

DOLNOŚLĄSKIE CENTRUM ZAAWANSOWANYCH TECHNOLOGII

REGIONALNA SIEĆ NAUKOWO-GOSPODARCZA

„BIOTECH”

EKSPERTYZA

„KONCEPCJA MODELOWEGO

DOLNOŚLĄSKIEGO CENTRUM DIAGNOSTYCZNEGO

WYKORZYSTUJĄCEGO

INNOWACYJNE TECHNIKI DIAGNOSTYCZNE”

Koordynator ekspertyzy: Dr hab. Piotr Dzięgiel – Akademia Medyczna we Wrocławiu

Współautorzy: Prof. dr hab. Julia Bar – Akademia Medyczna we Wrocławiu

Dr hab. Tadeusz Dobosz – Akademia Medyczna we Wrocławiu

Prof. dr hab. Maciej Ugorski – Akademia Rolnicza we Wrocławiu

Prof. dr hab. Maciej Zabel – Akademia Medyczna we Wrocławiu

Prof. dr hab. Michał Zimecki – Instytut Immunologii i Terapii

Doświadczalnej PAN we Wrocławiu

Praca realizowana w ramach projektu pt.:

„Transfer wiedzy pomiędzy sferą B+R a gospodarką Dolnego Śląska poprzez tworzenie regionalnych sieci naukowo – gospodarczych”

Wrocław 2006

## WPROWADZENIE TEORETYCZNE

Na Dolnym Śląsku podobnie jak w Polsce i na Świecie, najwyższe wskaźniki zachorowalności i umieralności dotyczą chorób układu krążenia oraz chorób nowotworowych.

Do chorób układu krążenia stanowiących najpoważniejsze zagrożenie pod względem epidemiologicznym zaliczamy przede wszystkim, chorobę niedokrwienną serca z najpoważniejszymi jej postaciami – tzn. zawałem serca i nagłym zgonem sercowym oraz nadciśnienie tętnicze z wszystkimi powikłaniami. Na podstawie badań epidemiologicznych ocenia się, że choroby układu krążenia są odpowiedzialne za około 50% wszystkich zgonów w Polsce. Ciągłe prowadzone obserwacje wykazują, że wskaźnik ten stale wzrasta. Głównymi czynnikami zwiększającymi ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca są: wysoki poziom cholesterolu (gł. frakcji LDL), palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze, niska aktywność fizyczna oraz otyłość. Prowadzą one w konsekwencji przewlekłej ekspozycji do miażdżycy naczyń tętniczych (w tym wieńcowych), która jest głównym czynnikiem obniżającym przepływ krwi przez narządy i tkanki i prowadzącym w rezultacie do ich niedokrwienia z postępującą dysfunkcją. Jedną z najpoważniejszych postaci choroby niedokrwiennej serca jest zawał serca, spowodowany ograniczoną martwicą mięśnia sercowego w wyniku spadku przepływu krwi przez tętnice wieńcowe, powodującym jego niedokrwienie. Co roku w Polsce około 100 tys. mieszkańców zapada na tą chorobę. Mniej więcej 40% zachorowań kończy się zejściem śmiertelnym, pomimo ciągłego postępu metod diagnostycznych i terapeutycznych. Można więc sobie wyobrazić, że co roku w Polsce przestaje istnieć 40 tys. miasto w wyniku zachorowań na zawał serca! Należy pamiętać, że choroba niedokrwienna serca (w

tym zawał mięśnia sercowego) jest także główną przyczyną tzw. nagłych zgonów, często u osób, które nie miały uprzednio żadnych objawów choroby.

Promowanie zachowań prozdrowotnych, eliminujących wcześniej wymienione czynniki ryzyka, wczesne wykrywanie (nowoczesna diagnostyka) w tym badania przesiewowe umożliwiające wyodrębnienie osób predysponowanych (tworzenie grup ryzyka), a także prawidłowe i wczesne postępowanie terapeutyczne, mogą w znacznym stopniu zmienić niekorzystne wskaźniki epidemiologiczne choroby niedokrwiennej serca. Na Dolnym Śląsku trendy zachorowalności i umieralności na nią są stale rosnące. W 2004 roku w Województwie Dolnośląskim na schorzenia układu krążenia ogółem zmarło 13 101 mieszkańców, co stanowiło 47,7% wszystkich zgonów w tym makroregionie. Ponadto najwyższą umieralność obserwuje się w grupach wiekowych po 50 roku życia. Z tego wynika, że na tego typu schorzenia zapadają ludzie coraz młodsi, będący jeszcze przez pewien okres w wieku produkcyjnym. Jak widać z powyższych danych istnieje pilna potrzeba stworzenia systemu zapobiegania oraz wczesnej diagnostyki chorób układu krążenia, celem poprawienia wskaźników zdrowotności populacji zamieszkującej Dolny Śląsk.

W przypadku chorób nowotworowych na Dolnym Śląsku z ich powodu w 2003 roku zanotowano 6955 zgonów, co stanowiło 24,9% wszystkich zgonów na tym obszarze. Jeżeli uwzględnimy fakt, że obecnie w naszym regionie mamy 35% wyleczalność nowotworów złośliwych, możemy oszacować, że co trzeci mieszkaniec Dolnego Śląska będzie chorował w swoim życiu na tą właśnie chorobę. Dane statystyczne jednoznacznie potwierdzają taką sytuację. W 2003 roku zarejestrowano 9949 nowych zachorowań na różnego typu nowotwory złośliwe. Podobnie jak w przypadku chorób układu krążenia, największą zachorowalność obserwuje się u ludzi po 40 roku życia, a szczyt tego zjawiska przypada na grupę wiekową między 70 a 74

r.ż., tak samo u mężczyzn jak i u kobiet. Pomimo tego, że trendy struktury zachorowalności są rosnące, to nie wykazują takiej dynamiki jak w przypadku chorób układu krążenia. Na Dolnym Śląsku wzrost liczby rejestrowanych zachorowań (w latach 1985 – 2003) u mężczyzn przebiegał w badanym okresie w tempie o 2,2%, a u kobiet o 2,9% rocznie.

Jednym z ważniejszych wskaźników skutecznej, wczesnej diagnostyki oraz efektywności postępowania terapeutycznego w chorobach nowotworowych jest tzw. 5-letnie przeżycie. Biorąc pod uwagę wszystkie typy nowotworów różnie umiejscowionych, leczonych w latach 1992-1995 na Dolnym Śląsku, od czasu rozpoznania choroby przeżyło 28% mężczyzn i 42% kobiet. W dalszym ciągu są to wskaźniki dość znacznie odbiegające od parametrów notowanych w krajach Europy Zachodniej oraz USA. Jedną z głównych przyczyn takiego stanu są powtarzające się czynniki:

- mała świadomość pacjentów powoduje późne zgłaszanie się do lekarza, a co za tym idzie zbyt późne rozpoznanie i leczenie
- brak skutecznego systemu profilaktyki onkologicznej pozwalającej zapobiegać występowaniu chorób nowotworowych
- brak skutecznego systemu wczesnej diagnostyki, w tym badań genetycznych, umożliwiającego zarówno wcześniej zapobiec chorobie nowotworowej oraz, jeżeli już mamy z nią do czynienia, zastosować skuteczne leczenie
- brak centralnego ośrodka naukowego zajmującego się badaniami dotyczącymi biologii chorób nowotworowych w tym nowoczesnych metod diagnostycznych oraz nowoczesnych metod terapeutycznych.

Mając na uwadze wszystkie wyżej przytoczone dane i informacje, wydaje się nieodzownym stworzenie na terenie Województwa Dolnośląskiego ośrodka o

charakterze naukowym, usługowym, a być może także firmy biotechnologicznej wytwarzającej i sprzedającej nowatorskie technologie oraz produkty niezbędne w nowoczesnej diagnostyce i leczeniu chorób układu krążenia oraz chorób nowotworowych. Potencjał merytoryczny akademickiego ośrodka, jakim jest miasto Wrocław w dziedzinie zaawansowanej wiedzy biologii molekularnej jest wystarczający. Ośrodki naukowe zrzeszone w Dolnośląskim Centrum Zaawansowanych Technologii (DCZT): Uniwersytet Wrocławski, Akademia Medyczna, Akademia Rolnicza, Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN, Politechnika Wroclawska oraz wiele innych, w tym podmioty gospodarcze, dają gwarancje powodzenia zamierzonego przedsięwzięcia.

Materiały źródłowe:

1. Biuletyn Statystyczny Ochrony Zdrowia Województwa Dolnośląskiego 2004. Dolnośląskie Centrum Zdrowia Publicznego we Wrocławiu. Wrocław, 2005.
2. Nowotwory Złośliwe w Woj. Dolnośląskim w roku 2003. Dolnośląski Rejestr Nowotworów. Wrocław, 2005.

## **UZASADNIENIE MERYTORYCZNE OPRACOWANIA**

Stale rosnąca liczba zachorowań i zgonów z powodu dwóch najgroźniejszych grup schorzeń – chorób układu krążenia oraz chorób nowotworowych, także na Dolnym Śląsku budzi duże zaniepokojenie. Również struktura grup wiekowych populacji, które notują najwyższe ich wskaźniki, świadczy o pilnej potrzebie poprawienia tej groźnej sytuacji. Tylko skuteczne działania profilaktyczne oraz wczesna diagnostyka mogą zmienić obraz tego problemu. Istnieje dodatkowe uzasadnienie podjęcia sugerowanych działań. Zarówno profilaktyka, badania

przesiewowe jak i wczesna diagnostyka są ważnym elementem poprawy ekonomiki w zakresie leczenia chorób układu krążenia oraz chorób nowotworowych, które należą do najbardziej chłonnych pod względem finansowym. Dodatkowe korzyści jakie mogą płynąć z utworzenia modelowego Dolnośląskiego Centrum Diagnostycznego, to zainicjowanie działania firmy biotechnologicznej, opartej o potencjał merytoryczny konsorcjantów DCZT w zakresie ww. tematu. Opracowanie nowych metod diagnostycznych i terapeutycznych oraz związanych z nimi technologii z zakresu głównie biologii molekularnej może przynieść wymierne korzyści ekonomiczne. Obecnie przemysł biotechnologiczny na całym świecie w zakresie różnych dziedzin gospodarki (w tym medycyna) jest potężnym „kołem zamachowym” napędzającym rozwój gospodarki danego regionu, a nawet kraju. Tylko skoordynowane działania różnych podmiotów w tym placówek naukowych, firm farmaceutycznych oraz biotechnologicznych mogą podołać realizacji zamierzonego planu.

Dolnośląskie Centrum Diagnostyczne miałyby mieć zróżnicowaną strukturę. Dział typowo naukowy zajmowałby się opracowaniem i wdrażaniem nowych metod diagnostycznych i terapeutycznych do całokształtu procesu leczenia (łącznie z profilaktyką – nowoczesne badania skriningowe). Dział usługowo-gospodarczy świadczyłby usługi w zakresie diagnostyki placówkom służby zdrowia oraz wytwarzałby konkretne produkty niezbędne do prowadzenia nowoczesnej diagnostyki i leczenia głównie chorób układu krążenia i chorób nowotworowych (np. swoiste testy diagnostyczne). Z kolei dział dydaktyczny prowadziłby edukację na różnych szczeblach w zakresie szeroko pojętej i stosowanej biotechnologii medycznej. Oczywiście koncepcja ta jest tylko pewnym modelem, który w fazie realizacji musi ulec odpowiednim zmianom i przekształceniom. Jaki będzie końcowy

efekt, zależy w głównej mierze od determinacji i współpracy podmiotów zaangażowanych w ten projekt.

## **PODMIOTY WSPÓŁPRACUJĄCE**

**(instytucje naukowe – propozycje badań, potencjał naukowy, osiągnięcia w dziedzinie badań podstawowych i aplikacyjnych)**

### **Zastosowanie badań immunohistochemicznych w komórkach z płynów wysiękowych w diagnozowaniu i prognozowaniu chorób nowotworowych**

Prof. dr hab. Julia Bar

Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej Akademii Medycznej we Wrocławiu

Istotny problem diagnostyczny stanowią chorzy, u których przy pomocy dostępnych obrazowych technik diagnostycznych zarówno rozpoznanie nowotworu jak i jego lokalizacja narządowa jest niemożliwa. U chorych tych często obserwuje się obecność płynu wysiękowego nieznanego pochodzenia w jamie otrzewnowej lub opłucnowej. Rozpoznanie procesu nowotworowego oparte jest przede wszystkim na ocenie komórek nowotworowych zawartych w płynie wysiękowym. Rutynowa cytologiczna diagnostyka płynów wysiękowych nieznanego pochodzenia na podstawie oceny komórek w rozmazach cytologicznych, czy komórek zatopionych w bloczkach parafinowych stwarza wiele problemów diagnostycznych, a konwencjonalne histochemiczne barwienia są mało przydatne (1,2). Rozpoznanie

procesu nowotworowego na podstawie oceny cytologicznej komórek zawartych w płynie utrudnia również biologiczna heterogenność nowotworów, wyrażająca się obecnością odmiennych morfologicznie i immunofenotypowo subpopulacji komórek nowotworowych. Ponadto występowanie komórek międzybłonka dodatkowo utrudnia diagnostykę różnicową i stanowi istotną przyczynę pomyłek diagnostycznych w ocenie komórek nowotworowych płynów wysiękowych (2). Powyższe trudności diagnostyczne stanowią przyczynę około 15% błędnych rozpoznań procesu nowotworowego na podstawie oceny cytologicznej komórek. W diagnostyce różnicowej komórek pochodzących z płynów z jamy otrzewnowej lub opłucnowej istnieje możliwość zastosowania odpowiednio dobranego panelu przeciwciał monoklonalnych, które umożliwiają potwierdzenie lub wykluczenie procesu nowotworowego oraz ułatwiają określenie pochodzenia tkankowego i lokalizację narządową nowotworu (3,4). W ocenie komórek pochodzących z płynów wysiękowych z jamy otrzewnowej należy uwzględniać możliwość występowania zarówno nowotworów pierwotnych zwłaszcza raka jajnika, żołądka, trzustki jak i obecność zmian przerzutowych głównie raka żołądka do jajnika (4). Na podstawie danych literaturowych (1,3,5) i doświadczeń własnych (2) do różnicowej immunocyto diagnostyki pierwotnych i przerzutowych litych nowotworów złośliwych można zastosować przeciwciała monoklonalne takie jak: cytokeratyny, wimentyna, desmina, pozwalające określić pochodzenie tkankowe nowotworu. Przeciwciała wykrywające antygeny charakterystyczne dla danego nowotworu (tumor associated antigens) (2,3,4,5). Najczęściej wykorzystywanym przeciwciałem w immunodiagnostyce nowotworów jajnika jest przeciwciało OC125, które umożliwia różnicowanie między pierwotnymi rakami jajnika, a nowotworami złośliwymi przewodu pokarmowego. W immunofenotypowej diagnostyce raków przewodu

pokarmowego ustaloną wartość diagnostyczną posiada komplementarne zastosowanie dwóch przeciwciał to jest: CEA i CA19-9 wykazujących wysoką reaktywność w stosunku do komórek nowotworowych wywodzących się z nowotworów przewodu pokarmowego. W immunodiagnostyce różnicowej komórek pochodzących z płynów wysiękowych nieznanego pochodzenia z jamy opłucnowej zastosowanie określonego panelu przeciwciał monoklonalnych umożliwia potwierdzenie pierwotnej lokalizacji procesu złośliwego w płucach oraz pozwala na różnicowanie między gruczolakorakiem płuc a mezotelioma. Stwierdzenie obecności cytokeratyn, antygenu CEA, EMA oraz B72.3 jest charakterystyczne dla gruczolakoraków płuc. Cechą charakterystyczną nowotworów typu mezotelioma jest wysoka reaktywność z przeciwciałem wykrywającym wimentynę. Powyższe badania są w pełni uzasadnione u chorych, u których w badaniach klinicznych ustalenie lokalizacji narządowej nowotworu jest niemożliwe.

Ważny z punktu klinicznego problem diagnostyczny stanowią nowotwory przerzutowe do płuc. Najczęściej są to raki jajnika, sutka oraz żołądka. W immunodiagnostyce różnicowej zmian przerzutowych wykorzystuje się przeciwciała rozpoznające antygeny związane z nowotworami, charakterystyczne dla określonych nowotworów np. dla raka jajnika - OC125, dla raka sutka - CA15.3 i BRST-2 oraz receptory steroidowe (ER, PR), dla raka żołądka – CEA i CA19-9.

Dodatkowe możliwości diagnostyczne stworzył rozwój biologii molekularnej, zwłaszcza wykrywanie produktów białkowych kodowanych przez onkogeny lub geny supresorowe. Wyniki badań immunohistochemicznych jednoznacznie wykazały, że stwierdzenie jądrowej obecności białka p53 w znacznym odsetku komórek wskazuje na obecność procesu złośliwego u chorego (2). Jak wynika z przedstawionego przeglądu danych literaturowych (1,6,5,7) oraz doświadczeń własnych (2)

uzupełnienie konwencjonalnej oceny cytologicznej komórek zawartych w płynach wysiękowych nieznanego pochodzenia poprzez komplementarne wykrywanie antygenów związanych z nowotworami różnych narządów oraz produktów białkowych genów supresorowych i onkogenów w wielu przypadkach ułatwia identyfikację komórek złośliwych oraz umożliwia określenie lokalizacji narządowej nowotworu. Badania immunohistochemiczne mogą być również wykorzystywane w uzupełnieniu rutynowej oceny komórek nowotworowych płynu mózgowo-rdzeniowego, zwłaszcza ,że ocena cytologiczna materiału komórkowego w wielu przypadkach jest mało przydatna. Problemem klinicznym są przypadki, w których rozpoznanie procesu nowotworowego na podstawie badań diagnostycznych w tym neuroobrazowych jest niemożliwe. Wówczas jedynym rozwiązaniem z wyboru jest ocena cytologiczna materiału komórkowego pochodzącego z płynu mózgowo-rdzeniowego. Jednak obraz morfologiczny komórek nie zawsze stanowi podstawę do rozpoznania procesu nowotworowego lub też rozpoznanie jest błędne. Problemy diagnostyki różnicowej płynów mózgowo-rdzeniowych, pozwalają rozwiązać badania immunohistochemiczne (8,9). Wprowadzenie badań immunohistochemicznych do diagnostyki histologicznej nowotworów układu nerwowego stanowi w około 20% przypadków podstawę rozpoznania procesu nowotworowego. Zastosowanie swoistych przeciwciał monoklonalnych pozwala na prowadzenie diagnostyki różnicowej w obrębie pierwotnych nowotworów ośrodkowego układu nerwowego, a także na różnicowanie między zmianami pierwotnymi w mózgu, a przerzutami raka sutka, płuc, żołądka, jajnika oraz czerniaka do mózgu (10).

Proponowany kompleksowy zakres badań obecnie wykonywany jest dla indywidualnych pacjentów hospitalizowanych w klinikach Akademii Medycznej we

Wrocławiu lub jako badania konsultacyjne dla pacjentów z poza klinik Akademii Medycznej. Badania diagnostyczne prowadzone są w ramach działalności naukowej. Inna możliwość wykorzystania badań immunohistochemicznych to oznaczanie produktów białkowych wybranych genów celem określenia przebiegu klinicznego choroby nowotworowej oraz możliwości zastosowania alternatywnej metody leczenia (7,11,12,13,14,15). Biologiczna heterogenność ludzkich nowotworów złośliwych jest jednym z czynników określających ich odmienny przebieg kliniczny. Wyodrębniono grupę klasycznych parametrów kliniczno-patologicznych (takich jak: typ histologiczny nowotworu, stopień zróżnicowania, stopień klinicznego zaawansowania choroby), które pozwalają określić rokowanie kliniczne i ustalić wskazanie do leczenia. Obok uznanych parametrów klinicznych wyodrębniono grupę białek – biomarkerów, których obecność lub brak w komórkach nowotworowych koreluje z przebiegiem klinicznym choroby i stanowi podstawę do zastosowania terapii celowanej. Biomarkerem o ustalonej wartości klinicznej w rakach piersi jest obecność receptora estrogenowego i progesteronowego. Obecność receptorów uzasadnia zastosowanie hormonoterapii. W około 50-70% ludzkich nowotworów złośliwych stwierdza się obecność nadekspresji białka p53. Dotychczasowe badania jednoznacznie wykazały, że stwierdzenie jądrowej obecności białka p53 w znacznym odsetku komórek nowotworowych wskazuje na brak skuteczności leczenia pochodnymi platyn – leczeniem z wyboru w tych przypadkach powinno być zastosowanie chemioterapeutyków niszczących komórki nowotworowe na drodze apoptozy niezależnej od białka p53 (np. taksol) (15). Leczenie lekami pochodzenia roślinnego może prowadzić do wystąpienia oporności wielolekowej, a zatem braku skuteczności leczenia. Jednym z białek pozwalających na stwierdzenie oporności wielolekowej komórek nowotworowych jest glikoproteina-P (P-gp). Ocena występowania

glikoproteiny – P może być prowadzona przed rozpoczęciem chemioterapii lub w jej trakcie. Stwierdzenie obecności P-gp w znacznym odsetku komórek nowotworowych upoważnia do zmiany chemioterapii lub zastosowania blokerów kanałów wapniowych. Duże nadzieje wiąże się z wprowadzeniem do praktyki klinicznej immunohistochemicznego oznaczania topoizomerazy I i II alfa w złośliwych nowotworach litych. Występowanie tego enzymu w komórkach nowotworowych stanowi podstawę do zastosowania alternatywnej terapii z wykorzystaniem inhibitorów topoizomerazy (m.in. topotekanów) (14). Immunohistochemiczna ocena występowania omówionych białek na materiale tkankowym lub komórkowym pochodzącym z biopsji, u chorych na lite nowotwory złośliwe przed rozpoczęciem chemioterapii stwarza możliwości prowadzenia celowanej terapii. Prowadzenie terapii celowanej z jednej strony poprawi skuteczność leczenia chorych na złośliwe nowotwory poprzez odpowiedni dobór leków już w pierwszej linii terapii, a z drugiej strony zmniejszy koszt leczenia chorych.

Wybrane piśmiennictwo:

1. Brown R.W., et al. Immunohistochemical identification of tumor markers in metastatic adenocarcinoma. A diagnostic adjunct in the determination of primary site. *Am. J. Clin. Pathol.*, 1997, 1, 12-19.
2. Bar JK., et. al. Clinical utility of p53 and c-erbB-2 immunostaining in the diagnostic of tumor effusions. *Diag. Oncol.*, 1994, 4, 224-229.
3. Cathro H.P., et al. Expression of cytokeratins 7 and 20 in ovarian neoplasia. *Am. J. Clin. Pathol.*, 2002, 1117, 944-951.

4. Lagendijk J.H., et al. Tracing the origin of adenocarcinomas with unknown primary using immunohistochemistry: differential diagnoses between colonic and ovarian carcinomas as primary sites. *Hum. Pathol.*, 1998,29, 491-497.
5. Kaufmann O., et al. Immunohistochemical differentiation of metastatic breast carcinomas from metastatic adenocarcinomas of other common primary sites. *Histopathology*, 1996, 29, 233-240.
6. Niimi Ch., et al. Usefulness of p53 and Ki-67 immunohistochemical analysis for preoperative diagnosis of extremely well-differentiated gastric adenocarcinoma. *Am. J. Clin. Pathol.*, 2002,118, 883-892.
7. Tsutsui S., et al. Prognostic significance of the coexpression of p53 protein and c-erbB-2 in breast cancer. *Am. J. Surgery*, 2003, 2, 165-167.
8. Tawevisit M., et al. Cytokeratin 7 and 20 as immunohistochemical markers in identification of primary tumors in craniospinal metastases: Do they have a significant role? *Neuropathology*, 2003, 23, 271-274.
9. Giordana MT., et al. Cerebral metastases as first symptom of cancer: a clinical-pathologic study. *J. Neurooncol.*, 2000, 50, 265-27.
10. Mareel M., et al. Metastasis to the brain: cellular and molecular mechanisms. *Neuro-Oncology*, 2003, 25,105-122.
11. Burcombe B.J., et al. Evaluation of ER, PgR, HER-2 and Ki-67 as predictors of response to neoadjuvant anthracycline chemotherapy for operable breast cancer. *Br .J. Cancer*, 2005, 92, 145-155.
12. Athanassidou P., et al. Immunohistochemical detection of P-glycoprotein in the management of malignant effusions. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 1997,123, 456-460.

13. Abang A. The clinical pharmacology of topoisomerase I inhibitors. *Sem Oncol.* 1999, 4, 13-21.
14. Rodriguez-Galindo C., et al. Clinical use of topoisomerase I inhibitors in anticancer treatment. *Med. Ped. Oncol.*, 2000, 35, 385-402.
15. Oren M. Decision making by p53: life, death and cancer. *Cell Death, Differentiation*, 2003, 10, 431-442.

### **Choroby układu krążenia – badania genetyczne**

Dr hab. Tadeusz Dobosz

Zakład Techniki Molekularnych Akademii Medycznej we Wrocławiu

Powszechnie występujące choroby serca mają w swej etiologii czynnik genetyczny. W przypadku chorób monogenowych przyczyną wystąpienia objawów są mutacje w pojedynczym genie, dla chorób wieloczynnikowych musi nastąpić współdziałanie czynników środowiskowych i genetycznych. Rozwój molekularnych badań genetycznych pozwala lepiej poznać mechanizm powstania choroby jak również skuteczniej rozwijać profilaktykę i sposoby leczenia.

Choroby układu krążenia są główną przyczyną zachorowalności, zgonów oraz inwalidztwa w rozwiniętych krajach świata. W Polsce z powodu całej grupy chorób układu krążenia, (do których należy głównie choroba wieńcowa, udar mózgu, niewydolność krążenia i inne choroby serca) umiera rocznie około 82 tysiące mężczyzn i 91 tysięcy kobiet, (co stanowi odpowiednio 43% wszystkich zgonów mężczyzn i 55% wszystkich zgonów kobiet; statystycznie 12% wszystkich zgonów

ogółem jest spowodowanych chorobą niedokrwienną serca). Choroby układu krążenia należą do grupy zaburzeń wieloczynnikowych, dla których prócz wpływów środowiskowych istotne znaczenie mają indywidualne cechy dziedziczne. Ponieważ dość dobrze poznane są czynniki środowiskowe wywołujące schorzenia, niezwykle istotne wydaje się zbadanie czynników genetycznych warunkujących występowanie choroby. W chwili obecnej pojawiły się dwie alternatywne drogi badań w celu zidentyfikowania wariantów genów związanych z chorobami układu krążenia. Pierwsza polega na badaniu genów kandydatów wyselekcjonowanych spośród tych genów, których produkty białkowe zaangażowane są w patofizjologię choroby. Drugim możliwym wariantem badania genów związanych chorobami układu krążenia jest skanowanie całego genomu w celu wykrycia ważnych grup genów powiązanych ze schorzeniem.

Poniżej tabela z wybranymi genami powiązаныmi z chorobami układu krążenia

**TABLE 1. Selected Genes Associated With Cardiovascular Disease, Classified by Phenotype**

<b>Phenotype</b>	<b>Gene Symbol</b>	<b>Gene Name</b>
Atherosclerosis	AGT	Angiotensinogen
	MMP3	Matrix metalloproteinase (stromelysin 1)
	MMP13	Matrix metalloproteinase 13

	APOE	Apolipoprotein E
	PON1	Paraoxonase
	MTHFR	Methylenetetrahydrofolate reductase
	IL-6	Interleukin 6
	APOB	Apolipoprotein B
	APOC3	Apolipoprotein C3
	CETP	Cholesterol ester transfer protein
	LPL	Lipoprotein lipase
	ACE	Angiotensin I converting enzyme 1
	ATIIR1	Angiotensin II receptor type 1
	CBS	Cystathionine-synthase
	GPIIIA	Glycoprotein IIIa
	FGA	Fibrinogen
	ELAM	Endothelial leukocyte adhesion molecule-1
Atherothrombosis (angina pectoris)	TAFI	Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor
Cigarette smoking, coronary artery disease, and diabetes	CYP1A1	Cytochrome P450, subfamily I (aromatic compound-inducible) polypeptide 1
Coronary artery disease	GNB3	Guanine nucleotide binding protein (G protein) $\beta$ polypeptide 3
	NR3C1	Glucocorticoid receptor
	PON2	Paraoxonase 2

	PON1	Paraoxonase 1
	NOS3	Nitric oxide synthase 3
	LPL	Lipoprotein lipase protein
	APOB	Apolipoprotein B
	ACE	Angiotensin I converting enzyme 1
	PAI1	Plasminogen activator inhibitor 1
	LRP	Lipoprotein receptor related protein
	PPAR A	Peroxisome proliferative activated receptor a
	PAFAH	Phospholipase A2 group VII
	IL-6	Interleukin 6
	CRP	C-reactive protein
	HP	Haptoglobin
	HFE	Hemochromatosis
	AGT	Angiotensinogen
	ACE	Angiotensin I converting enzyme 1
	ADRB3	$\beta$ adrenergic receptor
	ADD1	Adducin 1 (a)
Hypertension	NOS3	Nitric oxide synthase 3
	CYP11B2	Cytochrome P450, subfamily XIB (steroid 11- $\beta$ -hydroxylase), polypeptide 2
	GNAS	GNAS complex locus
	AGT	Angiotensinogen

ACE	Angiotensin I converting enzyme 1
ADRA2	$\alpha$ 2 Adrenergic receptor
ADRB2	$\beta$ 2 Adrenergic receptor
ADRB3	$\beta$ 3 Adrenergic receptor
ADD1	Adducin 1 (a)
AGTR1	Angiotensin II receptor type 1
GNB3	G protein $\beta$ 3 subunit
REN	Renin
INSR	Insulin receptor
TGFB1	Transforming growth factor $\beta$ 1
GCGR	Glucagon receptor
LPL	Lipoprotein lipase protein
GNAI1	G protein $\alpha$ subunit
SCNN1B	Epithelial sodium channel $\beta$ subunit
TH	Tyrosine hydroxylase
END1	Endothelin 1
END2	Endothelin 2
ANP	Atrial natriuretic peptide
BNP	Brain natriuretic peptide
CNP	C-type natriuretic peptide
AGTR1	Angiotensin receptor 1
TAFI	Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor
ESR2	Estrogen receptor $\beta$

	NOS2A	Nitric oxide synthase 2A
Ischemic heart disease (early onset)	ACE	Angiotensin I converting enzyme 1
Myocardial infarction	MMP3	Matrix metalloproteinase 3
	LPL	Lipoprotein lipase protein
	CCR5	Chemokine (C-C motif) receptor 5
	APOB	Apolipoprotein B
	APOE	Apolipoprotein E
	AGT	Angiotensinogen
	ACE	Angiotensin I converting enzyme 1
	CRP	C-reactive protein
	FGB	Fibrinogen $\beta$ chain
	THBD	Thrombomodulin
	PECAM1	Platelet-endothelial cell adhesion molecule-1
	ANP	Atrial natriuretic peptide
	BNP	Brain natriuretic peptide
	CNP	C-type natriuretic peptide
	HSP70A1	Heat shock protein 70-1
	SELP	Selectin P
	CD14	CD14
Myocardial ischemia	ACE	Angiotensin I converting enzyme 1
	AGT	Angiotensinogen
	APOE	Apolipoprotein E

CD14	CD14
NOS3	Nitric oxide synthase 3
PDE4D	Phosphodiesterase 4D
MMP1	Matrix metalloproteinase 1
MMP3	Matrix metalloproteinase 3
FGB	Fibrinogen B $\beta$ polypeptide
MTHFR	Methylenetetrahydrofolate reductase

Ponieważ jak już podano, statystycznie 12% wszystkich zgonów ogółem jest spowodowanych chorobą niedokrwienną serca, badania w celu ustalenia genetycznych podstaw wystąpienia choroby ma szczególne uzasadnienie. W dotychczasowych badaniach uwagę poświęcono genom, których produkty związane są z metabolizmem lipidów, układem krzepnięcia i trombolizy, glikoproteinami płytkowymi, układem renina– angiotensyna –aldosteron, czynnikami wazoaktywnymi, czynnikami adhezyjnymi i migracyjnymi dla monocytów i makrofagów, czynnikami zapalnymi, czynnikami proliferacji komórek mięśni gładkich. Wyniki uzyskiwane przez różne zespoły badawcze nie są jednoznaczne i wymagają potwierdzenia w celu stwierdzenia korelacji między określonym polimorfizmem a wystąpieniem choroby. Ponadto ciągle wykrywane są nowe związki między polimorficznymi wariantami genów, a zwiększeniem lub zmniejszeniem stopnia ryzyka zachorowania. W chwili obecnej zwraca się uwagę na komponenty zapalne w procesie miażdżycy i stąd kierunek badań genów powiązanych z fibroproliferacyjnym procesem zapalnym. Ważne jest również rozszerzenie badań nad genami, dla których określone

polimorfizmy są silnie statystycznie powiązane z chorobą niedokrwienną, mimo nieznamości biologicznego mechanizmu leżącego u podstaw tego związku.

W związku z podjętymi próbami stworzenia komercyjnego testu określającego indywidualne genetyczne predyspozycje do zawału serca (Celera Diagnostics- przewidywany termin rok 2007) uzasadnione wydaje się podjęcie badań nad haplotypami w populacji polskiej, które sprzyjają rozwojowi chorób układu krążenia. W chwili obecnej Celer Diagnostics podaje ponad 20 genetycznych wariantów powiązanych z rozwojem choroby.

Zbadanie polimorfizmów genów :

- PPL 13
- WDR 12
- ZNF 148
- C1QR 1
- AQP10
- KIAA1462
- VAMP8
- HNRPUL1
- ICAM1
- MEF2

pozwoiłoby na stworzenie profilu genetycznego populacji, skojarzonego ze zwiększonym ryzykiem zawału serca (geny wybrano ze względu na wysoki OR w badanych grupach chorych).

Ponieważ brak jest również jednoznacznych wyników dla poznanych już polimorfizmów wśród „genów kandydatów” należy rozszerzyć badania :

1. genów regulujących gospodarkę lipidową a zwłaszcza polimorfizmów genów apolipoproteiny B ( Apo B), apolipoproteiny E ( ApoE), białka transportowego estrów cholesterolu ( CEP), lipazy proteinowej (LPL).
2. genów regulujących proces krzepnięcia i fibrynolizy - polimorfizm G20210A, genu protrombiny - polimorfizm G455A, genu fibrynogenu – polimorfizm genów PIA1/PIA2 i GPIII, polimorfizm G1691A genu czynnika V.
3. polimorfizmy genów związanych z układem renina –angiotensyna – aldosteron, polimorfizm A1166C genu receptora angiotensyny polimorfizm inercyjno-delecyjny ACE.
4. genów regulujących procesy zapalne i adhezyjne, polimorfizm genu limfotoksyny alfa (LTA ), hydrolazy leukotryny (LTA4), lipooksygenazę arachidonowej (ALOX5), OX40, MHC2TA, interleukiny6 (LT-6).
5. inne geny zaangażowane w patogenezie miażdżycy: metaloproteinaza MMP3 i reduktaza metylenotetrahydrofolianu ( MTHFR).

W badaniach wykorzystuje się techniki:

1. Polymerase Chain Reaction (PCR)
2. PCR multipleks
3. Real –time PCR
4. Real-time reverse-transcription PCR ( real –time RT PCR )
5. Sekwencjonowanie
6. DNA Mass-Array Technology
7. Pyrosequencing.

## Bibliografia :

- 1 Gibbons Gh, Choong Chin Liew, Goodarzi MO ,et al.Genetic Markers Progress and Potential cardiovascular Disease .Circulation.2004;109:IV-47-IV 58
- 2 LusicAJ, Mor R, Pajukanta P. Genetics of Atherosclerosis. Ann Rev Genomics Hum Gen 2004;5:189-218
- 3 Topol E.J. The Genetics of Heart Attack . Heart, June1. 2006 92(6) 855- 861
- 4 Genetyka chorób układu krążenia pod red., A.Ciechanowicza, A.Januszewicza, W.Januszewicza , W. Rużyłły 2002
- 5 Shiffman D, Ellis G, Charles M, Identification of Four Gene Variants Associated with Myocardial Infarction Am. J. Hum. Genet 2005 , 77
- 6 Halgadottir A, Manolescu A, Helgasen A et al. A variant of the gene encoding leukotriene A4 hydrolase confers ethnicity – specific risk of myocardial infarction. Nat Genet.2006; 38 ; 68-74
- 7 Clark R. Peng Xu, Benett D et al .Lymphotoxin- $\alpha$  Gene and Risk of Myocardial Infarction in 6 928 casesand 2712 Controls in the ISIS case –Control Study PLOS Genet. 2006; 2;(7) ; 0990-0996
- 8 Zheng Ye, Liu E HC, Higgins J et al. .Seven haemostatic gene polymorphisms in coronary disease: meta-analysis of 66155 cases and 91307 controls, The Lancet 2 006; 367; 651- 658
- 9 Keavney B Palmer Parish S et al..Lipid –related genes and myocardial infarction in 4685 cases and 3460controls : discriptions between genotype, blood lipid concentrations and coronary diseases Intern J of Epidem 2004 ;33; 1002-1013

## **Dolnośląskie Centrum Diagnostyczne. Utworzenie Laboratoriów**

### **Genomiki i Proteomiki**

Prof. dr hab. Maciej Ugorski

Katedra Biochemii, Farmakologii i Toksykologii

Akademii Rolniczej we Wrocławiu

Nową gałąź nauki noszącą nazwę **genomika** definiuje się jako dziedzinę biologii molekularnej zajmującą się poznawaniem i analizą całych genomów. Poznanie ludzkiego genomu, już w kilka lat po opublikowaniu jego pełnej sekwencji, zaczyna wywierać ogromny wpływ na nauki biologiczne i medyczne. W medycynie genomikę wykorzystuje się dla celów (i) poznawczych (wykrywanie genów „chorobotwórczych”, poznanie etiopatologii chorób na poziomie molekularnym), (ii) diagnostycznych (poszukiwania nowych markerów, opracowywanie testów opartych na wielu parametrach, charakteryzujących się czułością i swoistością), (iv) leczniczych (farmakogenomika). Stąd, obok medycyny molekularnej, powstało pojęcie **medycyny genomicznej**, która zajmuje się podstawami genetycznymi zróżnicowanych odpowiedzi na różne czynniki środowiskowe, w tym różne formy terapii i leki, oraz osobniczymi różnicami, które mogą predysponować do zapadania na powszechnie występujące schorzenia, jak nowotwory, choroby układu krążenia, choroby metaboliczne jak cukrzyca, otyłość, choroby neurodegeneracyjne. Zadaniem medycyny genomicznej, w tym kontekście, jest również opracowywanie, dopasowanych do pojedynczych pacjentów, zindywidualizowanych programów prewencyjnych i terapii. Wyróżnia się genomikę strukturalną zajmującą się badaniami

struktury i organizacji samego genomu oraz genomikę funkcjonalną obejmującą głównie badania dotyczące ekspresji genów. Badania tego typu prowadzi się z użyciem mikromacierzy DNA i analiza taka obejmuje takie podstawowe etapy jak; (i) pozyskanie materiału biologicznego, (ii) izolacja DNA lub RNA, (iii) hybrydyzacja DNA lub cDNA z wzorcowym DNA, (iii) analiza sekwencji korzystająca z bioinformatyki i istniejących baz danych.

Z rozwojem genomiki wiąże się również powstanie innej, nowej dziedziny wiedzy nazwanej **proteomiką**. Proteomika zajmuje się badaniem struktury, funkcji i wzajemnymi zależnościami wszystkich białek występujących w danej komórce, tkance czy organizmie. Stąd przedmiotem jej badań jest **proteom**, pod którym to pojęciem rozumiemy wszystkie białka pojawiające się w danym organizmie podczas kompletnego cyklu życiowego. Liczba tych białek jest znacznie większa w porównaniu z liczbą kodujących je genów. U człowieka stwierdza się obecność około 30 tys genów, podczas gdy liczbę białek ocenia się na 200 – 400 tys. (6 – 12 razy więcej). Jest to spowodowane zjawiskiem alternatywnego splicingu i potranslacyjnych modyfikacji. Wskazuje to, że **genomika** zajmująca się badaniami całych genomów nie jest w stanie dostarczyć wszystkich informacji pozwalających na pełne opisanie ludzkiego (oczywiście nie tylko) organizmu w stanie zdrowia i choroby. Stąd proteomika, mimo tego, że jako gałąź nauki wyodrębniła się dopiero w połowie lat 90-tych, wywiera coraz większy wpływ na nauki biomedyczne. I jak się uważa w niedługim czasie powinna, podobnie jak genomika, zrewolucjonizować medycynę, np. zmieniając sposób podejścia do diagnostyki chorób, oceny ryzyka, określenia prognozy i wreszcie sposobu leczenia opartego na ukierunkowanych terapiach dla zindywidualizowanych pacjentów. Takie podejście miałyby znaleźć zastosowanie w chorobach o najróżniejszych etiologiach, włączając te które stanowią

najważniejsze problemy we współczesnej medycynie, jak wspomniane już powyżej choroby układu krążenia, nowotwory, cukrzyca, choroby neurodegeneracyjne. Każda analiza w badaniach proteomu obejmuje 5 podstawowych etapów: (i) pozyskanie materiału biologicznego, (ii) izolacja frakcji białkowej (ekstrakcja białek), (iii) rozdzielanie białek wykorzystujące metody elektroforetyczne i chromatograficzne, (iv) identyfikacja białek oparta na różnych formach spektroskopii masowej, (v) analiza sekwencji związana z bioinformatyką i oparta na przeszukiwaniu baz danych. Praktyczne zastosowanie proteomiki w medycynie obejmuje trzy główne kierunki działań: (i) wyszukiwanie nowych bio-markerów i opracowywanie na ich bazie nowych testów diagnostycznych obejmujących równoczesną analizę wielu białek celem lepszej czułości i specyficzności, (ii) tworzenie nowych leków ukierunkowanych na specyficzne cele, najczęściej określone białka lub same będące białkami, charakteryzujące się minimalnymi efektami ubocznymi.

O znaczeniu genomiki i proteomiki dla współczesnej medycyny niech świadczy fakt, że w 6PR Unii Europejskiej jako priorytetowe obszary badawcze wymienia się „Genomikę i biotechnologią dla zdrowia z budżetem 2,255 mld euro i „Zaawansowaną genomikę i jej zastosowanie w medycynie” z budżetem 1,100 mld euro. Tymczasem, w tak dużym ośrodku naukowym jak Wrocław brak jest zespołów zajmujących się tymi problemami, w odróżnieniu od innych polskich centrów naukowych. Stąd, stworzenie laboratoriów zajmujących się genomiką i proteomiką powinno stać się jednym z głównych celów wrocławskich naukowców zajmujących się problematyką biomedyczną. Ich powstanie powinno umożliwić realizację następujących celów strategicznych:

- włącznie się w jeden z najnowocześniejszych kierunków badań biomedycznych z możliwością pozyskiwania środków z funduszy europejskich i pozaeuropejskich,
- wykorzystanie wyników badań w praktyce medycznej, np. przy opracowywaniu nowych testów diagnostycznych czy leków we współpracy z istniejącymi firmami przemysłu biotechnologicznego i farmaceutycznego,
- kształcenia młodych kadr naukowych w zakresie zaawansowanych technologii badawczych, z możliwością utworzenia w środowisku wrocławskim nowej specjalności naukowej jaką jest bioinformatyka.

Ogromne ilości informacji zawarte w sekwencjach nukleotydowych DNA i RNA, sekwencjach aminokwasowych białek, czy dotyczące oddziaływań między biologicznie ważnymi cząsteczkami wymagają tworzenia odpowiednio dużych baz danych, z których korzystanie zmienia zasadniczo klasyczne podejście do problemów biologicznych. Eksperyment, podstawowa strategia stosowana w naukach biologicznych, w tych nowych warunkach wymaga wsparcia ze strony informatyki, co zaowocowało, w ciągu ostatnich kilkunastu lat, powstaniem nowej gałęzi nauki o nazwie bioinformatyka. Wprowadzenie metod komputerowych pozwala na lepsze planowanie eksperymentów laboratoryjnych.

## **Katedra i Zakład Histologii i Embriologii Akademii Medycznej we Wrocławiu**

**(potencjał naukowy, osiągnięcia w dziedzinie  
badań podstawowych i aplikacyjnych)**

Prof. dr hab. Maciej Zabel

Katedra i Zakład Histologii i Embriologii

Akademii Medycznej we Wrocławiu

W Katedrze i Zakładzie Histologii i Embriologii Akademii Medycznej we Wrocławiu od wielu lat wiodącymi zagadnieniami są:

- regulacja wydzielania hormonów w komórkach dokrewnych w warunkach *in vivo* oraz *in vitro*
- ochronne działanie melatoniny podczas intoksykacji antracyklinami
- ocena wartości diagnostycznej i prognostycznej markerów immunocytochemicznych w chorobach nowotworowych
- apoptoza w mięśniach szkieletowych i nerkach pod wpływem wysiłku fizycznego
- zastosowanie badań ultrastrukturalnych, immunocytochemicznych i hybrydyzacji *in situ* do badania funkcji i patologii komórek
- regulacja proliferacji komórek nowotworowych oraz oporności na cytostatyki hodowanych komórek nowotworowych
- identyfikacja komórek macierzystych różnych narządów

Efektem ww. badań było opublikowanie w latach 2001-2005 286 prac w renomowanych czasopismach zagranicznych i krajowych, których łączny IF za te lata wyniósł 121,731 a w ocenie KBN 803 punktów. W tym czasie zostały również

opracowane dwie monografie oraz liczne rozdziały w podręcznikach, których autorami byli pracownicy Katedry.

W 2003 i 2004 roku pracownicy Zakładu zostali wyróżnieni za osiągnięcia naukowe dwoma nagrodami Ministra Zdrowia oraz jedną JM Rektora AM za największą liczbę cytowań.

Aktywność naukowa Katedry przejawia się również w realizacji licznych indywidualnych grantów KBN:

1. Wartość predykcyjna immunocytochemicznego oznaczania ekspresji receptora HER-2, antygenów proliferacyjnych oraz nasilenia apoptozy w rakach jajnika.
2. Współzależność powysiłkowych zmian wewnątrzustrojowych z indukcją procesów apoptotycznych we włóknach mięśniowych.
3. Wartość prognostyczna ekspresji cyklooksygenazy (COX-2) w komórkach chłoniaków złośliwych.
4. Wpływ melatoniny na apoptozę indukowaną promieniowaniem jonizującym, UV oraz wybranymi cytostatykami w ludzkich keratynocytach, fibroblastach i komórkach nowotworowych in vitro.
5. Ekspresja izoform metalotioneiny (MT) w różnych typach raka piersi w korelacji ze stopniem złośliwości i zaawansowaniem choroby nowotworowej.
6. Rola angiotensyny oraz jej receptorów AT1 i AT2 w mechanizmie powstawania zmian apoptotycznych indukowanych wysiłkiem fizycznym w komórkach wybranych narządów.
7. Czy kwas betulinowy może uruchomić apoptozę i przełamać oporność w liniach komórek nowotworowych opornych na cytostatyki?
8. Wpływ kwercetyny na komórki wybranych linii nowotworowych wrażliwych i opornych na daunorubicynę w badaniach in vitro.

oraz jednego projektu zamawianego KBN („*Analiza ekspresji metalotioneiny (MT) oraz antygenów proliferacyjnych (Ki-67, PCNA) w diagnostyce i ocenie rokowniczej guzów tkanek miękkich*”). Aktualnie realizowane są także 3 tematy w ramach działalności statutowej Uczelni oraz kilka projektów badawczych w ramach grantów uczelnianych. Prowadzone są także wspólne badania w ramach różnych projektów z Instytutem Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN we Wrocławiu oraz z Dolnośląskim Centrum Onkologii.

Na uwagę zasługuje również prowadzona od wielu lat współpraca zagraniczna z dwoma europejskimi ośrodkami uniwersyteckimi (Instytut Patologii w Berlinie, Uniwersytet w Padwie), która umożliwia cykliczne wyjazdy pracowników Katedry realizujących nowoczesne tematy badawcze.

Dzięki wieloośrodkowej współpracy było możliwe (po raz drugi) zorganizowanie w 2003 roku, XXXIX Ogólnopolskiego Sympozjum Polskiego Towarzystwa Histochemików i Cytochemików, w którym brali udział również goście zagraniczni.

Współczesna nauka rozwija się w kierunku badań molekularnych i genetycznych, ale bez powiązania ich z morfologią (w tym ultrastrukturą) trudno sobie wyobrazić nowoczesne eksperymenty.

W ostatnich latach Katedra i Zakład Histologii i Embriologii dynamicznie się rozwija, co przejawia się licznymi publikacjami w impaktowych czasopismach zagranicznych i krajowych, nowymi grantami badawczymi, nowymi kontaktami partnerskimi oraz wymianą naukową. Wszystkie te osiągnięcia stawiają placówkę na czele rankingu jednostek badawczych Akademii Medycznej we Wrocławiu. W celu utrzymania tego trendu zostały podjęte kolejne przedsięwzięcia. Zainicjowano współpracę z Instytutem Patologii w Berlinie, w ramach której są prowadzone

badania dotyczące określenia niezależnych wykładników oporności komórek nowotworowych na leki cytostatyczne. Kontynuowana współpraca badawcza z Uniwersytetem w Padwie skupia się na wyjaśnieniu mechanizmów prowadzących do uszkodzenia mięśni szkieletowych oraz narządów mięsnych pod wpływem intensywnego wysiłku fizycznego, a także ich regeneracji. W fazie wstępnej są przygotowania do podjęcia współpracy z Instytutem Patologii w Ontario nad rolą metalotioneiny w chorobach nowotworowych. Podobną inicjatywę rozpoczęto w przypadku badań nad ochronnym działaniem melatoniny podczas intoksykacji różnymi ksenobiotykami (w tym lekami cytostatycznymi) z Uniwersytetem w San Antonio. Ponadto zainicjowano wspólne, trójstronne badania z Katedrą Anestezjologii i Intensywnej Terapii AM we Wrocławiu oraz z Karolinska Institute, Danderyds Hospital, Sztokholm, Szwecja dotyczące wpływu tlenu azotu na funkcjonowanie różnych narządów. W ramach licznych projektów wielośrodkowych (Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN, Instytut Onkologii w Krakowie, Katedra i Zakład Patomorfologii w Poznaniu, Centrum Onkologii w Poznaniu, Centrum Onkologii we Wrocławiu, Akademia Wychowania Fizycznego we Wrocławiu) są prowadzone badania mechanizmów wpływających na rozwój i przebieg procesu nowotworowego oraz wpływu intensywnego wysiłku fizycznego na zmiany strukturalne i biochemiczne w różnych narządach i tkankach człowieka.

W Katedrze Histologii i Embriologii Akademii Medycznej we Wrocławiu jest obecnie zatrudnionych 6 lekarzy medycyny, 1 lekarz weterynarii, 7 biologów, 8 pracowników naukowo-technicznych oraz 5 doktorantów. Dwunastu pracowników posiada stopień doktora nauk medycznych lub przyrodniczych w tym dwóch samodzielnych pracowników nauki (profesor zwyczajny oraz doktor habilitowany).

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

**im. Ludwika Hirszfelda we Wrocławiu**

**(potencjał naukowy, osiągnięcia w dziedzinie**

**badania podstawowych i aplikacyjnych)**

Prof. dr hab. Michał Zimecki

Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN

im. Ludwika Hirszfelda we Wrocławiu

### **Informacje ogólne**

Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN (IITD) został utworzony w roku 1952. Pierwszym dyrektorem Instytutu był jego twórca, prof. Ludwik Hirszfeld, światowej sławy lekarz i immunolog.

Instytut składa się obecnie z 8 zakładów i 20 laboratoriów, zatrudnia ogółem 176 osób, w tym 70 pracowników naukowych. IITD posiada uprawnienia do nadawania stopnia doktora i doktora habilitowanego nauk biologicznych w zakresie biologii. Specjalności naukowe obejmują: immunologię doświadczalną i kliniczną, immunogenetykę, transplantologię, biochemię, immunochemię, biotechnologię, immunologię nowotworów, immunologię infekcyjną, mikrobiologię, fagoterapię zakażeń bakteryjnych, wirusologię, biologię molekularną i terapię doświadczalną.

Instytut prowadzi zarówno badania o charakterze podstawowym jak i działania o znaczeniu aplikacyjnym i diagnostycznym w terapii i prewencji chorób oraz poszukiwania nowych metod badawczych. W roku 2005 opublikowano 147 prac naukowych, w tym 89 w czasopismach należących do tzw. „listy filadelfijskiej”.

Instytut posiada Polską Kolekcję Mikroorganizmów (PCM), największą w kraju (ponad 3000 szczepów bakteryjnych), wchodzącą w skład Europejskiej (ECCO) i Światowej (WFCC) Federacji Kolekcji Mikroorganizmów. W roku 2003 otwarto nowoczesną zwierzętarnię, spełniającą standardy UE. Laboratorium Dawców Szpiku Kostnego otrzymało akredytację z Europejskiej Federacji Immunogenetyki. Jest to jedyne w kraju laboratorium, które otrzymało tego rodzaju akredytację dla typowania antygenów HLA i oznaczania zgodności tkankowej dla celów transplantacji organów. Siedzibą i zapleczem merytorycznym tego Laboratorium jest Zakład Immunologii Klinicznej IITD. Instytut jest także siedzibą I Lokalnej Komisji Etycznej d.s. Badań na Zwierzętach. W uznaniu wyróżniającej się pozycji IITD, Komisja Europejska przyznała Instytutowi status Centre of Excellence (2002).

Instytut prowadzi również działalność wydawniczą. Ludwik Hirszfild założył dwa czasopisma, których redakcje mieszczą się w Instytucie: *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis* (AITE) oraz *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej* (PHMD). AITE (lista filadelfijska) publikuje obecnie prace przeglądowe i artykuły oryginalne w języku angielskim i wydawane jest przez Birkhauser (impact factor za rok 2005 =1.0). PHMD (obecne w systemie Medline) publikuje artykuły przeglądowe i oryginalne w języku polskim i angielskim i wydawane jest przez Medical Science International. Od dwóch lat pojawia się wyłącznie on-line.

### **Działania IITD w zakresie diagnostyki i ekspertyz naukowych**

W roku 2005 powstał przy Instytucie Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej (ZOZ). W ramach działalności w ZOZ wykonywano badania w zakresie typowania

antygenów zgodności tkankowej HLA klasy I i/lub II dla potrzeb ośrodków przeszczepowych oraz szpitali i klinik, w tym dla:

- biorców i dawców przeszczepów nerek, w tym dla przeszczepów rodzinnych (Regionalny Ośrodek Przeszczepiania Nerek we Wrocławiu),
- celów poszukiwania dawcy rodzinnego przeszczepu szpiku (Krajowy Rejestr Dawców Szpiku przy Poltransplancie, Szpital Kliniczny Dzieciątka Jezus w Warszawie),
- chorych na czerniaka,
- chorych na choroby reumatologiczne (antygen B27).

W zakresie testów funkcjonalnych:

- testy do oceny stanu immunologicznego biorców przeszczepów szpiku.

W roku 2005 wykonano ponadto:

- okresowe badania obecności przeciwciał (PRA) u pacjentów oczekujących na przeszczep nerki dla 400 osób t.j. około 14 000 testów.

Na zlecenia sądów lub prywatne wykonano badania w sprawach o sporne ojcostwo metodą polimorfizmu minisatelitarnego DNA i na podstawie analizy antygenów HLA – 4 ekspertyzy.

Prowadzi się również izolację i identyfikację patogennych drobnoustrojów z powierzonego materiału, oznaczanie wrażliwości tych drobnoustrojów na swoiste bakteriofagi, wybór bakteriofagów do terapii i przygotowanie swoistych lizatów fagowych do terapii; odbiorcą jest ZOZ przy IITD i placówki służby zdrowia oraz szpitale kliniczne w całej Polsce.

Kontynuowane są też prace nad opracowaniem immunologicznego testu do wczesnego wykrywania końskiej gonadotropiny we krwi.

Badania nad lekami/nutraceutykami o znaczeniu prewencyjnym i terapeutycznym.

W Instytucie został wyizolowany peptyd z siary owcy (peptyd bogaty w prolinę-PRP), który okazał się skuteczny w hamowaniu postępów choroby Alzheimera. Dostępny jest on już w handlu pod nazwą Colostrinin<sup>®</sup> na rynku amerykańskim.

Prowadzone są również badania nad laktoferyną, białkiem izolowanym z mleka, jak również jej formami rekombinacyjnymi. Przeprowadzono kilka prób klinicznych. To białko jest wielofunkcyjne i może znaleźć zastosowanie w leczeniu chorób autoimmunologicznych, nowotworowych i infekcyjnych. Przede wszystkim jednak jest ono ważnym suplementem w odżywkach dla niemowląt zapewniając odpowiednią kompozycję jelitowej mikroflory bakteryjnej i zapobieganie chorobom przewodu pokarmowego.

### **Badania nad nowymi formami leków**

Prowadzi się badania nad efektywnością terapeutyczną (przeciwnowotworową) koniugatów metotreksatu z albuminą, fibrynogenem, dekstranem oraz koniugatów: metotreksat-albumina-mannan. Badania te mają na celu obniżenie dawki cytotoksycznego leku przez adresowanie go wprost do komórki docelowej. Wstępne wyniki wskazują, że aktywność cytotoksyczna tych koniugatów in vitro jest, podobnie do koniugatów dekstranowych, niższa w porównaniu z wolnym lekiem. Natomiast w eksperymentach in vivo koniugaty metotreksatu z mannanem charakteryzowały się aktywnością przeciwnowotworową wyższą od wolnego leku oraz koniugatów dekstranowych.

Prowadzone są również, na szeroką skalę, prace badawcze, przedkliniczne, dotyczące leków przeciwnowotworowych, takich jak: analogi witamin D, pochodnych indolo[2,3-b]chinoliny, genisteiny i jej analogów.

Zaobserwowano także hamujący wpływ bakteriofagów w przerzutowaniu do płuc komórek czerniaka B16 u myszy. Co interesujące, bakteriofagi mogą wzmacniać działanie cyklofosfamidu.

### **Badania nad nowymi formami szczepionek i adiuwantów**

Celem projektu jest próba określenia zależności pomiędzy swoistością przeciwciał anty lipopolisacharydowych, wyrażona poprzez identyfikację i charakterystykę interakcji oligocukrowego epitopu na LPS z miejscem wiążącym przeciwciała, a zdolnością tych przeciwciał do neutralizowania niekorzystnej dla zakażonego organizmu biologicznej aktywności endotoksyn. Realizacja projektu obejmuje ustalenie epitopów na cząsteczkach O-antygenów rozpoznawalnych przez swoiste przeciwciała uzyskane przeciwko immunogennym neoglikoproteinom – koniugatam wyizolowanym z LPS oligocukrów z białkami.

Opisano właściwości adiuwantowe laktoferryiny (LF), która stymuluje swoistą odpowiedź immunologiczną u myszy na antygeny białkowe i bakteryjne (BCG) w sposób porównywalny z pełnym adiuwantem Freund'a. Ponadto uzyskano połączenie LF z monofosforylowanym lipidem A (LF-MPLA), który okazał się bardziej efektywnym adiuwantem niż każdy z tych składników z osobna. Adiuwant ten charakteryzuje się ponadto niską pirogennością i może znaleźć zastosowanie w protokołach immunizacyjnych u ludzi.

## **Fagoterapia**

Leczenie infekcji bakteryjnych, opornych na antybiotyki, oraz badania podstawowe nad bakteriofagami prowadzone są w IITD od kilkudziesięciu lat. IITD posiada bogatą kolekcję bakteriofagów, chronioną patentem. W roku 2005 utworzono przy Instytucie ZOZ i jego ramach prowadzi się leczenie pacjentów kierowanych do IITD z kraju i z zagranicy. Na tę działalność Instytut otrzymał zgodę lokalnej Komisji Etycznej przy AM, a samo leczenie jest objęte ubezpieczeniem. Działalność Instytutu na polu fagoterapii została odnotowana zarówno w prasie zagranicznej (Die Welt), jak i w czołowych czasopismach naukowych (Nature Medicine, Science).

Podejmowane są również z powodzeniem próby zastosowania bakteriofagów w weterynarii (leczenie zakażeń gruczołu mlekowego u bydła oraz zakażenia pałeczką ropy błękitnej u knurów).

Prowadzone są także badania zmierzające do zastosowania bakteriofagów w klinicznej immunosupresji i onkologii.

## **Nowe metody badawcze**

Opracowano oryginalną metodę oznaczania endotoksyn za pomocą markera chemicznego w chromatografii gazowo-cieczowej, sprzężonej ze spektrometrią masową, z poszerzonym zakresem oznaczanych endotoksyn z użyciem alkalicznej fosfatazy. Jest to jedyna alternatywna metoda oznaczania endotoksyn wobec metody LAL.

Opracowano nową metodę pozwalającą na izolację prekursorowych komórek osteoblastów z krwi obwodowej. Metoda ta została sprawdzona na komórkach pochodzących nie tylko z krwi ludzkiej, ale również z krwi 5 gatunków zwierząt.

Technika opiera się na oznaczeniach C-telopeptydów, które są produktami degradacji kolagenu z kości w procesie osteolizy.

### **Oferta IITD w zakresie drobnoustrojów i linii komórkowych**

Kolekcja Drobnoustrojów IITD: Kolekcja ta obejmuje około 3000 szczepów bakterii. Gromadzone szczepy to w dużej mierze szczepy typowe – otrzymana ze znanych światowych kolekcji (ATCC, NCTC, CIP, CCM, JCM, DSM, CNCC, CCUG, NRRL i inne). Szczepy są konserwowane (liofilizacja), przechowywane i dostarczane w miarę potrzeby pracownikom Instytutu oraz zainteresowanym laboratoriom krajowym i zagranicznym. Szczepy kolekcji służą jako referencyjny materiał badawczy. Kolekcja obejmuje zestawy szczepów do badania aktywności antybiotyków, środków dezynfekcyjnych, związków rakotwórczych, lizozymu i fagocytów. Dysponujemy m. innymi szczepami znanymi z produkcji antybiotyków, enzymów, białka A, etanolu, substancji czynnych immunologicznie oraz szczepami znanymi z degradacji fenolu, toluenu i cyjanków. Zainteresowanym udziela się informacji na temat źródeł, cech i wymogów drobnoustrojów oraz udostępnia się nasz Katalog Drobnoustrojów.

Kolekcja Linii Komórkowych: Kolekcja zgromadziła, w ciągu ponad 25-letniej działalności, ponad 200 referencyjnych linii komórkowych, około 30 linii wariantowych, klonów i selektantów, kilkanaście linii hybrydoma produkujących przeciwciała monoklinalne, oraz ponad 20 linii mysich nowotworów, pasażowanych in vivo. Kolekcja prowadzi też hodowle pierwotne i krótkoterminowe komórek ludzkich i zwierzęcych oraz ustala i charakteryzuje nowe linie komórkowe m. in. za pomocą transfekcji odpowiednio onkogenami lub genami wirusowymi. Z zasobów Kolekcji korzystają wszystkie zakłady Instytutu. Ponadto, Kolekcja przekazuje

przechowywany materiał innym ośrodkom krajowym oraz współpracującym z Instytutem ośrodkom zagranicznym.

## **Wnioski**

IITD dysponuje dużym potencjałem intelektualnym i naukowo-badawczym. Zaangażowany jest on także w działalność dydaktyczną (Studium Doktoranckie i Studenckie Koło Naukowe) i wydawniczą. Opracowuje się, bądź zostało opracowanych szereg metod i strategii terapeutycznych, z których część jest chroniona przez patenty. Dokonano również wielu zgłoszeń patentowych. Niestety, z powodu niedostatecznych nakładów finansowych (dotacja KBN a teraz Ministerstwa dla IITD nie zmienia się od wielu lat) brakuje środków na zabezpieczenia patentowe oraz inne inwestycje. Szansa na prowadzenie prób klinicznych jest znikoma ze względu na brak zainteresowania firm krajowych, które z reguły nie dysponują odpowiednimi środkami. Dlatego też, m. innymi prawo do produkcji i dystrybucji Colostrinin<sup>®</sup>, preparatu wynalezione w IITD, został przekazane firmie zagranicznej. Z kolei, fagoterapia, która jest jedyną alternatywą w leczeniu zakażeń opornych na antybiotyki nie spotyka się z należyтым zainteresowaniem firm oraz służby zdrowia. Należy przypomnieć, że konsekwencją dużego spadku nakładów na naukę i badania w ostatnich latach jest fakt, że w Polsce nie wprowadzono do terapii w ciągu ostatnich 25 lat ani jednego oryginalnego, krajowego leku.

## **PODMIOTY WSPÓŁPRACUJĄCE**

**(podmioty gospodarcze z rejonu Dolnego Śląska, potencjalnie zdolne do współdziałania w zakresie badawczo-rozwojowym i wdrożeniowym)**

Na terenie Dolnego Śląsk zlokalizowanych jest kilkanaście firm farmaceutycznych, które mogą być zainteresowane współpracą w zakresie nowych technologii, leków czy testów diagnostycznych. Niektóre z nich posiadają nowoczesne zaplecze aparaturowe oraz duże doświadczenie w wytwarzaniu produktów farmaceutycznych. Wydaje się, że zarówno lokalizacja jak i potencjał wytwórczy sprzyjają podjęciu działań zmierzających do zainteresowania tych firm planowanym projektem w ramach DCZT. Zasady współpracy oraz formy dalszej działalności w ramach Dolnośląskiego Centrum Diagnostycznego należy określić indywidualnie, dopasowując profil produkcyjny poszczególnych firm.

Firmy farmaceutyczne zajmujące się produkcją leków i parafarmaceutyków oraz środków higienicznych, zlokalizowane na terenie Dolnego Śląska:

1. AVICENNA-ÖIL – parafarmaceutyki (Wrocław)
2. GALENA, Farmaceutyczna Spółdzielnia Pracy – leki, parafarmaceutyki (Wrocław)
3. HASCO-LEK – leki, parafarmaceutyki (Wrocław)
4. HERBAPOL-WROCŁAW S.A. – leki, parafarmaceutyki (Wrocław)
5. LABOR Farmaceutyczno-Chemiczna Spółdzielnia Pracy - parafarmaceutyki (Wrocław)
6. ORGANIQUE – higiena osobista, środki toaletowe (Wrocław)
7. PFO VETOS – FARMA - leki, parafarmaceutyki (Wrocław)

8. PRZEDSIĘBIORSTWO FARMACEUTYCZNE JELFA S.A. – leki, parafarmaceutyki (Jelenia Góra)
9. S-LAB Laboratoria Biotechnologiczne - parafarmaceutyki (Wrocław)
10. SCA HYGIENE PRODUCTS – artykuły higieniczne i toaletowe (Oława)
11. TORF CORPORATION Fabryka Leków – wyroby farmaceutyczne (Kąty Wrocławskie)
12. US PHARMACIA - leki (Wrocław)
13. 3M - parafarmaceutyki (Wrocław)

Jak widać z powyższego zestawienia na Dolnym Śląsku brak jest typowych firm biotechnologicznych zajmujących się produkcją środków i materiałów diagnostycznych. Stworzenie takiej firmy w ramach proponowanego projektu wypełniłoby istniejącą lukę w strukturze tej gałęzi przemysłu na Dolnym Śląsku.

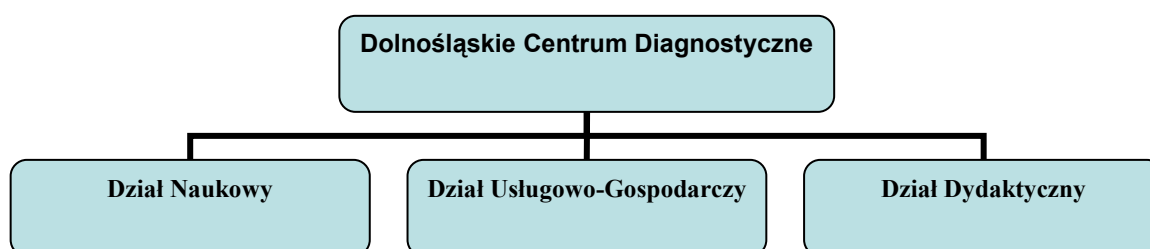
## **WYSZCZEGÓLNIENIE I OPIS TEMATÓW ORAZ ZADAŃ GOTOWYCH DO WDROŻENIA ZE WSKAZANIEM EWENTUALNEGO MIEJSCA WDROŻENIA**

### **Utworzenie Dolnośląskiego Centrum Diagnostycznego wykorzystującego innowacyjne techniki diagnostyczne**

W ramach ww. placówki miałyby powstać trzy jej podjednostki merytorycznie i personalnie powiązane ze sobą:

1. **Dział Naukowy** – opracowywanie i wdrażanie nowych metod diagnostycznych i terapeutycznych w procesie leczenia głównie chorób układu krążenia oraz chorób nowotworowych.
2. **Dział Usługowo-Gospodarczy** – świadczenie usług w zakresie nowoczesnej diagnostyki molekularnej dla placówek służby zdrowia oraz wytwarzanie komercyjnych produktów (np. testy diagnostyczne, przeciwciała do diagnostyki i badań naukowych itp.) wykorzystywanych w diagnostyce i leczeniu przede wszystkim chorób układu krążenia oraz chorób nowotworowych.
3. **Dział Dydaktyczny** – prowadzenie edukacji (kursy, szkolenia, seminaria, sympozja itp.) w zakresie nowoczesnych metod badawczych i diagnostycznych z wykorzystaniem instrumentów biologii molekularnej.

**Proponowana struktura organizacyjna  
Dolnośląskiego Centrum Diagnostycznego**



Dolnośląskie Centrum Diagnostyczne może być zorganizowane na bazie już istniejących obiektów (prace adaptacyjne) lub wybudowane na terenie zlokalizowanym w bezpośrednim sąsiedztwie kompleksów uczelni: Akademia Medyczna – Akademia Rolnicza – Uniwersytet Wrocławski – Politechnika Wrocławska. Wydaje się, że lokalizacja obejmująca teren miasta Wrocławia jest warunkiem przesądzonym i koniecznym z punktu widzenia potrzeb całego regionu Dolnego Śląska, który w przyszłości ma być objęty tym przedsięwzięciem. Co do lokalizacji szczegółowej, to sąsiedztwo wiodących placówek naukowych, będących bezpośrednimi udziałowcami ww. projektu jest korzystne pod kilkoma względami:

- koncentracja potencjału merytorycznego (kadra pracowników naukowych ww. uczelni)
- koncentracja zaplecza badawczego (aparatura, laboratoria, bazy danych itp.)
- koncentracja zaplecza dydaktycznego (sale wykładowe, seminaryjne itp.)
- bliskość ww. spowoduje większą integrację oraz efektywność działań podejmowanych w ramach Dolnośląskiego Centrum Diagnostycznego.

Następnym niezbędnym warunkiem, którego spełnienie jest nieodzowne do utworzenia Dolnośląskiego Centrum Diagnostycznego, będzie wyposażenie go w odpowiednią aparaturę badawczą. Jest to duży koszt zważywszy, że dotyczy on sprzętu z zakresu biologii molekularnej, a w tym genetyki. Oczywiście częściowo można bazować na już posiadanej aparaturze poszczególnych placówek naukowych, ale do pełnego funkcjonowania Dolnośląskiego Centrum Diagnostycznego nieodzowne jest własne bogate zaplecze aparaturowe, tym bardziej, że ma ono służyć także działalności usługowej.

Kolejnym istotnym etapem, a zarazem składową przyszłego Dolnośląskiego Centrum Diagnostycznego jest dział zajmujący się gospodarczym wykorzystaniem

opracowanych technologii medycznych oraz produktów diagnostycznych i leczniczych. Zadanie to nie może obyć się bez udziału podmiotów gospodarczych istniejących już na Dolnym Śląsku (np. przemysł farmaceutyczny), które mogą wejść z tym działem we współpracę ekonomiczną (spółki) oraz technologiczną i naukową. Wykorzystanie ich doświadczenia, zaplecza naukowo-badawczego, zaplecza aparaturowego oraz środków finansowych, pozwoliłoby na wdrożenie w szybkim tempie działalności planowanej placówki oraz dystrybucji i sprzedaży wytwarzanych produktów.

Dział Dydaktyczny Dolnośląskiego Centrum Diagnostycznego będzie bazował na merytorycznym zapleczu konsorcjantów przedsięwzięcia (pracownicy naukowcy) oraz (przynajmniej na wstępie) na zapleczu lokalowym niezbędnym do prowadzenia działalności dydaktycznej (sale wykładowe, seminaryjne itp.).

Wszystkie te założenia są tylko pewną koncepcją, która musi być poddana wnikliwej ocenie i twórczej krytyce, zarówno pod względem merytorycznym jak i pod względem możliwości, jakimi będziemy dysponować do przeprowadzenia tego zamierzenia.

## **WYSZCZEGÓLNIENIE PROBLEMÓW, WAŻNYCH SPOŁECZNIE, DO WSPÓLNEGO ROZWIĄZANIA PRZEZ PRACOWNIKÓW NAUKI Z PODMIOTAMI GOSPODARCZYMI ŁĄCZNIE Z ZAŁOŻENIAMI PROJEKTÓW BADAWCZYCH**

Jak już wspomniano na wstępie tego opracowania, choroby układu krążenia oraz choroby nowotworowe są głównymi przyczynami zachorowalności i umieralności populacji nie tylko w Polsce i na Świecie, ale także w makroregionie Dolnego Śląska. Prawie trzy milionowa społeczność Woj. Dolnośląskiego corocznie

umiera na blisko 20 tysięcy schorzeń układu krążenia i chorób nowotworowych. Tendencje wzrostowe przytoczonej statystyki są ciągle niepokojące, tym bardziej, że chorują i umierają ludzie coraz młodsi, będący największym potencjałem rozwijającego się społeczeństwa. Jednym z działań mogących poprawić zaistniałą sytuację może być wdrożenie kompleksowych przedsięwzięć. Dolnośląskie Centrum Diagnostyczne w założeniach jest taką inicjatywą. Jego zadaniem będzie stworzenie systemu projektów badawczych, mających na celu opracowanie nowych metod diagnostycznych przede wszystkim w chorobach układu krążenia oraz chorobach nowotworowych. Metody te powinny w miarę szybko znaleźć zastosowanie zarówno w diagnostyce przesiewowej (wyodrębnienie grup ryzyka z populacji), jak też w rutynowej wczesnej diagnostyce. Pozwoliłoby to na wcześniejsze podjęcie działań zapobiegawczych i terapeutycznych w przypadku ww. schorzeń.

Obok metod diagnostycznych niezbędnym jest również podjęcie kroków mających na celu stworzenie nowych leków, które skuteczniej niż dotychczas oraz z mniejszą toksycznością pozwalałyby na prowadzenie terapii głównie chorób układu krążenia oraz chorób nowotworowych.

Także szeroko pojęta działalność edukacyjna na każdym szczeblu (uczniowie szkół, potencjalni pacjenci, lekarze pierwszego kontaktu, lekarze specjaliści, personel pomocniczy) jest potrzebna do zmiany mentalności w zakresie stosowania profilaktyki oraz wczesnego leczenia. Polska, a w tym także Dolny Śląsk jest w dalszym ciągu regionem, w którym zbyt późna wizyta u lekarza skutkuje skąpym efektem terapeutycznym. Potwierdzają to m. in. wcześniej prezentowane 5-letnie przeżycia w chorobach nowotworowych.

Kompleksowe przedsięwzięcie pt. „Dolnośląskie Centrum Diagnostyczne” może być zrealizowane wyłącznie przy współudziale zaplecza naukowego regionu

Dolnego Śląska oraz jego potencjału gospodarczego. Dodatkowe korzyści ekonomiczne (nowe miejsca pracy, eksport nowych technologii i produktów) są kolejnym argumentem przemawiającym za inicjatywą wdrożenia tego projektu, szczególnie mając na uwadze rozwój społeczny i gospodarczy makroregionu Dolny Śląsk.

## **MOŻLIWOŚCI KSZTAŁCENIA W ZAKRESIE OPRACOWYWANEJ TEMATYKI BADAWCZO-ROZWOJOWEJ**

We wcześniejszych rozdziałach niniejszego opracowania wskazano na możliwości w ramach Dolnośląskiego Centrum Diagnostycznego, stworzenia Działu Dydaktycznego, który miałby za zadanie prowadzenia szeroko pojętej edukacji w zakresie profilaktyki i diagnostyki najważniejszych schorzeń cywilizacyjnych Dolnego Śląska (choroby układu krążenia i choroby nowotworowe). Oprócz działań typowo edukacyjnych dla szerokiego grona odbiorców, dział ten zajmowałby się również szkoleniem kadry fachowej w nowoczesnej diagnostyce i terapii. Działania w tej dziedzinie mogłyby być realizowane poprzez organizację specjalistycznych kursów i szkoleń dla personelu medycznego zaangażowanego w leczenie ww. schorzeń.

Następnym elementem działalności dydaktycznej mogłoby być prowadzenie szkoleń i kursów w zakresie metod biologii molekularnej wykorzystywanej w medycynie. Tego typu zajęcia podnosiłyby kwalifikacje młodych pracowników naukowych, będących w późniejszym okresie zapleczem merytorycznym dla samego Dolnośląskiego Centrum Diagnostycznego, jak również dla innych placówek naukowo-badawczych i gospodarczych.

Prowadzenie działalności naukowej jest ściśle związane z upowszechnianiem wyników prowadzonych badań, stąd konieczność organizacji i prowadzenia przez Dolnośląskie Centrum Diagnostyczne cyklicznych seminariów i sympozjów naukowych o tematyce zbieżnej z projektami realizowanymi przez samo Centrum. Integralną częścią całego procesu kształcenia w ramach Dolnośląskiego Centrum Diagnostycznego jest naukowa wymiana zagraniczna, która również musi być brana pod uwagę w nowocześnie funkcjonującej placówce naukowo-badawczej.

## **WNIOSKI**

Z przytoczonego powyżej opracowania pt.: „Koncepcja modelowego Dolnośląskiego Centrum Diagnostycznego wykorzystującego innowacyjne techniki diagnostyczne” nasuwają się następujące wnioski:

1. Przedsięwzięcie Dolnośląskiego Centrum Diagnostycznego może być zrealizowane jedynie przy ścisłej współpracy placówek naukowych Wrocławia (Akademia Medyczna, Akademia Rolnicza, Uniwersytet Wrocławski, Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN, Politechnika Wrocławska)
2. Do realizacji ww. projektu niezbędne jest wykorzystanie potencjału merytorycznego biorących udział w przedsięwzięciu placówek naukowych.
3. Celem stworzenia podmiotu gospodarczego w ramach Dolnośląskiego Centrum Diagnostycznego, prowadzącego działalność usługową i produkcyjną, należy nawiązać współpracę z już istniejącymi firmami na Dolnym Śląsku, gł. z branży farmaceutycznej i biotechnologicznej.
4. Jedynie poparcie i zaangażowanie w planowane przedsięwzięcie odpowiedniego lobby, skupiającego władze wojewódzkie oraz odpowiednie

organizacje na czele z Dolnośląskim Centrum Zaawansowanych Technologii,  
może stworzyć możliwości na pełną realizację przedstawionego projektu.