Akceptuję
W ramach naszej witryny stosujemy pliki cookies w celu świadczenia państwu usług na najwyższym poziomie, w tym w sposób dostosowany do indywidualnych potrzeb. Korzystanie z witryny bez zmiany ustawień dotyczących cookies oznacza, że będą one zamieszczone w Państwa urządzeniu końcowym. Możecie Państwo dokonać w każdym czasie zmiany ustawień dotyczących cookies. Więcej szczegółów w naszej Polityce Prywatności

Diagnostyka mukowiscydozy oraz badania kliniczne fazy II i III nad nowymi postaciami leków mających potencjalne zastosowanie w leczeniu Cz.I

Przeprowadzanie badań klinicznych jest niezbędnym krokiem do oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa nowo opracowywanych leków. Substancje te (leki) są odkrywane oraz testowane na drodze wieloletnich eksperymentów laboratoryjnych oraz w wyniku przeprowadzania testów na zwierzętach doświadczalnych. Leki, które rokują największe nadzieje na skuteczne zastosowanie w walce z różnymi chorobami są poddawane wieloletnim testom z udziałem ludzi, czyli tzw. badaniom klinicznym. Wśród wielu ciągle nieuleczalnych chorób znajduje się mukowiscydoza, która ostatnimi laty doczekała się wielu badań klinicznych nad lekami mogącymi skutecznie przeciwdziałać rozwojowi tej ciężkiej choroby.

Mukowiscydoza (łac. cystic fibrosis, CF, zwłóknienie torbielowate) jest najczęściej występującą chorobą o podłożu genetycznym u ludzi. Jest to choroba ciężka, ogólnoustrojowa i jak dotąd nieuleczalna. Została opisana i wyodrębniona, jako oddzielna jednostka nozologiczna dopiero w 1938 roku przez Dorothy Hansine Andersen (15 maja 1901 - 1963), pomimo że niektóre jej objawy ("słony pocałunek") znane były od dawna.

Ma charakter monogenowej, autosomalnej mutacji recesywnej. Oznacza to, że za wystąpienie objawów chorobowych odpowiedzialna jest zmiana w jednym genie, znajdującym się w jednym z chromosomów niewarunkujących płci, (dlatego też mogą na nią cierpieć zarówno kobiety jak i mężczyźni) oraz, że warunkiem zachorowania jest otrzymanie dwóch zmutowanych alleli genu od obojga rodziców będących jego nosicielami. Wśród rasy białej nosicielem genu jest co 25-ta osoba, czyli około 5% populacji. Występowanie jednego nieprawidłowego allelu sprawia, że osoba taka jest nosicielem mogącym uwarunkować pojawienie się choroby w następnym pokoleniu. Zdarza się również, że chore dziecko otrzymuje oba zmutowane allele od jednego z rodziców, są to jednak przypadki niezwykle rzadkie (2: 1000 osób chorych).

Niezwykle ważne jest udzielenie rodzinie posiadającej chore dziecko dokładnej porady genetycznej, co w znaczny sposób wpływa na profilaktykę choroby. Amerykańskie Towarzystwo Genetyki Człowieka w oświadczeniu opublikowanym w „ American Journal of Human Genetics” (1992; 51: 1443-1444) zaleca prowadzenie badań przesiewowych w kierunku nosicielstwa mukowiscydozy w rodzinach ryzyka genetycznego, to jest w tych rodzinach, w których choroba wystąpiła co najmniej u jednego z jej członków.

Według szacunków, w Polsce żyje ponad 1000 osób cierpiących na tę chorobę. Około dwóch milionów Polaków, w równym stopniu mężczyzn i kobiet, jest nosicielami zmutowanego genu. Polski Rejestr Mukowiscydozy, prowadzony w Instytucie Gruźlicy i Chorób Płuc (Zespół Pediatryczny im. Jana i Ireny Rudników w Rabce), w 1998 zawierał informacje o 899 żyjących osobach chorych, w tym około 300 osób powyżej 18-go roku życia. Niestety nie wszyscy zdiagnozowani chorzy zgłaszają się do rejestru. Realna liczba osób cierpiących na tę chorobę może być więc znacznie większa.

W Polsce wykrywalność tej mutacji jest wciąż niezwykle niska. Mukowiscydoza jest jedną z tych chorób genetycznych, których objawy nie zawsze są widoczne od urodzenia, pomimo iż zapisane są one w naszych genach już od poczęcia. Choroba diagnozowana jest zazwyczaj między 3,5 a 5 rokiem życia, zdarza się ,że jest ona rozpoznawana u nastolatków , a nawet osób dorosłych. Dla porównania

w krajach zachodnich istnieje możliwość wykrycia mukowiscydozy już w stadium noworodka, a nawet w okresie prenatalnym. Według dostępnych danych, do końca 3 roku życia w Wielkiej Brytanii zdiagnozowano 74% chorych, we Francji - 77, 4%, w Kanadzie - 83, 7%, przy czym większość miała miejsce w 1 roku życia (np. we Francji 64,3%). Znacznie rzadziej chorobę rozpoznaje się po 18 roku życia, np. w Kanadzie zaledwie u 2, 4% wszystkich zdiagnozowanych chorych. W większości przypadków opóźnione rozpoznanie choroby wynika z jej nietypowego, skąpoobjawowego przebiegu- często jest mylona z astmą czy alergią pokarmową.

Najnowsze wyniki badań nad mukowiscydozą

MATIO Fundacja Pomocy Rodzinom i Chorym na Mukowiscydozę ogłosiła niedawno najnowsze wyniki badania dotyczącego rozpoznawalności tej choroby w Polsce. Badanie przeprowadził Instytut Millward Brown SMG, /KRC, który od 2004 roku jest partnerem Ogólnopolskiego Tygodnia Mukowiscydozy (OTM) - kampanii edukacyjno - społecznej organizowanej przez Fundację MATIO przy wsparciu firmy Roche Polska.

Według nich już 63% respondentów słyszało o mukowiscydozie. Spośród ankietowanych osób, które zadeklarowały znajomość choroby, 48% poprawnie określiło ją, jako chorobę nieuleczalną. Wyniki badania są pozytywnym zaskoczeniem. ,,W Polsce w ciągu kilku ostatnich lat znacząco wzrosła świadomość na temat mukowiscydozy" – komentuje Paweł Wójtowicz, prezes Fundacji MATIO.

Znajomość choroby i jej wczesne rozpoznanie jest kwestią kluczową. Im szybciej dziecko zostanie zdiagnozowane i poddane odpowiedniemu leczeniu, tym większe są jego szanse na lepsze i dłuższe życie. Medycyna oferuje jedynie złagodzenie objawów choroby. Mimo znacznego postępu konwencjonalnych metod terapii, średnia długość życia chorych nie przekracza 40 roku życia.

Mukowiscydoza a genetyka

Chromosom 7 jest jednym z największych ludzkich chromosomów, a jego DNA stanowi 5 % całego DNA w genomie człowieka. To właśnie na nim, a dokładnie na jego ramieniu długim w 1989 roku zidentyfikowano gen CFTR, sklonowano go oraz określono jego strukturę i funkcję. Dzięki temu uczeni odkryli, że to właśnie jego mutacje prowadzą do wystąpienia objawów choroby.

Gen CFTR odpowiedzialny jest m.in. za syntezę białek tworzących kanał chlorkowy w błonie komórkowej, a więc ma decydujące znaczenie dla transportu jonów w komórkach.

Białko CFTR

Białko CFTR (ang. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) to błonowy regulator przewodnictwa. CFTR jest białkiem błonowym o masie 170 kD, tworzy go 1480 reszt aminokwasowych. Umiejscawia się w błonie dzięki hydrofobowym fragmentom cząsteczki, utworzonym przez 12 domen oznaczanych TM1 - TM12. To one tworzą właściwy kanał jonowy. W stanie spoczynku kanał jonowy jest zamknięty, a konformacja cząsteczki nie pozwala na swobodny przepływ jonów chlorkowych(Cl-). Jeśli jednak do domen NBD- domeny wiążące nukleotydy (ang. nucleotide binding domains) , przyłączy się odpowiednia cząsteczka nukleotydu ATP, który ulega tam hydrolizie, a jednocześnie do seryn domeny regulatorowej przyłączy się reszta fosforanowa, dojdzie do fosforylacji i zmiany konformacja cząsteczki. Powoduje to otwarcie kanału i umożliwia jonom wędrówki przez błonę.

Mutacja genu CFTR prowadzi do produkcji nieprawidłowego białka regulującego przepływ jonów chlorkowych przez komórki nabłonka, co sprawia, że transport elektrolitów jest upośledzony, dochodzi do zmniejszenia transportu jonów w płucach. Nadmiar chlorku sodu w komórkach skóry wydalany jest na zewnątrz, w komórkach oskrzeli- wraz z wodą jest zatrzymywany wewnątrz

(dochodzi do odwodnienia komórek, nagromadzenia zagęszczonego śluzu, masowego rozwoju bakterii).

Organizm chorego zaczyna produkować duże ilości nadmiernie lepkiego śluzu zalegającego układ oddechowy i przewody trzustkowe. Zaburza to funkcjonowania narządów posiadających gruczoły śluzowe, sprzyja rozwojowi infekcji bakteryjnych (szczególnie gronkowiec złocisty) układu pokarmowego, zaburzeniom jego pracy (niewydolność zewnątrz wydzielnicza trzustki, polipowatość błony śluzowej nosa, zapalenie zatok obocznych nosa, wypadanie błony śluzowej odbytu, zaburzenia odżywiania, czasami marskość wątroby i innych form dysfunkcji tego narząd) i pojawianiu chorób dróg oddechowych (w tym przewlekłego zapalenia płuc, oskrzeli i zatok). Gruczoły potowe produkują pot o podwyższonym stężeniu chloru i sodu (słony pot). Często chorzy obarczeni są bezpłodnością. Jednym z pierwszych i najcięższych objawów w okresie noworodkowym (5-20% noworodków) jest tzw. niedrożność smółkowa jelit.

Istnieje kilka postaci klinicznych mukowiscydozy:
- postać płucna lub mieszana płucno-brzuszna - najczęściej spotykana
- postać poronna (lekka) – rzadko występuje u dzieci, które odziedziczyły allel zmutowany od jednego rodzica, może objawiać się jedynie, jako skłonność do nawracających zakażeń układu oddechowego
- postać ciężka- występuje u dzieci, które otrzymały zmutowany allel od obojga rodziców, objawy pojawiają się już w pierwszym roku życia, doprowadzają do zgonu do 2 roku życia. Za ciężki przebieg choroby odpowiedzialna jest mutacja delta F508, która jest jedną z najczęstszych. Mutacja ta polega na delecji trzech nukleotydów, powoduje to usunięcie fenyloalaniny z sekwencji aminokwasowej białka, któro tak zmienione jest rozpoznawane przez mechanizmy naprawcze komórki i degradowane.

W zależności od typu nieprawidłowości molekularnych wyróżnia się 5 klas mutacji:
- Klasa I to mutacje nonsensowne-powodują zaburzenia produkcji białka (np. G542X)
- klasa II to mutacje z zaburzonym procesem dojrzewania białka komórkowego (np.F508)
- klasa III to mutacje prowadzące do zaburzenia regulacji kanału chlorkowego (np.G551D)
- do klasy IV zaliczane są mutacje powodujące dysfunkcję przewodnictwa kanału chlorkowego (np. R117H)
- do klasy V należą mutacje redukujące biosyntezę normalnego białka

Występowanie mutacji z klasy IV lub V (np. p.R117H, p.R334W i p.R347P) wiąże się na ogół z lżejszym przebiegiem choroby.

Do końca 1993 roku opisano około 400 różnych mutacji, do stycznia 2009 roku znanych było ponad 1500, a do września 2011 roku poznano ponad 1600 takich mutacji. Są to mutacje najczęściej punktowe, typu missens albo o charakterze małych insercji, rzadziej mutacje typu nonsens i na złączach intron-ekson. Tylko kilka z nich często powtarza się u większej grupy chorych. Nie wszystkie błędy genetyczne, które powodują chorobę zostały odkryte.

Mutacja delta 508

Najczęściej występującą mutacją w genie CFTR jest mutacja delta 508. Występowanie jej na kontynencie europejskim jest zróżnicowane, co prawdopodobnie jest związane z migracją ludności. Mutacja ta najczęściej występuje w Danii (88%), rzadziej w Polsce (56%), a najrzadziej w Turcji (30%). Prowadzone bardzo intensywne badania nad korelacją genotypu i fenotypu wykazały związek pomiędzy określonymi mutacjami, a cechami klinicznymi. Umożliwiły w kilku przypadkach zaklasyfikować niektóre mutacje, w tym delta F508 , jako zagrażające życiu i takie, którym towarzyszące cechy kliniczne określane są jako łagodne. W Polsce badania nad częstością

występowania mutacji w genie CFTR prowadzone są od kilku lat w Zakładzie Genetyki Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie oraz w Zakładzie Genetyki Człowieka PAN w Poznaniu
Diagnostyka mukowiscydozy

Mukowiscydoza najczęściej i najwcześniej rozpoznawana jest u dzieci w rodzinach, których już wcześniej stwierdzano tę chorobę.

U noworodków mukowiscydozę sugerować może wystąpienie niedrożności smółkowej jelit, co pozwala także na wcześniejsze rozpoznanie tej choroby. Innymi objawami klinicznymi mogącymi wskazywać na występowanie choroby są, np.: układ oddechowy: przewlekły, napadowy kaszel, nawracające i przewlekłe zapalenia płuc i oskrzeli, obturacyjne zapalenie oskrzeli, polipy nosa, przewlekłe zapalnie zatok obocznych nosa. Układ pokarmowy: przedłużająca się żółtaczka noworodków, cuchnące, obfite stolce tłuszczowe, małe przyrosty masy ciała i wzrostu, wypadanie śluzówki odbytnicy, kamica żółciowa u dzieci, nawracające zapalenie trzustki u dzieci i inne np.: występowanie choroby w rodzinie, „słony pot" u dziecka, pałeczkowate palce.

Test potowy

Jest podstawowym badaniem w diagnostyce mukowiscydozy. Jest testem wyjątkowo czułym i swoistym pod warunkiem prawidłowego wykonania. W przypadku pacjentów, u których wyniki innych badań są pozytywne lub wątpliwe jest traktowany, jako badanie wykluczające lub potwierdzające.

Test potowy ma na celu ilościowe oznaczanie elektrolitów w pocie. W celu uzyskania próbki potu do badań ilościowych stosuje się powszechnie metodę jontoforezy pilokarpinowej (pilokarpina-substancja stymulująca wydzielanie potu) wprowadzoną w 1959 roku przez Gibsona i Cooka, a następnie zmodyfikowaną przez Shwachmana. Aplikowanie pilokarpiny odbywa się za pomocą elektrod zasilanych prądem o bezpiecznym napięciu na skórę w miejscu o największym zagęszczeniu gruczołów potowych na ręce lub nodze. Procedura jest bezbolesna, może wywołać uczucie ciepła, łaskotania, trwa od 10 do 20 minut. Pobrany pot poddany zostaje dalszej analizie.

Rozpoznanie mukowiscydozy sugerują wysokie wartości chloru i sodu w pocie (Cl- powyżej 60mmol/l, średnio 105 mmol/l, Na + powyżej 50 mmol/l, średnio 85 mmol/l) co najmniej, w dwóch odrębnie wykonanych badaniach. Alternatywą dla testu potowego klasycznego zwłaszcza w ośrodkach niedysponujących zapleczem laboratoryjnym jest test konduktometryczny Wescor. Służy do określania przewodnictwa elektrycznego potu. Wyniki nieprawidłowe wymagają weryfikacji klasyczną metodą testu potowego.

Pomiar przeznabłonkowej różnicy potencjałów w nosie

U chorych na mukowiscydozę zauważyć można bardziej ujemną różnicę potencjałów nosa niż u ludzi zdrowych. Jest to związane z zaburzeniami funkcji kanału chlorkowego. Pomiar wykonywany jest przez elektrodę (cewnik Foley'a) wprowadzaną do nosa poniżej małżowiny dolnej. Elektroda referencyjna umieszczona jest na uprzednio poddanej punktowej abrazji skórze przedramienia. Wynik jest średnią z trzech pomiarów wykonanych w każdym przewodzie nosowym. Badanie jest stosowane u chorych z ujemnym testem potowym, u których zauważono objawy.

Diagnostyka preimplantacyjna

Badanie to można przeprowadzić na komórkach rozrodczych przed zapłodnieniem (np. metodą In vitro). Jednak ze względu na sposób dziedziczenia bardziej wiarygodne jest badanie komórek już po

zapłodnieniu lub badanie zarodków przed podaniem ich do macicy przyszłej matki.

Wykorzystanie metod diagnostyki molekularnej do identyfikacji mukowiscydozy

- metody diagnostyczne oparte o PCR(PCR – polymerase chain reaction) została opracowana w roku 1983. Polega na powielaniu in vitro fragmentów kwasów nukleinowych i pozwala na amplifikację specyficznej, wybranej do badań sekwencji, która następnie może posłużyć analizy i manipulacji.

Metody wykorzystujące PCR charakteryzują się dużą czułością i krótkim czasem wykonania, jednak ograniczeniem jest konieczność znajomości sekwencji okalających docelowy fragment DNA, gdyż technika ta wymaga stosowania starterów do nich komplementarnych. Metoda ta umożliwia rozróżnienie w danym genie alleli prawidłowych oraz zmutowanych. Jest to przykład diagnostyki bezpośredniej i wymaga znajomości badanej mutacji. Znanych jest wiele wariantów tej metody. W diagnostyce mukowiscydozy wykorzystywane są modyfikacje:

- PCR – ASO (sonda allelospecyficzna, allele specific oligonucleotide) jest techniką wiążącą amplifikację z hybrydyzacją. Produkt powstały w PCR poddawany jest hybrydyzacji z dwoma syntetycznymi sondami molekularnymi – jedną specyficzną dla prawidłowego genu, drugą dla genu niosącego mutację. Analiza sygnałów pochodzących z hybrydyzacji pozwala stwierdzić obecność, bądź brak mutacji odpowiedzialnej za wystąpienie choroby.
- PCR-RFLP (polimorfizm długości fragmentów restrykcyjnych, restriction fragment length polymorphism) jest techniką łączącą amplifikacje z analizą restrykcyjną, powszechnie stosowaną w biologii molekularnej. Polimorfizm długości fragmentów restrykcyjnych jest wynikiem powstania dodatkowego miejsca ciecia dla konkretnych enzymów restrykcyjnych bądź utraty dotąd istniejącego. Analiza zamplifikowango i poddanego cięciu restrykcyjnemu materiału genetycznego, odbywa się dzięki elektroforezie w żelu agarozowym lub poliakrylamidowym. Detekcja dwóch prążków o określonej długości w żelu świadczy o obecności danego miejsca restrykcyjnego, natomiast jednego – o jego zaniku. PCR – RFLP jest obecnie jedną z najprostszych metod detekcji mutacji punktowych w monogenowych chorobach dziedzicznych.
- PCR – SSCP (polimorfizm konformacji pojedynczej nici, single strand conformation polymorphism). Bazuje na odmiennym sposobie poruszania się w trakcie elektroforezy cząsteczek DNA o różnej strukturze przestrzennej i cieszy się duża popularnością, jako metoda przesiewowa, pozwalająca na wykrycie nieznanych mutacji w znanych genach.

Całkowite wyleczenie mukowiscydozy jest nadal niemożliwe, dlatego medycyna koncentruje się na utrzymaniu prawidłowego stanu odżywienia, zapobieganiu i intensywnym leczeniu licznych zakażeń, powikłań i chorób współistniejących. Właściwa, kompleksowa opieka daje dziecku szansę na aktywne życie. W ostatnich latach bardzo poprawiły się rokowania chorych z rozpoznaną mukowiscydozą. Średni czas przeżycia przekroczył 30 lat i jest to prawdziwy sukces, jednak we wszystkich przypadkach następuje systematyczna i nieodwracalna degradacja organizmu (płuc, trzustki), prowadząca do przedwczesnej śmierci.

W leczeniu objawów mukowiscydozy pomocna jest odpowiednia dieta i suplementacja enzymatyczna. U pacjentów w celu zapewnienia prawidłowego rozwoju podaż kalorii i białek powinna być zwiększona o 30-50%. U wielu chorych oprócz diety, konieczne jest stosowanie specjalnych wysokoenergetycznych odżywek. Chorzy powinni otrzymywać witaminy rozpuszczalne w tłuszczach (witaminę A, D, E, K) oraz enzymy trzustkowe. Suplementacja enzymatyczna jest niezbędna dla prawidłowego rozwoju wszystkich dzieci, u których stwierdzono niewydolność trzustki.

Źródło: Zuzanna Koperwas

Literatura:

- http://www.eshre.eu/binarydata.aspx?type=doc&sessionId=sbz4itbhfjfw1e4503hfzu45/Guidelines_for_FISH-based_PGD.pdf

- State-dependent Inhibition of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Chloride Channels by a Novel Peptide Toxin, Éva Bakos, Balázs Sarkadi, Denis McMaster, Robert J. French, Jan Pohl, Julia Kubanek, Nael A. McCarty, http://www.jbc.org/content/282/52/37545

- A CFTR Potentiator in Patients with Cystic Fibrosis and theG551D Mutation, Bonnie W. Ramsey, M.D., Jane Davies, M.D., M.B., Ch.B., N. Gerard McElvaney, M.D., Elizabeth Tullis, M.D., Scott C. Bell, M.B., B.S., M.D., Pavel Dřevínek, M.D., Matthias Griese, M.D., Edward F. McKone, M.D., Claire E. Wainwright, M.D., M.B., B.S., Michael W. Konstan, M.D., Richard Moss, M.D., Felix Ratjen, M.D., Ph.D., Isabelle Sermet-Gaudelus, M.D., Ph.D., Steven M. Rowe, M.D., M.S.P.H., Qunming Dong, Ph.D., Sally Rodriguez, M.S., Karl Yen, M.D., Claudia Ordoñez, M.D., and J. Stuart Elborn, M.D. for the VX08-770-102 Study Group, N Engl J Med 2011; 365:1663-1672 November 3, 2011

- Pamela B. Davis. Therapy for Cystic Fibrosis — The End of the Beginning? New England Journal of Medicine, 2011; 365 (18): 1734

- The DNA sequence of human chromosome 7, Suyama M, Bailey JA, Portnoy ME, Torrents D, Chinwalla AT, Gish WR, Eddy SR, McPherson JD, Olson MV, Eichler EE, Green ED, Waterston RH, Wilson Richard K. Genome Sequencing Center, Washington University School of Medicine, Campus Box 8501, 4444 Forest Park Avenue, St Louis, Missouri 63108, USA, Nature. 2003 Jul 10;424(6945):157-64.

- Statement of the American Society of Human Genetics on cystic fibrosis carrier screening.Am J Hum Genet. 1992 December; 51(6): 1443–1444.

- Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Potentiator VX-770 (Ivacaftor) Opens the Defective Channel Gate of Mutant CFTR in a Phosphorylation-dependent but ATP-independent Manner, J. Biol. Chem. 2012 287: 36639-36649. First Published on August 31, 2012, doi:10.1074/jbc.M112.393637

- Figuring out How a Cystic Fibrosis Drug Works♦: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Potentiator VX-770 (Ivacaftor) Opens the Defective Channel Gate of Mutant CFTR in a Phosphorylation-dependent but ATP-independent Manner, J. Biol. Chem. 2012 287: 36650. doi:10.1074/jbc.P112.393637http://mukolud23.republika.pl/tobi.htm

- http://infarma.pl/fileadmin/badania_kliniczne_raport/Badania%20kliniczne%20w%20Polsce%202010.pdf
- http://www.jbc.org/content/287/44/36639.full
- Andrzej Pogorzelski, Klinika Bronchologii i Mukowiscydozy Rabka, "Mukowiscydoza" nr 14/2000, str.18
- http://impactt.eu/
- http://www.muko.pl/aktualnosci/jad-skorpiona-pomoze-badac-zaburzenia/

- http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMe1110323
- http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1105185
- http://www.sciencedaily.com/releases/2011/11/111102190402.htm
- http://www.newscientist.com/article/dn20169-new-drug-is-champagne-moment-for-cystic-fibrosis.html
- http://www.nature.com/nature/journal/v424/n6945/full/nature01782.html
- http://investors.vrtx.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=712776
- http://www.zdrowie.med.pl/nowosc.phtml?slowo=genom&nr=9
- http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1682904/?page=1

http://laboratoria.net/artykul/16940.html

Informacje dnia: GUS: w Polsce prawie 1,3 mln studentów Nowelizacja ustawy dot. stypendiów na uczelniach czeka Największą barierą dla renaturyzacji rzek jest prawo Gatunki inwazyjne roślin są potężnym zagrożeniem dla rodzimej flory Ekspertka: dotyk uspokaja i daje poczucie bliskości Kiedy defekt jest lepszy niż perfekcja GUS: w Polsce prawie 1,3 mln studentów Nowelizacja ustawy dot. stypendiów na uczelniach czeka Największą barierą dla renaturyzacji rzek jest prawo Gatunki inwazyjne roślin są potężnym zagrożeniem dla rodzimej flory Ekspertka: dotyk uspokaja i daje poczucie bliskości Kiedy defekt jest lepszy niż perfekcja GUS: w Polsce prawie 1,3 mln studentów Nowelizacja ustawy dot. stypendiów na uczelniach czeka Największą barierą dla renaturyzacji rzek jest prawo Gatunki inwazyjne roślin są potężnym zagrożeniem dla rodzimej flory Ekspertka: dotyk uspokaja i daje poczucie bliskości Kiedy defekt jest lepszy niż perfekcja

Partnerzy