

Spotkanie o współpracy naukowej UW-WUM

Warszawski Uniwersytet Medyczny

(Samodzielny Publiczny Dziecięcy Szpital Kliniczny w Warszawie)

28 marca 2018 r.

Uniwersytet Warszawski

1. Genetyka i fizjologia bakterii w kontekście relacji patogen-gospodarz

Dr hab. Magdalena Popowska, prof. UW, Instytut Mikrobiologii, Wydział Biologii

2. Badania układu pasożyt-żywiciel na poziomie molekularnym, osobniczym i środowiskowym

Maria Doligalska, Zakład Parazytologii, Instytut Zoologii, Wydział Biologii

3. Regulacja odpowiedzi immunologicznej

Grażyna Korczak-Kowalska, Zakład Immunologii Instytut Zoologii, Wydział Biologii

Eksperymentalna embriologia ssaków

Marek Maleszewski, Zakład Embriologii, Instytut Zoologii, Wydział Biologii

4. Chronobiologia

Piotr Bębas, Zakład Fizjologii Zwierząt, Instytut Zoologii, Wydział Biologii

5. Regeneracja mięśni szkieletowych - udział komórek macierzystych

Maria A. Ciemerych-Litwinienko, Zakład Cytologii, Instytut Zoologii, Wydział Biologii

Warszawski Uniwersytet Medyczny

1. Immunopatologia Zakażeń Człowieka

Prof. Marek Radkowski, Zakład Immunopatologii Chorób Zakaźnych i Pasożytniczych

2. Ocena terapii komórkami poddanymi modyfikacjom genetycznym

Dr hab. Radosław Zagożdżon, Zakład Immunologii Klinicznej

3. Zaburzenia metabolizmu glukozy w krwinkach krwi obwodowej spowodowane chorobami metabolicznymi i nowotworowymi

Prof. Leszek Szablewski, Katedra i Zakład Biologii Ogólnej i Parazytologii

4. Od pierwotniaków do stawonogów – parazytologiczne kierunki badawcze
Dr hab. Daniel Młocicki, prof. IPPAN, Katedra Biologii Ogólnej i Parazytologii

5. Badania szlaku sygnałowego chemokiny CX3CL1 (fraktalkiny) i jej receptora CX3CR1 w obrębie łożyska ludzkiego w stanach fizjologicznych i ciąży powikłanej
Prof. Dariusz Szukiewicz, Katedra i Zakład Patologii Ogólnej i Doświadczalnej

**6. Wpływ bakterii jelitowych oraz ich metabolitów na homeostazę ssaków.
Rola bariery jelito-krew**
Dr hab. Marcin Ufnal, Zakład Fizjologii i Patofizjologii Eksperymentalnej, Centrum Badań Przedklinicznych

7. Rozwój innowacyjnej gospodarki w oparciu o medycynę regeneracyjną
Prof. Mariusz Ratajczak, dr hab. Magdalena Kucia - Zakład Medycyny Regeneracyjnej

8. Prezentacja działalności Laboratorium Diagnostyki Zarażeń Pasożytniczych i Odzwierzęcych AmerLab Sp. z o.o. w kontekście możliwości kompleksowej diagnostyki zarażeń pasożytniczych i odzwierzęcych a także platformy kształcenia lekarzy, pielęgniarek i diagnostów laboratoryjnych w zakresie parazytologii
Dr Agnieszka Pawelczyk

Uniwersytet Warszawski

Genetyka i fizjologia bakterii w kontekście relacji patogen - gospodarz

dr hab. Magdalena Popowska, prof. UW, prof. dr hab. Dariusz Bartosik, prof. dr hab. Jacek Bielecki, prof. dr hab. Elżbieta K. Jagusztyn-Krynicka, dr hab. Monika Radlińska, dr hab. Łukasz Dziewit, dr Piotr Golec, dr Anna Grudniak, dr Renata Godlewska, dr Agnieszka Wyszyńska, dr Anna Łasica, dr A. Kwiatek, dr hab. M. Adamczyk-Popławska, dr n med. T. Jagielski, dr hab. Agata Krawczyk-Balska, dr Radosław Stachowiak
Instytut Mikrobiologii, Wydział Biologii UW

Prace badawcze prowadzone w Instytucie Mikrobiologii dotyczą m.in.: genetyki bakterii wraz z charakterystyką ruchomych elementów genetycznych (plazmidy); molekularnych mechanizmów patogenezы infekcji bakteryjnych i wirusowych, interakcji patogen-gospodarz; charakterystyki molekularnej i fenotypowej czynników wirulencji; molekularnych mechanizmów oporności na antybiotyki; poszukiwania i badania związków alternatywnych dla istniejących leków przeciwdrobnoustrojowych oraz wielu innych aspektów mikrobiologicznych o praktycznym znaczeniu w biotechnologii i medycynie.

Współpraca jest możliwa w ramach istniejących lub planowanych projektów badawczych oraz w ramach określonych zadań badawczych niezbędnych do zakończenia tematycznego publikacji. Służymy również wiedzą ekspercką w wymienionych poniżej obszarach współpracy.

Obszary współpracy, których poszukujemy:

- materiał biologiczny do badań – wirusy bakteryjne, bakterie lub tkanki/wymazy
- kolekcja szczepów klinicznych: *Aeromonas*, *Staphylococcus aureus*, *Neisseria gonorrhoeae*, *N. meningitidis*; *Chlamydia trachomatis* oraz wszystkie inne gatunki bakteryjne wyizolowane/pobrane od pacjentów z układu moczowo-płciowego;
- kolekcja szczepów wchodzących w skład mikrobiomu: błon śluzowych, jamy ustnej, nosa i dróg moczowo-płciowych, w tym bakterie beztlenowe,
- ludzkie komórki pobrane zarówno z męskich i żeńskich narządów płciowych od pacjentów zainfekowanych *Neisseria gonorrhoeae* i *Chlamydia trachomatis*;
- dostęp do sprzętu: mikroskop konfokalny, skaningowy i transmisyjny oraz do sprzętu do badań cytologicznych.

Obszary współpracy, które oferujemy:

- Badanie różnorodności bakterii, archeonów, grzybów i wirusów bakteryjnych z wykorzystaniem analiz metagenomicznych w próbkach pobranych od pacjentów;
- Dostęp do infrastruktury bioinformatycznej – analizy genomiczne, metagenomiczne, transkryptomiczne bakterii;
- Badanie patogenezы (identyfikacja czynników wirulencji; badania ekspresji genów na różnych etapach zakażenia, analiza otrzymanych danych + qPCR; analizy proteomiczne; mutageneza kierunkowa i testy fenotypowe mutantów, biofilmy),
- Izolacja RNA, analizy northern blot, mapowanie 5' końca transkryptów, eksperymentalne wyznaczanie struktury RNA + sprzęt - Skaner laserowy Typhoon FLA 9500 z wyposażeniem do wizualizacji biomolekuł znakowanych radioizotopowo i fluorescencyjnie);

- Charakterystyka bakterii układu pokarmowego oraz jamy ustnej (tlenowce, mikroaerofile i beztlenowce), ze szczególnym uwzględnieniem: *Campylobacter jejuni/coli*, *Helicobacter pylori*, *Salmonella enterica*, *Porphyromonas gingivalis* i *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. Badanie szczepów probiotycznych m.in. *Lactobacillus sp.* i *Lactococcus sp.*
- Badanie interakcji patogen – gospodarz (badanie inwazyjności i przebiegu infekcji w komórkach/tkankach gospodarza (linie komórkowe); model zwierzęcy zakażeń patogenami oportunistycznymi); zastosowanie toksyn patogenów bakteryjnych do eradykacji komórek nowotworowych:
- Diagnostyka molekularna (zastosowanie markerów genetycznych do identyfikacji patogenów na poziomie hodowli i materiału klinicznego; oznaczenia na poziomie rodzaju/gatunku/szczepu; rewizja dotychczasowych i wykrywanie nowych taksonów; badanie relacji filogenetycznych i ewolucyjnych między nimi – taksonomia molekularna);
- Epidemiologia molekularna (śledzenie źródeł i dróg transmisji zakażeń w oparciu o techniki typowania genetycznego szczepów);
- Oznaczenia lekowrażliwości (metody fenotypowe i molekularne; MIC/MAC);
- Badanie mechanizmów lekooporności drobnoustrojów; determinacja genetyczna lekooporności (wykrywanie genów oporności o lokalizacji chromosomowej i plazmidowej);
- Ocena aktywności mikrobiologicznej (nowych) związków chemicznych, alternatywne metody zwalczania lekoopornych bakterii patogennych z wykorzystaniem bakteriofagów i nanocząstek, związków pochodzenia naturalnego oraz peptydów antybakteryjnych, badanie ich właściwości farmakologicznych.

Badania układu pasożyt-żywiciel na poziomie molekularnym, osobniczym i środowiskowym

Prof. dr hab. Maria Doligalska, dr hab. A Bajer, prof. UW, dr Małgorzata Bednarska,
dr Katarzyna Donskow-Łysoniewska, dr Renata Welc-Falęciak
Instytut Zoologii Zakład Parazytologii

Co oferuje Zakład Parazytologii

Prowadzimy badania epidemiologiczne, diagnostyczne, immunologiczne i środowiskowe układu pasożyt - żywiciel. Gatunkami modelowymi są pierwotniaki *Babesia microti*, *Acanthamoeba* sp. *Entamoeba invadens*, oraz nicienie *Heligmosomoides polygyrus*, *Trichinella spiralis* a także kleszcze *Ixodes ricinus* i *Dermacentor reticulatus*.

W dotychczasowej kilkunastoletniej współpracy ze środowiskiem medycznym prowadzone były badania w następujących tematach:

1. Zagrożenie infekcjami oportunistycznymi wywołanymi przez pasożyty u ludzi z niedoborami odporności.
2. Optymalizacja metod diagnostycznych w wykrywaniu zarażenia *Blastocystis* sp. u pacjentów z niedoborami immunologicznymi.
3. Patogeny przenoszone przez krwio pijne stawonogi u osób z nabytymi zaburzeniami odporności i dawców krwi w Polsce.
4. Epidemiologia boreliozy z Lyme (BL) i innych zakażeń odkleszczowych człowieka w Polsce: wpływ różnych warunków środowiskowych na infekcje u ludzi i kleszczy *Ixodes ricinus*.

Zespół naukowców Zakładu Parazytologii WB UW, WUM oraz PAN utworzyli Spółkę spin-off (Amerlab – Laboratorium Diagnostyki Zarażeń Pasożytniczych i Odzwierzęcych) w której udziałowcami są również dwa uniwersytety: Uniwersytet Warszawski poprzez Spółkę celową Uniwersytetu Warszawskiego - **UWRC UW** i **Warszawski Uniwersytet Medyczny poprzez Spółkę celową Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego - SYNERGIA WUM**.

W ramach współpracy z WUM, oczekujemy że nasze dotychczasowe badania będą kontynuowane, a tematyka epidemiologiczna poszerzana o następujące zagadnienia:

1. Określenie częstości występowania mikropatogenów jelitowych u wybranych grup pacjentów z niedoborami odporności i/lub z chronicznymi biegunkami o nieznannej etiologii.
2. Określenie częstości występowania i różnorodności genetycznej patogenów przenoszonych przez krwio pijne stawonogi u osób:
 - ze zdiagnozowaną boreliozą z Lyme i kleszczowym zapaleniem mózgu
 - pracowników Lasów Państwowych
 - z nabytymi niedoborami odporności
 - dawców krwi
 - z zapaleniem wsierdza i mięśnia sercowego (infective endocarditis, myocarditis) w kierunku zakażenia *Bartonella* spp.
3. Diagnostyka zarażenia nicieniem *Dirofilaria* spp. u ludzi

Badamy stawonogi krwiopijne w aspekcie mechanizmów przenoszenia przez te wektory bakterii *Anaplasma phagocytophilum*, *Bartonella* i *Rickettsia spp.* oraz pierwotniaków z rodzaju *Babesia*. Badania molekularne oparte na analizie kilku genów pozwalają na określenie różnorodności genetycznej bakterii i pierwotniaków ze szczególnym uwzględnieniem szczepów/genotypów patogennych dla ludzi i zwierząt domowych.

Badania immunologiczne dotyczą indukcji odpowiedzi immunologicznej i przebiegu reakcji odpornościowej, mechanizmów immunoregulacyjnych, w tym immunosupresji z udziałem TGF- β i białek pochodzenia pasożytniczego, a także apoptozy. Badany jest wpływ czynników pochodzenia pasożytniczego na rozwój chorób zapalnych i autoimmunizacyjnych (*colitis*, *sclerosis multiceps*) w układzie doświadczalnym u myszy.

Od kilku lat prowadzimy badania nad kandydatami leków przeciw pasożytniczych pochodzenia naturalnego. Ustalamy aktywność przeciw pasożytniczą ekstraktów różnych roślin i ich frakcji.

Obszary współpracy, których poszukujemy:

- materiału od pacjentów- (krew, surowica, żółć, biopaty, próby kałowe)
- związków pochodzenia naturalnego do oznaczenia ich aktywności przeciw pasożytniczej
- oznaczenie struktury związków pochodzenia pasożytniczego o aktywności regulatorowej
- oznaczenie ścieżek sygnałowych w komórkach ludzkich aktywowanych czynnikami pasożytniczymi.

Regulacja odpowiedzi immunologicznej

prof. dr hab. Grażyna Korczak-Kowalska, dr Katarzyna Bocian, dr Ewa Kozłowska,
dr Ewelina Kiernożek, prof. dr hab. Nadzieja Drela
Zakład Immunologii, Instytut Zoologii, Wydział Biologii UW

Główną rolą układu odpornościowego jest obrona organizmu przed patogenami i utrzymanie homeostazy organizmu. Szkodliwa może być zarówno nadmierna jego aktywność, jak i niedostateczna odpowiedź, co prowadzi do rozwoju chorób o podłożu immunologicznym (choroby autoimmunizacyjne, alergie, niedobory odporności). Dlatego tak ważna jest rola mechanizmów kontrolujących odpowiedź immunologiczną, w tym komórek regulatorowych. Tematyka badań prowadzonych w Zakładzie Immunologii skupia się wokół zagadnień związanych z indukcją i regulacją odpowiedzi immunologicznej:

- Rola mikrośrodowiska (komórek prezentujących antygen: komórek dendrytycznych i limfocytów B, hormonów i cytokin) na rozwój limfocytów T regulatorowych pochodzących z grasicy,
- Znaczenie czynników immunosupresyjnych w generowaniu i funkcji limfocytów T regulatorowych i mezenchymalnych komórek macierzystych człowieka. Rola supresji różnicowania i aktywacji komórek dendrytycznych w rozwoju tolerancji immunologicznej,
- Immunomodulacyjna funkcja makrofagów.

Obszary współpracy, które oferujemy:

- Prowadzenie badań nad rozwojem i regulacją odpowiedzi immunologicznej z udziałem komórek zwierzęcych i komórek człowieka;
- Laboratorium wyposażone jest w specjalistyczną aparaturę, która umożliwia najwyższej jakości wieloparametrową analizę cytometryczną (analizatory: FACSCalibur i FACSVerse), sorter FACSAria oraz system do cytometrii komórkowej przeznaczony do automatycznego, trójwymiarowego, przyżyciowego obrazowania komórek w czasie rzeczywistym oraz analizy utrwalonych preparatów tkankowych i komórkowych (Pathway 885 Bioimager).

Obszary współpracy, których poszukujemy:

- Poszukujemy zespołów zainteresowanych wspólnymi badaniami o znaczeniu poznawczym i prowadzącymi do opracowania nowych strategii terapii oraz w diagnostyce,
- Współpracy z zespołami zajmującymi się rozwojem i aktywnością limfocytów regulatorowych z wykorzystaniem modeli chorób człowieka,
- Współpracy z zespołami zainteresowanymi działaniem promieni laserowych na komórki układu odpornościowego,
- Współpracy z zespołami zainteresowanymi oceną wpływu stosowanych nanomateriałów na aktywność komórek układu odpornościowego.

Eksperymentalna embriologia ssaków

prof. dr hab. Marek Maleszewski, dr hab. Ewa Borsuk, dr Anna Ajduk, dr Aneta Suwińska, dr Katarzyna Szczepańska, dr Małgorzata Waksmundzka, mgr Dariusz Maluchnik, mgr Katarzyna Bożyk, mgr Monika Humięcka, mgr Marcin Szpila, Zofia Dubak, mgr Katarzyna Czajkowska, mgr Anna Kasperczuk, mgr Katarzyna Klimczewska
Zakład Embriologii, Instytut Zoologii, Wydział Biologii UW

Prace prowadzone w Zakładzie Embriologii UW koncentrują się na badaniu procesów regulujących wczesny rozwój zarodka ssaka. Podstawowym organizmem modelowym wykorzystywanym w naszych badaniach jest mysz. Obecnie główne tematy, wokół których koncentrują się nasze prace, dotyczą:

1. badań potencjału rozwojowego oocytów i zarodków oraz wpływu nań starzenia oocytów i zaawansowanego wieku macicznego;
2. określenia roli modyfikacji epigenetycznych w regulacji formowania heterochromatyny i przebiegu cyklu komórkowego w oocytach i bruzdkujących zarodkach;
3. poznania mechanizmów, które rządzą pierwszymi procesami różnicowania komórkowego w rozwoju i prowadzą do wyróżnicowania w zarodku pierwszych linii komórkowych;
4. określenia potencjału rozwojowego chimer międzygatunkowych w układzie mysz/szczur.

Stosujemy następujące metody: hodowla *in vitro*: oocytów, wczesnych zarodków, mysich zarodkowych fibroblastów (MEF), zarodkowych komórek macierzystych (ES), uzyskiwanie chimer techniką agregacji komórek zarodkowych oraz mikrochirurgicznego wprowadzania komórek do bruzdkujących zarodków i blastocyst, inne metody embriologii eksperymentalnej (fuzje zarodków i blastomerów, mikrochirurgia oocytów i zarodków, w tym mikroiniekcje do cytoplazmy/jądra i transplantacje jąder, ICSI, sztuczna aktywacja oocytów, mikroskopia optyczna, w tym fluorescencyjna, konfokalna, elektronowa oraz optyczna mikroskopia koherencyjna) i biologii molekularnej (antysensowny RNA, siRNA, i inne), a także techniki histologiczne, histochemiczne, immunocytochemiczne, elektroforetyczną analiza izoenzymów, Western blotting, oznaczanie aktywności kinaz białkowych.

W ramach współpracy możemy zaoferować: badanie potencjału rozwojowego macierzystych komórek myszy poprzez tworzenie zarodków chimerowych poprzez mikrochirurgiczne wprowadzanie obcych komórek do bruzdkujących zarodków i do blastocyst.

Chronobiologia

dr hab. Piotr Bębas, dr Magdalena Markowska, dr Marta Polańska, dr Aleksandra Skawina,
dr Iwona Adamska, dr Elżbieta Fuszara, dr hab. Paweł Majewski, dr Piotr Bernatowicz,
dr Jan Jabłonka, Tomasz Szczuka
Zakład Fizjologii Zwierząt, Wydział Biologii UW

Zegar biologiczny to mechanizm, którego rolą jest koordynowanie przebiegu procesów fizjologicznych w taki sposób, aby były realizowane w najbardziej odpowiednim okresie doby. W hierarchii mechanizmów kontrolujących procesy życiowe zegar zajmuje bardzo wysoką pozycję, stąd przejawy jego działania znajdziemy na każdym poziomie złożoności biologicznej – molekularnym, komórkowym, organizmalnym, behawioralnym, a nawet we wpływie na interakcje występujące między osobnikami różnych populacji. Naszymi badaniami obejmujemy każdy z tych poziomów, wykorzystując zaawansowane techniki biologii molekularnej, komórkowej, a także używane przez etologów i ekologów. Główne zagadnienia, wokół których skupia się nasza aktywność badawcza, obejmują:

- określenie roli zegara biologicznego w odpowiedzi immunologicznej ptaków; celem badań jest analiza dobowej ekspresji genów kodujących białka (głównie enzymy) zaangażowane w modulację aktywności układu odpornościowego ptaków, które znajdują się pod bezpośrednią kontrolą czynników transkrypcyjnych oscylatora molekularnego,

- charakterystykę okołodobowych zmian odpowiedzi organizmu na ksenobiotyki regulowanej przez oscylator molekularny; celem naszych badań jest opisanie roli oscylatora w metabolizmie powszechnie stosowanych insektycydów u modelowych i ważnych z ekonomicznego punktu widzenia gatunków owadów (*Drosophila melanogaster*, *Tribolium castaneum* i *Apis mellifera*),

- wyjaśnienie roli zegara biologicznego w kontroli zmian degeneracyjnych obserwowanych w ośrodkowym układzie nerwowym starzejących się zwierząt,

- określenie budowy oraz sposobu działania oscylatora molekularnego u skorupiaków i mięczaków w kontekście ich przystosowania do życia w klimacie umiarkowanym; badamy rolę zegara biologicznego w odpowiedzi organizmu na czynniki stresowe wywołane przez zmiany natężenia czynników abiotycznych oraz wynikające z presji drapieżników.

Obszary współpracy, które oferujemy:

- badania metagenomiczne,
- analiza ekspresji genów na poziomie transkrypcji, translacji i funkcji kodowanych przez nie białek,
- wizualizacja białek w komórkach z wykorzystaniem mikroskopii konfokalnej i elektronowej
- projektowanie i wykonanie systemów do nadekspresji białek w liniach komórkowych oraz systemów do analizy funkcjonalnej kompleksów białkowych regulujących transkrypcję
- analiza toksykologiczna z wykorzystaniem owadów transgenicznych

Obszary współpracy, których poszukujemy:

- współpraca w pozyskiwaniu materiału biologicznego (ludzkiego) do hodowli organotypowych w tym tkanek zmienionych chorobowo
- współpraca w badaniach obejmujących rolę oscylatorów peryferycznych w metabolizmie farmaceutyków (głównie cytostatyków)

Regeneracja mięśni szkieletowych - udział komórek macierzystych

prof. dr hab. Maria Anna Ciemerych-Litwinienko, dr Karolina Archacka, dr Joanna Bem, dr hab. Edyta Brzóska-Wójtowicz, dr Areta Czerwińska, dr Iwona Grabowska, mgr Anita Helińska, Katarzyna Jańczyk-Ilach, mgr Kamil Kowalski, mgr inż. Paulina Kasprzycka, mgr Bartosz Mierzejewski, mgr Władysława Stremińska, mgr Barbara Świerczek, dr Małgorzata Zimowska

Zakład Cytologii, Instytut Zoologii, Wydział Biologii

Badania prowadzone w Zakładzie Cytologii

Prowadzimy wieloaspektowe badania dotyczące regeneracji mięśni szkieletowych oraz możliwości wykorzystania różnego rodzaju komórek macierzystych dla poprawy regeneracji. Obecnie realizowane projekty badawcze dotyczą: 1) analizy regeneracji mięśni szybko- i wolnokurczących się ze szczególnym uwzględnieniem procesów zapalnych oraz roli metaloproteaz macierzy pozakomórkowej (MMP) i czynników z rodziny TFGbeta w patologicznym powstawaniu tkanki łącznej; 2) roli cytokin i czynników takich jak Sdf-1 w regeneracji mięśni szkieletowych oraz mobilizacji komórek macierzystych do miejsca uszkodzenia; 3) roli cytokin i czynników wzrostu w różnicowaniu miogenicznym zarodkowych oraz mezenchymalnych komórek macierzystych; 4) roli czynnika Pax7 w różnicowaniu zarodkowych oraz indukowanych pluripotencjalnych komórek macierzystych; 5) udziału mikroRNA w regeneracji mięśni oraz możliwości jego wykorzystania do indukcji różnicowania komórek macierzystych.

W naszych dotychczasowych badaniach współpracowaliśmy i współpracujemy ze środowiskiem medycznym podczas realizacji badań dotyczących np. wpływu escyny na regenerację mięśni szkieletowych, modelowanie Zespołu Parkesa-Webera, (współpraca z zespołem dr hab. Katarzyny Koziak CEPT UW), udziału komórek macierzystych w regeneracji mięśni (współpraca z zespołem prof. dr hab. Zygmunta Pojdy, COI, współprace z zespołem prof. dr hab. Jerzego Kawiaka, CMKP, czy z zespołem prof. dr hab. Lewandowskiej-Szumieł CEPT UW - w ramach projektu Strategmed), udziału perycytów w zwłóknieniu płuc (współpraca z dr Tomaszem Skireckim, CMKP). Ponadto, członkowie naszego zespołu współpracują ze środowiskiem medycznych m.in. w projektach dotyczących nowotworzenia (współpraca z zespołem dr hab. Magdaleny Kowalewskiej, WUM, COI). Korzystamy także z infrastruktury badawczej WUM, np. z kierowanej przez dr hab. Radosława Zagożdżona Pracowni Obrazowania Cyfrowego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (Digital Imaging Facility)

Obszary współpracy:

W ramach potencjalnych dalszych współpracy z WUM możemy zaoferować naszą ekspertyzę w dziedzinie badań komórek macierzystych, regeneracji mięśni szkieletowych, hodowli i analiz komórek hodowanych in vitro, analiz histologicznych tkanek.

Warszawski Uniwersytet Medyczny

Immunopatologia Zakażeń Człowieka

prof. Marek Radkowski

Zakład Immunopatologii Chorób Zakaźnych i Pasożytniczych WUM

Badania naukowe prowadzone w Zakładzie Immunopatologii Chorób Zakaźnych i Pasożytniczych dotyczą identyfikacji, charakterystyki, dróg przenoszenia oraz odpowiedzi na leczenie patogenów człowieka, w szczególności wirusów. Analizy obejmują interakcje patogen-gospodarz, zarówno na poziomie komórek lub odpowiedzi immunologicznej, jak również w aspekcie klinicznym.

Zakres technik, które są wykorzystywane do badań obejmuje szereg metod: począwszy od technik ELISA lub immunofluorescencji, poprzez cytometrię przepływową, pełny zakres analiz kwasów nukleinowych - włącznie z sekwencjonowaniem następnej generacji (NGS), do analiz metagenomicznych mikrobiomu określonego środowiska. W szczególności rozwijamy badania dotyczące zakażeń ośrodkowego układu nerwowego (zapalenia mózgu o nieznannej etiologii) oraz transmisji zakażeń patogenami, które nie są rutynowo badane m. in. w transplantologii i transfuzjologii.

Ocena terapii komórkami poddanymi modyfikacjom genetycznym

dr hab. Radosław Zagożdżon, dr Małgorzata Bajor, dr Beata Kaleta, dr Monika Kniotek
Zakład Immunologii Klinicznej WUM

W ostatnim okresie czasu coraz większe znaczenie zyskują tak zwane terapie komórkowe, w których komórki somatyczne, np. układu odpornościowego lub zrębowe, izoluje się i następnie przeszczepia się w celu uzyskania pożądanego efektu leczniczego w organizmie biorcy. Efekt ten może polegać zarówno na zniszczeniu szkodliwej tkanki, np. nowotworowej, jak też na ochranianiu narządów uszkodzonych w procesach autoimmunologicznych lub w trakcie odrzucania przeszczepu alogenicznego. Istotny postęp w ostatnim czasie dokonał się w dziedzinie modyfikacji genetycznych wykorzystywanych komórek, mających na celu spotęgowanie efektu leczniczego lub redukcję działań niepożądanych. Część badań prowadzonych w Zakładzie Immunologii Klinicznej WUM dotyczy tych dwóch głównych nurtów w terapiach komórkowych:

1. We współpracy z Zakładem Immunologii WUM (Prof. dr hab. Jakub Gołąb, dr Magdalena Winiarska, dr Agnieszka Graczyk-Jarzynka) prowadzone są badania nad wykorzystaniem strategii z użyciem chimerowych receptorów antygenowych (CAR) w terapii nowotworów człowieka.
2. We współpracy z Kliniką Immunologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych WUM (Prof. dr hab. Leszek Pączek, dr Anna Burdzińska) prowadzone są badania nad wykorzystaniem genetycznie modyfikowanych mezenchymalnych komórek zrębu (MSC) w celu redukcji procesu zapalnego i/lub swoistej odpowiedzi przeciw aloantygenom.

Obszary współpracy, które oferujemy:

- Modyfikacje genetyczne komórek metodami elektroporacji mRNA lub wektorami wirusowymi (lenti- i retrowirusy), z użyciem strategii nadekspresji cDNA, RNAi lub CRISPR/Cas9;
- Ocenę reaktywności komórek i innych elementów układu odpornościowego: fenotyp komórek (cytometria przepływowa), testy reakcji aloreaktywnych, aktywacji dopełniacza, reakcji cytotoksycznej, obecności swoistych przeciwciał przeciw cząsteczkom HLA, obecności cytokin wewnątrzkomórkowych, ocena przekaźnictwa wewnątrzkomórkowego.

Obszary współpracy, których poszukujemy:

- Doskonalenie metod modyfikacji genetycznych komórek – na przykład poprzez stabilizację mRNA lub użycie systemów traspozonowych
- Modele reakcji/schorzeń autoimmunologicznych lub autozapalnych
- Produkty farmakologiczne lub biologiczne wpływające na aktywność terapii komórkowych

Zaburzenia metabolizmu glukozy w krwinkach krwi obwodowej spowodowane chorobami metabolicznymi i nowotworowymi

prof. dr hab. n. med. Leszek Szablewski, dr n. med. Monika Pliszka,
mgr Anna Sulima-Celińska, mgr Joanna Twarowska-Mańczyńska
Katedra i Zakład Biologii Ogólnej i Parazytologii WUM

Prace badawcze prowadzone w zespole biologii komórki dotyczą m.in. wpływu chorób metabolicznych i nowotworowych na dokomórkowy transport deoksy-D-glukozy i ekspresji transporterów glukozy z rodziny GLUT w krwinkach krwi obwodowej. W naszych badaniach wykazano, że krwinki krwi obwodowej, szczególnie limfocyty, są doskonałym obiektem badawczym do badania zaburzeń homeostazy glukozy powodowanych chorobami. Wykazano m.in., że:

- Ekspresja GLUT4 w limfocytach krwi obwodowej może być markerem wczesnego wykrywania stanów przedcukrzycowych;
- W niektórych stanach insulinooporności IGF-1 może stymulować dokomórkowy transport deoksy-D-glukozy w limfocytach;
- Limfocyty B i T, w badaniach in vitro, różnie reagują na stany hipo- i hiperglikemii oraz na obecność insuliny;
- U pacjentów chorych na cukrzycę typu 2 dokomórkowy transport deoksy-D-glukozy i ekspresja transporterów glukozy zależy od czasu trwania choroby i sposobu terapii;
- U kobiet z zespołem jajników policystycznych (PCOS – polycystic ovary syndrome) i współistniejącą insulinoopornością stwierdzono istotne zaburzenia dokomórkowego transportu glukozy oraz ekspresji transporterów glukozy,
- Natomiast nie stwierdzono wpływu różnych stężeń leptyny, występujących w otyłości na badane procesy w limfocytach krwi obwodowej.

Wspólnie z klinikami CSK WUM przy ul. Banacha, prowadzone są badania dotyczące wpływu dekstryn na wahania glikemii u pacjentów w trakcie zabiegów operacyjnych.

Obszary współpracy, które oferujemy:

- Badanie dokomórkowego transportu deoksy-D-glukozy i ekspresji wybranych transporterów glukozy w krwinkach krwi obwodowej człowieka;
- Izolacji limfocytów z krwi obwodowej człowieka, ewentualnego ich rozdzielenia na limfocyty B i T;
- W naszych badaniach korzystamy z cytometru przepływowego i licznika scyntylicyjnego.

Obszary współpracy, których poszukujemy:

- Komórki różnych tkanek, różnych gatunków;
- Ekspresja transporterów glukozy w wybranych tkankach (narządach) podczas rozwoju ontogenetycznego;
- Możliwości rozszerzenia badań o inne parametry cytologiczne.

Od pierwotniaków do stawonogów – parazytologiczne kierunki badawcze

dr hab. Daniel Młocicki prof. IPPAN, dr Rusłan Sałamatın, dr Danuta Szelenbaum-Cielecka,
dr Julia Dąbrowska, dr Monika Dybicz, dr Aleksandra Sędziowska, dr Marta Supergan-
Marwicz, mgr Anna Sulima, mgr Joanna Twarowska-Mańczyńska
Katedra Biologii Ogólnej i Parazytologii WUM

Czym się zajmujemy?

Nasza Katedra zajmuje się szeroko pojętymi zagadnieniami związanymi ze strategiami życiowymi pasożytów oraz poznaniem ich przełożenia na współdziałanie w układzie pasożyt-żywiciel, a także na prowokowanie zmian prowadzących do objawów klinicznych. Ponadto poszukujemy nowych metod i markerów pomocnych w diagnostyce i leczeniu chorób pasożytniczych. Organizmy, jakie w ostatnim czasie znalazły się w naszych zainteresowaniach to: pierwotniaki: *Toxoplasma gondii*, *Blastocystis hominis*; tasiemce: *Echinococcus* spp, *Hymenolepis* spp.; nicienie: *Dirofilaria* spp., oraz nużeńce: *Demodex* spp i kleszcze *Ixodes ricinus* i *Dermacentor reticulatus*

Dotychczasowa tematyka badawcza była realizowana we współpracy z zewnętrznymi ośrodkami naukowymi i klinicznymi i ukierunkowana głównie na:

- 1) Zagrożenie wybranymi patogenami odkleszczowymi w aglomeracji warszawskiej
- 2) Genotypowanie, opracowywanie skutecznych metod diagnostycznych i hodowli oraz epidemiologia *Blasocystis*.
- 3) Występowanie pierwotniaka *Toxoplasma gondii* w mózgach samobójców i ocena potencjalnego wpływ mózgowej lokalizacji pasożyta na popełnianie samobójstw.
- 4) Występowanie nużycy powiek, a zapadalność na wybrane chory oczu i aparatu ochronnego oka.
- 5) Wpływ nużeńców na nietolerancję soczewek kontaktowych
- 6) Poszukiwanie skutecznych metod terapii nużycy powiek
- 7) Analiza proteomu i *H. diminuta* w aspekcie relacji pasożyt-żywiciel
- 8) Poznanie genomu i transkryptomu *H. diminuta*, ze szczególnym uwzględnieniem przystosowań do pasożytniczego terybu życia
- 9). *Dirofilaria repens* jako nowe zagrożenie parazytologiczne w Polsce
- 10) Diagnostyka molekularna *Echinococcus* spp
- 11) Poszukiwanie nowych metod i markerów molekularnych inwazji pasożytniczej u ludzi i zwierząt

W ramach współpracy z UW chcielibyśmy nawiązać i rozwinąć potencjalne możliwości współpracy w wyżej wspomianej tematyce badawczej oraz rozwinąć nowe tematy w oparciu o posiadane modele i materiał. Szczególnie interesujące mogłoby być poznanie szczegółów odpowiedzi immunologicznej żywiciela na różnych etapach inwazji pasożytów oraz wpływu inwazji tego pasożyta na rozwój/hamowanie chorób o podłożu autoimmunizacyjnym.

Obszary współpracy, których poszukujemy:

- analizy bioinformatyczne danych genomowych (sekwencjonowanie *de novo*) oraz transkryptomu
- badanie wpływu obecności pasożyta na funkcjonowanie układu immunologicznego

żywiciela

- poznanie wpływu wybranych, rekombinowanych białek pochodzenia pasożytniczego na żywiciela, ze szczególnym uwzględnieniem zwierzęcych modeli chorób człowieka

Badania szlaku sygnałowego chemokiny CX3CL1 (fraktalkiny) i jej receptora CX3CR1 w obrębie łożyska ludzkiego w stanach fizjologicznych i ciąży powikłanej

prof. dr hab. Dariusz Szukiewicz, mgr Ilona Dudek, prof. dr hab. Danuta Maślińska, lek. Anna Płatek, dr Michał Pyzlak, dr Katarzyna Romanowska-Próchnicka, dr Przemysław Rzodkiewicz, mgr Marta Skoda, dr Aleksandra Stangret, dr Szymon Szczepanik, dr Grzegorz Szewczyk, dr Mateusz Wątroba, dr Piotr Wojdasiewicz,
Katedra i Zakład Patologii Ogólnej i Doświadczalnej WUM

Chemokina CX3CL1 (fraktalkina) jest jedynym przedstawicielem klasy CX3C cytokin chemotaktycznych. Osobliwością CX3CL1 jest fakt, że jej postać błonowa wykazuje właściwości adhezyjne, podczas gdy postać rozpuszczalna CX3CL1 funkcjonuje jako „typowa” chemokina wywołująca silną chemotaksję leukocytów i migrację zgodną z gradientem stężeń CX3CL1. Podczas gdy głównym źródłem większości chemokin są krwinki białe, CX3CL1 jest wytwarzana przede wszystkim w komórkach śródbłonna naczyniowego i neuronach. Charakterystyczne dla interakcji pomiędzy CX3CL1 a licznymi składnikami sieci cytokin jest ujawnianie się działań pośrednich, także wskutek aktywacji odmiennych szlaków sygnałowych, związanych np. z angiogenezą. Miejscowa synteza i ekspresja CX3CL1 pozostają pod kontrolą wielu czynników, m.in. lipopolisacharydów (LPS), cytokin prozapalnych (interferon- γ , IL-1, TNF α), prężności tkankowej tlenu, łańcucha alfa rozpuszczalnej postaci receptora dla IL-6 (sIL-6R α). Przykładowo, po indukcji wytwarzania CX3CL1 dochodzi do jej autoregulacji wskutek modulowania błonowej ekspresji jednego receptora dla CX3CL1, CX3CR1. Funkcjonowanie sieci cytokin w obrębie łożyska i błon płodowych cechuje znaczny stopień autonomii, co wynika z odrębnego statusu immunologicznego tych tkanek, a także stopnia zróżnicowania komórek, które wykazują cechy komórek macierzystych.

W prezentacji przedstawiono wyniki badań własnych, dotyczących kolejno:

- porównawczej oceny (łożyska z ciąż powikłanych cukrzycą klasy C vs. łożyska z ciąż o przebiegu fizjologicznym) zawartości CX3CL1 w homogenatach tkanek łożyskowych, oraz ekspresji CX3CR1 i gęstości utkania naczyniowego w preparatach barwionych immunohistochemicznie.
- oceny podstawowego i stymulowanego za pomocą LPS wytwarzania CX3CL1 przez poddawany pozaustrojowej perfuzji zraz łożyska ludzkiego, w warunkach normoksji i hipoksji. Wyniki interpretowano odnosząc się do poziomu produkcji TNF α (istotny modulator wytwarzania CX3CL1), oraz ekspresji CX3CR1 w perfundowanych tkankach. Analizę ekspresji CX3CR1 przeprowadzono po barwieniach immunohistochemicznych, za pomocą tzw. morfometrii ilościowej, z uwzględnieniem miejscowej gęstości sieci mikronaczyniowej.
- porównawczej oceny ekspresji CX3CR1 w hodowli in vitro komórek nabłonka owodni (HAEC – human amniotic epithelial cells), uzyskanych z ciąż o przebiegu fizjologicznym i powikłanych wystąpieniem zapalenia błon płodowych (chorioamnionitis). Analizowano następnie wpływ hipoksji, LPS i blokady receptora CX3CR1 na wytwarzanie CX3CL1 w hodowli HAEC.
- zbadania wpływu różnych dawek kwasu acetylosalicylowego (aspiryny) na wytwarzanie CX3CL1 i TNF α przez komórki śródbłonna żyły pępowinowej (HUVECs – human umbilical venous endothelial cells) w hodowli in vitro, oraz ekspresję receptorów dla tych cytokin (odpowiednio: CX3CR1 i TNFR1)

Najważniejsze tematy badań prowadzonych w Zakładzie

Działalność badawcza Zakładu od wielu lat koncentruje się wokół mechanizmów reakcji zapalnej, jej skutków i udziału w patomechanizmie chorób, oraz możliwości modulowania przebiegu tego procesu. Posiadamy wszechstronne doświadczenie w zakresie fizjologii i patofizjologii łożyska ludzkiego, w tym histopatologii. Obecnie realizowane prace badawcze dotyczą:

- wpływu hiperglikemii na aktywność przeciwzapalną flawonoidów (m.in. resweratrolu) i metforminy, z uwzględnieniem hipoksji;
- znaczenia sieci chemokin w rozwoju artropatii hemofilowej, nowotworów tkanki kostnej, angiogenezie nowotworowej, oraz angiogenezie łożyskowej w ciąży fizjologicznej i powikłanej
- określenia wykładników stresu oksydacyjnego w łożyskach ciężarnych z otyłością znacznego stopnia
- korelacji pomiędzy łożyskową ekspresją transporterów glukozy (GLUT1, GLUT4, GLUT9) w ciąży powikłanej cukrzycą, a wybranymi parametrami ultrasonograficznymi płodu
- udziału szlaku sygnałowego chemokiny CX3CL1 (fraktalkina) i jej receptora CX3CR1 w patomechanizmie chorób neurodegeneracyjnych
- immunogenności grafenu w zależności od rozmiaru cząsteczki (skrawka) w kontekście wykorzystania grafenu w opatrunkach specjalistycznych do leczenia trudno gojących się ran (odleżyny, oparzenia)

Obszary współpracy, które oferujemy:

- Badania z wykorzystaniem hodowli komórkowych, na komórkach wyizolowanych z płodów (łożysko + błony płodowe) ludzkich, np. dotyczące cytotoksyczności, immunogenności
- Barwienia immunohistochemiczne określonych receptorów w tkankach ludzkich, połączone z analizą morfometryczną na bazie komputerowej analizy obrazu
- Dostęp do mikroskopu konfokalnego, oraz elektronowego mikroskopu skaningowego
- Dzięki dobrym kontaktom ze środowiskiem klinicznym w ramach położnictwa, jesteśmy w stanie umożliwić sprawne pozyskiwanie materiału do badań w postaci ludzkich płodów, także z ciąży z określonymi patologiami
- Laboratoria Zakładu są zlokalizowane w Centrum Badań Przedklinicznych (CBP) istniejącego w ramach Centrum Badań Przedklinicznych i Technologii (CePT) co umożliwia wykorzystanie dostępnej na miejscu infrastruktury

Obszary współpracy, których poszukujemy:

- Dostęp do technologii komputerowego projektowania, a następnie syntezy związków chemicznych o budowie agonisty/antagonisty określonych receptorów chemokin
- Opracowanie technik osadzania skrawków grafenu (tzw. płatków grafenowych) o zróżnicowanych rozmiarach na podłożach stałych i płynnych do zastosowań w medycynie
- Wytworzenie zmodernizowanej wersji aparatury do pozaustrojowej perfuzji narządów, w szczególności do dwustronnej perfuzji łożyska ludzkiego

Wpływ bakterii jelitowych oraz ich metabolitów na homeostazę ssaków. Rola bariery jelito-krew

dr hab. n. med. Marcin Ufnal

Zakład Fizjologii i Patofizjologii Eksperymentalnej, Centrum Badań Przedklinicznych

Tematyka prac badawczych:

Badania dotyczą oddziaływania bakterii jelitowych, a szczególnie ich metabolitów, na organizm ssaków, ze szczególnym uwzględnieniem układu krążenia. Choroby cywilizacyjne a mikrobiom.

Podstawowe obszary badań na modelach zwierzęcych:

1. Wpływ diety i leków na mikrobiom
2. Wpływ przeszczepienia kału na układ krążenia, bilans energetyczny
3. Bariera jelito-krew, badanie czynników wpływające na penetrację metabolitów bakterii jelitowych do układu krążenia
4. Wpływ metabolitów bakterii na układ krążenia
 - krążenie systemowe
 - krążenie wrotne
5. Wpływ metabolitów na bilans energetyczny.

Obszary współpracy, których poszukujemy:

- Identyfikacja metabolitów bakterii i grzybów w próbkach biologicznych (kał, krew, mocz). Szczególnie interesuje nas podjęcie współpracy w zakresie identyfikacji różnic w profilu metabolitów pomiędzy badanymi grupami (Spektroskopowe metody identyfikacji związków organicznych).
- Analiza składu mikrobiomu (bakterie i grzyby) – 16S NGS.
- RT-PCR, Western blot dla układu renina-angiotensyna-aldosteron oraz cytokin zapalnych w różnych tkankach.

Obszary współpracy, które oferujemy:

- Badanie wpływu interwencji farmakologicznych i chirurgicznych na układ krążenia u zwierząt laboratoryjnych (myszy, szczury, świnki morskie) - krótkotrwałe oraz długotrwałe badania hemodynamiczne w krążeniu systemowym oraz krótkotrwałe w krążeniu wrotnym, EKG, badania toksyczności (kardiotoksyczności, nefrotoksyczności, hepatotoksyczności).
- Badania bilansowe u zwierząt (bilans energetyczny, bilans wodno-elektrolitowy, klirens nerkowy, wątrobowy).
- Badanie farmakokinetyczne, ze szczególnym uwzględnieniem wchłaniania jelitowego i metabolizmu wątrobowego (klirens wątrobowy) oraz „przepuszczalności” bariery jelito-krew (pobieranie próbek krwi z żyły wrotnej, żył wątrobowych, obwodowych, serca) po podaniu doustnym lub dojelitowym badanych związków.
- Badania histopatologiczne tkanek (jelit, wątroby, serca, nerek, naczyń, mózgu).
- Dostarczenie materiału biologicznego: kału, moczu, krwi, tkanek od zwierząt podanych interwencjom eksperymentalnym.

Rozwój innowacyjnej gospodarki w oparciu o medycynę regeneracyjną Potencjalne kierunki współpracy z Uniwersytetem Warszawskim.

Prof. Mariusz Ratajczak

doc. Magdalena Kucia

Zakład Medycyny Regeneracyjnej, Centrum Badań Przedklinicznych (CePT)

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Medycyna Regeneracyjna jest nową gałęzią wkraczającą w obszar nauk biomedycznych oraz farmakologię. Stwarza nadzieję na leczenie wielu schorzeń za pomocą izolowanych z tkanek komórek, podawanych następnie pacjentom celem poprawy parametrów życiowych. Komórki macierzyste mogą być wprowadzane do organizmu pacjenta w postaci zawiesiny lub w połączeniu z odpowiednimi bio-rusztowaniami organicznymi lub syntetycznymi, celem ułatwienia 3D regeneracji uszkodzonych tkanek i narządów.

Równoległe do prowadzonych badań nad wykorzystaniem komórek macierzystych w postępowaniach terapeutycznych rozwijana jest nowa gałąź badań w medycynie regeneracyjnej, skupiająca się na opracowaniu innowacyjnych postępowania profilaktycznych oraz syntez nowej generacji leków, utrzymujących pulę komórek macierzystych w dorosłych tkankach w jak najlepszym stanie fizjologicznym. Utrzymanie przez komórki macierzyste potencjału do samoodnawiania się i zachowanie zdolności do różnicowania się w komórki potomne będzie pozytywnie wpływało na fizjologiczne procesy odmładzania/naprawy naszych tkanek. Opracowanie nowych leków działających na przedział komórek macierzystych jest wyzwaniem dla współczesnej farmakologii i biochemii leków.

Właściwie zidentyfikowane cele strategiczne medycyny regeneracyjnej stwarzają nie tylko możliwość na opracowanie nowych postępowania terapeutycznych w badaniach przedklinicznych oraz klinicznych wynikających ze współpracy środowisk naukowych oraz lekarskich, otwierają możliwości prowadzenia działań z otoczenia nauka-biznes-gospodarka w zakresie transferu technologii oraz komercjalizacji w zakresie nauk medycznych i biotechnologii.

W 2017 roku globalny rynek komórek macierzystych osiągnie wartość 65 mld USD a Ameryka Północna stanowi obecnie 60% tego rynku. Oczekuje się, że europejski rynek Medycyny Regeneracyjnej osiągnie pułap 24,2 mld USD do 2021 roku, z poziomu 8,6 mld USD który był obserwowany w 2016 roku. Uwzględniając powyższe dane oraz zaplecze naukowe, kliniczne oraz dostępność partnerów gospodarczych w Polsce należy odpowiedzieć na pytanie – jaka jest realna szansa Polski, aby stać się udziałowcem dochodów z tego rynku.

Program medycyny regeneracyjnej był finansowany w ostatnich latach w ramach NCBiR w postaci grantów na rozwój nowych technologii “Strategmed”. Niestety proponowane badania bardzo często od początku nie uwzględniały problemu własności intelektualnej i ochrony praw patentowych istniejących poza granicami Polski. Jest to poważny problem, który może dyskwalifikować potencjalne rozwiązania w tej dziedzinie jako źródło potencjalnych dochodów z wdrażania komercyjnego opracowanych technologii lub ich sprzedaży.

Obecny stan wykorzystania komórek macierzystych w celach terapeutycznych.

W chwili obecnej, z powodów etycznych oraz technicznych z ich bezpiecznym zastosowaniem w klinice, zawieszono badania z wykorzystaniem ludzkich komórek embrionalnych pozyskiwanych z zarodków powstających w wyniku zapłodnienia. Komórki te bowiem obciążone są ryzykiem tworzenia w organizmie biorcy guzów typu potworniaków. Przyszłości terapeutycznej nie mają również komórki pozyskiwane w wyniku klonowania

terapeutycznego, polegającego na wszczepieniu jądra komórkowego pobranego z dojrzałej komórki somatycznej do ludzkiej komórki jajowej. Powstające w wyniku tej procedury zarodki, jako źródło komórek do regeneracji również obciążone są zastrzeżeniami natury etycznej oraz wiążą się z ryzykiem powstawania guzów nowotworowych w organizmie biorcy.

W ciągu ostatnich lat duże nadzieje wiązano również z wykorzystaniem w medycynie regeneracyjnej tzw. indukowanych komórek pluripotencjalnych, które uzyskano poprzez manipulację genetyczną wykonywaną na komórkach somatycznych izolowanych od dorosłych osobników. W chwili obecnej badania w oparciu o techniki tzw. głębokiego sekwencjonowania wykazują na szereg mutacji oraz niestabilności genetycznej/epigenetycznej w tych komórkach, a w modelach zwierzęcych/przedklinicznych komórki te jak wykazano mogą również tworzyć guzy. Pierwsze próby kliniczne w Japonii, które miały ocenić bezpieczeństwo terapeutyczne tych komórek w terapii klinicznej, zostały zawieszono po stwierdzeniu wystąpienia niestabilności genetycznej u biorcy materiału przeszczepowego.

Dlatego też jedynym źródłem komórek macierzystych, które stosowane są obecnie w praktyce klinicznej są komórki macierzyste izolowane z dorosłych tkanek. Najczęściej stosowanymi komórkami macierzystymi są komórki macierzyste układu krwiotwórczego, komórki macierzyste tkanki łącznej oraz tkanki tłuszczowej.

Podstawowym jednak problemem z wykorzystaniem komórek macierzystych izolowanych z tkanek poporodzie do leczenia uszkodzeń wielonarządowych jest konieczność ich różnicowania się w różne typy komórek dla poszczególnych narządów/tkanek. Taką cechą posiadają tzw. pluripotencjalne komórki macierzyste. Istnienie takich komórek w dorosłych tkankach postulowały liczne zespoły badawcze w przeciągu ostatnich lat, ale dopiero badania naszego zespołu udowodniły, iż faktycznie w dorosłych tkankach znajduje się populacja małych komórek macierzystych przypominających pod względem ekspresji wczesnych rozwojowo genów oraz charakterystyki epigenetycznej – komórki embrionalne. Komórki te nazwaliśmy małymi komórkami przypominającymi komórki embrionalne – ang. very small embryonic like stem cells (VSELs).

Komórki VSELs jako polska myśl innowacyjna w dziedzinie medycyny regeneracyjnej

Komórki VSELs zostały odkryte i dokładnie zidentyfikowane pod względem morfologii, ekspresji markerów powierzchniowych, ekspresji genów oraz modyfikacji epigenetycznych przez polski zespół pracujący w USA i w Polsce. W chwili obecnej szereg grup badawczych na świecie potwierdził występowanie tej niezwykle obiecującej populacji komórek macierzystych w tkankach dorosłych osobników. Komórki VSELs obdarzone są znacznym potencjałem różnicowania się w komórki potomne wielu tkanek dorosłego organizmu. Komórki VSELs mają obecnie szansę zastąpić inne problematyczne komórki macierzyste, które próbuje się wykorzystać w medycynie regeneracyjnej. Potwierdza to szczególnie opracowany ostatnio przez nasz zespół protokół namnażania tych komórek w chemicznie zidentyfikowanym medium hodowlanym, co stwarza ogromne możliwości terapeutyczne i usuwa problem niewielkiej ilości tych komórek izolowanych z dorosłych tkanek. Ważnym podkreślenia jest fakt, iż zespół nasz dysponuje odpowiednimi patentami i prawami własności intelektualnej.

Najważniejsze obszary badawcze wpisujące się w innowacyjne cele medycyny regeneracyjnej które planujemy rozwijać w nowopowstałym na Warszawskim Uniwersytecie Medycznym Zakładzie Medycyny Regeneracyjnej:

- **Optymalizacja metod wykorzystania w medycynie regeneracyjnej wczesnych rozwojowo komórek macierzystych VSELs obecnych w tkankach izolowanych od osobników dorosłych w leczeniu szeregu schorzeń np. oparzeń powłok**

skórnych, trudno gojących się owrzodzeń skóry, schorzeń układu krwiotwórczego, uszkodzeń mięśnia sercowego, wątroby oraz niektórych schorzeń ośrodkowego układu nerwowego. Zakład Medycyny Regeneracyjnej (ZMR) będzie stanowił zaplecze laboratoryjne umożliwiające przeprowadzenie badań przedklinicznych oraz klinicznych. W ZMR na Warszawskim Uniwersytecie Medycznym w oparciu o posiadaną własność intelektualną (IP) oraz zgłoszone wnioski patentowe będą prowadzone prace nad optymalizacją pozyskiwania wczesnych rozwojowo komórek macierzystych pozyskiwanych z dorosłych tkanek oraz metody ich ekspansji ex vivo dla celów klinicznych. Procedury te będą prowadzone zgodnie z wymogami dobrych praktyk laboratoryjnych w standardzie „good medical practice” – GMP we współpracy z Polskim Bankiem Komórek Macierzystych.

- **Optymalizacja wykorzystania mikrofragmentów błonowych (ang. extracellular microvesicles; ExMV) w medycynie klinicznej, diagnostyce oraz przemyśle kosmetycznym.** Zespół nasz opublikował pierwsze pionierskie prace w literaturze światowej, w których wykazano iż ExMV mogą modyfikować fenotyp komórek poddanych ich działaniu poprzez: i) bezpośrednią stymulację komórek ligandami obecnymi na powierzchni ExMV oraz ii) wprowadzając/przenosząc do komórek w sposób horyzontalny czynnościowo aktywne cząsteczki mRNA, miRNA, białek oraz bioaktywnych lipidów. W oparciu o planowany zakup infrastruktury badawczej, a w szczególności spektrofotometr do pomiaru w kropli i w kuwecie, utrawirówkę, system spektrometrii mas dedykowany do analiz proteomicznych oraz wykorzystując infrastrukturę pracowni ekspansji komórek macierzystych będziemy mogli zapewnić kompleksową obsługę klienta naukowego, biznesowego oraz wewnętrznego. Przedstawiona zostanie oferta umożliwiająca ekspansję komórek produkujących ExMV w systemie zamkniętym w warunkach GMP do badań przedklinicznych i klinicznych oraz opracowane zostaną innowacyjne strategie lecznicze oparte o wykorzystanie platformy ExMV. W pierwszej kolejności technologię tą planujemy wykorzystać u pacjentów z oparzeniami powłok skórnych oraz niegojących się owrzodzeń podudzi. Uzyskane dane kliniczne w warunkach tzw. zastosowania miejscowego (topical) ExMV w dalszej kolejności pozwolą opracować procedury z wykorzystaniem ExMV w innych specjalnościach klinicznych. Ponadto, zespół nasz zaproponował nowatorskie metody otrzymywania ExMV poprzez modyfikację genetyczną komórek je produkujących, np. w wyniku zwiększenia w komórkach produkujących ekspresji genów kodujących mRNA i białka hamujące procesy apoptozy oraz zwiększające procesy angiogenezy uszkodzonych tkanek. Zaproponowaliśmy również wykorzystanie w medycynie regeneracyjnej, jako linii komórkowych produkujących ExMV, uniesmiertelnione komórki indukowane do stanu pluripotencjalności pozyskiwane od indywidualnych pacjentów. Planowane utworzenie unikalnego w skali kraju laboratorium sekwencjonowania genomowego z możliwością badań pojedynczych komórek oraz proteomiki umożliwi opracowanie strategii pozyskiwania ExMV dla procesów regeneracji. Znajdzie również szerokie zastosowanie w przemyśle kosmetycznym.
- **Opracowanie postępowań terapeutycznych mających za zadanie spowolnienie procesów starzenia oraz stworzenie nowej platformy leczniczej tzw. farmakologii komórek macierzystych.** Opublikowane badania naszego zespołu dowiodły, iż zidentyfikowane przez nas wczesne rozwojowo komórki macierzyste VSELs znajdujące się w stanie epigenetycznego „uśpienia” w dorosłych tkankach

pełnią kluczową rolę w procesach regeneracji zarówno w warunkach fizjologicznych (procesy starzenia się komórek) oraz patologicznych (uszkodzenia narządów). Zidentyfikowaliśmy ponadto szlaki przekazu sygnału oraz geny odpowiedzialne za „uśpienie” jak i „wybudzenie” tych komórek, m.in. czynniki biorące udział w sygnałowaniu somatotropowym. W ścisłej współpracy z chemikami zajmującymi się syntezą nowych leków planujemy opracować oraz przeprowadzić badania przedkliniczne w modelach in vitro oraz in vivo oceniając działanie terapeutyczne potencjalnych leków spowalniających procesy starzenia, które w sposób bezpośredni będą modulować biologię komórek macierzystych. Proponowana przez nas nowa dziedzina „farmakologii komórek macierzystych” będzie platformą badawczą umożliwiającą koordynację badań klinicznych mających na celu spowalnianie fizjologicznych procesów starzenia. Opracowane metody mogą również znaleźć zastosowanie w zwiększeniu wydolności fizycznej leczonych osobników. Planujemy w ramach sieci współpracy krajowej oraz europejskiej utworzyć pierwszy w Polsce ośrodek do badań przedklinicznych farmakologii komórek macierzystych i opracowywania produktów/leków spowalniających procesy starzenia.

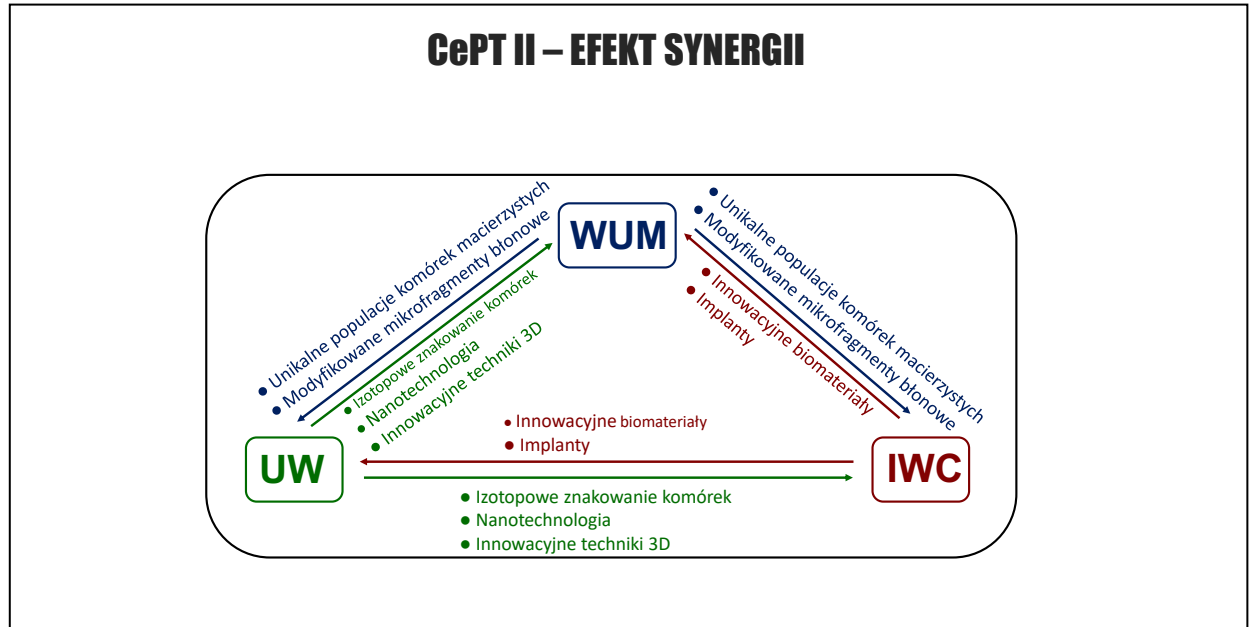
- **Wykorzystanie zdobyczy nanotechnologii w medycynie regeneracyjnej.** Opracowanie metod modyfikacji wczesnych rozwojowo komórek macierzystych izolowanych z dorosłych tkanek poprzez wykorzystanie/wprowadzenie pewnych niskocząsteczkowych związków, zwiększających zarówno stopień ekspansji komórek macierzystych jak i ich modyfikacji ex vivo. Równolegle w ramach współpracy z nanotechnologią planujemy opracować nowe protokoły uzyskiwania modyfikowanych ExMVs, co będzie finalnie prowadzić do optymalnego dostarczania leków w postaci nanocząsteczek do komórek. W tym wypadku ExMVs będą pełniły funkcję fizjologicznych liposomów.
- **Optymalizacja wykorzystania mikrofragmentów błonowych (ang. extracellular microvesicles; ExMVs) w diagnostyce nowotworów.** Zespół nasz opublikował pierwsze pionierskie prace w literaturze światowej, w których wykazano, iż ExMVs posiadają ekspresję mRNA, miRNA i białek pochodzących z komórek nowotworowych. Dzięki możliwości prowadzenia analiz szczegółowych z wykorzystaniem systemu spektrometrii mas oraz platformy C1 do analiz genetycznych na poziomie pojedynczych komórek planujemy opracować testy diagnostyczne służące do identyfikowania procesu nowotworowego w ustroju w oparciu o techniki tzw. “płynnej biopsji” – czyli wykrywania w RNA izolowanych z ExMVs sekwencji mRNA i miRNA pomocnych w diagnostyce nowotworowej. Będziemy również we współpracy naukowej oraz gospodarczej rozwijać strategie polegające na dostarczaniu związków czynnych biologicznie oraz leków do komórek nowotworowych za pomocą z ExMVs. W tym wypadku ExMVs będą pełniły funkcję fizjologicznych liposomów.

Rozwój innowacyjnej gospodarki w oparciu o medycynę regeneracyjną:

1. Tworzenie sieci współpracy naukowej ośrodków w Polsce – badania przedkliniczne/kliniczne:

✓ *Warszawski Uniwersytet Medyczny*

- ✓ **Uniwersytet Warszawski – poniżej przedstawiono główne założenia współpracy z Uniwersytetem Warszawskim (UW) oraz Instytutem Wysokich Cisnien PAN (IWC) w ramach realizowanego projektu CePT II**



- ✓
 - ✓ *Uniwersytet Jagielloński*
 - ✓ *Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach*
 - ✓ *Uniwersytet Medyczny w Białymstoku*
 - ✓ *Gdański Uniwersytet Medyczny*
 - ✓ *Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie*
2. Podniesienie gotowości technologicznej produktów komórkowych - rozwój farmakologii komórek macierzystych we współpracy z Katedrami Technologii Leków i Biotechnologii Farmaceutycznej, Nanotechnologii oraz Wydziałami Chemii
 3. Tworzenie sieci międzynarodowej współpracy naukowej
 - ✓ *Yale University, School of Medicine, USA*
 - ✓ *University of Torino, Italy*
 - ✓ *Brown University, Rhode Island, USA*
 - ✓ *Harvard University, USA*
 - ✓ *New York Medical College, USA*
 - ✓ *Dresden University, Germany*
 - ✓ *Goethe University, Germany*
 - ✓ *Paris Descartes University, France*
 4. Ochrona patentowa – transfer technologii – licencing
 5. Tworzenie przedsiębiorst/spółek typu start-up z udziałem naukowców/inventorów we współpracy z:
 - ✓ *Polskim Bankiem Komórek Macierzystych, Polska*

- ✓ *EXOIncubator, USA*
 - ✓ *BlueSeq Innovation Inc., USA*
6. Podniesienie gotowości technologicznej produktów komórkowych oraz opracowanie protokołów klinicznych z wykorzystaniem mikrofragmentów błonowych/egzosomów.

Prezentacja działalności Laboratorium Diagnostyki Zakażeń Pasożytniczych i Odzwierzęcych AmerLab Sp. z o.o. w kontekście możliwości kompleksowej diagnostyki zakażeń pasożytniczych i odzwierzęcych a także platformy kształcenia lekarzy, pielęgniarek i diagnostów laboratoryjnych w zakresie parazytologii.

Dr Agnieszka Pawełczyk, dr Małgorzata Bednarska (UW), dr Katarzyna Goździk (PAN), dr hab. Anna Bajera Prof. UW, dr Renata Welc-Falęciak (UW)

AmerLab Sp. z o.o. Laboratorium Diagnostyki Zakażeń Pasożytniczych i Odzwierzęcych jest spółką typu spin off z udziałem dwóch Uniwersytetów: Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego i Uniwersytetu Warszawskiego poprzez ich spółki celowe (UWRC i Synergia WUM). AmerLab Sp. z o.o. powstał z inicjatywy pracowników naukowych obu uczelni, WUM i UW oraz Instytutu Parazytologii im. Witolda Stefańskiego PAN.

Działalność AmerLab obejmuje następujące obszary: prace badawczo rozwojowe, działalność edukacyjną oraz działalność komercyjną w kierunku diagnostyki zakażeń pasożytniczych i odzwierzęcych. Oprócz diagnostyki medycznej prowadzona jest także diagnostyka weterynaryjna.

Obszary współpracy, które oferuje AmerLab:

- diagnostyka laboratoryjna zakażeń i zakażeń w każdym materiale biologicznym;
- wykrywanie szerokiego spektrum markerów zakażeń i zakażeń (diagnostyka makroskopowa, mikroskopowa, immunodiagnostyka, diagnostyka molekularna);
- współudział w realizacji projektów naukowych i komercyjnych z dziedziny parazytologii i chorób tropikalnych z możliwością wykorzystania komercyjnych metod diagnostycznych i naukowych;
- diagnostykę rzadkich zakażeń; pakiety diagnostyczne, dostosowane do indywidualnych potrzeb pacjenta;
- standaryzację testów diagnostycznych;
- staże specjalizacyjne z zakresu parazytologii dla diagnostów laboratoryjnych w dziedzinie mikrobiologii lekarskiej;
- szkolenia, staże i praktyki (także finansowane z funduszy Europejskich) przede wszystkim dla studentów WUM i UW zainteresowanych tematyką parazytologiczną i chorobami odzwierzęcymi;
- organizację konferencji naukowych i warsztatów szkoleniowych, podnoszących kwalifikacje pracowników służby zdrowia w zakresie chorób zakaźnych ze szczególnym uwzględnieniem zakażeń pasożytniczych i odzwierzęcych;
- wdrażanie opracowanych przez AmerLab lub współpracę w opracowaniu programów edukacyjnych w zakresie profilaktyki zakażeń pasożytniczych i odzwierzęcych, które dedykowane są dla dzieci w wieku przedszkolnym, szkolnym i ich rodziców;

Obszary współpracy, których poszukujemy:

- pozyskiwanie materiału biologicznego do badań (także pilotażowych), które stanowiłyby bazę współpracy naukowej opartej o realizację grantów już w jednostkach naukowych WUM i UW;
- pozyskiwanie próbek do badań diagnostycznych realizowanych w AmerLab (projekty badawcze i badawczo-rozwojowe);
- współpraca z lekarzami chorób zakaźnych oraz innych specjalności tj. chirurgia, neurologia, dermatologia, pediatria w celu konsultacji wyników badań laboratoryjnych;
- udostępnienie grupom docelowym informacji dotyczących organizowanych przez AmerLab konferencji, staży, szkoleń, warsztatów itp.