja chorych postrzegana jest przez lokalnych mieszkańców jako wyrok śmierci. Sytuacja ta staje się szczególnie napięta, jeśli izolowanym osobom nie zapewnia się podstawowych warunków do życia, włączając dostarczanie wody, żywności i wymaganej pomocy medycznej w czasie kwarantanny. Na te bardzo trudne okoliczności nakłada się również niewiara lokalnych mieszkańców w intencje władz administracyjnych dotyczące kontroli wybuchu epidemii, często podsycana grą polityczną na tle różnic plemiennych i etnicznych.

W celu zachowania ogólnych środków ostrożności należy:

- przestrzegać zasad higieny rąk
- unikać wszelkich kontaktów z osobami chorymi lub ciałami osób zmarłych
- unikać wszelkich kontaktów z dzikimi zwierzętami (w szczególności z małpami, gatunkami leśnych antylop, gryzoniami, nietoperzami), również z ciałami padłych zwierząt
- nie spożywać mięsa dzikich zwierząt
- dokładnie myć i obierać warzywa oraz owoce przed ich spożyciem
- unikać przypadkowych kontaktów płciowych – a w przypadku podjęcia takiego ryzyka stosować zabezpieczenia
- zrezygnować z odwiedzania miejsc bytowania nietoperzy (np. jaskiń, kopalni, schronów)
- przy wyjeździe należy mieć na uwadze, że obszary Afryki równikowej są terenem stałego występowania innych niebezpiecznych chorób tropikalnych, włączając wirusowe gorączki krwotoczne (gorączka Lassa, żółta gorączka, wirusowa choroba Marburg), malarię, dur brzuszny i szigelozę.

### **Epidemia EVD w Zachodniej Afryce 2013–2016**

Tajemnicza choroba zaczęła rozprzestrzeniać się bezgłośnie w małej gwinejskiej wiosce 26 grudnia 2013 r., lecz została rozpoznana jako wirusowa choroba Ebola dopiero kilka miesięcy po jej wybuchu.

Retrospektywne badania, przeprowadzone przez ekspertów Międzynarodowej Organizacji Zdrowia i pracowników Ministerstwa Zdrowia Gwinei, doprowadziły do zidentyfikowania 18-miesięcznego chłopca, żyjącego w wiosce Meliandou, jako przypadek indeksowy wybuchu choroby – zapoczątkował on największą epidemię w historii EVD. U chłopca tego w dniu 26 grudnia 2013 r. rozwinęła się choroba, charakteryzująca się gorączką, czarnym stolcem i wymiotami, po czym zmarł on kilka dni później. Precyzyjne źródło jego infekcji nie zostało ustalone, lecz najprawdopodobniej był nim kontakt z zakażonymi nietoperzami. Odosobniona i rozsiana populacja wioski Meliandou, z tylko 31 domostwami, położona jest w prefekturze Guéckédou, znanej jako leśny rejon Gwinei. Duża część otaczającego wioskę Meliandou

obszaru lasu tropikalnego została jednak bardzo zniszczona przez obcy przemysł górniczy i drzewny. Pewne dowody wskazują, że ponad 80% utrata lasu mogła doprowadzić do bliższego kontaktu potencjalnie zakażonych wirusem Ebola dzikich zwierząt z osadami ludzkimi. Przed wystąpieniem objawów choroby widziano tego chłopca bawiącego się na podwórku w pobliżu dziupli spalonego drzewa, zamieszkaną przez dużą liczbę nietoperzy owadożernych z gatunku *Mops condylurus*. Badania opublikowane w 1996 r. wykazały, że nietoperze te są wrażliwe na zakażenie wirusem Ebola-Zaire, ale wirus ten nie wywołuje u nich objawów chorobowych. Przypadek indeksowy staje się źródłem śmiertelnego zakażenia dla jego matki, siostry i babci. Z kolei śmiertelnemu zakażeniu ulegają inni mieszkańcy wioski i pracownicy szpitala w Guékédou, w tym pielęgniarka, lekarz i jego rodzina. EVD, mylnie zdiagnozowana jako dur brzuszny lub gorączka krwotoczna Lassa, rozprzestrzeniła się dalej na południowo-wschodnich terenach Gwinei, graniczących z Liberią i Sierra Leone.

Dopiero 25 marca 2014 r. tajemnicza choroba zostaje oficjalnie rozpoznana w Gwinei jako EVD wywołana gatunkiem *Zaire ebolawirus*. Pod koniec maja przypadki EVD notowane są już w Konakry, w połowie czerwca w Monrovi, a pod koniec lipca w Freetown. Obawa świata, że ten najbardziej śmiertelny gatunek wirusa Eboli rozprzestrzeni się w przeludnionych, zubożałych i zniszczonych wojnami cywilnymi stolicach zachodniej Afryki, staje się rzeczywistością. Epidemia EVD ujawnia opłakany stan systemu opieki zdrowotnej i brak możliwości diagnostycznych w Gwinei, Liberii i Sierra Leone, jak i w wielu sąsiadujących krajach.

Wczesne apele organizacji Lekarze bez Granic o pomoc i wsparcie zostają na długo bez zdecydowanej odpowiedzi zarówno ze strony Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), jak i rządów krajów dotkniętych zakażeniem wirusem Eboli. Ta początkowa beczynność władz oraz spóźniona reakcja międzynarodowa sprzyja dalszej eskalacji epidemii. W końcu jednak 8 sierpnia 2014 r. Dyrektor Generalny WHO ogłasza, że epidemia EVD stanowi sytuację zagrożenia zdrowia publicznego o zasięgu międzynarodowym. W dniu 19 sierpnia Izba Lekarska Rady Bezpieczeństwa ONZ ogłasza, że epidemia Eboli w zachodniej Afryce jest zagrożeniem dla pokoju i bezpieczeństwa, i powołuje specjalny konwój ds. walki z zakażeniem wirusem Eboli.

Epidemia EVD w Gwinei, Liberii i Sierra Leone, wywołana przez *Zair ebolawirus*, jest pierwszym wybuchem tej choroby w Afryce Zachodniej. Swą skalą przekroczyła ponad dziesięciokrotnie ogólną liczbę wszystkich dotychczasowych przypadków EVD, notowanych w historii tej choroby do 2014 r. (tabela 5 – dane wg WHO na dzień 16 marca 2016). Z ogólnej liczby 28 603 przypadków, z których 11 301 było śmiertelnych (39.5%), większość notowano w okresie od sierpnia do grudnia 2014 r. Epidemia EVD spowodowała nie tylko katastrofalne skutki zdrowotne i załamała słaby stan systemu opieki zdrowotnej, ale również doprowadziła do dramatu humanitarnego i ogromnych strat ekonomicznych.

W okresie epidemii EVD w zachodniej Afryce odnotowano pojedyncze przypadki zawleczenia choroby do krajów umiarkowanej strefy klimatycznej (USA, Wielka Brytania, Włochy). W nielicznych przypadkach osoby przetransportowane z Afryki na planowe leczenie w USA i Hiszpanii stały się źródłem zakażeń szpitalnych.

**Tabela 4. Wybuchy EVD wywołanej *Zaire ebolawirus* w Afryce Zachodniej oraz przypadki jej zawleczenia do innych krajów, 2013–2016**

| Rok       | Kraj    | Zachorowania | Zgony | % zgonów |
|-----------|---------|--------------|-------|----------|
| 2013–2016 | Gwinea  | 3804         | 2536  | 66.7     |
| 2014–2015 | Liberia | 10675        | 4809  | 45       |

|                 |                                                         |              |              |             |
|-----------------|---------------------------------------------------------|--------------|--------------|-------------|
| 2014–2016       | Sierra Leone                                            | 14124        | 3956         | 28          |
| <b>Łącznie*</b> |                                                         | <b>28603</b> | <b>11301</b> | <b>39.5</b> |
| 2014            | Nigeria                                                 | 20           | 8            | 40          |
| 2014            | Mali                                                    | 8            | 6            | 75          |
|                 | Senegal                                                 | 1            | 0            | 0           |
| <b>Łącznie*</b> |                                                         | <b>29</b>    | <b>14</b>    | <b>48.3</b> |
| 2014–2015       | USA (4), Hiszpania (1), Wielka Brytania (1), Włochy (1) | 7            | 1<br>(USA)   | 14.3        |

\* Wg danych Światowej Organizacji Zdrowia na dzień 16 marca 2016.

Do czynników, które utrudniały efektywną kontrolę epidemii EVD w zachodniej Afryce, należą:

- brak zdolności diagnostycznych i efektywnego systemu monitorowania występowania chorób zakaźnych, szczególnie pojawienia się chorób nowych
- słaby system opieki zdrowotnej lub niemal jego brak w odosobnionych obszarach zachodniej Afryki
- brak wiedzy na temat EVD, źródeł zakażenia, dróg zakażenia i kontroli zakażeń
- silnie zakorzenione tradycyjne zwyczaje pogrzebowe
- spóźniona i nieskoordynowana pomoc międzynarodowa
- niski poziom higieniczny i techniczny szpitali
- podejmowanie przez personel medyczny nieadekwatnych środków ostrożności, brak odpowiedniego przeszkolenia we właściwym używaniu ubiorów ochronnych
- niewiara lokalnych mieszkańców w skuteczność służb lekarskich
- opór społeczny i brak współpracy ze służbami medycznymi i sanitarno-epidemiologicznymi wprowadzającymi skuteczne metody kontroli zakażeń
- niski poziom sanitarny, transportu, stanu technicznego dróg, braki w dostawie energii elektrycznej i wody
- brak specyficznych leków i szczepionek.

Dzięki wielomiliardowemu (US\$) wsparciu finansowemu oraz udziałowi tysięcy specjalistów i ochotników z organizacji Lekarze bez Granic, światowych instytutów naukowych i zdrowia publicznego, różnych agencji ONZ, organizacji charytatywnych i wojskowych służb medycznych USA i Wielkiej Brytanii, które podjęły trud prac epidemiologicznych, diagnostycznych, medycznych, logistycznych, komunikacyjnych, antropologicznych, pomocy psychologicznej, zakładania polowych laboratoriów diagnostycznych, budowy polowych centrów leczniczo-izolacyjnych EVD i szkolenia lokalnego personelu w końcu epidemia EVD została opanowana – po niemal dwóch latach od chwili jej wybuchu.

Gwineę ogłoszono krajem wolnym od wirusa Eboli dnia 29 grudnia 2015 roku, Liberię – 14 stycznia 2016, a Sierra Leone – 17 marca 2016. Nie znaczy to jednak, że wirus Ebola został wyeliminowany z zachodniej Afryki. Pojedyncze ogniska EVD, najprawdopodobniej wynikające z seksualnej transmisji wirusa przez ozdrowieńców, są nadal notowane.

W dniu 17 marca 2016 r. Ministerstwo Zdrowia Gwinei potwierdziło wystąpienie dwóch przypadków EVD około 1000 km na południowy wschód od stolicy Konakry, w wiosce Koro-para, prefektura N'Zerekore. Są to pierwsze przypadki EVD od chwili uznania za wygasły wybuchu EVD w tym kraju w grudniu 2015 r.





Ryc. 2. NICD/NHLS polowe laboratorium BSL3 do molekularnej diagnostyki zakażeń wirusem Ebola, Freetown, Sierra Leone, Afryka Zachodnia. A – wejście operatorów w ubiorach ochronnych z urządzeniem do filtracji powietrza przez służę do komory z podciśnieniem zapewniającym trzecią klasę bezpieczeństwa biologicznego; B – identyfikacja i przygotowanie prób klinicznych do ekstrakcji wirusowego RNA; C – próbki krwi pobrane od pacjentów podejrzanych o zakażenie wirusem Ebola; D – „gorąca” ekstrakcja RNA z prób krwi w komorze izolacyjnej pod negatywnym ciśnieniem; E – szkolenie lokalnego personelu medycznego w molekularnych technikach diagnostycznych EVD; F – Prof. J. Paweśka z grupą żołnierzy i służb ochrony odpowiedzialnych za ochronę laboratorium



## Globalne ostrzeżenie

W czasach nasilającej się „burzy mikrobiologicznej” epidemia Eboli w zachodniej Afryce w XXI wieku jest globalnym ostrzeżeniem, że świat musi być lepiej przygotowany na wystąpienie wybuchów chorób, które mogą się rozprzestrzenić nawet szybciej i na większych obszarach geograficznych niż epidemia EVD w zachodniej Afryce w latach 2013–2016. Niektóre nauki, wynikające z epidemii EVD w zachodniej Afryce:

1. Kraje o słabym systemie ochrony zdrowia i posiadające tylko kilka podstawowych placówek zdrowia publicznego nie mogą przeciwstawić się nagłym wystąpieniom wybuchów choroby, spowodowanej wysoko zabójczym mikroorganizmem. Pod ciężarem Eboli system opieki zdrowotnej w Gwinei, Liberii i Sierra Leone zawalił się kompletnie. Ludzie przestali otrzymywać lub sami zabiegać o pomoc medyczną niezbędną do zwalczania innych, bardziej powszechnych chorób, jak np. malaria, gruźlica czy HIV-AIDS, które powodują rocznie o wiele więcej przypadków śmiertelnych niż Ebola.
2. Szybki przebieg i ciężkie objawy EVD, w połączeniu ze strachem ludności mieszkającej w dotkniętych epidemią krajach i poza ich granicami, spowodowały zamknięcie szkół, targowisk, sklepów, restauracji, hoteli i zawieszenie wielu innych sfer społecznej aktywności, państwowej i prywatnej działalności gospodarczej, transportu powietrznego i morskiego, a także zamknięcie granic państw lub wprowadzenie ograniczeń w ruchu turystycznym.
3. Kryzys zdrowia publicznego urosł do rangi kryzysu humanitarnego, socjalnego, ekonomicznego i bezpieczeństwa. W świecie o wzrastającej wzajemnej zależności konsekwencje epidemii EVD miały wymiar globalny. Kryzys Eboli ujawnił podkreślaną przez WHO zasadę: sprawiedliwy i powszechny system ochrony zdrowia jest fundamentem stabilności socjalnej, prężności i zdrowia, także ekonomicznego. Zaniedbanie inwestycji w systemie zdrowia publicznego naraża kraje na bezbronność wobec bezprecedensowo wzrastającego zagrożenia mikrobiologicznego w XXI wieku.
4. Przygotowanie i włączanie wysokiego poziomu czujności na importowane przypadki zachorowań na Ebolę oraz uznanie gotowości do leczenia pierwszych potwierdzonych przypadków za państwową nagłą potrzebę dokonały ogromnego postępu w kontroli wybuchu choroby. Kraje takie, jak Nigeria, Senegal i Mali, które mają dobry system monitorowania chorób i możliwości diagnostyczne, podjęły szybkie działania kontrolne, były w stanie pokonać wirusa Ebola, zanim mógł zdobyć przewagę niekontrolowanej transmisji.
5. Żadna pojedyncza interwencja systemu zdrowia publicznego nie jest wystarczająco silna, aby epidemię Eboli o takich rozmiarach i złożoności utrzymać pod kontrolą. Wszystkie środki zaradcze muszą współpracować w harmonii – jeśli tylko jeden z nich jest słaby, pozostałe będą nieefektywne.
6. Intensywne poszukiwanie kontaktów i monitorowanie osób chorych lub zmarłych nie doprowadzi do zatrzymania transmisji wirusa, jeśli chorzy lub ciała zmarłych pozostają wśród innych mieszkańców przez wiele dni w oczekiwaniu na wyniki badań laboratoryjnych czy pochówek. Dostarczenie dobrej opieki lekarskiej może zachęcić więcej pacjentów do szukania opieki medycznej, lecz nie zatrzyma komunalnej transmisji wobec braku szybkiego wykrywania przypadków zachorowania czy bezpiecznego pochówku. Natomiast korzyści wynikające z możliwości szybkiego wykrywania przypadków zachorowań i natychmiasto-

wego postawienia diagnozy laboratoryjnej są znikome na skutek braku placówek służących do szybkiego odizolowania chorych. Dopóki transmisja wirusa występuje wśród społeczeństwa, personel medyczny, nawet przy ścisłym przestrzeganiu zasad zapobiegania i kontroli infekcji szpitalnych, będzie tylko częściowo zabezpieczony przed zakażeniem.

7. Zaangażowanie społeczeństwa jest jednym z podstawowych czynników decydujących o powodzeniu wszystkich zastosowanych środków kontroli. Poszukiwanie kontaktów, wczesne raportowanie objawów, przestrzeganie zaleconych środków zaradczych i bezpieczne zasady pochówku są bezwzględnie uzależnione od współpracującej społeczności.
8. Często dysponowanie wystarczającą liczbą placówek i personelu może być niewystarczające. W wielu miejscowościach na obszarach wystąpienia epidemii społeczność lokalna ukrywała chorych w domach, by po ich ewentualnej śmierci dokonać skrytego pogrzebu, mimo że w miejscach ich zamieszkania była wystarczająca liczba łóżek szpitalnych i dostępne zespoły, wyszkolone do przeprowadzania bezpiecznego pochówku osób zmarłych na zakażenie wirusem Ebola.
9. Doświadczenia pokazały również, że praca placówek kwarantanny może zostać zakłócona lub dojść może w nich do zamieszek, jeśli dotknięte zagrożeniem epidemii wspólnoty nie otrzymają pomocy czy zachęty bądź nie zostaną zmuszone do przestrzegania reguł kontroli wybuchu EVD.

#### **NICD/NHLS polowe laboratorium do molekularnej diagnostyki EVD**

W okresie od 24 sierpnia 2014 do 23 marca 2015 r. kierowałem polowym laboratorium trzeciej klasy bezpieczeństwa (BSL3) do diagnostyki molekularnej EVD, które wraz z moim zespołem założyłem w stolicy Sierra Leone, Freetown (ryc. 2 A–F). Było to przez wiele tygodni jedyne laboratorium diagnostyczne EVD w Freetown i jedno z pierwszych polowych laboratoriów diagnostycznych EVD, założonych w Sierra Leone przez instytucje międzynarodowe w czasie najwyższego nasilenia epidemii.

Wielomiesięczne szkolenie lokalnego personelu umożliwiło przekazanie tego laboratorium Ministerstwu Zdrowia i Sanitacji Sierra Leone w dniu 24 marca 2015 r. Od przekazania, do chwili obecnej, laboratorium to jest w pełni funkcjonalne i odgrywa ważną rolę w realizowaniu zaleconego przez WHO podwyższonego stopnia monitorowania zakażeń EVD w zachodniej Afryce. Od 24 sierpnia 2014 do 17 marca 2016 r. w laboratorium tym przebadano ponad 9500 prób klinicznych (krew, wymazy z jamy ustnej), pobranych od osób podejrzanych o zakażenie wirusem Ebola w Sierra Leone.

## Sprawozdanie z XXIX spotkania dydaktyczno-naukowego

W dniu 11 maja 2016 r. odbyło się w Instytucie Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN im. Ludwika Hirszfelda XXIX spotkanie dydaktyczno-naukowe, zorganizowane przez Komisję Przyrodniczo-Medyczną PAU we Wrocławiu. Przed wykładem Dyrekcja Instytutu i członkowie Komisji spotkali się w sali konferencyjnej z zaproszonym wykładowcą, prof. dr. hab. Januszem Pawęską, którego kariera naukowa była przez ponad 20 lat związana z Uniwersytetem Przyrodniczym we Wrocławiu. Kontynuował pracę naukową w RPA, pełniąc tam różne bardzo odpowiedzialne funkcje. Doceniono to w 2011 r., gdy został wyróżniony statuetką *Sapere auro* za wybitne osiągnięcia zawodowe i rozsławianie imienia Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu. Od 2014 r. jest dyrektorem Centrum Kolaboracyjnego WHO ds. Referencyjnej Diagnostyki i Badań Wirusowych Gorączek Krwotocznych i Arbowirusów w RPA.

O godzinie 13:00 w Auli im. Stefana Śłopka rozpoczęło się spotkanie dydaktyczno-naukowe, które otworzył przewodniczący Komisji, prof. Czesław Radzikowski. Uroczystie powitał słuchaczy (ok. 200 osób), wśród których większość stanowili uczniowie i nauczyciele z liceów nr I, VII i X, ponadto byli obecni studenci, doktoranci, pracownicy naukowcy Instytutu oraz goście spoza Instytutu. Następnie przedstawił zgromadzonym sylwetkę naukową i bogaty dorobek wykładowcy (szczegółowa informacja biograficzna w załączeniu).

O godzinie 13:10 rozpoczął się wykład pt. **Wybuch choroby wirusowej Ebola w zachodniej Afryce – czego nas nauczył.** Na wstępie prof. Pawęska wprowadził słuchaczy w temat opisując etiologię i epidemiologię wirusa. Przedstawił 4 grupy wirusów gorączek krwotocznych i objawy chorobowe EVD. Pokazał zdjęcia pacjentów i szpitala, obrazujące, w jakich skromnych warunkach usiłuje się leczyć i badać chorych. Podczas ponad godzinnej prelekcji zapoznał słuchaczy z niezwykle interesującymi badaniami, dotyczącymi najgroźniejszych patogenów wirusowych na świecie, takich jak wirus Ebola czy Marburg. Omówił historię wybuchów epidemii wirusowej choroby Ebola i statystykę zgonów. W przejrzysty sposób przedstawił drogi zakażeń wirusem u ludzi i hipotetyczny cykl transmisji filowirusów (nietoperz – małpa – człowiek).

Na zakończenie wykładu prof. Pawęska przedstawił krótki film o pracy laboratoryjnej w warunkach afrykańskich, co było dużym szokiem dla zebranej młodzieży. Zachęcił też do mycia rąk, co jest jedną z podstawowych zasad higieny – nie tylko przy wyjazdach do Afryki.

Prof. Czesław Radzikowski podziękował za wykład, bardzo bogato ilustrowany przeźroczaami i oryginalnymi zdjęciami.

Na „spotkaniu po spotkaniu” przy kawie w sali konferencyjnej kontynuowała dyskusję kilkanaście osób zainteresowanych tematem, m.in. z Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu.

W XXIX spotkaniu uczestniczyli członkowie KPM PAU: profesorowie: J. Boratyński, A. Chełmońska-Soyta, I. Frydecka, A. Gamian, A. Klimczak, E. Piasecki, K. Prosek, Cz. Radzikowski. Profesorowie: P. Kisielow, J. Mozrzyk, M. Sasiadek i A. Sikorski usprawiedliwili swoją nieobecność.

Prof. dr hab. med. Czesław Radzikowski

Przewodniczący KPM PAU

Sprawozdanie przygotowała:

Katarzyna Prosek

Sekretarz Komisji



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

---

KOMISJA PRZYRODNICZO-MEDYCZNA PAU we WROCŁAWIU  
I MIASTO WROCŁAW

zapraszają na XXX otwarte spotkanie dydaktyczno-naukowe w dniu  
**30 września 2016 roku**

**z udziałem Prof. dr hab. Mariusza WĄSIKA**

Department of Pathology and Laboratory Medicine, Hospital of the University of Pennsylvania,  
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine, Philadelphia (USA)

Tytuł wykładu:

**„DIAGNOSTYKA I TERAPIA PRZECIWNOWOTWOROWA W  
DOBIE EKSPLOZJI BADAŃ GENOMOWYCH”**

Spotkanie odbędzie się  
o godz. 13.00, w Sali im. Stefana Śłopka w Instytucie Immunologii  
i Terapii Doświadczalnej im. Ludwika Hirszfelda PAN we Wrocławiu,  
ul. Rudolfa Weigla 12.

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



## Prof. dr n. med. Mariusz A. Wąsik – informacja biograficzna

| Studia i kształcenie podyplomowe                    | stopień | okres                  | dziedzina studiów              |
|-----------------------------------------------------|---------|------------------------|--------------------------------|
| Akademia Medyczna, Wrocław                          | M.D.    | 1973–1979<br>1979–1980 | medycyna<br>(staż podyplomowy) |
| Harvard Medical School and Boston University        | –       | 1985–1987              | immunologia                    |
| Dana-Farber Cancer Institute/Harvard Medical School | –       | 1987–1988              | immunologia                    |
| Mallory Institute of Pathology, Boston, MA          | –       | 1988–1991              | patologia                      |
| Beth Israel Hospital/Harvard Medical School         | –       | 1991–1993              | hematopatologia                |

### STANOWISKA I ZATRUDNIENIE

|           |                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1980–1983 | asystent, Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej i. L. Hirszfelda PAN, Wrocław, Polska                                                                                                                      |
| 1983–1985 | Research Assistant Professor, Department of Microbiology, State University of New York, Buffalo, NY<br>Department of Pathology & Laboratory Medicine, University of Pennsylvania Medical Center, Philadelphia, PA: |
| 1993–2001 | Assistant Professor & Associate Director of Hematology Laboratory                                                                                                                                                  |
| 2001–2006 | Associate Professor                                                                                                                                                                                                |
| 2001–     | Director of Experimental Hematology                                                                                                                                                                                |
| 2005–     | Director of Hematopathology                                                                                                                                                                                        |
| 2006–     | Professor                                                                                                                                                                                                          |

### INFORMACJE UZUPEŁNIAJĄCE

**Członkostwo w towarzystwach i organizacjach naukowych:** UPenn Cancer Center (1995–), UPenn Graduate Group in Immunol (1997–), Cephalon Sci Adv Board (2004–2011), Lymphoma Res Found Panel of Sci Consult (2008–).

**Recenzent czasopism naukowych:** EMBO J, J Invest Dermatol, Blood, Cancer, J Leuko Biol, Am J Path, Am J Clin Path, Leukemia, Cancer Res, Proc Natl Acad Sci USA, FEBS Lett, J Clin Invest, Lancet Oncol, New Engl J Med, Science, Nature Med, Mol Cancer Ther, PLOS One.

**Członkostwo w zespołach eksperckich:** NIH Narodowy Instytut Zdrowia – the Tumor Cell Biology Study Section (2003–2011), SPORE grant review panels (2003–), Program Project Grant review panels (2006–), Special Emphasis Panel (2012–), Provocative Questions Initiative (2013–)

### WYRÓŻNIENIA I NAGRODY

NCI Shannon Award (1999), Chair of UPenn Cancer Center Lymphoma Symposia 2000, 2002, and 2005, invited speaker at national and international symposia (2000–).

**PUBLIKACJE:** ogółem 165 (154 oryginalne i 11 przeglądowych) z liczbą ponad 6000 cytowań; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/myncbi/collections/bibliography/47420164/>.



## ZAINTERESOWANIA I OPIS BADAŃ WŁASNYCH

**A. Personal Statement.** I am involved in investigating the oncogenic role of aberrant cell signaling and epigenetic gene silencing in lymphoid malignancies to understand better the pathogenesis of lymphomas and other malignancies, develop new diagnostic and monitoring tools, and novel therapies targeting the aberrantly activated signaling pathways and activating the epigenetically silenced tumor suppressor genes. Our group has focused on the following pathways and genes (*please see also Contribution to Science, part V*):

**1. Aberrant signaling in B-cell lymphomas.** Our original studies identified mTOR as therapeutic target in a subtype of B-cell lymphoma called post-transplant lymphoproliferative disorder and, for that matter, human malignancy of any kind. Our extensive follow up studies showed that the highly specific rapamycin-related inhibitors of the enzymatic complex containing mTOR (mTORC1) display a strong growth-suppressive effect on the whole spectrum of T- and B-cell lymphomas including the large B-cell lymphoma. We found that the mechanism of mTORC1 activation is lymphoma-type dependent and involves the key primary oncogenic signals capable of activating simultaneously, and the various degree, cell signaling pathways/kinases that are upstream of mTORC1: PI3K/AKT, MEK/ERK, and other including Syk kinase. Furthermore, we found that combination of rapamycin-type mTORC1 inhibitor with an inhibitor of MNK1/2, two related kinases able to phosphorylate eIF4E augmenting its mTORC1-induced activity, triggers apoptotic cell death of lymphoma cells. Our current efforts focus on further characterization of the mechanisms of mTORC1 activation, foremost the role of Bruton tyrosine kinase (BTK) active in mantle cell lymphoma (MCL) and other B-cell malignancies in this process and, in collaboration with Jerry Glickson's group, development of the imaging-based methods of *in vivo* visualization of BTK inhibition, and analysis of the BTK-dependent genes and proteins with focus on cell metabolism. Recently, we have also succeeded in demonstrating that the combination of chimeric antigen receptor T cells against CD19 (CART19 cells) with an inhibition of BTK by a small compound Ibrutinib is highly effective against MCL in pre-clinical *in vitro* and *in vivo* models.

1. Majewski M., Korecka M., Kossev P., Li S., Goldman J., Moore J., Silberstein L., Nowell P.C., Schuler W., Shaw L., Wasik M.A.: Immunosuppressive macrolide SDZ RAD inhibits growth of human EBV-transformed B lymphocytes *in vitro* and *in vivo*; a potential approach to prevention and treatment of posttransplant lymphoproliferative disorders (PTLDs). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 97: 4285–4290, 2000. (PMID 10759564)
2. Majewski M., Korecka M., Joergensen J., Fields L., Kossev P., Schuler W., Shaw L., Wasik M.A.: Immunosuppressive TOR kinase inhibitor everolimus (RAD) suppresses growth of cells derived from posttransplant lymphoproliferative disorder at allograft-protecting doses. *Transplantation*, 75:1710–1717, 2003. (PMID 12777861)
3. Wlodarski P., Kasprzycka M., Liu X., Marzec M., Slupianek A., Wasik M.A.: Activation of mTOR in transformed B lymphocytes is nutrient-dependent but independent of Akt, MEK, IGF-I, and serum. *Cancer Res.*, 65: 7800–7808, 2005. (PMID 16140948)
4. Ruella M., Kenderian S.S., Shestova O., Fraietta J.A., Qayyum S., Zhang Q., Maus M.V., Liu X., Nunez-Cruz S., Klichinsky M., Kawalekar O.U., Milone M., Lacey S.F., Mato A., Schuster S.J., Kalos M., June C.H., Gill S., Wasik M.A.: The Addition of the BTK Inhibitor Ibrutinib to Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T Cells (CART19) Improves Responses against Mantle Cell Lymphoma. *Clin Cancer Res.* 2016 Jan 27. [Epub ahead of print]. (PMID 26819453)

**2. Mechanisms of malignant cell transformation by the chimeric NPM/ALK kinase.** Through our own and collaborative efforts, we found that pathways involving mTORC1, STAT3, PI3K/AKT, MEK/ERK, and STAT5b are constitutively activated by NPM/ALK. Studying the effect of signaling proteins on the epigenetic gene silencing and other cell functions are the main focus of our ongoing investigation. SHP-1, STAT5a, and IL-2R $\gamma$  emerged from these studies as key epigenetically silenced tumor suppressors that act by targeting NPM/ALK. We also found that NPM/ALK-induced PD-L1 and ICOS foster immune evasion and the NPM/ALK induced expression of HIF1 $\alpha$  controls metabolism of the malignant cells, adding to the ever-growing list of diverse cell functions regulated by NPM/ALK. Perhaps not surprisingly, we have shown that transfected NPM/ALK is capable of transforming normal CD4 $^{+}$  T lymphocytes, the “natural” target of this oncogenic kinase. Finally, we found that NPM/ALK succeeds in transforming the target CD4 $^{+}$  T cells by “high jacking” the cell signaling pathways physiologically activated in these target cells by the cytokines from the IL-2 family, the key regulators of maturation and activation of the normal T cells. These studies provide insight into complexities of the mechanisms of kinase-induced oncogenesis, in general, including the key role of aberrant signal transduction and ensuing gene expression induction and silencing in the process of malignant cell transformation.

**3. Role IL-2R-type signaling in malignant T-cell transformation.** We found that cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) displays activation of IL-2R-associated Jak/STAT pathway that is transient in the early stage and constitutive in the late stage of the lymphoma. The constitutive Jak/STAT activation is due, at least in part, to the lack of expression of SHP-1 phosphatase. Importantly, this work identified the mechanism underlying lack of SHP-1 expression as hypermethylation of the CpG DNA sequences within the SHP-1 promoter. Furthermore, we implicated STAT3 as well as members of the epigenetic gene silencing machinery including DNA methyltransferase DNMT1 into silencing of the SHP-1 gene. STAT3 acts by both fostering the silencing at the SHP-1 gene promoter level and promoting DNMT1 expression at both gene and transcript levels. We have also found that the early stage cutaneous T-cell lymphoma cells express the immunosuppressive factor FoxP3 and that this expression is induced by the STAT5a/b transcription factor complex controlled by the cytokines such as IL-2 and IL-15. We have also found expression of the immunosuppressive receptor: ligand pair PD-1 and PD-L1. PD-1 expression is strong in the atypical cells of early stages of CTCL (patch and plaque) and gradually diminished in the cells at the tumor and, in particular, large-cell transformation stage. In contrast to PD-1 (and FoxP3), PD-L1 is expressed at all stages of CTCL by atypical lymphocytes and seems particularly strong in the large transformed cells, suggesting that while all three proteins contribute to immunosuppression in the early disease stage, PD-L1 expression seems key to the immunosuppression at its late stages. Finally, we have found that CTCL cells and tissues ubiquitously express another immunosuppressive cell-surface protein CD80 (B7-1), the key ligand of CD152 (CTLA-4). CD80 expression in CTCL cells is induced by STAT5a and STAT5b through their joint ability to transcriptionally activate the CD80 gene. Hence, we identified a new mechanism of immune evasion in CTCL suggesting that the CD80-CD152 axis may become a therapeutic target in this type of lymphoma.

**4. Aberrant gene expression in lymphomas.** Over the last 15 years, we been applying genome scale methods, at first by DNA oligonucleotide arrays and, more recently RNA sequence analysis, to identify aberrantly expressed genes and to, subsequently, study contributions of their protein products to malignant cell transformation. Our early studies (Lee et al. Am J Path 2000)

focused on the differential gene expression related to the progression in advanced T-cell lymphoma involving skin. Later studies examined the genes regulated by IL-2, IL-15, and IL-21 in CTCL, NPM/ALK and STAT3 in the lymphomas expressing the kinase, DNA methyltransferases in the T-cell lymphomas and mTORC1 in B-cell lymphomas (diffuse large cell and mantle cell lymphomas). Most recently, we have added DNA sequencing to identify also genomic structural abnormalities in malignant cells currently focusing on mantle cell lymphoma.

## **The key five findings and related papers**

**I. Identification of the mechanistic link between an oncogene and epigenetic silencing of tumor suppressor genes.** We have shown that an oncogenic kinase NPM-ALK kinase uses a transcription factor STAT3 to inhibit expression of tumor suppressor genes by at least three different mechanisms. First, STAT3 induces expression of DNA methyltransferase DNMT1. Second, STAT3 enhances DNMT1 expression by inhibiting expression of miR-21, which selectively inhibits expression of DNMT1 mRNA. Finally, STAT3 anchors DNMT1, other DNMTs and at least one protein deacetylase: HDAC1 to gene promoters of three different tumor suppressors: SHP-1 phosphatase, STAT5a, and IL-2R $\gamma$ . Expression of any of these proteins inhibits expression of NPM-ALK validating them as *bona fide* tumor suppressors.

1. Zhang Q., Wang H.Y., Woetmann A., Raghunath P.N., Odum N., Wasik M.A.: STAT3 induces transcription of the DNA methyltransferase 1 (DNMT1) gene in malignant T-lymphocytes. *Blood*, 108: 1058–1064, 2006. (PMID 16861352)
2. Zhang Q., Wang H.Y., Marzec M., Raghunath P.N., Nagasawa T., Wasik M.A.: STAT3- and DNA methyltransferase 1-mediated epigenetic silencing of SHP-1 tyrosine phosphatase tumor suppressor gene in malignant T lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 102:6948–6953, 2005. (PMID 15870198)
3. Zhang Q., Wang H.Y., Liu X., Wasik M.A.: Stat5a is epigenetically silenced in the NPM/ALK-transformed T lymphocytes and acts in such cells as tumor suppressor by inhibiting expression of the NPM/ALK oncogene. *Nature Med.*, 13: 1341–1348, 2007. (PMID 17922009)
4. Zhang Q., Wang H.Y., Liu X., Bhutani G., Kantekure K., Raghunath P.N., Wasik M.A.: IL-2R common  $\gamma$  chain is epigenetically silenced by nucleophosmin-anaplastic lymphoma kinase (NPM-ALK) and acts as a tumor suppressor by targeting NPM-ALK. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 108: 11977–11982, 2011. (PMID 21715655)

**II. Identification of the mechanistic link between an oncogene and tumor immune evasion in cancer.** While it has been well known that cancer cells escape immune destruction, the mechanism by which malignant cells acquire this ability has not been clear. We have shown that a highly oncogenic NPM-ALK kinase by constitutively activating STAT3 transcription factor induces persistent expression of both soluble (IL-10 and TGF $\beta$ ) and cell membrane (PD-L1) inhibitory molecules. We have also shown that NPM-ALK induces via STAT3 expression of ICOS a growth factor for ALK+ lymphoma cells but, arguably, inhibitor of immune response by absorbing ICOS-L. Finally, we have shown that cutaneous T-cell lymphoma cells utilize the constitutively activated STAT5 to induce expression of a different immunosuppressive cell-membrane protein CD80 providing an another direct link between oncogenesis and tumor immune evasion.

1. Kasprzycka M., Marzec M., Liu X., Zhang Q., Wasik M.A.: NPM/ALK oncoprotein induces the T regulatory cell phenotype by activating STAT3. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103: 9964–9969, 2006. (PMID 16766651)

2. Marzec M., Zhang Q., Goradia A., Raghunath P.N., Liu X., Paessler M., Wang H.Y., Wysoc-ka M., Cheng M., Ruggeri B., **Wasik M.A.**: Oncogenic kinase NPM/ALK induces through STAT3 expression of immunosuppressive protein CD274 (PD-L1, B7-H1). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 105: 20852–20857, 2008. (PMID 19088198)
3. Zhang Q., Wang H.Y., Kantekure K., Paterson J.C., Liu X., Schaffer A., Paulos C., Milone M.C., Odum N., Turner S., Marafioti T., **Wasik M.A.**: Oncogenic kinase NPM/ALK induces expression of the cell-growth stimulatory receptor ICOS. *Blood*, 118: 3062–3071, 2011. (PMID 21765024)
4. Zhang Q., Wang H.Y., Wei F., Liu X., Paterson J.C., Roy D., Mihova D., Woetmann A., Ptasznik A., Odum N., Schuster S.J., Marafioti T., Riley J.L., **Wasik M.A.**: Cutaneous T cell lymphoma expresses immunosuppressive CD80 (B7-1) cell surface protein in a STAT5-dependent manner. *J Immunol* 192: 2913–2919, 2014. (PMID 24523507)

**III. Development of *in vitro* model of oncogenesis.** We have shown that lentiviral vector-induced expression of NPM-ALK in normal human CD4+ T lymphocytes (the “natural” target of NPM-ALK) resulted in their malignant transformation *in vitro*. The transformed cells became immortalized and display morphology and immunophenotype of patient-derived ALK+ lymphomas. The perpetual cell growth, activation of the key signal transduction pathways and expression of CD30, IL-10 and PD-L1/CD274 are strictly dependent on NPM-ALK activity and expression. Implantation of the NPM-ALK transformed CD4+ T lymphocytes into immunodeficient mice resulted in formation of tumors indistinguishable from the parental cells and patient-derived ALK+ lymphomas. This study demonstrated for the first time ever an effective malignant transformation *in vitro* of normal human cells by a single oncogene. This method of cell transformation should permit to study the early stages of carcinogenesis, mechanisms of malignant progression, and the effects of early therapeutic intervention. We have also found that NPM-ALK transforms the target CD4+ T cells by “high jacking” signaling pathways physiologically used by cytokines from the IL-2 family.

1. Zhang Q., Wei F., Wang H.Y., Liu X., Roy D., Xiong Q.B., Jiang S., Medvec A., Danet-Desnoyers G., Watt C., Tomczak E., Kalos M., Riley J.L., **Wasik M.A.**: A potent oncogene NPM-ALK mediates malignant transformation of normal human CD4+ T lymphocytes. *Am J Path* 183: 1971–1980, 2013. (PMID 24404580).
2. Marzec M., Halasa K., Liu X., Wang H.Y., Cheng M., Baldwin D., Tobias J.W., Schuster S.J., Woetmann A., Zhang Q., Turner S.D., Odum N., **Wasik M.A.**: Malignant transformation of CD4+ T lymphocytes mediated by oncogenic kinase NPM/ALK recapitulates IL-2-induced cell signaling and gene expression reprogramming. *J Immunol* 191: 6200–6207, 2013. (PMID 24218456)

**IV. Identification and characterization of mTOR as therapeutic target in human lymphoma and cancer in general.** *The details are provided above in the Personal Statement.* The key relevant publications are:

1. Marzec M., Liu X., Kasprzycka M., Witkiewicz A., Raghunath P., El-Salem M., Robertson E., Odum N., **Wasik M.A.**: IL-2- and IL-15-induced activation of the rapamycin-sensitive mTORC1 pathway in malignant CD4+ T lymphocytes. *Blood*, 111: 2181–2189, 2008. (PMID 18025151)
2. El-Salem M., Raghunath P.N., Marzec M., Liu X., Kasprzycka M., Robertson E., **Wasik M.A.**: Activation of mTORC1 signaling pathway in AIDS-related lymphomas (ARL). *Am. J. Pathol.*, 175: 817–824, 2009. (PMID 19608873)



3. Marzec M., Liu X., Wysocka M., Rook A.H., Odum N., Wasik M.A.: Simultaneous inhibition of mTOR-containing complex 1 (mTORC1) and MNK kinase induces apoptosis of cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) cells. *PLoS One*, 6: e24849, 2011. (PMID 21949767)
4. Lee S.C., Marzec M., Liu X., Wehrli S., Kantekure K., Ragunath P.N., Delikatny E.J., Glickson J.D., Wasik M.A.: Decreased lactate concentration and glycolytic enzyme expression reflect inhibition of mTOR signal transduction pathway in B-cell lymphoma. *NMR in Biomed.*, 26: 106–114, 2013. (PMID 22711601)

**V. Examination of Cyclin D1/CDK4 kinase complex for its oncogenic properties and as therapeutic target in mantle cell lymphoma (MCL).** Because chromosomal translocation t(11;14) resulting in the ectopic expression of Cyclin D1 is critical for pathogenesis of MCL through association of the Cyclin D1 protein with the CDK4/6 kinases and, consequently, activation of the cell cycle, we examined sensitivity of MCL cells to the highly selective CDK4/6 inhibitor. We have found that MCL cells predominantly express activated CDK4 and that the inhibitor suppresses their growth. This was the first evidence that targeted therapy may prove effective in lymphoma of any kind. Our pre-clinical findings have eventually been validated in a clinical trial with MCL patients (Leonard et al. *Blood*, 2012). We have also determined the Cyclin D1 isoform profile in MCL and, in collaborative studies, we have also shown that Cyclin D1 requires nuclear localization to act as an oncogene, is inhibited by Fbx4 and cooperates with PRMT5.

1. Marzec M., Kasprzycka M., Lai R., Gladden A.B., Wlodarski P., Tomczak E., Nowell P., Deprimo S.E., Sadis S., Eck S., Schuster S.J., Diehl J.A., Wasik M.A.: Mantle cell lymphoma cells express predominantly cyclin D1a isoform and are highly sensitive to selective inhibition of CDK4 kinase activity. *Blood*, 108: 1744–1750, 2006. (PMID 16690963)
2. Gladden A.B., Woolery R., Aggarwal P., Wasik M.A.: Diehl JA: Expression of constitutively nuclear cyclin D1 in murine lymphocytes induces B-cell lymphoma. *Oncogene*, 25: 998–1007, 2006. (PMID 16247460)
3. Vaites L.P., Lee E.K., Lian Z., Barbash O., Roy D., Wasik M., Klein-Szanto A.J., Rustgi A.K., Diehl J.A.: The Fbx4 tumor suppressor regulates cyclin D1 accumulation and prevents neoplastic transformation. *Mol. Cell. Biol.*, 31:4513–23, 2011. (PMID 21911473)
4. Li Y., Chitnis N., Nakagawa H., Kita Y., Natsugoe S., Yang Y., Li Z., Wasik M., Klein-Szanto A.J., Rustgi A.K., Diehl J.A.: PRMT5 is required for lymphomagenesis triggered by multiple oncogenic drivers. *Cancer Discov.*, 5: 288–303, 2015. (PMID 25582697)

Streszczenie wykładu

**DIAGNOSTYKA I TERAPIA PRZECIWNOWOTWOROWA  
W DOBIE EKSPLOZJI BADAŃ GENOMOWYCH**

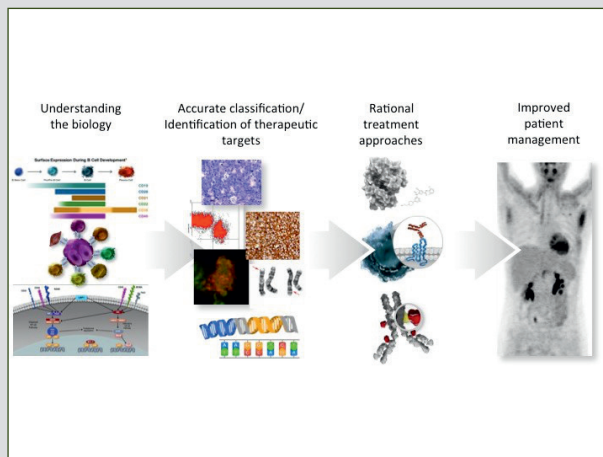
Diagnostyka chorób nowotworowych opiera się dziś głównie na badaniu mikroskopowym komórek pobranych z guza. Analiza tego rodzaju, czasami wsparta oceną ekspresji białek charakterystycznych dla różnych typów nowotworów, dzięki użyciu metod immunologicznych pozwala na zakwalifikowanie danego nowotworu pod względem pochodzenia tkankowego i stopnia zróżnicowania, określającego poziom jego złośliwości. Diagnostyka tego rodzaju dostarcza jednak stosunkowo niewiele informacji dotyczących mechanizmów powstania oraz wskazówek, jak należy leczyć chorego z danym nowotworem.

Leczenie chorób nowotworowych opiera się, z kolei, głównie na chirurgii, chemioterapii i radioterapii. Metody te są zwykle skutecznie we wczesnych przypadkach lokalizacji w określonym narządzie; zawodzą one jednak często u pacjentów w stadium zaawansowanym z przerzutowymi ogniskami w wielu miejscach. Poza tym, żadna z tych metod terapeutycznych, z wyjątkiem w niewielkim stopniu chemioterapii, nie jest zorientowana na biologię komórek nowotworowych.

Immunoterapia, zarówno „bierna” – z użyciem przeciwciał rozpoznających białka znajdujące się na powierzchni komórek nowotworowych, jak i „czynna” – z użyciem limfocytów T skierowanych na białka powierzchniowe komórek nowotworowych, odgrywa coraz większą rolę w leczeniu chorób nowotworowych. Tzw. „terapia celowana” – z użyciem inhibitorów sygnalizacji wewnątrzkomórkowej komórek nowotworowych, jest następnym krokiem w wykorzystaniu zrozumienia mechanizmów rakotwórczych w leczeniu pacjentów. Obie metody terapii są nadal stosowane w sposób empiryczny, bez głębszej analizy dokładnych mechanizmów nowotworzenia, występujących u danego pacjenta.

Techniczny przełom w metodach analizy DNA i RNA pozwolił w ciągu ostatniej dekady na dogłębne zbadanie zmian genetycznych całego szeregu nowotworów. Ta nowo nabyta wiedza, w połączeniu z możliwością równie dogłębnego przebadania komórek nowotworowych od danego pacjenta w krótkim czasie, otwiera nowe możliwości lecznicze, skierowane na mechanizmy rakotwórcze, charakterystyczne nie tylko dla danej grupy nowotworów, ale również dla indywidualnych jego rodzajów. Taka nowoczesna terapia, oparta na zrozumieniu biologii nowotworu występującego u poszczególnych pacjentów, powinna w zdecydowany sposób poprawić wyniki leczenia chorób nowotworowych.

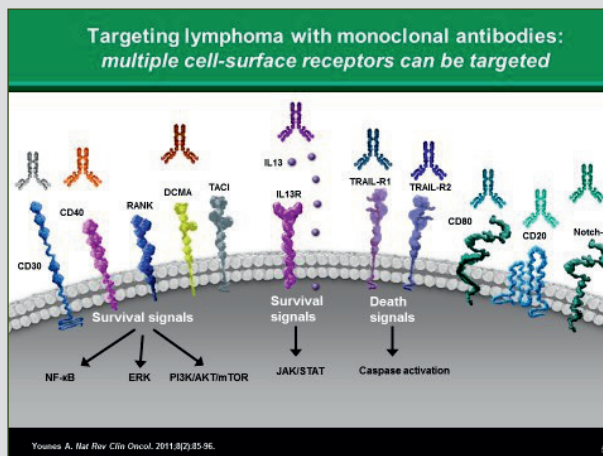
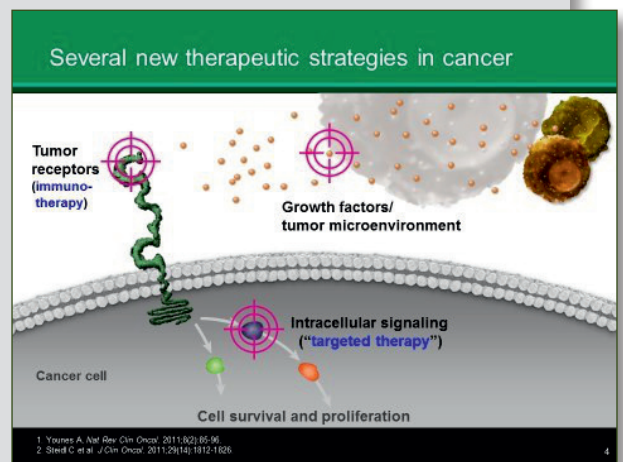
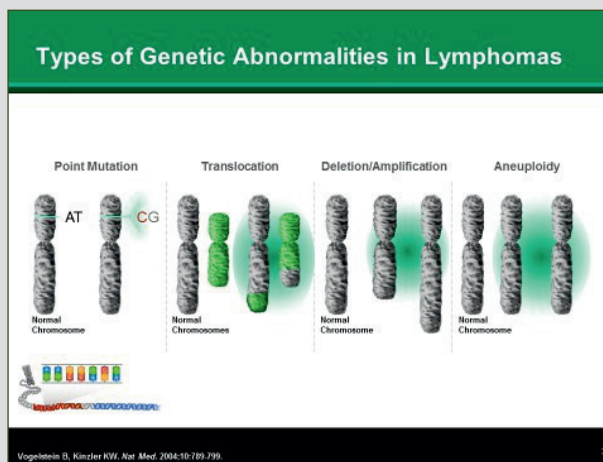




## Lymphomas: basis of classification

- Cell morphology & lymph node architecture
- immunophenotype (B- vs. T- vs. NK-cell derivation)
- genetic changes characteristic for a given type of lymphoma

The slide includes a histological image of a lymph node, a flow cytometry scatter plot showing CD3 vs. CD4, and a fluorescence microscopy image of a lymph node.



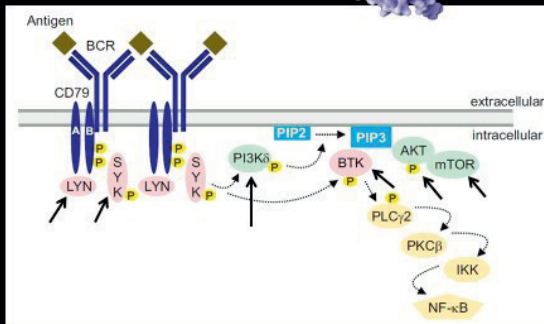
## Redirecting T cells: Mechanism of Action of Chimeric-Antigen-Receptor (CAR) T cells

- Gene transfer technology is used to stably express CARs on T cells, conferring novel antigen specificity<sup>1,2</sup>
- CART19 cells can thus be directed against any tumor cell that expresses the CD19 surface antigen
- CART19 therapy takes advantage of the cytotoxic potential of T cells thereby killing tumor cells in an antigen-dependent manner<sup>1,3</sup>
- Persistent CART19 cells consist of both effector (cytotoxic) and central memory T cells<sup>3</sup>

The diagram shows a T cell expressing a CAR construct (Chimeric-Antigen-Receptor) that targets a CD19 antigen on a malignant B cell, leading to the elimination of the malignant cell.

1. Miene MC, et al. Mol Ther. 2009;17:1463-1464.  
2. Hultmann D, et al. J Immunother. 2009;32:165-180.  
3. Kottmann M, et al. Sci Transl Med. 2011;3.

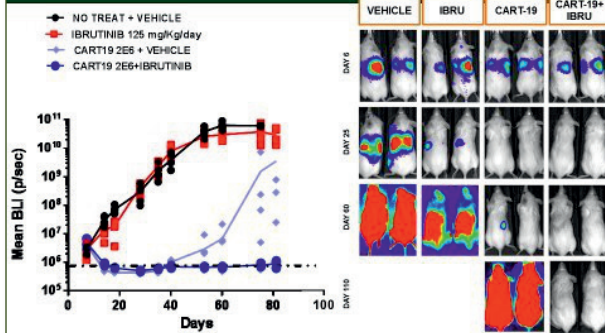
## Targeting kinases in the B-cell-receptor (BCR) signaling pathway



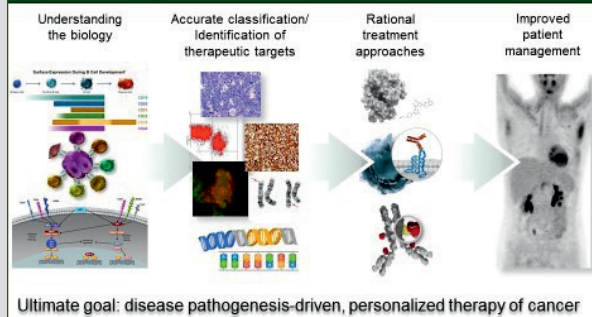
## Disease-specific mutations in lymphomas as therapeutic targets

| Disease category    | Gene   | Hotspot amino acids             | Hotspot regions | Mutation frequency                | Other lymphoid malignancies                      |
|---------------------|--------|---------------------------------|-----------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------|
| Hairy cell leukemia | BRAF   | V600E                           | —               | ~100%                             | MM (3%), CLL (2%)                                |
| WM                  | MYD88  | L265P                           | —               | 79–100%                           | IgM-MGUS (10–87%)<br>ABC-DLBCL (19%)<br>CLL (4%) |
| AITL and AL-PTCL    | RHOA   | G17V                            | —               | 53–68% in AITL,<br>62% in AL-PTCL | —                                                |
| T-LGL               | STAT3  | Y640F, D661Y/<br>V4H1, N647I    | —               | 28–40%                            | TCL (1.6%)<br>DLBCL (3–5%)                       |
| NK/T-cell lymphoma  | JAK3   | A572V, A573V,<br>V722I<br>M511I | —               | 20–35%                            | T-ALL (4–7%)<br>CTCL-MF (10%)<br>T-PLL (13–34%)  |
| Splenic MZL         | NOTCH2 | —                               | PEST domain     | 21–25%                            | non-spl. MZL (1–5%)<br>DLBCL (3–8%)              |
| Burkitt lymphoma    | ID3    | —                               | HLH domain      | 34–68%                            | DLBCL (0–2%)                                     |

## CART19 combined with ibrutinib leads to prolonged complete remission in MCL xenografts



## Increased understanding of biology is already affecting patient management and will continue to do so



## Sprawozdanie z XXX spotkania dydaktyczno-naukowego

W dniu 30 września 2016 r. odbyło się w Instytucie Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN im. Ludwika Hirszfelda XXX spotkanie dydaktyczno-naukowe, zorganizowane przez Komisję Przyrodniczo-Medyczną PAU we Wrocławiu. Przed wykładem Dyrekcja Instytutu i członkowie Komisji spotkali się w sali konferencyjnej z zaproszonym wykładowcą. Prof. dr hab. Mariusz Wąsik po studiach na Akademii Medycznej we Wrocławiu pracował w naszym Instytucie, następnie w 1983 r. wyjechał do USA. Swoją karierę naukową związał z University of Pennsylvania Medical Center w Filadelfii, gdzie obecnie jest zatrudniony na stanowisku Professor of Pathology and Laboratory Medicine. Jest członkiem wielu towarzystw, organizacji naukowych i zespołów eksperckich, a jego publikacje były cytowane ponad 6 tysięcy razy.

O godzinie 13:00 w Auli im. Stefana Ślopka rozpoczęło się spotkanie dydaktyczno-naukowe, które otworzył przewodniczący Komisji prof. Czesław Radzikowski. Uroczyste powitał słuchaczy (ok. 150 osób), wśród których większość stanowili uczniowie i nauczyciele z liceów nr I, VII i XV, ponadto byli obecni studenci, doktoranci, pracownicy naukowi Instytutu oraz goście spoza Instytutu. Następnie przedstawił zgromadzonym sylwetkę naukową i dorobek wykładowcy (informacja biograficzna w załączeniu).

O godzinie 13:10 rozpoczął się wykład pt. **Diagnostyka i terapia przeciwnowotworowa w dobie eksplozji badań genomowych**. Na wstępie prof. Wąsik opisał rodzaje obecnie stosowanych badań, niezbędnych w diagnostyce chłoniaków. Dzięki rozwojowi badań naukowych, wprowadzeniu nowych metod diagnostycznych, zwłaszcza genetycznych, poznano zmiany genetyczne pozwalające precyzyjnie zdiagnozować nowotwór u indywidualnego chorego. Należy się kierować zasadą szukania dla każdego pacjenta lub grupy pacjentów terapii tzw. indywidualizowanej, opartej na zrozumieniu biologii choroby nowotworowej, dla której można dobrać odpowiedni lek „celowany”. Jednak nowe programy terapii stwarzają też pewne problemy: wprowadzie wybiórcza, ale i ograniczona efektywność pojedynczego leku, a także ich wysoka cena. Stąd pilna potrzeba poszukiwania bardziej efektywnych, nowych ich kombinacji, a także obniżenia ceny. Poprawa wyników leczenia pacjentów onkologicznych będzie zależała od dobrej współpracy zespołów wielodyscyplinarnych, które dobiorą optymalną terapię dla każdego pacjenta.

Prof. Czesław Radzikowski podziękował za wykład, bardzo bogato ilustrowany przeźrocza-  
mi i oryginalnymi zdjęciami. Tematyka wykładu okazała się interesująca dla młodzieży, czego dowodem była ożywiona dyskusja, zapoczątkowana właśnie przez uczniów z VII LO we Wrocławiu pytaniem o porównanie kosztów chemioterapii i nowego leku. Na pytanie prof. Budzyńskiego, czy przyszłość będzie taka, że sposób leczenia nowotworu określi komputer na podstawie wprowadzonych genomowych danych, prof. Wąsik zażartował: „Najtrudniej przewidzieć, co się stanie, zwłaszcza gdy to ma się stać w przyszłości”.

Po wykładzie kontynuowano dyskusję na spotkaniu przy kawie w sali konferencyjnej. Aktywni uczniowie otrzymali „na zachętę” wybrane publikacje Polskiej Akademii Umiejętności.

W XXX spotkaniu uczestniczyli członkowie KPM PAU: prof. prof. J. Boratyński, A. Klimczak, K. Prosek, Cz. Radzikowski. A. Sikorski, W. Sokalski. Profesorowie: Paweł Kafarski, Paweł Kisielow, Jacek Otlewski, Małgorzata Sąsiadek i Maria Witkowska usprawiedliwili swoją nieobecność.

Prof. dr hab. med. Czesław Radzikowski

Przewodniczący KPM PAU

Sprawozdanie przygotowała:  
Katarzyna Prosek  
Sekretarz Komisji

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

---

KOMISJA PRZYRODNICZO-MEDYCZNA PAU we WROCŁAWIU  
I MIASTO WROCŁAW

zapraszają na XXXI otwarte spotkanie dydaktyczno-naukowe w dniu  
**19 października 2016 roku**

**z udziałem Prof. dr hab. Jerzego KUPCA-WĘGLIŃSKIEGO**

The Dumont-UCLA Transplantation Research Laboratories,  
Department of Surgery, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles (USA)

Tytuł wykładu:

**„PAN – HARVARD – UCLA W 40 LAT: REFLEKSJE  
NAUKOWCA-LEKARZA NAD ROZWOJEM TRANSPLANTACJI NARZĄDÓW”**

Spotkanie odbędzie się  
o godz. 13.00, w Sali im. Stefana Śłopka w Instytucie Immunologii  
i Terapii Doświadczalnej im. Ludwika Hirszfelda PAN we Wrocławiu,  
ul. Rudolfa Weigla 12.

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



## Jerzy W. Kupiec-Węglinski, M.d, Ph.d. – informacja biograficzna

### PERSONAL HISTORY:

Date of Birth: July 11, 1951

Place of Birth: Warsaw, Poland

Citizenship: USA

### EDUCATION:

1969 College of Warsaw, Poland

1975 M.D. – Warsaw Medical School, Poland

1979 Ph.D. – Department of Surgical Research and Transplantation, Medical Research Center, Polish Academy of Sciences, Warsaw, Poland

### Postdoctoral Training:

#### Internships and Residencies (Warsaw Medical School):

1975–1978 Rotating Internship, Clinics of Warsaw Medical School

1976–1978 Physician to Out-Patients

1976–1978 Resident in Internal Medicine, Clinic of Gastroenterology & Metabolic Diseases

1978 Senior Resident

#### Research Fellowships:

1975–1979 Department of Surgical Research & Transplantation, Medical Research Center, Polish Academy of Sciences, Warsaw, Poland

Feb. 1979 Ph.D. thesis: „The migration of <sup>51</sup>Cr- and <sup>125</sup>IUDR-labelled lymphocytes in normal rat”

1975 Exchange Fellow in Surgery, St. Paul’s Hospital, Barcelona, Spain

1976 Exchange Fellow in Surgery, Central Institute of Diabetes, Karlsburg, Germany

1986 Horatio Symmonds Fellow, Nuffield Department of Surgery, University of Oxford, John Radcliffe Hospital, and MRC Cellular Immunology Unit, Sir William Dunn School of Pathology, Oxford, UK  
(9 months)

### LICENSURE:

1975 M.D., Warsaw, Poland

1978 Medical Licence for Private Practice in Internal Medicine & Surgery, Warsaw

1979 Ph.D., Warsaw

### ACADEMIC APPOINTMENTS:

#### Department of Clinical and Experimental Transplantation, Polish Academy of Sciences, Warsaw, Poland

1976 Junior Assistant in Surgical Research

1978 Senior Assistant

1979 Assistant Professor



|           |                                                                                  |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------|
|           | <b>Harvard Medical School, Boston, MA, USA</b>                                   |
| 1979–1981 | Research Fellow in Surgery                                                       |
| 1982–1984 | Instructor in Surgery                                                            |
| 1985–1987 | Assistant Professor of Surgery                                                   |
| 1987–1997 | Associate Professor of Surgery                                                   |
|           | <b>David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, CA, USA</b>             |
| 1997      | Professor of Surgery                                                             |
| 2001      | Professor of Pathology and Laboratory Medicine                                   |
| 2002      | Joan S. and Ralph N. Goldwyn Chair in Immunobiology and Transplantation Research |
| 2007      | Vice-Chair, Department of Surgery (Research)                                     |

#### **CURRENT POSITION/ADDRESS:**

**David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, CA**  
Professor of Surgery (Step 9; regular series), Pathology and Laboratory Medicine  
Joan S. and Ralph N. Goldwyn Chair in Immunobiology and Transplantation Research  
Vice-Chair, Department of Surgery (Research), Department of Surgery  
Director, Dumont-UCLA Transplantation Research Laboratories, Department of Surgery

#### **MEMBERSHIPS IN PROFESSIONAL SOCIETIES:**

|       |                                                                                                                                                                          |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1982– | American Federation for Clinical Research                                                                                                                                |
| 1982– | International Society for Heart Transplantation                                                                                                                          |
| 1984– | The Transplantation Society                                                                                                                                              |
| 1985– | American Association of Immunologists                                                                                                                                    |
| 1990– | American Society of Transplant Physicians (1993–1995 – Scientific Studies Committee, 1996 – Awards Committee)                                                            |
| 1998– | American Society of Transplantation (2000 – Member: Awards Committee, Basic Science Committee, 2002–2005 – Board of Directors, 2004–2007 –Member, Development Committee) |
| 1999– | American Society of Transplant Surgeons (2000 – Vice Chair, Awards Committee)                                                                                            |

#### **HONORS/SPECIAL AWARDS:**

|      |                                                                                                                              |
|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1996 | Habilitation; Polish Academy of Sciences, Ludwik Hirszfeld Institute of Immunology and Experimental Therapy, Wrocław, Poland |
| 2002 | Honorary Doctorate ( <i>honoris causa</i> ); Warsaw Medical Academy, Poland                                                  |
| 2005 | Foreign Member, Polish Academy of Sciences (PAN), Warsaw, Poland                                                             |
| 2006 | American Society of Transplantation/Astellas Established Investigator Award in Basic Transplantation Research                |
| 2013 | The Mossakowski Medal, Polish Academy of Sciences                                                                            |
| 2016 | Foreign Member, Polish Academy of Arts and Sciences (PAU), Cracow, Poland                                                    |

## **BIBLIOGRAPHY:**

|                                  |                |
|----------------------------------|----------------|
| Research papers (peer reviewed): | 1978–2009: 171 |
|                                  | 2010–2016: 43  |
| Research proceedings papers:     | 1981–2008: 127 |
| Chapters:                        | 1985–2015: 35  |
| Books/Monographs:                | 1994: 1        |
| Letters to the Editor:           | 2              |
| Reviews:                         | 1982–2016: 66  |
| Editorials:                      | 1999–2016: 11  |

Plan wykładu

WYKAZ NAJWAŻNIEJSZYCH OSIĄGNIĘĆ NAUKOWYCH

I. Moje pierwsze publikacje z lat 80. ub. wieku dotyczące krążenia limfocytów i ich recyrkulacji zawierały wyniki szeregu nowatorskich badań, które dokumentowały istnienie specyficznych szlaków migracyjnych komórek limfoidalnych po przeszczepieniu tkanek w modelach eksperymentalnych u gryzoni. Badania te jednoznacznie wykazały, że drogi migracji limfocytów są zależne od stanu immunologicznego biorcy przeszczepu. Podczas gdy immunoblasty osiedlają się głównie w tkankach pozostających w bezpośrednim kontakcie ze środowiskiem zewnętrznym (na przykład skóra, płuca, jelita), to cytotoksyczne limfocyty T gromadzą się w odrzuconych przeszczepach. Równolegle prowadzone badania wykazały po raz pierwszy, że komórki dendrytyczne (DC) migrują z krążącej krwi do śledziony, pod kontrolą rezydujących w tkankach komórek T. Tak więc, zarówno limfoidalne komórki DC w śledzionie, jak i te w krążeniu stanowią odrębną migracyjną populację, różniącą się od „osiadłej” i stosunkowo mało ruchliwej frakcji komórek. Odkrycia te wskazały na intrygującą możliwość, potwierdzoną później przez innych autorów, że komórki DC wykazują ekspresję „naprowadzających receptorów”, podobnie jak komórki T do komórek śródbłonna; natomiast komórki T mogą modyfikować śródbłonek naczyniowy, umożliwiając DC opuszczenie krwiobiegu. Ta część badań nad wybiórczym rozmieszczeniem subpopulacji leukocytów przyczyniła się do zrozumienia tego, co dziś jest określane jako „kaskada adhezji komórkowej”. We wszystkich tych badaniach byłem kierownikiem projektów naukowych (*primary investigator*).

- a. **Kupiec-Wegliniski, J.W.** & Tilney, N.L. (1981). Migration patterns of lymphocytes from recipients of organ allografts. I. The unmodified host. *Transplantation*, 32:1217. PMID: 7027547.
- b. **Kupiec-Wegliniski, J.W.**, Lear, P.A., Heidecke, C.D., Araneda, D. & Tilney, N.L. (1984). Restoration of allograft responsiveness in B rats. IV. The divergent migratory behavior of lymphocyte populations mediating cardiac allograft rejection. *Cell. Immunol.* 85:45976. PMID: 6424953.
- c. **Kupiec-Wegliniski, J.W.**, Towpik, E., Schneider, T.M., Araneda, D., Ma, L. & Tilney, N.L. (1985). T suppressor lymphocytes reverse ongoing acute allograft rejection. *Hum. Immunol.* 14:2708. PMID: 2937758.
- d. **Kupiec-Wegliniski, J.W.**, Austyn, J.M. & Morris, P.J. (1988). Migration patterns of dendritic cells in the mouse. Traffic from the blood, and T celldependent and independent entry to lymphoid tissues. *J. Exp. Med.* 167:63245. PMID: 3258009.

II. Moje badania udowodniły i potwierdziły nową koncepcję roli receptora IL-2 w terapii celowanej w przeszczepianiu narządów. W istocie, leczenie przeciwciałami monoklonalnymi (mAb) anty-IL-2R, (łańcuch p55, CD25) znacznie przedłużało czas przeżycia allogenicznego przeszczepu serca szczura i powodowało selektywny niedobór immunologiczny, w którym

komórki T supresorowe dawcy były wybiórczo oszczędzane, podczas gdy komórki T pomocnicze były dezaktywowane lub niszczone. Terapia z użyciem mAb anti-IL-2R nie tylko selektywnie oszczędzała fenotypowo odmienną populację komórek T o funkcji supresorowej, ale przez zajęcie określonych funkcjonalnych epitopów IL-2R i eliminację komórek IL-2R+, ta wybiórcza terapia immunosupresyjna spowodowała synergistyczny efekt biologiczny.

Interakcja między mAb anti-IL-2R i cyklosporyną A indukowała brak odpowiedzi immunologicznej/tolerancję na mAb anti-IL-2R i stłumienie neutralizującej odpowiedzi anti-Id, prowadząc do trwałego przyjęcia przeszczepu. Badania te uitorowały drogę do udanego włączenia (dekadę później) terapii przeciwciałem anti-CD25 do arsenału postępowania immunosupresyjnego w transplantacjach klinicznych. We wszystkich tych badaniach pełniłem rolę głównego wykonawcy projektu lub głównego badacza (*senior investigator*).

- a. **Kupiec-Weglinski, J.W.**, Diamantstein, T., Tilney, N.L. & Strom, T.B. (1986). Therapy with monoclonal antibody to interleukin 2 receptor spares suppressor T cells and prevents or reverses acute allograft rejection in rats. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 83:26247. PMID: 2939456.
- b. **Kupiec-Weglinski, J.W.**, Padberg, W., Uhteg, L.C., Ma, L., Lord, R.H., Araneda, D., Strom, T.B., Diamantstein, T. & Tilney, N.L. (1987). Selective immunosuppression with antiinterleukin 2 receptortargeted therapy: Helper and suppressor cell activity in rat recipients of cardiac allografts. *Eur. J. Immunol.* 17:3139. PMID: 2952511.
- c. Di Stefano, R., Mouzaki, A., Araneda, D., Diamantstein, T., Tilney, N.L. & **Kupiec-Weglinski, J.W.** (1988). Antiinterleukin 2 receptor monoclonal antibodies spare phenotypically distinct T suppressor cells in vivo and exert synergistic biological effects. *J. Exp. Med.* 167:19816. PMID: 2968435.
- d. Tanaka, K., Tilney, N.L., Stunkel, K.G., Hancock, W.W., Diamantstein, T. & **Kupiec-Weglinski, J.W.** (1990). Pretreatment with cyclosporine A and antiinterleukin 2 receptor antibody abrogates antiidiotypic response in rat recipients of cardiac allografts. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87:73759. PMID: 2217171.

III. Uczulenie biorców przeszczepów na antygeny MHC jest jednym z najbardziej krytycznych problemów w transplantacji klinicznej. Rzeczywiście, u uczulonych pacjentów wyższy jest odsetek odrzucenia przeszczepu, w porównaniu do osobników nieuczulonych. Odrzucanie często jest nieodwracalne i trudne do kontrolowania przez aktualnie stosowane leki immunosupresyjne. Moje prace dostarczyły dowodów na to, że wspólnym czynnikiem w patogenezie odrzucania przeszczepu u uczulonych biorców jest połączona alloreaktywność komórkowa i humoralna, natomiast udane terapie mają wspólne trzy elementy: zmniejszoną aktywację komórek jednojądrzastych, ekspresję cytokin i aktywację komórek śródbłonna. Wyniki tych badań opublikowane w szeregu znaczących publikacji udokumentowały: (1) zróżnicowane nasilenie kostymulacji komórek CD154 T naiwnych vs. uczulonych komórek pamięci T CD8 +, oraz (2) pomyślne leczenie uczulonych biorców, aby osiągnąć stabilne i długotrwałe przyjęcie przeszczepu. Ponieważ oporna na blokadę CD154 aktywacja komórek T CD8 była zależna od limfocytów T CD4, badania te podkreśliły synergistyczny (korzystny) efekt terapii celowanej łącznie dla CD4 i CD154 dla zapobieżenia przyspieszonego odrzucenia przeszczepu. We wszystkich tych badaniach uczestniczyłem jako główny badacz.

- a. Onodera, K., Chandraker, A., Schaub, M., Stadlbauer, T.H.W., Korom, S., Peach, R., Linsley, P.S., Sayegh, M.H. & **Kupiec-Weglinski, J.W.** (1997). CD28-B7 T cell costimulatory blockade by CTLA4Ig in sensitized rat recipients: Induction of transplantation tolerance in association

with depressed cell mediated and humoral immune responses. J. Immunol. 159:1711–7. PMID: 9257832.

- b. Zhai, Y., Shen, X.D., Gao, F., Coito, A.J., Wasowska, B.A., Salama, A.D., Schmitt, I., Busuttil, R.W., Sayegh, M.H. & Kupiec-Weglinski, J.W. (2002). The CD154-CD40 T cell costimulation pathway is required for host sensitization of CD8+ T cells by skin grafts via direct antigen presentation. J. Immunol. 169:1270–6. PMID: 12133948.
- c. Zhai, Y., Gao, F., Meng, L., Busuttil, R.W. & Kupiec-Weglinski, J.W. (2002). Allograft rejection by primed/memory CD8+ T cells is CD154 blockade resistant: Therapeutic implications for sensitized transplant recipients. J. Immunol. 169:4667–73. PMID: 12370407
- d. Zhai, Y., Meng, L., Busuttil, R.W., Sayegh, M.H. & Kupiec-Weglinski, J.W. (2003). Activation of alloreactive CD8+ T cells operates via CD4-dependent and CD4-independent mechanisms and is CD154 blockade-sensitive. J. Immunol. 171:514–21. PMID: 12626556.

IV. Nie ma nadal skutecznego postępowania, które zapobiegałoby uszkodzeniu narządu w wyniku niedokrwienia i reperfuzji (IRI) narządu – prowadzącemu do nieuniknionych zmian patologicznych, związanych z pozyskiwaniem narządów, ich przechowywaniem i przeszczepianiem. Mój zespół wykrył silne cytoprotekcyjne działanie oksygenazy hemowej (HO-1; HSP 32) w zapobieganiu skutkom niedokrwienia i reperfuzji (IRI) w przeszczepianiu wątroby. Nadmierne ekspresja HO-1, enzymu antyoksydacyjnego, który katalizuje degradację hemu do biliwerdyny, żelaza i CO, jak udowodniono, odgrywa główną rolę w przywróceniu homeostazy IR (*ischemia-reperfusion*) przeszczepianych narządów. Późniejsze badania dostarczyły uzasadnienie dla klinicznie atrakcyjnej strategii, w której rezydujące w tkance makrofagi transfekowane *ex vivo* HO-1 są wprowadzane drogą infuzji do potencjalnych biorców przeszczepu wątroby narażonych na niedokrwienie i reperfuzję (IRI). Sytuacja ta doprowadziła do nowej koncepcji terapeutycznej stosowania „odmłodzonego” po traktowaniu HO-1 narządu dawcy przez następujące postępowanie: (1) hamowanie wrodzonej aktywacji / odpowiedzi prozapalnej, niekorzystnej dla przeszczepianej wątroby; oraz (2) wzmocnienie cytoprotekcyjnych mechanizmów regeneracji hepatocytów. Obserwacje te stały się wyzwaniem dla dotychczasowych dogmatów i połączyły wrodzone i metaboliczne sygnały we wspólnej mechanistycznej sieci komunikacji między składowymi wątroby, tj. komórkami niestanowiącymi miększu wątroby – makrofagami, oraz komórkami miększu wątroby, czyli hepatocytami. Prowadzone badania powinny przyczynić się do poprawy jakości i liczby pozyskiwanych narządów, co jest absolutnym imperatywem dla pełnej, pomyślnej realizacji programu przeszczepienia narządów. We wszystkich tych badaniach uczestniczyłem jako główny badacz.

- a. Amersi, F., Buelow, R., Kato, H., Ke, B., Coito, A.J., Shen, X.D., Zhao, D., Zaky, J., Melenik, J., Lassman, C.R., Kolls, J.K., Alam, J., Ritter, T., Volk, H.D., Farmer, D.G., Ghobrial, R.M., Busuttil, R.W. & Kupiec-Weglinski, J.W. (1999). Upregulation of heme oxygenase-1 protects genetically fat Zucker rat livers from ischemia/reperfusion injury. J. Clin. Invest. 104:1631–9. PMID: 10587527.
- b. Shen, X.D., Ke, B., Zhai, Y., Gao, F., Anselmo, D., Lassman, C.R., Busuttil, R.W. & Kupiec-Weglinski, J.W. (2003). Stat4 and Stat6 in hepatic ischemia/reperfusion injury: HO-1 dependence of STAT4 disruption-mediated cytoprotection. Hepatology 37:296–303. PMID: 12540779.
- c. Ke, B., Shen, X.D., Ji, H., Kamo, N., Gao, F., Freitas, M.C., Busuttil, R.W. & Kupiec-Weglinski, J.W. (2013). HO-1 - STAT3 axis in mouse liver ischemia/reperfusion injury: Regulation of TLR4 innate responses through PI3K/PTEN signaling. J. Hepatology 2012; 56:359–66. PMID: 23867319.

- d. Ke, B., Shen, X.D., Zhang, Y., Ji, H., Gao, F., Yue, S., Kamo, N., Zhai, Y., Yamamoto, M., Busuttil, R.W. & Kupiec-Weglinski, J.W. (2013). Keap1-Nrf2 complex in ischemia-induced hepatocellular damage of mouse liver transplants. *J. Hepatology* 59:1200–7. PMID: 21756853.

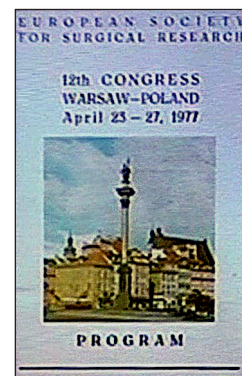
V. Nowo odkryta rodzina białek kostymulacyjnych, immunoglobulinowa mucyna komórek T (TIM) ekspresjonowana przede wszystkim przez aktywowane komórki T CD4 + i APCs, funkcjonuje jako centralne regulatory różnicowania komórek T. Funkcja TIMS w mechanizmie uszkodzenia wątroby spowodowanego niedokrwieniem/reperfuzją (IRI) jest całkowicie nowa i wszystkie opublikowane informacje w tej dziedzinie pochodzą z naszych badań. W prowadzonych nieprzerwanie badaniach zakłócenie szlaku TIM-1 - TIM-4 łagodzi IRI wątroby u OLT biorców przeszczepu przez: (1) zmianę fenotypu/funkcji limfocytów od Th1 prozapalnego w kierunku Th2 przeciwzapalnego; oraz (2) obniżenie lokalnej aktywacji TLR4. W wyraźnym przeciwieństwie do tego, wykorzystanie fizjologicznej kostymulacji Tim-3 - Gal-9 było najbardziej korzystne i okazało się istotne dla przywrócenia homeostazy narządu po uszkodzeniu IR u biorców OLT przeszczepu. Badania te dostarczają nowych spostrzeżeń o tym, w jaki sposób zaangażowanie TIM-1/TIM-3 wpływa na limfocyty T (odpowiedź adaptacyjna) oraz jak ligandy TIM-4 / Gal-9 obecne na makrofagach/hepatocytach (odpowiedź wrodzona) regulują działanie prozapalne (patogenne) oraz cytoprotekcyjną (homeostatyczną) odpowiedź w przeszczepionej wątrobie IRI u biorców OLT. Wyniki te pozwoliły opracować nowy paradygmat, że manipulacja kostymulacją TIM na fazę oddziaływań komórek T CD4 – makrofagi stanowi obiecującą możliwość terapeutyczną w leczeniu stanu zapalnego wątroby i osiągnięciu poprawy funkcji komórek wątroby u biorców przeszczepów. We wszystkich tych badaniach uczestniczyłem jako główny badacz.

- a. Uchida, Y., Ke, B., Freitas, M.C., Yagita, H., Akiba, H., Busuttil, R.W., Najafian, N. & Kupiec-Weglinski, J.W. (2010). T-Cell Ig Mucin-3 dictates severity of liver ischemia/reperfusion injury in mice in a TLR4-dependent manner. *Gastroenterology* 139:2195–206. PMID: 20637206.
- b. Uchida, Y., Ke, B., Freitas, M.C., Ji, H., Zhao, D., Benjamin, E.R., Najafian, N., Yagita, H., Akiba, H., Busuttil, R.W. & Kupiec-Weglinski, J.W. (2010). The emerging role of T Cell Ig Mucin-1 in the mechanism of liver ischemia-reperfusion injury in mice. *Hepatology* 51:1363–72. PMID: 20091883.
- c. Zhang, Y., Ji, H., Shen, H.D., Cai, J., Gao, F., Koenig, K.M., Batikian, C.M., Busuttil, R.W. & Kupiec-Weglinski, J.W. (2013). Targeting TIM-1 on CD4 T cells depresses macrophage activation and overcomes ischemia/reperfusion injury in mouse orthotopic liver transplantation. *Am. J. Transplant.* 13: 56–66. PMID: 23137033.
- a. Liu, Y., Ji, H., Zhang, Y., Shen, X., Gao, F., Nguyen, T., Shang, X., Busuttil, R.W., Kuchroo, V.K. & Kupiec-Weglinski, J.W. (2015). Recipient T-Cell TIM-3 and hepatocyte Galectin-9 signaling protects mouse liver transplants against ischemia-reperfusion injury. *J. Hepatology* 62:563–72. PMID: 25450716.



- **1973–1979**

**Praca naukowa w Instytucie Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN w Warszawie w Zakładzie Chirurgii Doświadczalnej i Transplantologii.** Badania w dziedzinie immunologii transplantacyjnej były przedmiotem rozprawy doktorskiej, obronionej w 1979 r., oraz zbioru publikacji podanych w punkcie I planu wykładu. Prezentacja badań na 12. Kongresie Europejskiego Towarzystwa Chirurgii Doświadczalnej w Warszawie w kwietniu 1977 r. otworzyła drogę do kontaktów z ośrodkami naukowymi w Hiszpanii 1975 (Barcelona: St. Paul Hospital), w Niemczech 1976 (Karlsburg: Central Institute of Diabetes), w Wielkiej Brytanii 1986 – 9 miesięcy: (Oxford: University of Oxford Department of Surgery; John Radcliffe Hospital and MRC Cellular Immunology Unit, Sir William Dunn School of Pathology) oraz do prowadzenia badań na Harvardzie oraz UCLA.

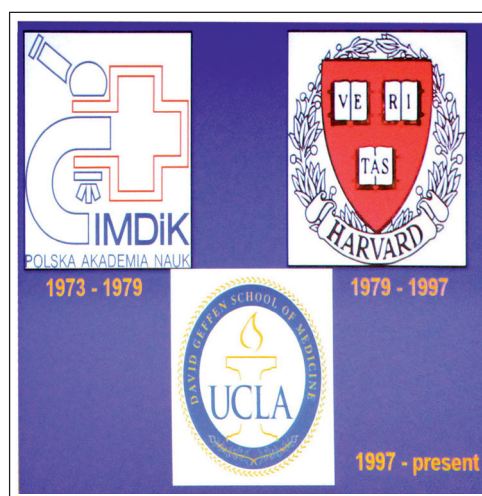


- **1979–1997**

**HARVARD MEDICAL SCHOOL, BOSTON, MA, USA.** Kontynuacja badań w modelach doświadczalnych wpływu czynników komórkowych i humoralnych układu odpornościowego oraz nowych czynników immunosupresyjnych (cyklosporyny) w przeszczepianiu narządów. Zakres badań i wyniki podane w punkcie II planu wykładu i wykazie publikacji.

- **1997–obecnie**

**DAVID GEFEN SCHOOL OF MEDICINE at UCLA, Los Angeles, CA, USA.** Badania nad patogenezą odrzucenia przeszczepu wątroby i mechanizmem akceptacji przeszczepu, a także nad zapobieganiem uszkodzeniu narządu w wyniku niedokrwienia i jego reperfuzji dla zapewnienia skutecznego akceptowania przeszczepianego narządu. Badania te przeprowadzane w modelach doświadczalnych (myszy i szczury), a także u pacjentów-biorców przeszczepów przyczyniły się do poprawy jakości i liczby pozyskiwanych do przeszczepów narządów, głównie wątroby. Zakres badań i wyniki podane w punktach III, IV i V planu wykładu i w wykazach publikacji.



## Sprawozdanie z XXXI spotkania dydaktyczno-naukowego

W dniu 19 października 2016 r. w Instytucie Immunologii i Terapii Doświadczalnej im. Ludwika Hirszfelda PAN odbyło się XXXI spotkanie dydaktyczno-naukowe zorganizowane przez Komisję Przyrodniczo-Medyczną PAU we Wrocławiu.

Zaproszony wykładowca – prof. dr hab. Jerzy Kupiec-Węgliński – wykształcenie medyczne zdobył na Akademii Medycznej w Warszawie. Jego działalność jako lekarza naukowca rozpoczęła się w Instytucie Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN w Warszawie, w Zakładzie Chirurgii Doświadczalnej i Transplantologii (1976–1979). Aktywność naukowa i pasja badawcza lekarza naukowca prowadzącego badania doświadczalne o wyraźnym celu klinicznym zyskały uznanie nie tylko krajowe. Badania w dziedzinie immunobiologii transplantacyjnej rozwijał, pracując za granicą: w latach 1979–1997 w Bostonie w Harvard Medical School, a od roku 1997 do chwili obecnej w Los Angeles w UCLA, David Geffen School of Medicine.

Jest niezwykle aktywnym członkiem wielu towarzystw i organizacji naukowych, uczestniczy w specjalistycznych kongresach naukowych, prezentując wyniki swoich badań „od badań doświadczalnych, laboratoryjnych do wykorzystania dla chorych”. W uznaniu znaczących, międzynarodowych osiągnięć naukowych istotnych dla rozwoju transplantologii prof. Jerzy Kupiec-Węgliński został wybrany członkiem zagranicznym Polskiej Akademii Umiejętności. W dniu dzisiejszym, przed wykładem odbyła się uroczystość wręczenia dyplomu członka zagranicznego PAU przez dyrektora Wydziału Lekarskiego pana prof. Wiesława Pawlika, w obecności członków Komisji Przyrodniczo-Medycznej PAU we Wrocławiu, przedstawicieli dyrekcji Instytutu i przedstawiciela Prezydenta Miasta Wrocławia w Sali Rady Naukowej Instytutu. W tej samej sali, 20 lat wcześniej prof. Jerzy Kupiec-Węgliński przedstawił wykład po uzyskaniu w naszym Instytucie w roku 1996 stopnia naukowego dra habilitowanego nauk medycznych.

O godzinie 13:00 w Sali im. Stefana Śłopka rozpoczęło się spotkanie dydaktyczno-naukowe, które otworzył przewodniczący Komisji, prof. Czesław Radzikowski. Uroczyste powitał gości spoza Instytutu oraz słuchaczy, których łącznie obecnych było, także poza salą wykładową, ok. 250 osób. Następnie przedstawił zgromadzonym sylwetkę naukową i dorobek wykładowcy (informacja biograficzna w załączeniu).

O godzinie 13:10 rozpoczął się wykład pt. **PAN – HARVARD – UCLA w 40 lat: Refleksje naukowca-lekarza nad rozwojem transplantacji narządów**. Podczas godzinnej prelekcji wszyscy zgromadzeni mieli okazję wysłuchać niezwykle interesująco przedstawionej historii badań: laboratoryjnych, doświadczalnych i klinicznych, które zapewniły dynamiczny rozwój transplantacji narządów w okresie 40-letniej kariery naukowej Wykładowcy. Wykład był ilustrowany przeżroczami pokazującymi postęp badań nad udziałem komórkowych komponent układu immunologicznego, ich krążeniem oraz udziałem w patogenezie odpowiedzi na przeszczepioną tkankę czy narząd. Prof. Kupiec-Węgliński przedstawił postęp w badaniach nad cykulacją limfocytów, nad immunosupresją, możliwością uzyskania tolerancji na przeszczepiony narząd, ważnością sposobu przygotowywania narządu, wątroby do przeszczepu, znaczeniem jej niedokrwienia. Przedstawił wyniki swoich badań na rolę interleukiny 2 (IL-2) i uzyskane-go przeciwciała monoklonalnego przeciwko receptorowi IL-2 o działaniu immunosupresyjnym, mówił o swoim udziale w badaniach cyklosporyny – nowo otrzymanego leku o działaniu

immunosupresyjnym. Wspominał o uczonych, z którymi pracował na Harvardzie czy UCLA, a z którymi łączy go trwała przyjaźń. Między innymi pokazał fotografie dra Nicolausa Tiltneya, Paula Tarasaki, także współzałożyciela UCLA prof. chirurgii Williama P. Longmire'a Jr, a także fotografie Instytutu i zespołu pracowników.

Rok 1980 nazwał „szczęśliwym dla rozwoju transplantologii”. W UCLA w roku 1984 dokonano pierwszego przeszczepu wątroby, w tym okresie w USA było tylko 5 podobnych ośrodków, a aktualnie jest ich 138. W ośrodku w Los Angeles, w którym pracuje prof. Jerzy Kupiec-Węgliński, wykonano dotąd ponad 6000 przeszczepów wątroby. Ponad 16 000 chorych oczekuje w Stanach na przeszczep wątroby, a dostępnych jest jedynie ok. 6000 narządów rocznie. Brakuje dawców, a przeszczep narządu ratujący życie chorego utrzymuje się, dobrze spełniając swą ważną życiową funkcję. Wykładowca wspominał, że szczególnie interesująca jest sprawa przeszczepów fragmentów wątroby u dzieci, u których przeszczep rozwija się wraz ze wzrostem i rozwojem dziecka.

W ostatniej części swego wykładu przedstawił najnowsze wyniki swoich badań prowadzonych w Kalifornii – tę część wykładu wygłosił po angielsku, zwracając uwagę młodzieży na ważność znajomości tego języka, powszechnie uznanego w nauce za międzynarodowy.

Prof. Czesław Radzikowski podziękował za wykład bardzo bogato ilustrowany przezroczami i oryginalnymi zdjęciami; audytorium nagrodziło wykład oklaskami.

Po wykładzie zadawano wiele pytań, a dyskusję kontynuowano na spotkaniu przy kawie w sali konferencyjnej.

W XXXI spotkaniu uczestniczyli – poza zaproszonymi gośćmi z Krakowa oraz Urzędu Miasta Wrocławia – licznie zgromadzeni uczniowie klas licealnych wraz z nauczycielami (wykaz tabelaryczny w załączeniu), pracownicy naukowcy, studenci i doktoranci Instytutu oraz członkowie KPM PAU: prof. prof. J. Boratyński, A. Chełmońska-Soyta, I. Frydecka, A. Klimczak, K. Prosek, Cz. Radzikowski. Profesorowie: Paweł Kafarski, Paweł Kisielow, Jacek Otlewski, usprawiedliwili swoją nieobecność.

Prof. dr hab. med. Czesław Radzikowski

Przewodniczący KPM PAU

Sprawozdanie przygotowała:

Katarzyna Prosek

Sekretarz KPM PAU





## Komisja Przyrodniczo-Medyczna PAU we Wrocławiu

### Program

#### „Uroczystego wręczenia Dyplomu Członka Zagranicznego PAU

#### Panu prof. dr hab. Jerzemu Kupcowi-Węglińskiemu”

w dniu 19 października 2016 roku

- 11:00** (sekretariat główny – pok. 141, I p.)  
Spotkanie z Dyrektorem Instytutu – dr hab. Jackiem Rybką i członkami Dyrekcji w obecności prof. Czesława Radzikowskiego i zaproszonych gości
- 11:15** (sala Rady Naukowej – pok. 138, I p.)  
Prof. dr hab. Czesław Radzikowski:  
Powitanie gości – wzajemna prezentacja prof. Kupca-Węglińskiego, przedstawicieli władz PAU, Urzędu Prezydenta Miasta, członków Komisji Przyrodniczo-Medycznej PAU i pozostałych gości
- 11:30** Wręczenie Dyplomu Członka Zagranicznego PAU prof. Kupcowi-Węglińskiemu przez prof. dr Wiesława Pawlika, Dyrektora Wydziału Lekarskiego PAU w obecności prof. dr hab. Andrzeja Białasa, Prezesa PAU, Prezydenta Wrocławia i Dyrektora Instytutu. Przekazywanie gratulacji prof. Kupcowi-Węglińskiemu.
- 12:00 - 12:45** Poczęstunek (lunch) w Sali Rady Naukowej (pok. 127)
- 13:00 - 14:15** Wykład poprzedzony przedstawieniem Wykładowcy przez Przewodniczącego KPM PAU
- Tytuł wykładu:
- „PAN – HARVARD – UCLA W 40 LAT: REFLEKSJE NAUKOWCA-LEKARZA NAD ROZWOJEM TRANSPLANTACJI NARZĄDÓW”**
- 14:15 - 15:00** Spotkanie „po spotkaniu” przy kawie z zainteresowanymi dalszą dyskusją
- 19:00** Obiad w gronie przedstawicieli Dyrekcji Instytutu, władz Miasta, Oddziału PAN i zaproszonych gości

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

## **Uroczystość wręczenia dyplomu powołania na członka zagranicznego PAU Panu Profesorowi JERZEMU KUPCOWI-WĘGLIŃSKIEMU**

### **ZAPROSZENI GOŚCIE:**

Rafał Dutkiewicz – prezydent Wrocławia  
Prof. dr Andrzej Białas – prezes PAU  
Prof. dr Wiesław Pawlik – dyrektor Wydziału Lekarskiego PAU

### **Biuro Współpracy z Uczelniami Wyższymi – Departament Prezydenta:**

Prof. dr hab. Tadeusz Luty  
Tomasz Janoś – dyrektor biura

### **Członkowie PAU z Wrocławia:**

Prof. dr hab. Andrzej Górski  
Prof. dr hab. Andrzej Wiktor

### **Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN:**

Dr hab. Jacek Rybka – dyrektor Instytutu  
Dariusz Wójcik – zastępca dyrektora ds. ogólnych

### **Członkowie Komisji Przyrodniczo-Medycznej PAU we Wrocławiu:**

Prof. dr hab. Janusz Boratyński  
Prof. dr hab. Irena Frydecka  
Dr hab. Egbert Piasecki, prof. PAN  
Prof. dr hab. Stanisław Przestalski  
Prof. dr hab. Małgorzata Sąsiadek  
Prof. dr hab. Maria Witkowska  
Prof. dr hab. Adam Jezierski  
Prof. dr hab. Paweł Kafarski  
Prof. dr hab. Marek Langner  
Prof. dr hab. Jerzy Mozrzyk  
Prof. dr hab. Bożena Obmińska-Mrukowicz  
Prof. dr hab. Jacek Otlewski  
Prof. dr hab. Aleksander Sikorski  
Prof. dr hab. Wacław Sokalski  
Nowo powołani członkowie Komisji:  
Prof. dr hab. Anna Chelmońska-Soyta  
Prof. dr hab. Andrzej Gamian  
Prof. dr hab. Paweł Kisielow  
Dr hab. Aleksandra Klimczak, prof. PAN – zastępca przewodniczącego KPM PAU  
Prof. dr hab. Jolanta Zakrzewska-Czerwińska  
Katarzyna Prosek – sekretarz KPM PAU

### **Członkowie Akademii Młodych Uczonych i Artystów:**

Dr hab. Małgorzata Cebrat  
Dr hab. Krystyna Dąbrowska





## Sprawozdanie z uroczystości w dniu 19 października 2016 r.

Uroczystość wręczenia dyplomu członka zagranicznego PAU **prof. dr. hab. n. med. Jerzemu Kupcowi-Węglińskiemu** odbyła się w dniu 19 października 2016 roku w Instytucie Immunologii i Terapii Doświadczalnej im. Ludwika Hirszfelda PAN. Pan profesor Jerzy Kupiec-Węgliński wyraził zgodę i życzenie, by uroczystość ta miała miejsce w dniu jego wykładu pt. **PAN – HARVARD – UCLA w 40 lat: Refleksje naukowca lekarza nad rozwojem transplan-tacji narządów**, który przygotował na zaproszenie Komisji Przyrodniczo-Medycznej PAU we Wrocławiu.

O godzinie 11.00 w sali Rady Naukowej Instytutu zebrani członkowie Komisji oczekiwali na zaproszonych na tę uroczystość gości: pana profesora Jerzego Kupca-Węglińskiego, przybyłego z Krakowa prof. Wiesława Pawlika, dyrektora Wydziału Lekarskiego PAU, przedstawicieli Dyrekcji Instytutu: profesora Jacka Rybkę i Dariusza Wójcika, a także przedstawiciela Urzędu Miasta – pana Tomasza Janosia, dyrektora Biura Współpracy z Uczelniami Wyższymi, występującego również w imieniu prezydenta Wrocławia Rafała Dutkiewicza. Obecna była także zaproszona przedstawicielka Akademii Młodych Uczonych i Artystów we Wrocławiu, pani profesor Małgorzata Cebrat.

Prof. Czesław Radzikowski, w imieniu swoim i członków Komisji we Wrocławiu, powitał serdecznie wszystkich zgromadzonych, a następnie przedstawił program działania Komisji Przyrodniczo-Medycznej we Wrocławiu, powołanej w 2009 roku 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 PAU we Wrocławiu wyszła ze strony prezydenta miasta Wrocławia Rafała Dutkiewicza. Podkreślił również wsparcie finansowe i organizacyjne Urzędu Miasta w przygotowaniu i przebiegu dotychczasowych XXX spotkań naukowo-dydaktycznych.

Uroczystego wręczenia dyplomu członka zagranicznego PAU **prof. Jerzemu Kupcowi-Węglińskiemu** dokonał dyrektor Wydziału Lekarskiego PAU, prof. Wiesław Pawlik, w obecności dyrektora Instytutu, prof. Jacka Rybki, oraz pana Tomasza Janosia.

Prof. Wiesław Pawlik, wręczając panu profesorowi Jerzemu Kupcowi-Węglińskiemu dyplom członka zagranicznego PAU, odczytał jego treść – przyznany został za wybitne osiągnięcia

naukowe oraz ogromny wkład w postęp medycyny zagranicznej i krajowej. Następnie gratulacje w imieniu prezydenta miasta Rafała Dutkiewicza przekazał pan Tomasz Janoś. Gratulacje w imieniu Instytutu złożył pan profesor Jacek Rybka oraz profesor Czesław Radzikowski, który przekazał także zbiór wydawnictw PAU od niemogącego przybyć na uroczystość prezesa PAU, prof. Andrzeja Białasa. Następnie życzenia złożyli pozostali goście.

Uroczyste spotkanie zakończone zostało przyjęciem (lunch), po którym o godz. 12.55 obecni na spotkaniu udali się na salę wykładową im. Stefana Ślopka, by uczestniczyć w XXXI spotkaniu Komisji, na którym prof. Jerzy Kupiec-Węgliński przedstawił wykład pt. „PAN – HARVARD – UCLA w 40 lat: Refleksje naukowca-lekarza nad rozwojem transplantacji narządów”.

Katarzyna Prosek

Sekretarz KPM PAU

Prof. dr hab. med. Czesław Radzikowski

Przewodniczący KPM PAU



Otwarcie uroczystości; od lewej profesorowie: Jacek Rybka (dyrektor Instytutu), Wiesław Pawlik (dyrektor Wydziału Lekarskiego PAU), Jerzy Kupiec-Węgliński, Czesław Radzikowski



Wręczenie dyplomu członka zagranicznego PAU prof. Jerzemu Kupcowi-Węglińskiemu





Gratulacje składu prof. Wiesław Pawlik



Gratulacje składu prof. Czesław Radzikowski



Gratulacje składa prof. Jacek Rybka



Gratulacje od Prezydenta Miasta przekazuje pan Tomasz Janoś





Prezentacja wykładowcy przed wykładem



Widok sali wykładowej





Dyskusja po wykładzie



Podziękowanie za wykład



**WYKAZ LICEÓW PRZYRODNICZYCH,  
KTÓRYCH UCZNIOWIE UCZESTNICZĄ  
W SPOTKANIACH DYDAKTYCZNO-NAUKOWYCH  
KPM PAU WE WROCŁAWIU**

| Nr     | Data       | Numery liceów                   |
|--------|------------|---------------------------------|
| XXVI   | 30.09.2015 | I, IV, XV                       |
| XXVII  | 18.11.2015 | VII, VIII, X, XV                |
| XXVIII | 16.03.2016 | X, XV                           |
| XXIX   | 11.05.2016 | I, VII, X                       |
| XXX    | 30.09.2016 | I**, VI, VII, X, XII            |
| XXXI   | 19.10.2016 | I, IV, VII*, X, XI**, XV, XVII* |

\* Część uczniów korzystała z odbioru audiowizualnego w szkole

\*\* Odbiór audiowizualny dla wszystkich uczniów w szkole



**Część IV**  
**KOMISJA PRZYRODNICZO-MEDYCZNA PAU**  
**Z SIEDZIBĄ WE WROCŁAWIU – WYKAZ CZŁONKÓW, ADRESY**

**INSTYTUT IMMUNOLOGII I TERAPII DOŚWIADCZALNEJ PAN (IITD PAN)**

|                                                                                      |                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| Czesław RADZIKOWSKI (organizator Komisji)<br>(601 752 917, w Instytucie 71 337 3492) | radzikow@iitd.pan.wroc.pl   |
| Janusz BORATYŃSKI                                                                    | borat@iitd.pan.wroc.pl      |
| Irena FRYDECKA (661 317 832)                                                         | irena.frydecka@umed.wroc.pl |
| Egbert PIASECKI                                                                      | piasecki@iitd.pan.wroc.pl   |

**UNIwersytet Medyczny (UMed)**

|                                  |                              |
|----------------------------------|------------------------------|
| Jerzy MOZRZYMAS (71 784 1400)    | jerzy.mozrzymas@umed.wroc.pl |
| Małgorzata SĄSIADK (71 784 1256) | maria.sasiadek@umed.wroc.pl  |
| Maria WITKOWSKA (601 851 027)    | mar.witkowska@wp.pl          |

**UNIwersytet Wrocławski (UWr)**

|                                      |                          |
|--------------------------------------|--------------------------|
| Adam JEZIEŃSKI (71 328 6325)         | dziekan@chem.uni.wroc.pl |
| Jacek OTLEWSKI (71 375 2824)         | otlewski@protein.pl      |
| Aleksander F. SIKORSKI (71 375 6233) | afsb@iibmb.uni.wroc.pl   |

**UNIwersytet Przyrodniczy (UP)**

|                                         |                                  |
|-----------------------------------------|----------------------------------|
| Bożena OBMIŃSKA-MRUKOWICZ (71 320 5209) | m.mrukowicz@triangulum.pl        |
| Stanisław PRZESTALSKI (512 774 742)     | stanislaw.przestalski@up.wroc.pl |

**POLITECHNIKA WROCŁAWSKA (PWr)**

|                                   |                            |
|-----------------------------------|----------------------------|
| Paweł KAFARSKI (71 320 3682)      | pawel.kafarski@pwr.wroc.pl |
| Marek LANGNER (71 320 6580)       | marek.langner@pwr.wroc.pl  |
| Andrzej W. SOKALSKI (71 320 4466) | sokalski@pwr.wroc.pl       |

**UZUPEŁNIONY SKŁAD KOMISJI, zatwierdzony uchwałą Rady PAU w dniu 24 marca 2015 r.**

|                                                |                           |
|------------------------------------------------|---------------------------|
| Anna CHEŁMOŃSKA-SOYTA (IITD PAN i UP)          | soyta@iitd.pan.wroc.pl    |
| Andrzej GAMIAN (IITD PAN i UMed)               | gamian@iitd.pan.wroc.pl   |
| Paweł KISIELOW (IITD PAN)                      | kisielow@iitd.pan.wroc.pl |
| Aleksandra KLIMCZAK (IITD PAN)                 | klimczak@iitd.pan.wroc.pl |
| Katarzyna PROSEK (IITD PAN)                    | prosek@iitd.pan.wroc.pl   |
| Jolanta ZAKRZEWSKA-CZERWIŃSKA (IITD PAN i UWr) | zakrzew@iitd.pan.wroc.pl  |



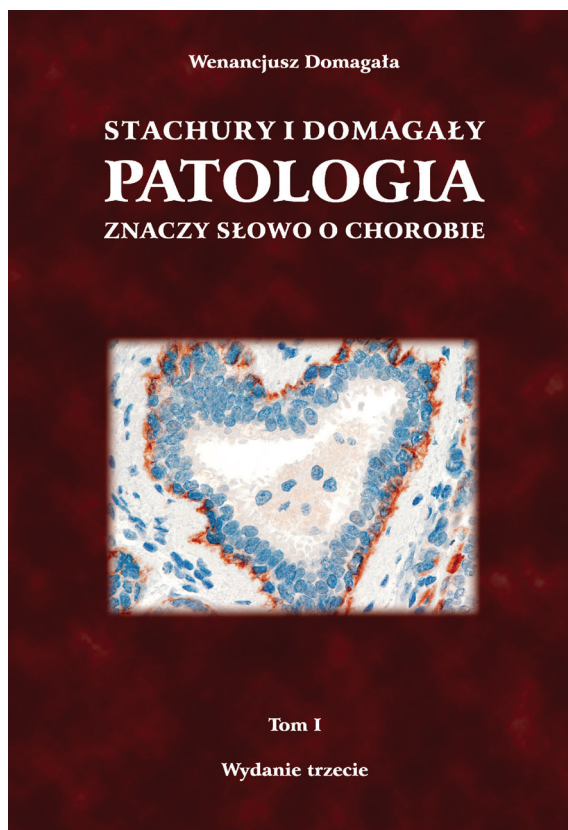
Wydawnictwo PAU poleca:

POLSKA AKADEMIA UMIEJĘTNOŚCI. WYDZIAŁ LEKARSKI

Wenancjusz Domagała

# STACHURY I DOMAGAŁY PATOLOGIA ZNACZY SŁOWO O CHOROBIE

Wydanie trzecie, zmienione i poprawione



## Nowe wydanie!

- Nowe aspekty patogenezy nowotworów
- Nowe klasyfikacje:
  - chłoniaków
  - nowotworów płuc
  - nowotworów tkanek miękkich
- Nowe jednostki chorobowe
- Patologia predykcyjna, celowana terapia i molekularne klasyfikacje nowotworów
- Kryteria diagnostyczne mikroskopowe, immunohistochemiczne i molekularno-genetyczne

cena 160,00 zł

Koszty wysyłki pokrywa Wydawnictwo

**Rabaty dla studentów!**



POLSKA AKADEMIA UMIEJĘTNOŚCI / WYDAWNICTWO

Kraków, ul. Sławkowska 17, tel.: (48) 12 424-02-12, e-mail: [wydawnictwo@pau.krakow.pl](mailto:wydawnictwo@pau.krakow.pl)  
[pau.krakow.pl/index.php/pl/wydawnictwo](http://pau.krakow.pl/index.php/pl/wydawnictwo)



[facebook.com/PolskaAkademiaUmiejtnosci](https://facebook.com/PolskaAkademiaUmiejtnosci)

## SPIS TREŚCI

### Część I

|                                                       |   |
|-------------------------------------------------------|---|
| STRONA INTERNETOWA                                    | 3 |
| SKŁAD KOMISJI PRZYRODNICZO-MEDYCZNEJ PAU WE WROCŁAWIU | 5 |

### Część II

|                                                   |   |
|---------------------------------------------------|---|
| SPOTKANIA DYDAKTYCZNO-NAUKOWE W OKRESIE 2015/2016 | 7 |
|---------------------------------------------------|---|

#### XXVI spotkanie dydaktyczno-naukowe – 30 września 2015

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| Wykładowca: prof. dr hab. ANTONI WIĘDŁOCHA<br>(Center for Cancer Biomedicine, Department of Biochemistry, Institute<br>for Cancer Research, The Norwegian Radiumhospital, Oslo University Hospital,<br>Montebello, Oslo, Norway)<br>Tytuł wykładu: <i>Fibroblastyczny czynnik wzrostowy – filogeneza i mechanizm<br/>przekazywania sygnału</i> | 9 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

#### XXVII spotkanie dydaktyczno-naukowe – 18 listopada 2015

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Wykładowca: prof. dr hab. LESZEK IGNATOWICZ<br>(Center of Biotechnology and Genomic Medicine, Department of Medicine,<br>Department of Cellular Biology and Anatomy School of Graduate Studies,<br>Medical College of Georgia, Augusta, Georgia, USA)<br>Tytuł wykładu: <i>Wpływ flory bakteryjnej jelita na rozwój odpowiedzi immunologicznej</i> | 21 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

#### XXVIII spotkanie dydaktyczno-naukowe – 16 marca 2016

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Wykładowca: doc. dr KATARZYNA BIAŁKOWSKA<br>(Center for Thrombosis and Vascular Biology, Department of Molecular<br>Cardiology, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio, USA)<br>Tytuł wykładu: <i>Rola kindlin w przekazywaniu sygnałów przez integryny w procesach<br/>fizjologicznych i patologicznych</i> | 35 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

#### XXIX spotkanie dydaktyczno-naukowe – 11 maja 2016

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Wykładowca: prof. dr hab. JANUSZ PAWĘSKA<br>(Centre for Emerging and Zoonotic Diseases, National Institute<br>for Communicable Diseases, National Health Laboratory Service,<br>Johannesburg-Sandringham, South Africa)<br>Tytuł wykładu: <i>Wybuch choroby wirusowej Ebola w zachodniej Afryce – czego nas<br/>nauczył</i> | 47 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

### **XXX spotkanie dydaktyczno-naukowe – 30 września 2016**

Wykładowca: prof. dr hab. med. MARIUSZ WĄSIK

(Department of Pathology and Laboratory Medicine, Hospital of the University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA)

Tytuł wykładu: *Diagnostyka i terapia przeciwnowotworowa w dobie eksplozji badań genomowych*

65

### **XXXI spotkanie dydaktyczno-naukowe – 19 października 2016**

Wykładowca: prof. dr hab. med. JERZY KUPIEC-WĘGLIŃSKI

(The Dumont-UCLA Transplantation Research Laboratories, Department of Surgery, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, USA)

Tytuł wykładu: *PAN – HARVARD – UCLA w 40 lat: refleksje naukowca-lekarza nad rozwojem transplantacji narządów*

77

## **CZĘŚĆ III**

### **SPRAWY ORGANIZACYJNE**

Uroczystość wręczenia dyplomu członka zagranicznego PAU

prof. dr. hab. med. Jerzemu Kupcowi-Węglińskiemu

89

Wykaz liceów przyrodniczych, których uczniowie uczestniczą

w spotkaniach dydaktyczno-naukowych KPM PAU we Wrocławiu

99

## **CZĘŚĆ IV**

KOMISJA PRZYRODNICZO-MEDYCZNA PAU

Z SIEDZIBĄ WE WROCŁAWIU – wykaz członków, adresy

101