

## **AUTOREFERAT DO PRZEWODU HABILITACYJNEGO**

**1. Imię i Nazwisko:** Dariusz Biały

**2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe/ artystyczne – z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej:**

1996 – uzyskanie tytułu lekarza, Śląska Akademia Medyczna Wydział Lekarski w Zabrze;

1999 – uzyskanie tytułu lekarza chorób wewnętrznych,

2002– uzyskanie stopnia naukowego doktora nauk medycznych w zakresie medycyny, Akademia Medyczna we Wrocławiu, tytuł rozprawy doktorskiej „Porównanie wpływu wysiłków statycznych i dynamicznych na parametry układu krążenia u sportowców wyczynowych”,

2004 - uzyskanie tytułu specjalisty w zakresie chorób wewnętrznych,

2011 - uzyskanie tytułu specjalisty w zakresie kardiologii.

**3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych/ artystycznych:**

1997 -2001 asystent w Oddziale Kardiodiagnostyki Inwazyjnej Kliniki Chirurgii Serca SPSK1 we Wrocławiu

2001 -2005– asystent w Katedrze i Klinice Kardiologii Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

2005 - - adiunkt w Katedrze i Klinice Kardiologii Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, aktualnie Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

**4. Wskazanie osiągnięcia\* wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.):**

**a) tytuł osiągnięcia naukowego/artystycznego:**

Monografia

„Zmiana poziomu ekspresji wybranych genów pod wpływem pola elektromagnetycznego w tkance izolowanego serca poddanego niedotlenieniu a następnie reperfuzji”

b) Dariusz Biały

c) Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu 2018

**Wstęp:** Wprowadzenie do praktyki klinicznej skutecznych metod leczenia zawału mięśnia serca - angioplastyki wieńcowej - nie rozwiązało wszystkich problemów spowodowanych przez niedokrwienie mięśnia sercowego. Okazało się, że dalsze uszkodzenie mięśnia sercowego dokonuje się już po skutecznym przywróceniu przepływu przez zamkniętą tętnicę. Uszkodzenie to nazywa się uszkodzeniem reperfuzyjnym wywołanym szokiem tlenowym. Obecnie uważa się, że istnieją naturalne mechanizmy kardioprotekcyjne, które można wykorzystać w procedurach zapobiegających dalszemu uszkodzeniu mięśnia sercowego. Podejmowane są próby zarówno farmakologicznego jak i biofizycznego wspomagania regeneracji uszkodzonego fragmentu tkanki mięśnia sercowego.

**Materiał i Metody:**

W opisanym badaniu w którym izolowane serca szczurze perfundowano buforem Krebsa-Henseleita mierzono wybrane parametry hemodynamiczne (przepływ wieńcowy, częstość akcji serca oraz ciśnienie w lewej komorze) oraz ich pochodne (iloczyn częstość akcji serca i ciśnienia) które zostały obliczone. Przedmiotem eksperymentu były 4 grupy izolowanych serc – 8-9 serc w każdej grupie badanej. Serca kontrolne poddano tylko perfuzji tlenowej natomiast serca z grupy poddanej niedokrwieniu po 25 minutach perfuzji tlenowej zostały poddane 20 minutowemu niedokrwieniu (poprzez zamknięcie napływu do aorty) a następnie 30 minutowej reperfuzji tlenowej. Pole elektromagnetyczne o niskiej częstotliwości (LF-EMF) zastosowano w podgrupie serc perfundowanych tlenowo oraz w podgrupie serc poddanych niedokrwieniu. LF-EMF zostało wygenerowane przez punktowy aplikator, charakteryzowało się zmienną wartością indukcji (B) w zależności od odległości od końcówki aplikatora, przy czym średnia wartość indukcji wynosiła 500  $\mu$ T.

Po skończonej perfuzji serca zamrażano w ciekłym azocie, proszkowano a następnie przygotowywano homogenaty do izolacji m-RNA którą wykonywano poprzez homogenizację sproszkowanej tkanki serca z Trizolem używając standardowych zestawów odczynników. Z roztworów po reakcji izolacji m-RNA syntetyzowano następnie jednoniciowy cDNA za pomocą komercyjnego zestawu. Poziom ekspresji m-RNA przekształconych w cDNA badanych genów był oznaczany metodą PCR w czasie rzeczywistym (real time PCR) w zestawie 7900HT Fast Real Time PCR System. Pojedyncza próbka zawierała 100 ng całkowitego RNA przekształconego w cDNA. Jako genu odniesienia używano genu kodującego dehydrogenazę 3-fosforanu gliceraldehydu (GAPDH). Względny poziom ekspresji specyficznych m-RNA obliczano według wzorów ustalonych dla metody  $\Delta\Delta C_t$ , jako kalibratora używano tkanki serc kontrolnych.

W celu porównania potencjalnych zmian poziomu ekspresji badanych genów stymulację / redukcję ekspresji określonych genów odnoszono do poziomu ekspresji tego samego genu w tkance serca aerobowego = 1 (100%). Za istotne zmiany przyjęto wzrost / spadek poziomu ekspresji o 50% porównując wartości średnie z 8-9 oznaczeń.

Wykonano analizę statystyczną dla próbek nieparametrycznych otrzymanych wyników poprzez zastosowanie testu ANOVA rang Kruskala-Willisa dla porównania wielu grup niezależnych. Założono, że w wypadku gdy różnica jest mniejsza od 50% ale statystycznie istotna to przyjęto że występują biologicznie istotne różnice pomiędzy porównywanymi grupami.

### **Wyniki:**

Poddanie izolowanych serc protokołowi niedokrwienia/reperfuzji (I/R) wywołało wyraźne zmniejszenie przepływu wieńcowego oraz zmniejszenie częstości akcji serca i ciśnienia generowanego przez lewą komorę w porównaniu do serc perfundowanych tlenowo. Pole elektromagnetyczne o niskiej częstotliwości nie zmieniało hemodynamicznych parametrów pracy serc perfundowanych tlenowo. Z kolei poddanie serc z protokołu niedokrwienie/reperfuzja działaniu pola elektromagnetycznego korygowało pracę serca i zapobiegło spadkowi częstości akcji serca a także nie zmieniło przepływu wieńcowego. Czynność skurczowa serc wyrażona jako iloczyn ciśnienia i częstości akcji (RPP) po zakończeniu badania nie była zmniejszona w tych niedokrwionych sercach które poddano również działaniu pola elektromagnetycznego.

W opisanych przez nas doświadczeniach które miały na celu określenie wpływu PEM na metabolizm izolowanego serca szczura zarówno w warunkach aerobowych jak i serca uszkodzonego w wyniku okresowego niedotlenienia / szoku tlenowego a także wpływ samego procesu

niedotlenienia / reperfuzji na poziom ekspresji wybranych genów poddano ilościowej analizie poziom specyficznych mRNA w 3 grupach badanych odnosząc wyniki analizy do grupy izolowanych serc perfundowanych w warunkach aerobowych. Analiza wyników pozwoliła na poznanie wpływu samego niedotlenienia / szoku tlenowego jak też poznanie wpływu PEM na izolowane serca perfundowane w warunkach utleniania co z kolei pozwoliło na selekcję genów które wykazywały wzrost ekspresji pod wpływem PEM w warunkach niedotlenienia / reperfuzji a więc kandydatów do grupy genów gdzie PEM może działać kardioprotekcyjnie na serce uszkodzone w wyniku okresowego niedotlenienia a następnie szoku tlenowego oraz grupę genów gdzie niedotlenienie / szok tlenowy hamuje ekspresję genu ale działanie PEM niweluje ten trend.

Okazało się że zastosowanie gradientu pola elektromagnetycznego o różnym nasileniu na izolowane serce w warunkach aerobowych wywoływało w wielu przypadkach efekt stymulacji ekspresji badanych genów zaangażowanych w różne procesy metaboliczne co jednoznacznie dowodzi znaczącego wpływu pola elektromagnetycznego na tkankę mięśnia sercowego. Paradoksalnie efekt stymulacji ekspresji genu występował częściej (45 przypadków na 79 analizowanych) niż brak efektu stymulacji który zauważono jedynie w 11 przypadkach na 79 analizowanych przy subiektywnym założeniu że znamienne różnice powinny być wyższe niż 50%. Interesującym wydaje się być fakt iż jedynie kilka genów reagowało znacznym spadkiem poziomu ekspresji w warunkach nietlenienia / reperfuzji serca w porównaniu z warunkami aerobowymi. Były to gen indukowalnej syntazy NO, gen fragmentu hemoglobiny i gen tropomoduliny.

#### **Dyskusja:**

Stosowanie modelu izolowanego serca szczura perfundowanego natlenionym buforem w warunkach in vitro pozwalało na eliminację wpływu substancji transportowanych wraz z krwią lub wydzielanych przez elementy morfotyczne krwi na przebieg eksperymentu. Brak spodziewanej reakcji aktywności innych genów na poziomie transkrypcji można tłumaczyć spadkiem poziomu trójfosforanowych nukleotydów w niedotlenionej tkance natomiast fakt że jedynie 3 z 79 badanych genów reagowały w ten sposób w modelu doświadczalnym izolowanego serca. Prawdopodobnie mechanizm ekspresji genów wrażliwych na niedotlenienie / szok tlenowy był w naszych warunkach najbardziej wrażliwy na niedobory czynników niezbędnych do transkrypcji. Interesującym wydaje się fakt iż ekspresja syntazy NO, indukowalnego enzymu syntetyzującego wazoaktywny NO ulegała siedmiokrotnej stymulacji pod wpływem pola elektromagnetycznego w porównaniu ze standardowymi warunkami perfuzji. Nasze badania wykazały że w przypadku 11 genów można zaobserwować stymulujący wpływ pola elektromagnetycznego zarówno na serca perfundowane w warunkach aerobowych jak i w warunkach symulacji ostrego niedokrwienia a następnie reperfuzji serca co wskazuje na możliwość zastosowania pola elektromagnetycznego do niwelacji

niekorzystnych zmian metabolicznych w sercu ponieważ były to zwykle geny zaangażowane w przemiany utleniająco-redukujące przemiany metaboliczne prawdopodobnie jako reakcja na szok tlenowy towarzyszący reperfuzji .

### **5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych (artystycznych).**

Mój dorobek naukowy obejmuje 117 pozycji z czego 95 to pełne prace a 17 to streszczenia.

33 prace pełne ukazały się w języku angielskim w tym 16 w czasopismach z IF.

W pracach pełnych 28 razy jestem pierwszym autorem.

Wśród prac opublikowanych 42 to prace oryginalne, 8 to prace kazuistyczne a 14 to prace poglądowe.

Łączny IF 26,326

Punkty MNiSW 462,0

Jestem współautorem 2 patentów krajowych oraz 8 zgłoszeń patentowych w tym jednego międzynarodowego.

Index H 5

Cytowania 91

### **Główny zakres aktywności naukowej i publikacji**

Od początku działalności naukowej współpracowałem z Akademią Wychowania Fizycznego we Wrocławiu, Uniwersytetem Przyrodniczym we Wrocławiu, Politechniką Wrocławską,

Instytutem Niskich Temperatur i Badań Strukturalnych PAN, Instytutem Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN.

Główny obszar prac badawczych dotyczył wpływu czynników fizycznych takich jak niskie temperatury, promieniowanie laserowe, pole magnetyczne oraz nanomateriałów na organizm ludzki i możliwość wykorzystania tych czynników w diagnostyce i leczeniu.

Badania te inicjowałem i przeprowadzałem wykorzystując zwierzęce modele eksperymentalne ( izolowane perfundowane serce szczura, układ naczyniowy królika, układ naczyniowy świni) oraz najnowszej generacji sprzęt do obrazowania i diagnostyki naczyń wieńcowych FFR, CFR, IVUS, OCT, NIRS.

Doświadczenie to zaowocowało uczestnictwem w projektach międzynarodowych Bioelectric Surface oraz EPICstent – gdzie wykonywałem implantacje i obrazowanie stentów o modyfikowanych bioaktywnych powłokach.

Współpraca z licznymi ośrodkami naukowymi pozwoliła na opracowanie 8 zgłoszeń patentowych oraz 2 patentów . Innowacyjne pomysły zostały nagrodzone na dwóch międzynarodowych wystawach nowych technologii w Brukseli i Paryżu.

Aktualnie po zgłoszeniu patentowym krajowym i międzynarodowym prowadzę badania nad konstrukcją stentów naczyniowych pokrytych grafenem. Jestem pomysłodawcą i współtwórcą oraz członkiem zarządu firmy spin-off CARBONMED – która zajmuje się medycznymi zastosowaniami grafenu.

Spółka ta otrzymała dofinansowanie z Narodowego Centrum Badan i Rozwoju w ramach programu Szybka Ścieżka w wysokości 2,8 mln zł – na projekt Opracowanie metody nanoszenia warstwy grafenu na stenty endowaskularne.

Główny zakres publikacji

## 1. Krioterapia ogólnoustrojowa, wpływ na organizm ludzki -

Współpraca z Akademią Wychowania Fizycznego we Wrocławiu

Miałem tam okazję zapoznać się z funkcjonowaniem drugiej w Polsce komory kriogenicznej.

Powstało tam kilka pionierskich publikacji dotyczących wpływu niskich temperatur na organizm ludzki, w tym na sportowców wyczynowych w czasie treningu i podczas startów.

Szczególnie cytowana okazała się publikacja w Psychiatrii Polskiej dotycząca wpływu niskich temperatur na pacjentów z zaburzeniami psychicznymi

## 2. Techniki laserowe przydatne w terapii wewnątrzwieńcowej oraz terapia i diagnostyka fotodynamiczna w układzie naczyniowym

współpraca z

Instytutem Niskich Temperatur i Badań Strukturalnych PAN

Politechniką Wrocławską

Instytutem Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN

Wojskową Akademią Techniczną

Promieniowanie laserowe z racji swoich właściwości ma zastosowanie w medycynie od o lat.

Szczególnie ciekawe właściwości ma promieniowanie nisko i średnio energetyczne, które można transmitować przy pomocy światłowodów.

Publikacje dotyczące promieniowania laserowego dotyczyły trzech zakresów

1. Możliwości wykorzystania niskoenergetycznego promieniowania o określonej długości fali do naświetlania wewnątrzwieńcowego po zabiegach angioplastyki wieńcowej celem ograniczenia procesu restenozy. Brałiśmy pod uwagę przeciwzapalne i stymulujące działanie uporządkowanego promieniowania. We współpracy z Politechniką Wrocławską przygotowaliśmy odpowiednie urządzenia

pozwalające na aplikację promieniowania ( zgłoszenia patentowe i patent) do naczyń wieńcowych. Przeprowadziliśmy zabiegi u pacjentów, u których wykonywano standardową procedurę . Uzyskano pozytywne wyniki po zabiegach POBA

2. Drugi aspekt o spektrofotometria i analiza widm w autofluorescencji i fluorescencji indukowanej ściany naczynia tętniczego oraz możliwość wykorzystania tej metody do identyfikacji niestabilnej blaszki miażdżycowej. We współpracy z Politechnika Wrocławską, WAT i INTiBS brałem udział w badaniach nad możliwością wykorzystania technik spektrofotometrycznych z wykorzystaniem różnych źródeł promieniowania w tym niebieskiego lasera do identyfikacji zmian miażdżycowych w naczyniach tętnicznych. Uzyskane dane pozwalały sądzić iż jest możliwe wykorzystanie tego typu sond do rozróżniania blaszek stabilnych od niestabilnych. Zespół przygotował projekty wstępne sond do wykorzystania klinicznego.

3. Diagnostyka i terapia fotodynamiczna w układzie naczyniowym – aktualnie biorę udział w grantie NCN Fotoaktywna nanoformulacja nanoliposomowa jako nowa strategia w terapii fotodynamicznej niestabilnej blaszki miażdżycowej grant realizowany jest z Politechniką Wrocławską

4. Nano nośniki i liposomy jako platforma wspomagająca leczenie zmian miażdżycowych

- współpraca z

Politechniką Wrocławską

Instytutem Niskich Temperatur i Badań Strukturalnych PAN,

Instytutem Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN



Wspólnie badaliśmy możliwość zastosowania nonosfer krzenianowych jako nośnika leków.

5. Modele zwierzęce w badaniach układu sercowo naczyniowego – współpraca z Uniwersytetem Przyrodniczym we Wrocławiu.

W ramach współpracy na Uniwersytecie Przyrodniczym brałem udział w powstawianiu pracowni angiograficznej - terapeutycznej i doświadczalnej.

Miałem przyjemność przeprowadzania pierwszych zabiegów terapeutycznych walwuloplastyki zwężonej tętnicy płucnej u psów.

Wprowadzałem również możliwość wykonywania zabiegów u układzie naczyniowym u królika i świni. W układzie naczyniowym królika testowaliśmy możliwość wydukowania diety zmian miażdżycowych. Również przeprowadzałem zabiegi implantacji stenów dedykowanych do bifurkacji do tętnicy udowej królika.

W układzie naczyniowym świni implantowałem stenty z powłoką opartą na tlenkach tytanu oraz z aktywną powłoką na bazie fragmentów przeciwciał przeciw komórkom macierzystym śródbłonna do tętnic wieńcowych. Rezultaty oceniane były angiograficznie, w IVUS i OCT (projekt Bioelectric Surface oraz EPICstent)

Zabiegi te przeprowadzam osobiście uzyskując zgody stosowanej komisji etycznej

6. Stenty naczyniowe – nowe powłoki , stenty biodegradowalne –

Politechnika Wroclawska

Balton

oraz konsorcja w ramach grantów

Wrovasc

Bioelectric Surface

Epicstent

Od wielu lat pracuję w zespołach zajmujących się konstrukcją stentów naczyniowych, powłokami na stenty metalowe oraz stentami biodegradowalnymi.

W ramach projektów UE przygotowywaliśmy i testowaliśmy na zwierzętach aktywne powłoki na stenty konwencjonalne oraz stenty w oparciu o kwas mlekowy.

Badania te kończyły się implantacją stentów do układu naczyniowego świni.

#### 7. Model niedokrwienie- reperfuzja izolowanego perfundowanego serca szczura

We współpracy Department of Pharmacology, College of Medicine, University of Saskatchewan, Kanada prowadzę badania dotyczące urazu niedokrwienie-reperfuzja na modelu izolowanego perfundowanego serca szczura. Dzięki tej współpracy powstało kilka publikacji, których jestem współautorem. W eksperymencie udowodniliśmy że istnieje potencjalna możliwość zastosowania czynników fizycznych takich jak pole magnetyczne do protekcji niedokrwionych komórek mięśnia sercowego. Oprócz parametrów hemodynamicznych, w których uzyskaliśmy istotne statystycznie różnice pomiędzy mięśniem niedokrwionym w polu magnetycznym w porównaniu do samego niedokrwienia stwierdziliśmy również wpływ pola magnetycznego na ekspresję niektórych genów stresu oksydacyjnego. Dane te są podstawą do dalszych badań zarówno nad samym wpływem pola magnetycznego na proces niedokrwienia mięśnia sercowego, jak i na mechanizmy działania wolnozmiennych pól magnetycznych na tkanki

#### **Zgłoszenia patentowe:**

**1**

#### **Zgłoszenie patentowe P-347516 - Dyfuzor**

#### **Autorzy**

Derkacz Arkadiusz, Abramski Krzysztof, Biały Dariusz, Breś-Pawlik Elżbieta

Zgłoszenie patentowe dotyczyło konstrukcji końcówki światłowodu propagującej promieniowanie laserowe w określony sposób. Celem rozwiązania było przygotowanie urządzenia do aplikacji promieniowania laserowego wewnątrzwieńcowo w czasie standardowego zabiegu angioplastyki wieńcowej. Przy zastosowaniu dość prostych technik przygotowaliśmy końcówkę światłowodu rozpraszającą promieniowanie jednolicie prostopadle do światłowodu na długości 2 cm. Uzyskaliśmy jednorodne rozproszenie promieniowania pozwalające na kontrolę gęstości energii promieniowania docierającego do tkanki. Rozwiązanie to wykorzystano przy konstrukcji cewnika wykorzystywanego przy zabiegach angioplastyki wieńcowej.

Zgłoszenie przygotowane zostało we współpracy z Politechniką Wrocławską w ramach realizowanego wspólnie grantu Komitetu Badań Naukowych.

2

**Zgłoszenie patentowe P 354276 -Cewnik balonowy do naświetlań wewnątrznaczyniowych**

**Autorzy**

Derkacz Arkadiusz, Abramski Krzysztof, Biały Dariusz, Breś-Pawlik Elżbieta, Protasiewicz Marcin

Na bazie światłowodu z dyfuzorem opracowaliśmy cewnik balonowy do wprowadzania wewnątrzwieńcowego z możliwością aplikacji promieniowania laserowego po wypełnieniu balonu. Uzyskano w ten sposób możliwość penetracji promieniowania laserowego do ściany naczynia wieńcowego. Zabiegi wykonywane były u pacjentów po skutecznym PCI celem zmniejszenia procesu restenozy.

3

**Zgłoszenie patentowe P 380868 - Urządzenie do opóźniania procesu obumierania komórek serca**

**Autorzy : Dariusz Biały**

Po przeprowadzeniu wstępnych doświadczeń i obserwacji pozytywnego ochronnego wpływu pola magnetycznego na izolowane perfundowane serce szczura poddane niedokrwieniu – przygotowaliśmy zgłoszenia patentowe dotyczące urządzenia wykorzystywanego przy eksperymencie.

Założenie zgłoszenia dotyczyło możliwości wykorzystania pola magnetycznego w ochronie przed niedokrwieniem komórek mięśnia sercowego

4.

**Zgłoszenie patentowe P 382342 - Urządzenie do opóźniania procesu obumierania komórek**

**Autorzy : Dariusz Biały**

Zgłoszenia dotyczyły możliwości zastosowania wolnozmiennych pól magnetycznych w ochronie komórek mięśnia sercowego przed niedokrwieniem.

5.

**Zgłoszenie patentowe P 389961 - Biodegradowalny, anizotropowy stent strukturalny**

Autorzy

Będziński Romuald, Bartkowiak-Jowska Magdalena, Wasilewski Micjał, Biały Dariusz, Wawrzyńska Magdalena, Arkowski Jacek, Filipiak Jarosław

We współpracy z Politechniką Wrocławską przygotowaliśmy projekt stentu wieńcowego o określonej strukturze w oparciu o polimery biodegradowalne. Elementy tego opracowania zostały wykorzystane przy realizacji grantu w ramach Programu Wrovasc

6.

**Zgłoszeniepatentowe P 395888** - Materiał koloidalny zawierający związki tytanu, powlekane urządzenie medyczne oraz sposób powlekania urządzenia medycznego

Autorzy:

Płowiecki Emil, Wasyluk Łukasz, Truszczevska-Raczyńska Małgorzata, Kopaczyńska Marta, Ulatowska-Jarża Agnieszka, Podbielska Halina, Wawrzyńska Magdalena, Biały Dariusz, Sobieszczańska Beata

W ramach projektu BioElectricSurface, "Electrically modified biomaterials' surfaces: From Atom to Application", grant acronym: 7. Framework, Nanosciences, Nanotechnologies, Materials and new Production Technologies. nr CP-FP 212533-2 7 program ramowy UE 2008 -2011 przygotowaliśmy powłokę na stenty naczyniowe na bazie dwutlenku tytanu której celem było zmniejszenie zjawiska restenozy.

7.

WYN 412016

Funkcjonalizowana powłoka na urządzeniu medycznym, sposób wytwarzania funkcjonalizowanej powłoki oraz urządzenie medyczne pokryte powłoką

Autorzy:

Płowiecki Emil, Wasyluk Łukasz, ,, Kopaczyńska Marta, Ulatowska-Jarża Agnieszka, Podbielska Halina, Wawrzyńska Magdalena, Biały Dariusz, Foester Aleksandra, Wall Gerard

W ramach projektu EPICSTENT powstało zgłoszenie patentowe dotyczące zastosowania fragmentów przeciwciał przeciwko komórkom progenitorowym śródbłonna jako powłoki aktywnej na stentach wieńcowych.

8

## **Zgłoszenie P 414368 Powłoka grafenowa na stenach endowaskularnych jako warstwa poprawiająca śródbłótkowanie i ograniczająca restenozę”**

### **Autorzy**

Biały Dariusz, Łukaszewicz Mikołaj, Hreniak Dariusz, Wawrzyńska Magdalena, Arkowski Jacek, Bil-Lula Iwona, Woźniak Mieczysław, Krzywonos-Zawadzka Anna, Stręk Wiesław

We współpracy z Instytutem Niskich Temperatur i Badań Strukturalnych PAN we Wrocławiu z mojej inicjatywy zapoczątkowaliśmy badania nad zastosowaniem grafenu jako powłoki medycznej z możliwością wykorzystania w konstrukcji stentów naczyniowych. Wstępne wyniki te przedstawiliśmy na Międzynarodowej Wystawie Wynalazczości w Paryżu gdzie otrzymaliśmy brązowy medal. Twórcy patentu założyli spółkę spin-off CARBONMED, która zajmuje się medycznymi zastosowaniami grafenu. Spółka ta uzyskała dofinansowanie z NCBiR w ramach programu Szybka Ścieżka w kwocie 2,8 mln zł. Całkowita wartość projektu 3,8 mln zł.

Jestem udziałowcem i członkiem zarządu w tej spółce.

### **Patenty**

Zgłoszenie patentowe P-347516 - Dyfuzor oraz P-395888 - Materiał koloidalny do powlekania urządzenia medycznego, urządzenie medyczne oraz sposób powlekania urządzenia medycznego uzyskały status patentu

### **Nagrody na międzynarodowych targach wynalazczości**

**Srebrny Medal** na Światowych Targach Wynalazczości, Badań Naukowych i Nowych Technologii. BRUSSELS EUREKA 2006 - za zastosowanie pola magnetycznego do protekcji niedokrwienia mięśnia sercowego

### **Brazowy medal**

na 115 Międzynarodowych Targach Wynalazczości „Concours Lépine” w Paryżu za Powłokę grafenową na stenach endowaskularnych jako warstwę poprawiającą śródbłonkowanie i ograniczającą restenozę,

### **Udział w grantach UE**

#### **1.**

„EPICSTENT: Antibody-functionalised cardiovascular stents for improved biocompatibility and reduced restenosis FP7-PEOPLE-2012-IAPP; Marie Curie Industry-Academia Partnerships and Pathways – IAPP

Badacz – grant dotyczy przygotowania powłoki na stenty naczyniowe metalowe, która zawiera fragmenty przeciwciał mające na celu wychwytywanie komórek progenitorowych śródbłonka. Grant prowadzony jest w konsorcjum ośrodków badawczych i firm medycznych – końcowym etapem ma być powłoka na stenty stalowe przyczyniająca się do szybszej endotelizacji wszczepionego stentu i dająca możliwość skrócenia leczenia przeciwplatekowego oraz ograniczenie procesu restenozy

W ramach projektu odbyłem półroczny staż w firmie Baton, gdzie miałem możliwość zapoznania się z produkcją stenów naczyniowych i brałem udział w przygotowywaniu nowego produktu z innowacyjną powłoką wychwytyjącą komórki progenitorowe śródbłonka

Kolejnym etapem była implantacja nowej generacji stentu do naczyń wieńcowych świni oraz ocena procesu implantacji przy pomocy optycznej tomografii koherentnej – zabiegi wykonano na Uniwersytecie Przyrodniczym we Wrocławiu – byłem głównym operatorem tych zabiegów

2.

BioElectricSurface, “Electrically modified biomaterials’ surfaces: From Atom to Application”, grant acronym: 7. Framework, Nanosciences, Nanotechnologies, Materials and new Production Technologies. nr CP-FP 212533-2 7 program ramowy UE 2008 -2011  
Badacz – grant dotyczył powłok na stenty w oparciu o dwutlenek tytanu.

W konsorcjum kilku ośrodków opracowana została nowa powłoka mająca ograniczyć restenozę.

W czasie grantu przeprowadziliśmy w wielu ośrodkach prace rozwojowe i badawcze na hodowlach komórkowych, małych i dużych zwierzętach. Przeprowadzono wstępne badania biogodności implantów.

Grant zakończył się implantacją stentów do tętnic wieńcowych świni i oceną skuteczności implantacji oraz procesu restenozy w angiografii, IVUS, OCT oraz histologicznie. Byłem głównym operatorem w czasie tych zabiegów.

3.

WROVASC NR POIG.01.01.02-02-001/08-00; Zintegrowane Centrum Medycyny Sercowo – Naczyniowej, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu. Termin zakończenia 2013.  
Zadanie 2. Opracowanie nowej generacji biodegradowalnych stentów. Rozwój badań i



doświadczenia związane z wytworzeniem stentów wchłaniających do leczenia powikłań miażdżycy naczyń.- badacz

Na bazie wcześniejszych prac z zespołem z Politechniki Wrocławskiej uzyskaliśmy finansowanie na stworzenie stentu biodegradowalnego w oparciu o polimery.

Z wykorzystaniem technik mikroobróbki mechanicznej uzyskaliśmy stenty nadające się do implantacji do dużych naczyń. Przeprowadzone zostały wstępne badania biogodności dla wybranych materiałów

4.

Narodowe Centrum Badań i Rozwoju

Program Operacyjny Inteligentny Rozwój 2014- 2020 działanie 1.1/poddziałanie 1.1.1

Szybka Ścieżka

CARBONMED sp. z o.o - pomysłodawca, udziałowiec, członek zarządu

Projekt: Opracowanie nanoszenia warstwy grafenu na stenty endowaskularne

Wartość projektu 3 725 373, 93 zł

Dofinansowanie NCBiR – 2 827 722, 16

Współpraca międzynarodowa:

**W ramach projektu Bioelectric surface**

University of Limerick

Politechnika Wroclawska

TU Dresden

Danish Technological Institute

Univerzita Komenskeho v Bratislave

Universitatea Politehnica Bucuresti

Ben-Gurion University of the Negev

Peter Brehm

Cook Medical

Balton Sp. z o.o.

National University of Ireland, Galway

**W ramach projektu EPICstent**

- National University of Ireland, Galway
- Politechnika Wrocławska (Wrocław University of Technology;)
- BALTON Sp. z o. o. (BALTON

oraz

Department of Pharmacology, College of Medicine, University of Saskatchewan Kanada –  
protekcja niedokrwienia mięśnia serca,, obrazowanie stentów naczyniowych

Instytut Niskich Temperatur i Badań Strukturalnych PAN we Wrocławiu

Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN we Wrocławiu

Politechnika Wrocławska

Uniwersytet Przyrodniczy we Wrocławiu

Balton – producent sprzętu medycznego

Med. And life – producent sprzętu medycznego

Za swoją działalność naukową uzyskałem następujące nagrody:

1. Nagroda Rektora Akademii Medycznej za najlepszy wdrożony projekt wynalazczy 2003.
2. Srebrny Medal na Światowych Targach Wynalazczości, Badań Naukowych i Nowych Technologii. BRUSSELS EUREKA 2006
3. Dyplom Ministra Nauki za promocję nauki polskiej – 2006

4. Nagroda Rektora Akademii Medycznej za działalność organizacyjną 2011

5. Nagroda Rektora Uniwersytetu Medycznego za działalność organizacyjną 2015

6. **Brazowy medal** na 115 Międzynarodowych Targach Wynalazczości „Concours Lépine” w Paryżu za Powłokę grafenową na stenach endowaskularnych jako warstwę poprawiającą śródłonkowanie i ograniczającą restenozę,

#### **Członkostwo w towarzystwach naukowych**

Jestem członkiem

Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego

Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego

Asocjacji Interwencji Sercowo Naczyniowych PTK

#### **Pełnione funkcje**

Prezes spółki celowej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

UMED KOMERC Sp. z o. o

Członek zarządu spółki spin- off CARBONMED zajmującej się medycznymi zastosowaniami grafenu

Domian Biały