

IV INTERDYSYCYPLINARNE SEMINARIUM NAUKOWE

*„Molekularne Mechanizmy
Powstawania
Chorób Nowotworowych”*

29 maja 2015 r.
Studenckie Koło Naukowe Genetyki Nowotworów
Uniwersytet Medyczny w Lublinie

IV INTERDYSYCYPLINARNE SEMINARIUM NAUKOWE

*„Molekularne Mechanizmy
Powstawania Chorób Nowotworowych”*

Książka Streszczeń

IV INTERDYSCYPLINARNE SEMINARIUM NAUKOWE
„Molekularne Mechanizmy Powstawania Chorób Nowotworowych”
29 maja 2015 r.

Opiekun Naukowy:

dr hab. n. med. Agata Filip

Zakład Genetyki Nowotworów
Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Komitet Naukowy:

Prof. dr hab. Wanda Małek

Zakład Genetyki i Mikrobiologii
Uniwersytet Marii Curie-
Skłodowskiej

Dr hab. n. med. Agata Filip

Zakład Genetyki Nowotworów
Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Dr hab. n. med. Halina Antosz

Zakład Genetyki Medycznej
Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Dr n. med. Bogumiła Ciseł

Klinika Chirurgii Onkologicznej
z Oddziałem Chemioterapii
Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Dr n. med. Szymon Zmorzyński

Zakład Genetyki Nowotworów
Uniwersytet Medyczny w Lublinie

PATRONAT HONOROWY

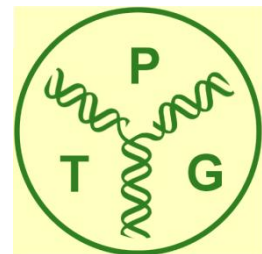


Jego Magnificencja Rektor Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Drop

PATRONI I SPONSORZY



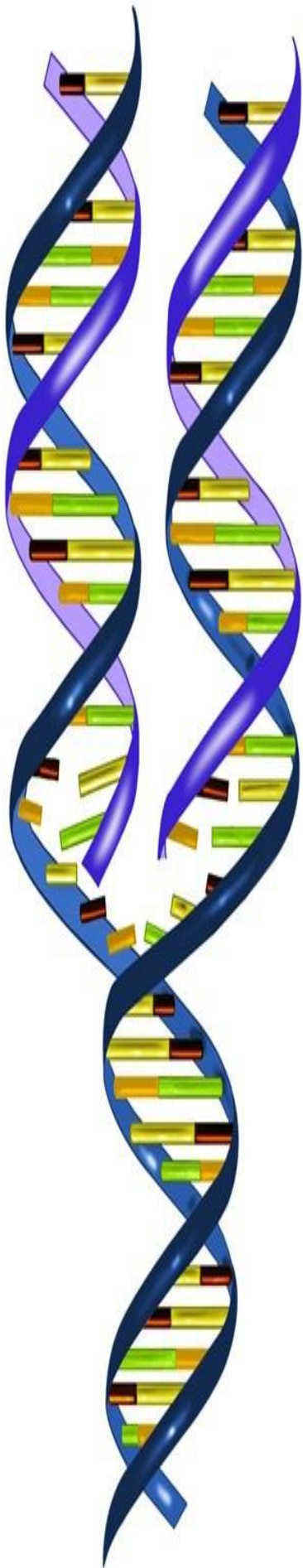
Polskie Towarzystwo Genetyki
Człowieka



Polskie Towarzystwo
Genetyczne

PATRONAT MEDIALNY





IV INTERDYSCYPLINARNE SEMINARIUM NAUKOWE

*„Molekularne Mechanizmy
Powstawania
Chorób Nowotworowych”*

Redakcja:
Wojciech Kwak
Maciej Walicki
Andrzej Nowak

Lublin 2015

Redakcja:

Wojciech Kwak
Maciej Walicki
Andrzej Nowak

Przewodnicząca Komitetu Organizacyjnego:

Iwona Kowalczyk
SKN Genetyki Nowotworów
Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Zastępca Przewodniczącej Komitetu Organizacyjnego:

mgr Sylwia Popek
Zakład Genetyki Nowotworów
z Pracownią Cytogenetyczną
Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Członkowie Komitetu Organizacyjnego:

lek. Magdalena Cisko	Klinika Chirurgii Onkologicznej SPSK1 w Lublinie
mgr inż. Iwona Bronisz	Samodzielna Pracownia Biologii Medycznej Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Sylwia Englert	SKN Genetyki Nowotworów
Justyna Gruszczyk	SKN Genetyki Nowotworów
Wojciech Kwak	SKN Genetyki Nowotworów
Michał Marciniak	SKN Genetyki Nowotworów
Agnieszka Molas	SKN Genetyki Nowotworów
Magdalena Dubel	SKN Genetyki Nowotworów
Natalia Frączek	SKN Genetyki Nowotworów

Organizator Konferencji Oraz Wydawca Książki:

Studenckie Koło Naukowe Genetyki Nowotworów



© Copyright by Wojciech Kwak & Maciej Walicki & Andrzej Nowak
ISBN 978-83-937409-2-5

IV INTERDYSCYPLINARNE SEMINARIUM NAUKOWE

„Molekularne Mechanizmy Powstawania Chorób Nowotworowych”

29 maja 2015 r.

Przedmowa

29 maja 2015 r. w auli Collegium Medicum odbyła się już IV konferencja studencka: „IV Interdyscyplinarne Seminarium Naukowe *Molekularne Mechanizmy Powstawania Nowotworów*” organizowana przez członków i sympatyków Koła Naukowego Genetyki Nowotworów oraz pracowników Zakładu Genetyki Nowotworów Uniwersytetu Medycznego w Lublinie. Tematyka seminarium dotyczyła zagadnień z zakresu onkologii, genetyki i biologii nowotworów.

Konferencja wpisała się w coroczny kalendarz lubelskich spotkań naukowych, dzięki czemu IV edycja cieszyła się dużym zainteresowaniem ze strony studentów i doktorantów uczelni wyższych z całego kraju. Mnogość zgłoszonych prac spowodowała potrzebę wprowadzenia podziału na sesje prezentacji ustnej oraz plakatową. Zarówno prelegenci, jak i autorzy plakatów, wykazali się wysokim poziomem merytorycznym oraz skrupulatnością w przygotowaniu swoich prac. Cieszymy się, że spotkanie było okazją do wzajemnej wymiany doświadczeń i wiedzy z zakresu powstawania chorób nowotworowych oraz zaprezentowania dotychczasowego dorobku naukowego.

Komitet Organizacyjny dziękuje za wsparcie i przychyłność ze strony Władz Uczelni oraz Kadry Naukowej Zakładu Genetyki Nowotworów. Szczególne podziękowania składamy na ręce Pani dr hab. n. med. Agaty Filip za wkład w organizację konferencji. Słowa uznania kierujemy do Komitetu Naukowego za ocenę merytoryczną prac i interesujące dyskusje z prelegentami. Organizatorzy są bardzo wdzięczni za wsparcie jakie otrzymali ze strony Fundacji na Rzecz Rozwoju Biotechnologii i Genetyki POLBIOGEN. Pragniemy także podziękować kolegom i koleżankom z Komitetu Organizacyjnego, których zaangażowanie i poświęcony czas umożliwiły organizację niniejszej konferencji.

W książce tej zostały zamieszczone streszczenia prezentacji uczestników IV Interdyscyplinarnego Seminarium Naukowego *Molekularne Mechanizmy Powstawania Chorób Nowotworowych*.

Wojciech Kwak^{1,2}
Maciej Walicki^{3,4}
Andrzej Nowak³

¹ Komitet Organizacyjny IV Interdyscyplinarnego Seminarium Naukowego pt.: „Molekularne Mechanizmy Powstawania Chorób Nowotworowych”; Studenckie Koło Naukowe Genetyki Nowotworów; Zakład Genetyki Nowotworów; Uniwersytet Medyczny w Lublinie

² kwaczekw@gmail.com

³ I i II Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁴ maciej.walicki@yahoo.com

IV INTERDYSCYPLINARNE SEMINARIUM NAUKOWE

„Molekularne Mechanizmy Powstawania Chorób Nowotworowych”

29 maja 2015 r.

SPIS TREŚCI

Sesja ustna:

Bo do tanga trzeba dwojga – relacja limfocyt mikrośrodowisko na przykładzie przewlekłej białaczki limfocytowej	14
Chromothripsis – wschodzący mechanizm nowotworzenia	16
Czerniak – perspektywy terapii immunomodulacyjnej	18
Klotho – białko przeznaczenia	19
Mikrośrodowisko nowotworu a polaryzacja makrofagów	20
Molekularne podłoże raka żołądka	22
Na tropie RECQL, czyli nowego genu odpowiedzialnego za rozwój raka piersi	24
Porfiryny a nowotwory	25
Przeciwnowotworowe produkty żywnościowe – przegląd wybranych wyników badań	27
Słodzik – sojusznik człowieka czy nowotworu?	29
Wpływ wybranych inhibitorów glikolizy na komórki nowotworowe	31
Wpływ wybranych leków epigenetycznych: azacytydyny, decytabiny oraz trichostatyny A na różnicowanie komórek mięsaka prądkowano komórkowego	33
Rola bakteriocyn w leczeniu ludzkiego raka piersi	35

IV INTERDYSCYPLINARNE SEMINARIUM NAUKOWE
„Molekularne Mechanizmy Powstawania Chorób Nowotworowych”
29 maja 2015 r.

Sesja Plakatowa:

„Cancer previvors” – kierunek walki z rakiem oparty na badaniach genetycznych _____	38
CK2 - jeden enzym w wielu chorobach _____	40
Dendrymery jako nośniki leków w terapii fotodynamicznej _____	41
Kostniakomięsak - metody leczenia dawniej i dziś _____	43
Mutacje prowadzące do rozwoju nowotworów jelita grubego _____	45
Nanocząsteczki w leczeniu glejaka wielopostaciowego _____	46
Niebezpieczny przyjaciel. Rola nukleotydów purynowych i adenozyiny w procesie migracji komórek Rhabdomyosarcoma _____	47
Partenolid – substancja pochodzenia naturalnego o właściwościach przeciwnowotworowych _____	49
t-BID – kluczowe białko na szlaku apoptozy mitochondrialnej _____	51
Zmiany aktywności kinazy c-KIT w nowotworach podścieliskowych przewodu pokarmowego _____	54

IV INTERDYSYPLINARNE SEMINARIUM NAUKOWE
„Molekularne Mechanizmy Powstawania Chorób Nowotworowych”
29 maja 2015 r.

Plan przebiegu obrad:

9:30 – 9:45 OTWARCIE OBRAD

9:45 – 11:00 SESJA PIERWSZA

- 9:45 Rola bakteriocyn w leczeniu ludzkiego raka piersi** – Irena Boluch
Wydział Biologii i Biotechnologii, Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie
- 10:00 Bo do tanga trzeba dwojga – relacja limfocyt mikrośrodowisko na przykładzie przewlekłej białaczki limfocytowej** – Sylwia Popek, Magdalena Cisko
Zakład Genetyki Nowotworów z Pracownią Cytogenetyczną, Uniwersytet Medyczny w Lublinie
- 10:15 Na tropie RECQL, czyli nowego genu odpowiedzialnego za rozwój raka piersi**
– Kamila Bąk, Daniel Piątek, Krzysztof Jankowski, Marcin Urbańczuk, Magdalena Amarowicz
Katedra i Zakład Chemii Medycznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie
- 10:30 Mikrośrodowisko nowotworu a polaryzacja makrofagów** – Adrianna Dudek
Zakład Wirusologii i Immunologii na Wydziale Biologii i Biotechnologii, Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie
- 10:45 Porfiryny, a nowotwory** – Maciej Frant, Aleksandra Żurek
Zakład Wirusologii i Immunologii, Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie

11:00 – 11:15 PRZERWA KAWOWA

11:15 – 12:15 SESJA PLAKATOWA

12:15 – 13:15 SESJA DRUGA

- 12:15 Czerniak – perspektywy terapii immunomodulacyjnej** – Michał Marciniak¹,
Wojciech Kwak¹, Andrzej Nowak², Maciej Walicki²
¹Studenckie Koło Anatomii Klinicznej i Symulacji Medycznej, ²I i II Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny w Lublinie
- 12:30 Chromothripsis – wschodzący mechanizm nowotworzenia** – Paweł Gryta¹, Adrian Odrzywolski², Anna Wawruszak³
¹Katedra i Zakład Patofizjologii, ²Katedra i Klinika Neurochirurgii Neurochirurgii Dziecięcej, ³Katedra i Zakład Biochemii i Biologii Molekularnej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

12:45 Wpływ wybranych leków epigenetycznych: azacytydyny, decytabiny oraz trichostatyny A na różnicowanie komórek mięsaka prążkowanokomórkowego

– Patrycja Kopytko, Joanna Bujak

Katedra i Zakład Fizjologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

13:00 Wpływ wybranych inhibitorów glikolizy na komórki nowotworowe

Iwona Bronisz¹, Natalia Frączek¹, Magdalena Osiak², Natalia Pająk², Jarosław Dudka¹

¹Samodzielna Pracownia Biologii Medycznej, ²Zakład Genetyki Klinicznej Katedry Genetyki Medycznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

13:15 – 13:45 PRZERWA OBIADOWA

13:45 – 14:45 SESJA TRZECIA

13:45 Molekularne podłoże raka żołądka – Magdalena Cisto¹, Sylwia Popek²

¹Klinika Chirurgii Onkologicznej z Oddziałem Chirurgii Onkologicznej i Chemioterapii, SPSK nr 1 w Lublinie, ²Zakład Genetyki Nowotworów z Pracownią Cytogenetyczną, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

14:00 Klotho – białko przeznaczenia – Kamila Bąk, Daniel Piątek, Krzysztof Jankowski, Marcin Urbańczuk, Magdalena Amarowicz

Katedra i Zakład Chemii Medycznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

14:15 Przeciwnowotworowe produkty żywnościowe – przegląd wybranych wyników badań – Olga Padała, Marta Piróg, Marta Podgórnica, Maciej Putowski, Jacek Zawiślak

Katedra i Zakład Epidemiologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

14:30 Słodzik – sojusznik człowieka czy nowotworu? – Małgorzata Wołowik, Jaromir Ziomek, Klaudia Zyzak, Kai Wróblewski

Studenckie Koło Naukowe przy II Klinice Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

14:45 – 15:15 PRZERWA KAWOWA

15:30 WRĘCZENIE NAGRÓD I CERTYFIKATÓW. ZAKOŃCZENIE OBRAD.

Streszczenia prac

Sesja ustna

Sylwia Popek^{5,6}, Magdalena Cisko^{5,7,8}

Bo do tanga trzeba dwojga – relacja limfocyt mikrośrodowisko na przykładzie przewlekłej białaczki limfocytowej

Słowa kluczowe: nurse-like cells, PBL, mikrośrodowisko

STRESZCZENIE

Przewlekła białaczka limfocytowa jest chorobą heterogenną pod względem klinicznym i molekularnym. W przebiegu choroby dochodzi do ekspansji klonu małych, morfologicznie dojrzałych limfocytów B. W limfocytach białaczkowych mamy do czynienia z zaburzeniami procesu apoptozy. Komórki zatrzymane są w fazie G₀/G₁ cyklu komórkowego i są odporne na sygnały prowadzące do programowanej śmierci. Poza ustrojem, w warunkach *in vitro* komórki białaczkowe ulegają spontanicznej apoptozie. Stąd wiadomo, że kluczową rolę w przeżyciu limfocytów białaczkowych pełnią sygnały pochodzące z mikrośrodowiska. Jednym z najlepiej poznanych elementów mikrośrodowiska promującego przeżycie limfocytów w PBL są komórki opiekuńcze (NLCs). NLCs różnicują z monocytów CD14+ w obecności limfocytów białaczkowych. Komórki opiekuńcze oddziałują z limfocytami białaczkowymi, promując ich przeżycie oraz z innymi komórkami układu immunologicznego, m.in. limfocytami T. Do tej pory nie zostały jednoznacznie zidentyfikowane czynniki wpływające na różnicowanie komórek opiekuńczych. Wiadomo, że na ten proces mogą wpływać cytokiny wytwarzane przez komórki białaczkowe. Interakcje komórek mikrośrodowiska z komórkami białaczkowymi stają się celem w terapii chorych na PBL. Dodatkowo analiza profilu cytokinowego jest dużym krokiem w kierunku identyfikacji czynników ułatwiających prognozowanie przebiegu choroby, ponieważ tak owych ciągle brakuje. Profil cytokinowy nowotworu wydaje się być obecnie równie istotny jak profil genetyczny komórek nowotworowych. W dobie medycyny spersonalizowanej, implikacje kliniczne płynące z analizy relacji limfocyt – mikrośrodowisko stają się coraz większe.

⁵Zakład Genetyki Nowotworów z Pracownią Cytogenetyczną, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁶sylwia.popek@gmail.com

⁷Klinika Chirurgii Onkologicznej z Oddziałem Chirurgii Onkologicznej i Chemioterapii, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 w Lublinie

⁸mag.cisko@gmail.com

Literatura:

1. Burger J.A., Nurture versus Nature: The Microenvironment in Chronic Lymphocytic Leukemia, *American Society of Hematology*, 2011; 1: 96-103
2. Filip A.A., Rola komórek opiekuńczych (nurselike cells) w procesie apoptozy limfocytów przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej, Praca habilitacyjna, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, 2009
3. Filip A.A., Ciseł B., Koczkodaj D., Wąsik-Szczepanek E., Piersiak T., Dmoszyńska A., Circulating microenvironment of CLL: Are nurse-like cells related to tumor-associated macrophages? *Blood Cells, Molecules and Diseases*, 2013; 50: 263-270
4. Filip A.A., Ciseł B., Wąsik-Szczepanek E., Guilty bystanders: nurse-like cells as a model of microenvironment support for leukemic lymphocytes. *Clinical Experimental Medicine*, 2015; 15: 73-83

Paweł Gryta^{9,10}, Adrian Odrzywolski¹¹, Anna Wawruszak¹²

Chromothripsis – wschodzący mechanizm nowotworzenia

Słowa kluczowe: Chromotryptyza, rdzeniak, kostniakomięsak, glejak, DNA

STRESZCZENIE

Głównym, obecnie uznawanym, molekularnym mechanizmem powstawania chorób genetycznych jest kumulacja mutacji punktowych, która w konsekwencji może prowadzić do procesu nowotworzenia. Ostatnie badania potwierdzają jednak istnienie kolejnego mechanizmu nowotworzenia. Termin chromotryptyza jest neologizmem i pochodzi z połączenia członu „chromo” – odnoszącego się do chromosomu i „thripsis” – z greckiego oznacza roztrzaskać na kawałki. Jest to proces prowadzący do nowotworzenia zainicjowany jednym katastroficznym zdarzeniem w życiu komórki. Badania wskazują, iż ten mechanizm może inicjować powstawanie wielu różnych nowotworów. Chromotryptyza jest główną przyczyną powstania rdzeniaków zarodkowych, (podtyp Sonic Hedgehog). Mechanizm ten jest również, przyczyną około 30% kostniakomięsaków i glejaków, oraz od 10% do 20% struniaków, nerwiaków, mięśniaków, różnych typów raka płuc, czy raka jelita grubego. Chromotryptyza to mechanizm nowotworzenia polegający na odbudowywaniu uprzednio pofragmentowanego chromosomu. Materiał genetyczny zawarty w komórkach, pofragmentowany w wyniku działania promieniowania jonizującego bądź innych czynników wywołujących dwuniciowe pęknięcia DNA, lub w wyniku zatrzymania apoptozy jest naprawiany poprzez enzymatyczne komórkowe mechanizmy naprawcze. Nie jest to jednak proces dokładny i jest obarczony wieloma błędami. Mogą występować insercje oraz delecje pojedynczych nukleotydów. Kolejne geny mogą być wbudowywane nie homologicznie. W dodatku geny lub ich fragmenty, mogą być wbudowywane odwrotnie, mogą również wypadać z chromosomu. Utracone geny mogą tworzyć dodatkowe struktury zbliżone do plazmidów (double-minute chromosomes). Chromotryptyza może obejmować jednocześnie jeden lub kilka chromosomów, a geny w procesie odtwarzania chromosomu mogą się przemieszczać pomiędzy nimi. W konsekwencji może dojść do aktywacji protoonkogenów i wejścia komórki w szklak kancerogenezy, będącej skutkiem utraty genów supresorowych. Mechanizm ten został niedawno opisany, daje potencjalnie wiele możliwości diagnostycznych oraz terapeutycznych, nie jest jednak do końca poznany i wymaga dalszych badań.

⁹ Katedra i Zakład Patofizjologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

¹⁰ pawel.gryta@10g.pl

¹¹ Katedra i Klinika Neurochirurgii Neurochirurgii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

¹² Katedra i Zakład Biochemii i Biologii Molekularnej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Literatura:

1. Criteria for inference of chromothripsis in cancer genomes.
Korbel JO¹, Campbell PJ. *Cell*. 2013 Mar 14;152(6):1226-36. doi: 10.1016/j.cell.2013.02.023.
2. Prevalence and clinical implications of chromothripsis in cancer genomes.
Kloosterman WP¹, Koster J, Molenaar JJ. *Curr Opin Oncol*. 2014 Jan;26(1):64-72. doi: 10.1097/CCO.000000000000038.
3. Chromothripsis and cancer: causes and consequences of chromosome shattering.
Forment JV¹, Kaidi A, Jackson SP. *Nat Rev Cancer*. 2012 Oct;12(10):663-70. doi: 10.1038/nrc3352. Epub 2012 Sep 13.
4. Chromothripsis in congenital disorders and cancer: similarities and differences.
Kloosterman WP¹, Cuppen E. *Curr Opin Cell Biol*. 2013 Jun;25(3):341-8. doi: 10.1016/j.ceb.2013.02.008. Epub 2013 Mar 13.
5. Chromothripsis-like patterns are recurring but heterogeneously distributed features in a survey of 22,347 cancer genome screens.
6. Cai H, Kumar N, Bagheri HC, von Mering C, Robinson MD¹, Baudis M. *BMC Genomics*. 2014 Jan 29;15:82. doi: 10.1186/1471-2164-15-82.

Michał Marciniec^{13,14}, Wojciech Kwak^{13,15}, Andrzej Nowak¹⁶, Maciej Walicki^{16,17}

Czerniak – perspektywy terapii immunomodulacyjnej

Słowa kluczowe: czerniak, CTLA-4, PD-1, ipilimumab, nivolumab

STRESZCZENIE

Czerniak jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z melanocytów skóry, błon śluzowych i błony naczyniowej gałki ocznej. Nieustannie wzrastająca zachorowalność (o 10% rocznie) oraz śmiertelność (o 8% rocznie) w postaciach zaawansowanych czerniaka są przyczyną wdrażania nowych, celowanych terapii. Jedną z nich jest immunomodulacja polegająca na blokowaniu receptorów dezaktywujących limfocyty T, a tym samym pobudzaniu układu odpornościowego do walki z nowotworem w mechanizmie cytotoksyczności wobec komórek czerniaka. Odsetek pozytywnych odpowiedzi na leczenie anty-CTLA-4 (ipilimumab, tremelimumab) waha się w granicach 10-15%, natomiast skuteczność leków anty-PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) oceniana jest na ponad 30%. Jest to duży sukces terapeutyczny w porównaniu z terapią standardową z wykorzystaniem dakarbazyny, w przebiegu której odsetek całkowitych remisji dla postaci zaawansowanych czerniaka nie przekracza 5%. Łączne zastosowanie leków anty-CTLA4 i anty-PD-1 wywiera efekt synergistyczny zamiast addycyjnego, powodując ponad dwukrotny wzrost skuteczności leczenia. Przy jednoczesnym stosowaniu ipilimumabu i nivolumabu obserwuje się co prawda znaczny wzrost ilości działań niepożądanych w porównaniu do monoterapii, jednak w większości przypadków są one odwracalne i nie przewyższają korzyści płynących z zastosowanego leczenia. Wprowadzenie ipilimumabu na listę leków refundowanych w Polsce, jak również prowadzenie intensywnych badań klinicznych nad innymi lekami immunomodulacyjnymi, powinno przyczynić się do znacznej poprawy przeżywalności w przypadkach czerniaka uogólnionego, wynoszącej obecnie mniej niż 12 miesięcy.

¹³ Studenckie Koło Anatomii Klinicznej i Symulacji Medycznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

¹⁴ apex.pulmonis@gmail.com

¹⁵ kwaczekw@gmail.com

¹⁶ I i II Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

¹⁷ maciej.walicki@yahoo.com

Kamila Bąk^{18,19}, Daniel Piątek, Krzysztof Jankowski, Marcin Urbańczuk,
Magdalena Amarowicz

Klotho - białko przeznaczenia

Słowa kluczowe: Gen/białko Klotho, choroba nowotworowa, starzenie się

STRESZCZENIE

Gen „Klotho”, jak również jego produkt białkowy, zostały odkryte w 1997 roku przez japońskich naukowców, którzy zauważyli, iż u mysz pozbawionych tego genu rozwija się osteoporoza, miażdżyca, rozedma płuc w efekcie prowadząc do skrócenia życia. Z drugiej jednak strony jego nadekspresja wydłużała życie. Synteza białka Klotho odbywa się w różnych tkankach, a w szczególności w cewkach dystalnych nerek, splocie naczyńkowym mózgu oraz przytarczycach. Występuje ono w dwóch różnych formach – transbłonej oraz sekrecyjnej, a każda z nich pełni odmienną rolę. Postać błonowa funkcjonuje jako niezbędny koreceptor dla czynnika wzrostowego fibroblastów 23(FGF23), natomiast forma wydzielnicza wykazuje aktywność β -glukuronidazy i aktywuje kanały wapniowe (TRPV2/5/6) oraz kanały potasowe (ROMK1). Białko Klotho, jako ważne ogniwo osi kostno-nerkowej, uczestniczy nie tylko w utrzymaniu homeostazy wapniowo-fosforanowej, ale również bierze udział w hamowaniu szlaku insuliny/insulinopodobnego czynnika wzrostu czy redukcji ciśnienia tętniczego. Ponadto, Klotho powoduje supresję procesu nowotworzenia. W raku piersi, płuc czy wątroby zauważono zmniejszoną ekspresję tego genu, co również wiązało się z bardziej agresywnym fenotypem nowotworu. Wielokierunkowość w działaniu tego białka może „otworzyć nowe drzwi” w terapii tych schorzeń, których leczenie jak dotąd okazało się nieskuteczne.

Literatura:

1. Agnieszka Szymczyk, Ewa Forma Struktura i funkcje białka Klotho. *Folia Medica Lodziensia*, 2012, 39/2:151-187
2. Wolf I., Cohen-Levanon S., Bose S. i inni Klotho: a tumor suppressor and a modulator of the IGF-1 and FGF pathways in human breast cancer. *Oncogene* (2008) 27, 7094–7105;

¹⁸ kamila.weronika.bak@gmail.com

¹⁹ Katedra i Zakład Chemii Medycznej

Opiekun: dr n. med. Anna Boguszewska-Czubara

Kierownik Zakładu : dr hab. n. med. Jacek Kurzepa

Adrianna Dudek^{20,21}

Mikrośrodowisko nowotworu a polaryzacja makrofagów

Słowa kluczowe: Nowotwór, mikrośrodowisko, makrofagi, TAM

STRESZCZENIE

W miejscu guza pierwotnego już w początkowej fazie rozwoju nowotworu tworzy się specyficzne mikrośrodowisko, do którego przyciągane są komórki immunologicznie kompetentne. Jednymi z nich są makrofagi. Powstają one z prekursorowych monocytów krwi, które po wnikięciu do tkanek różnicują się do makrofagów w odpowiedzi na czynniki obecne w środowisku.

Makrofagi są jednymi z najliczniejszych komórek układu immunologicznego obecnymi w guzie pierwotnym i mogą stanowić nawet do 50% jego masy. Pod względem profilu aktywacji podzielono je na dwie subpopulacje: aktywowane drogą klasyczną (M1) oraz aktywowane drogą alternatywną (M2). Przyjmuje się, że makrofagi M1 mają działanie prozapalne i charakteryzują się podwyższoną zdolnością do zabijania i likwidacji pasożytów wewnątrzkomórkowych oraz komórek nowotworowych. Natomiast makrofagi M2 biorą głównie udział w wygaszaniu odpowiedzi immunologicznej i promują progresję nowotworu poprzez wydzielanie m.in. VEGF, EGF, arginazy-1. Infiltrujące tkankę nowotworową monocyty pod wpływem czynników wydzielanych przez nowotwór oraz otaczające mikrośrodowisko przekształcają się w makrofagi związane z nowotworem (TAM). TAM najczęściej są komórkami immunosupresyjnymi, o fenotypie zbliżonym do makrofagów M2.

Wyniki badań nie są jednoznaczne. Część z nich dowiodła, iż podwyższona ilość makrofagów w guzie pierwotnym raka jelita grubego wiąże się z lepszymi prognozami dla chorych, a TAM mogą hamować rozwój nowotworu, szczególnie w początkowym stadium rozwoju guza, kiedy komórki te mają fenotyp zbliżony do prozapalnych makrofagów M1. Z kolei inne badania wskazują na to, że ilość makrofagów TAM (immunosupresyjnych, o fenotypie M2) w tkance nowotworowej koreluje z rozwojem nowotworu, jego stadium, złośliwieniem, inwazyjnością wobec tkanek przyległych, a nawet przerzutowaniem do węzłów chłonnych. Ponadto obecność makrofagów zwiększa zjadliwość i mobilność komórek raka jelita grubego oraz ich proliferację, a wzrastająca ilość TAM koreluje ze złymi rokowaniami dla chorego.

²⁰ Zakład Wirusologii i Immunologii na Wydziale Biologii i Biotechnologii, Uniwersytet im. Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie

²¹ annairda2711@gmail.com

Literatura:

1. Szala S. „Angiogeneza i immunosupresja: jin i jang progresji nowotworów?”, *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*, 2009; 63: 598-612
2. Cassetta L., Cassol E., Poli G. „Macrophage polarization in health and disease”, *The Scientific World Journal*, 2011; 11: 2391-2402
3. Hao N.-B., Lu M.-H., Fan Y.-H., Cao Y.-L., Zhang Z.-R., Yang S.-M., „Macrophages in tumor microenvironments and the progression of tumors”, *Clinical and Developmental Immunology*, 2012; 2012: 948098, 1-11
4. Wu T.-H., Li Y.-Y., Wu T.-L., Chang J. W.-C., Chou W.-C., Hsieh L.-L., Chen J.-R., Yeh K.-Y., „Culture supernatants of different colon cancer cell lines induce specific phenotype switching and functional alteration of THP-1 cells”, *Cellular Immunology*, 2014; 290: 107-115

Magdalena Cisło^{22,23,24}, Sylwia Popek^{22,25}

Molekularne podłoże raka żołądka

Słowa kluczowe: rak żołądka, epidemiologia, zmiany epigenetyczne, zmiany genetyczne

STRESZCZENIE

Rak żołądka należy do najczęstszych nowotworów złośliwych – na świecie notuje się blisko 800 000 zachorowań rocznie. Mimo trwającego wiele dekad spadku zachorowalności i umieralności rak żołądka nadal pozostaje czwartym najczęstszym nowotworem i drugą przyczyną zgonów nowotworowych. Wyniki leczenia raka żołądka są niezadowolające – według danych z badania EURO CARE-4 odsetek 5-letnich przeżyć wyniósł w Polsce 14% (średnia europejska: 25%). Rocznie w Polsce (2010 rok) z powodu raka żołądka umiera niemal 3500 mężczyzn i blisko 1900 kobiet. Najczęściej występującym nowotworem żołądka jest gruczolakorak. Histokliniczna klasyfikacja Laurena, uwzględniająca morfologię komórek i sposób naciekania, wyróżnia dwa podstawowe typy gruczolakoraka żołądka: jelitowy i rozlany. Klasyfikacja ta ma znaczenie rokownicze, a każdy z typów raka żołądka związany jest z inną etiopatogenezą.

Na rozwój raka żołądka wpływają czynniki środowiskowe, w tym bakteryjne (*Helicobacter pylori*), oraz specyficzne zmiany genetyczne. Rozwój raka żołądka jest złożonym, wieloetapowym procesem obejmującym genetyczne i epigenetyczne zmiany w zakresie onkogenów, genów supresorowych, genów naprawy DNA, regulatorów cyklu komórkowego i cząsteczek sygnałowych. Rak żołądka charakteryzuje się niestabilnością genetyczną, wśród której możemy wyróżnić niestabilność mikrosatelitarną (MSI) oraz niestabilność chromosomową (CIN). Rola zmian genetycznych w rozwoju raka żołądka jest znana od dawna, jednak w ostatnim czasie zwraca się szczególną uwagę na rolę zmian epigenetycznych takich jak metylacja DNA, a także metylacja i acetylacja histonów.

Rak żołądka jest heterogenną chorobą, na rozwój której wpływa wiele czynników środowiskowych oraz zmian genetycznych i epigenetycznych. Ich znaczenie w nowotworzeniu, progresji choroby i czasie całkowitego przeżycia pacjenta jest tematem badań. Wyniki leczenia systemowego chorych na rak żołądka z uogólnieniem choroby są wysoce niezadowolające. Wynika to między innymi z małej wrażliwości raka żołądka na klasyczne leczenie cytotoksyczne, dlatego podejmowane są próby poszukiwania terapii ukierunkowanych na cele molekularne w komórce nowotworowej. Stąd, tak istotne wydaje się być poznanie molekularnych mechanizmów rozwoju tego nowotworu.

²² Zakład Genetyki Nowotworów z Pracownią Cytogenetyczną, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

²³ ¹Klinika Chirurgii Onkologicznej z Oddziałem Chirurgii Onkologicznej i Chemioterapii, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 w Lublinie

²⁴ mag.cislo@gmail.com

²⁵ sylwia.popek@gmail.com

Literatura:

1. Carcinoma of the stomach: A review of epidemiology, pathogenesis, molecular genetics and chemoprevention. Nagini S. *World J Gastrointest Oncol.* 2012 Jul 15;4(7):156-69.
2. Gastric cancer pathology and underlying molecular mechanisms. Grabsch HI, Tan P. *Dig Surg.* 2013;30(2):150-8.
3. Molecular classification of gastric cancer: a new paradigm. Shah MA i wsp. *Clin Cancer Res.* 2011 May 1;17(9):2693-701.
4. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. Cancer Genome Atlas Research Network. *Nature.* 2014 Sep 11;513(7517):202-9.
5. Comprehensive characterization of the genomic alterations in human gastric cancer. Cui J i wp. *Int J Cancer.* 2015 Jul 1;137(1):86-95.

Kamila Bąk^{26,27}, Daniel Piątek, Krzysztof Jankowski, Marcin Urbańczuk,
Magdalena Amarowicz

Na tropie RECQL, czyli nowego genu odpowiedzialnego za rozwój raka piersi

Słowa kluczowe: Rak piersi, gen RECQL, gen BRCA1, mammografia, USG

STRESZCZENIE

Rak piersi jest wiodącą przyczyną zgonów w populacji kobiet. Nowotwór ten może występować sporadycznie lub rodzinie (około 5-10% wszystkich przypadków). Do defektów genetycznych zwiększających ryzyko wystąpienia tego nowotworu należą mutacje w genach BRCA1, BRCA2, ATM, NBN, TP53, PALB2 czy CHEK2. Niemniej jednak, wciąż poszukiwane są nowe mutacje odpowiedzialne za ponad 50% raka uwarunkowanego genetycznie. Przy użyciu metody sekwencjonowania ludzkiego genomu zauważono, iż w rakach piersi często występują liczbowe i strukturalne aberracje w obrębie chromosomu 8, a w szczególności w miejscu 8q24 – czyli, chromosomalnym locus nowoodkrytego genu RECQL, którego uszkodzenie zwiększa ryzyko rozwoju nowotworu piersi. RECQL jest genem z grupy helikaz – białek biorących udział w naprawie DNA. Wadliwy gen skutkuje rozwojem tumorogenezy. Mutacje w genie RECQL występują rzadziej niż w genie BRCA1 i szacuje się, iż dotkniętych nią jest około 15 tys. Polek. Ryzyko zachorowania na raka piersi u nosicielek wadliwego genu jest pięciokrotnie wyższe i wynosi ponad 50 procent u kobiet z obciążonym wywiadem rodzinnym. Prawdopodobnie guzy wywołane przez mutację w powyższym genie są łagodniejsze, jak również mają inną charakterystykę patologiczną – są to tzw. guzy zrazikowe. W przypadku nosicielstwa mutacji w genie RECQL wystarczy jedynie profilaktyka, czyli regularne wykonywanie mammografii i USG. Wczesne wykrycie pozwoli na odpowiednie leczenie i przeżycie co najmniej 10 lat.

Literatura:

1. Agnieszka Szymczyk, Ewa Forma Struktura i funkcje białka Klotho. *Folia Medica Lodziensia*, 2012, 39/2:151-187
2. Wolf I., Cohen-Levanon S., Bose S. i inni Klotho: a tumor suppressor and a modulator of the IGF-1 and FGF pathways in human breast cancer. *Oncogene* (2008) 27, 7094–7105;

²⁶ kamila.weronika.bak@gmail.com

²⁷ Katedra i Zakład Chemii Medycznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Opiekun: dr n. med. Anna Boguszewska-Czubara
Kierownik Zakładu : dr hab. n. med. Jacek Kurzepa

Maciej Frant^{28,29}, Aleksandra Żurek^{28,30}

Porfiryny, a nowotwory

Słowa kluczowe: porfiryny, terapia fotodynamiczna

STRESZCZENIE

Aktualnie choroby nowotworowe należą do jednej z najczęstszych przyczyn zgonów ludzi na całym świecie. Zaburzenia te są zróżnicowane między sobą, a wywoływane przez nie zmiany mogą być łagodne lub też złośliwe. Obecnie wykorzystywane metody walki z nowotworami nie dają pełnej gwarancji wyzdrowienia, dodatkowo często negatywnie wpływają na funkcjonowanie organizmu (radioterapia, chemioterapia, interwencja chirurgiczna). W związku z problemami związanymi z terapią konwencjonalną naukowcy na całym świecie szukają skutecznych metod walki z nowotworami, które niosłyby jak najmniejsze ryzyko powikłań, przy jednoczesnym zwiększeniu skuteczności terapeutycznej. Ciekawą grupą związków, mogącą być rozwiązaniem w tej nierównej walce są porfiryny.

Porfiryny są to heterocykliczne związki o budowie pierścieniowej, składające się z czterech piroli połączonych między sobą za pomocą mostków metinowych w układ zwany porfiną. Między sobą różnią się one łańcuchami bocznymi oraz atomem metalu ulokowanym w ich centrum (występują również porfiryny wolne, bez metalu). Porfiryny są związkami silnie barwnymi, charakteryzującymi się dwoma maksimami absorpcji (Pasma Soreta, Pasma Q). Najpopularniejszymi przedstawicielami grupy tych związków są hemy (z centralnie ulokowanym jonem żelaza) oraz chlorofile (z centralnie ulokowanym jonem magnezu).

Coraz częściej naukowcy wykorzystują porfiryny w przeciwnowotworowej terapii fotodynamicznej (m.in. protoporfirynę IX oraz jej prekursor 5-aminolewulinowy). Terapia ta opiera się na wykorzystaniu trzech czynników: światła (odpowiednia długość fali), fotouczulacza (np. porfiryny) oraz tlenu. Światło wzbudza fotouczulacz, który przekazuje energię na tlen, co prowadzi do generacji reaktywnych form tlenu, które zabijają komórki nowotworowe. Dotychczas używa się ich głównie w terapii nowotworów powierzchniowych (np. czerniaki), ale prowadzone są także badania nad możliwością użycia porfiryn m.in. w walce z rakiem jelita grubego.

W związku z naturalnym pochodzeniem, porfiryny mogą być fizjologicznie degradowane przez organizm człowieka, nie powodując ogólnoustrojowej toksyczności, a ich potencjał fotodynamiczny zostaje ograniczony tylko do miejsca naświetlenia.

²⁸ Zakład Wirusologii i Immunologii, Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie

²⁹ maciej.frant@gmail.com

³⁰ zurekaleksandra@wp.pl

Literatura:

1. Brown S., Brown E., Walker I., The present and future role of photodynamic therapy in cancer treatment, *The Lancet Oncology*, 2004, 5(8), 497-508
2. Dolmans D., Fukumura D., Jain R., Photodynamic therapy for cancer, *Nature*, 2003, 5(3), 380-387
3. Fornalski J., Terapia fotodynamiczna – jej oddziaływanie i zastosowanie w dermatologii, *Nowa Medycyna*, 2006, 4, 71-74
4. Hasan T., Ortel B., Moor A., Pogue B., Photodynamic Therapy of Cancer, *Cancer Medicine*, 2003, 605- 622
5. Kulbacka J., Saczko J., Chwiłkowska A., Ługowski M., Banaś T., Fototerapia jako alternatywna metoda leczenia nowotworów, *Borgis – Medycyna Rodzinna*, 2008, 4, 88-95

Olga Pała^{31,32}, Marta Piróg, Marta Podgórnak, Maciej Putowski, Jacek Zawiślak

Przeciwnowotworowe produkty żywnościowe – przegląd wybranych wyników badań

Słowa kluczowe: dieta przeciwnowotworowa; profilaktyka nowotworów

STRESZCZENIE

Choroby nowotworowe są poważnym problemem współczesnej medycyny, dlatego bardzo ważne jest dokładne poznanie czynników przyczyniających się do karcynogenezy oraz skutecznych metod zapobiegania nowotworom. Ważnym czynnikiem jak wpływającym na karcynogenezę, tak i zapobiegającym chorobom nowotworowym jest dieta. Światowa Fundacja Badań nad Rakiem (World Cancer Research Fund) ocenia, iż korzystne zmiany w diecie mogłyby zapobiec około 75% przypadków raka żołądka, około 75% przypadków raka okrężnicy i odbytnicy oraz około 50% przypadków raka piersi.

Celem pracy jest przybliżenie wybranych wyników badań naukowych dotyczących znaczenia diety w profilaktyce nowotworów.

Wiele badań potwierdza przeciwzapalne, antywirusowe i przeciwnowotworowe działanie antyoksydantów zawartych w produktach spożywczych takich jak zielona herbata, warzywa, owoce czy zioła. W profilaktyce raka jelita grubego znaczącą rolę odgrywa błonnik pokarmowy. U osób, w których diecie występuje odpowiednia zawartość włókna pokarmowego, skróceniu ulega czas ewentualnego kontaktu śluzówki jelita grubego z substancjami rakotwórczymi zawartymi w masach kałowych. W badaniach prowadzonych na Uniwersytecie w Teksasie wykazano, że dodatek siemienia lnianego do diety pacjentów z rakiem gruczołu krokowego hamował proliferację komórek nowotworowych. Istotne jest spożycie kwasów tłuszczowych omega-3, które wśród Polaków jest niewystarczające. Odpowiednia i zrównoważona ich podaż może zmniejszać ryzyko nowotworów. Rolę w zapobieganiu nowotworom przypisuje się również probiotykom. Bakterie kwasu mlekowego mają zdolność do wiązania i degradacji potencjalnych karcynogenów, jak również do indukcji enzymów biorących udział w ich metabolizmie. Istotne mogą być również immunostymulujące oraz przeciwzapalne właściwości bakterii probiotycznych. Szereg badań prowadzonych w ośrodkach na całym świecie wskazuje, że witamina C może przyczynić się do zmniejszenia zachorowalności na nowotwory przełyku, żołądka, jamy ustnej czy trzustki.

³¹ Katedra i Zakład Epidemiologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

³² olgapa@interia.pl

Podsumowując, dobrze zbilansowana dieta, bogata m. in. w produkty pochodzenia roślinnego, antyoksydanty, ryby morskie czy błonnik, ma duże znaczenie w prewencji chorób nowotworowych.

Literatura:

1. Olejnik A., Tomczyk J., Kowalska K., Grajek W.: Rola naturalnych składników diety w chemioprewencji nowotworów jelita grubego. *Post. Hig. Med. Dośw.*, 2010; 64: 175-187
2. Zabłocka K., Biernat J.: Wpływ wybranych składników pożywienia na ryzyko rozwoju raka płuca – nienasycone kwasy tłuszczowe, izotiocyjaniany, selen. *Współcz. Onkol.*, 2010; 14 (1): 54-58

Małgorzata Wołowik^{33,34}, Jaromir Ziomek, Klaudia Zyzak, Kai Wróblewski

Słodzik - sojusznik człowieka czy nowotworu?

Słowa kluczowe: słodzik, nowotwór, angiogeneza, aspartam

STRESZCZENIE

Słodziki, stosowane jako substytuty sacharozы występują w tysiącach produktów. Po wiele z nich sięgamy każdego dnia. Często spożywane są nieświadomie w jogurtach, gumach, napojach, produktach „light”. Osoby chore na cukrzyce, stosujące diety odchudzające decydują się na ich stosowanie podczas słodzenia kawy czy herbaty. Na etykietach widnieją mniej lub bardziej znane nazwy m.in.: aspartam (APM), sacharyna, acesulfam K, cyklamianian.

Warto zastanowić się czy stosowanie substancji słodzących pozostaje bez wpływu na nasze zdrowie. Czy i w jakim stopniu mogą zwiększać ryzyko chorób nowotworowych? Pierwszy raz pytanie na temat korelacji słodzików z występowaniem nowotworów zadano sobie w latach 70-tych XX wieku, gdy wykazano związek sacharyny z pojawianiem się raka pęcherza u szczurów. O podobny wpływ na nowotworzenie podejrzewano cyklamianian. Sacharynę w 1981 roku wpisano na listę substancji kancerogennych, skąd została wykreślona w roku 2000.

W latach 1975-1992 zaobserwowano zwiększoną ilość nowotworów mózgu i OUN, co powiązano ze stosowaniem aspartamu. Kolejne analizy wykazały jednak, że większą ilość przypadków notowano już przed zatwierdzeniem go, jako substancji dozwolonej. U szczurów, którym podawano duże dawki aspartamu obserwowano także występowanie białaczek i chłoniaków. Przeprowadzono badania *in vivo* na modelach gojenia się ran i *in vitro* w błonie kosmówkowo-omoczniowej kurczęcia, w których wykazano, iż wysokie dawki aspartamu indukują angiogenezę przez stymulację produkcji regeneracyjnych cytokin. Oceniano też działanie angiogenne APM w modelu *in vitro* z zastosowaniem testu rozwoju naczyń krwionośnych (Angio-KIT). Do badań użyto komórek śródbłonna oraz fibroblastów. W rezultacie wykazano, iż APM zwiększał poziom interleukiny 6 - mediatora stanu zapalnego oraz czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF). Tworzenie nowych naczyń, jako jeden z procesów warunkujących rozwój nowotworu, może być istotnym ogniwem łączącym stosowanie słodzików z kancerogenezą.

Nie ma jasnych dowodów na temat pozytywnego wpływu substancji słodzących na nowotworzenie, jednak wpływ ten nie może być jednoznacznie wykluczony. Badania trwają nadal, w przyszłości mogą dostarczyć one nowych, być może bardziej przejrzystych informacji.

³³ Studenckie Koło Naukowe przy II Klinice Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

³⁴ malgorzata.wolowik@gmail.com

Literatura:

1. Aspartame induces angiogenesis in vitro and in vivo models, F Yesildal, FN Aydin, S Deveci, S Tekin, I Aydin, R Mammadov, O Fermanli, F Avcu, CH Acikel and T Ozgurtas
2. In vitro effect of aspartame in angiogenesis induction. Alleva R1, Borghi B, Santarelli L, Strafella E, Carbonari D, Bracci M, Tomasetti M.
3. Artificial sweeteners and cancer risk in a network of case–control studies. S Gallus, L Scotti, E Negri, R Talamini, S Franceschi, M Montella, A Giacosa, L Dal Maso and C La Vecchia
4. Consumption of aspartame-containing beverages and incidence of hematopoietic and brain malignancies. Lim U, Subar AF, Mouw T, et al.
5. Aspartame induces lymphomas and leukaemias in rats. Soffritti M, Belpoggi F, Esposti DD, Lambertini L.

Iwona Bronisz^{35,36}, Natalia Frączek³⁵, Magdalena Osiak³⁷, Natalia Pająk³⁷,
Jarosław Dudka³⁵

Wpływ wybranych inhibitorów glikolizy na komórki nowotworowe

Słowa kluczowe: terapia przeciwnowotworowa, efekt Warburga, inhibitory glikolizy

STRESZCZENIE

W większości komórek nowotworowych dochodzi do intensyfikacji procesu glikolizy. Szlak ten stanowi znaczące źródło energii dla intensywnie proliferujących komórek guza, nawet w warunkach prawidłowego utlenowania. Zjawisko to znane jako efekt Warburga należy do powszechnych zmian zachodzących podczas transformacji nowotworowej [5]. Przyczynami tego zjawiska są między innymi uszkodzenia w mitochondriach oraz adaptacja komórek na niedotlenienie. W warunkach tych czynnik indukowany hipoksją (HIF-1) zwiększa ekspresję genów kodujących enzymy glikolityczne. Dlatego też zablokowanie ich działania stanowi potencjalny cel dla terapii antynowotworowych. Jedną z strategii terapeutycznych opiera się na zastosowaniu inhibitorów glikolizy: 2-deosyglukozy, 3-bromopirogronianu oraz dichlorooctanu sodu [2,3].

2-deosyglukoza (2-DG) jako analog glukozy hamuje fosforylację glukozy przez heksokinazę. Po wnikięciu do komórki 2-DG jest fosforylowana przez heksokinazę do 2-DG-P, jednakże ta nie może być dalej metabolizowana przez izomerazę glukozofosforanową (GPI). 3-bromopirogronian także jest inhibitorem heksokinazy, przyczyniającym się do zużycia komórkowego ATP. Zablokowanie glikolizy na tym etapie prowadzi do zatrzymania cyklu komórkowego oraz śmierci komórki [1,3]. Działanie dichlorooctanu sodu (DCA) polega na aktywacji dehydrogenazy pirogronianowej (PDH), która przekształca pirogronian do acetylokoenzymu A. W wyniku czego zwiększa się napływ pirogronianu do mitochondriów i dochodzi do nasilenia procesu fosforylacji oksydacyjnej [2].

Skuteczność stosowania tego typu terapii została potwierdzona w modelach *in vitro* oraz *in vivo*. Prowadzona są również badania kliniczne z wykorzystaniem tych związków. Jednakże dotychczas nie otrzymano spektakularnych wyników świadczących o ich skuteczności [4].

³⁵ Samodzielna Pracownia Biologii Medycznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

³⁶ iwonabro89@o2.pl

³⁷ Zakład Genetyki Klinicznej Katedry Genetyki Medycznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Literatura:

1. Maher J.C., Krishan A., Lampidis T.J., Greater cell cycle inhibition and cytotoxicity induced by 2-deoxy-D-glucose in tumor cells treated under hypoxic vs aerobic conditions, *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 2004, 53(2):116-22;
2. Michelakis E.D., Webster L., Mackey J.R., Dichloroacetate (DCA) as a potential metabolic-targeting therapy for cancer, *British Journal of Cancer* 2008, 99: 989–994;
3. Pelicano H., Martin D.S., Xu R.H., Huang P., Glycolysis inhibition for anticancer treatment, *Oncogene* 2006, 25: 4633-4646;
4. Raez LE, Papadopoulos K, Ricart AD, Chiorean EG, Dipaola RS, Stein MN, Rocha Lima CM, Schlesselman JJ, Tolba K, Langmuir VK, Kroll S, Jung DT, Kurtoglu M, Rosenblatt J, Lampidis TJ, A phase I dose-escalation trial of 2-deoxy-D-glucose alone or combined with docetaxel in patients with advanced solid tumors, *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 2013, 71(2):523-3;
5. Warburg O., Burk D., Schade AL. On respiratory impairment in cancer cells. *Science* 1956, 124: 267-272.

Patrycja Kopytko^{38,39}, Joanna Bujak³⁸

Wpływ wybranych leków epigenetycznych: azacytydyny, decytabiny oraz trichostatyny A na różnicowanie komórek mięsaka prążkowanego komórkowego

Słowa kluczowe: Rhabdomyosarcoma, różnicowanie, leki epigenetyczne

STRESZCZENIE

Wstęp:

Mięsak prążkowanokomórkowy (Rhabdomyosarcoma, RMS) jest jednym z najczęściej występujących nowotworów tkanek miękkich wieku dziecięcego. Wyróżniamy dwa typy histologiczne: zarodkowy i pęcherzykowy. RMS rozwija się z komórek progenitorowych mięśni, które w następstwie licznych defektów molekularnych oraz zmian epigenetycznych nabierają zdolności do niekontrolowanej proliferacji i tworzenia przerzutów. Komórki RMS nie różnicują się w dojrzałe komórki mięśniowe oraz nie wykazują ekspresji genów charakterystycznych dla dojrzałych komórek mięśniowych.

W nowoczesnym leczeniu chorób onkologicznych nadzieją może okazać się terapia epigenetyczna. Stosowanie związków, które odwracają aberracje epigenetyczne, może wpływać na wielu poziomach na biologię komórek mięsaka prążkowanokomórkowego. Odwrócenie zmian epigenetycznych może powodować przywrócenie ekspresji supresorów nowotworowych i genów odpowiedzialnych za proces różnicowania.

Molekularna sieć microRNA jest ściśle skorelowana z patogenezą RMS. miRNA to jednoniciowe cząsteczki RNA o długości około 19-25 nukleotydów. Wiele ze znanych miRNA jest odpowiedzialnych za proces różnicowania komórek mięśniowych a w komórkach RMS ich ekspresja jest znacznie obniżona.

Cele pracy:

Celem pracy było określenie wpływu leków epigenetycznych na wzbudzenie ekspresji wybranych miRNA odpowiedzialnych za różnicowanie się komórek Rhabdomyosarcoma.

³⁸ Katedra i Zakład Fizjologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

³⁹ patrycja.kopytko@op.pl

Materiały i metody:

W badaniach wykorzystano linię komórkową mięsaka prążkowanokomórkowego RH30, która należy do bardziej agresywnego podtypu ARMS. Badano wpływ leków epigenetycznych (trichostatyny A, azacytydyny i decytabiny) na proliferację oraz różnicowanie się komórek. Za pomocą RealTime PCR oraz metod immunohistochemicznych określono zmiany ekspresji genów (MYL, MYH1, MYH2, CKM) oraz miRNA charakterystycznych dla różnicujących się i zróżnicowanych komórek mięśniowych.

Wnioski:

W wyniku przeprowadzonych doświadczeń stwierdzono, iż leki epigenetyczne wzbudzają różnicowanie komórek Rhabdomyosarcoma oraz hamują proliferację. Zauważono zwiększoną ekspresję genów charakterystycznych dla dojrzałych komórek mięśniowych oraz wzrost ekspresji miRNA odpowiedzialnych za proces różnicowania się komórek mięśniowych. Zastosowanie leków epigenetycznych może być nową terapią w walce z mięsakiem prążkowanokomórkowym.

Irena Boluch^{40,41}

Rola bakteriocyn w leczeniu ludzkiego raka piersi

Słowa kluczowe: Rak piersi, bakteriocyny, hamowanie proliferacji

STRESZCZENIE

Szacuje się, że około 21% przypadków zachorowań na choroby nowotworowe w Polsce stanowią zachorowania na raka piersi. Najczęściej występującą formą raka sutka jest hormonozależna, związana z nadekspresją receptorów estrogenowych ER, receptora naskórkowego czynnika wzrostu HER-2 oraz receptora progesteronowego PR. Ekspresja tych receptorów jest ściśle skorelowana, przez co dobór odpowiedniej terapii wymaga dokładnego zbadania zmian w funkcjonowaniu każdego z wyżej wymienionych receptorów. Obecnie najczęściej stosowaną formą leczenia jest zabieg chirurgiczny połączony z chemioterapią, co w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu pozwala na wydłużenie okresu przeżycia chorego. Do najczęściej stosowanych preparatów do chemioterapii należą tamoksyfen (w przypadku nadekspresji $E\alpha$), transtuzumab (w przypadku nadekspresji receptora HER2), natomiast do leczenia nowotworu potrójnie negatywnego stosowane są leki należące do antracyklin oraz taksanów. Główną wadą większości stosowanych terapeutyków jest szybkie uzyskiwanie odporności komórek na ich działanie oraz stosunkowo wysoka cena. Rozwiązaniem może być terapia genowa za pośrednictwem cząsteczek miRNA. Badania z wykorzystania miRNA są obecnie prowadzone jedynie na etapie laboratoryjnym. Wykorzystanie bakteriocyn do leczenia nowotworów nabłonkowych może służyć jako ogólny mechanizm terapeutyczny, który będzie można stosować do leczenia różnych form raka piersi. Bakteriocyny są niskocząsteczkowymi hydrofobowymi peptydami o wysokiej termostabilności. Są wytwarzane przez bakterie zarówno gram dodatnie (G+) jak i gram ujemne (G-). Mechanizm ich działania polega głównie na penetracji błony komórkowej, niektóre bakteriocyny mogą również hamować syntezę DNA. Udało się wykazać doświadczalnie wpływ wybranych bakteriocyn na zahamowanie proliferacji komórek nowotworowych. Tak, na przykład naukowcom z Malezji udało się wykazać, że bakteriocyna wyizolowana ze szczepu *Ent. mundtii* C4L1 hamuje proliferację komórek nowotworowych wybranych linii. Badania zostały przeprowadzone na czterech liniach komórkowych: komórki raka jelita grubego HCT116, ludzkiego raka piersi MCF7, raka płuc H1299, nowotworu szczęki HSC3. Poziom zahamowania proliferacji w wybranych liniach komórkowych został zbadany *in vitro* metodą MTT. Największy stopień zahamowania proliferacji po dodaniu bakteriocyny został zaobserwowany dla komórek raka piersi oraz jelita grubego. Natomiast naukowcom w Indiach udało się wykazać skuteczność stosowania pediocyny w celu inhibicji proliferacji

⁴⁰ Wydział Biologii i Biotechnologii, Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie

⁴¹ Irena.boluch@gmail.com

komórek nowotworowych. Do badań wykorzystali cztery linie komórkowe oraz dwie formy pediocyny: natywną oraz zrekombinowaną z białkiem wyizolowanym z rekombinanta *E.coli* w celu zwiększenia stabilności pediocyny. Większą skuteczność wykazała zrekombinowana pediocyna. Bakteriocyny są łatwe w izolacji oraz stosunkowo tanie w porównaniu do innych środków terapeutycznych stosowanych w leczeniu ludzkiego raka piersi, dlatego stanowią ciekawy i ważny kierunek rozwoju badań nad poszukiwaniem nowych i bardziej skutecznych leków przeciwnowotworowych.

Literatura:

1. Janik-Papis K., Błasiak j., Molekularne wyznaczniki raka piersi. Inicjacja i promocja – część I, NOWOTWORY Journal of Oncology, 2010, vol. 6, nr 3, s.236-247
2. Onkologia kliniczna t.1 i t.2 , red. M. Krzakowski, Wydawnictwo Borgis, Warszawa 2001.
3. Balvir K., Praveen P Balgir, Baljinder K., Bharti M., Ashish Ch. , In Vitro Cytotoxicity of Native and Rec-Pediocin CP2 Against Cancer Cell
4. Lines: A Comparative Study, Open Access Scientific Reports, 2012, vol.1

Streszczenia prac

Sesja plakatowa

Anna Taracha^{42,43}, Marta Sprawka⁴², Monika Majcher⁴²

„Cancer previvors” - kierunek walki z rakiem oparty na badaniach genetycznych

STRESZCZENIE

Wstęp:

„Cancer previvors” to osoby z predyspozycjami zwiększającymi prawdopodobieństwo wystąpienia raka, które dzięki odpowiednim działaniom zapobiegły rozwojowi choroby. Do tej grupy zaliczamy jednostki z określonymi mutacjami genetycznymi, mające chorych członków rodziny, czy będące narażone na kancerogeny. W obecnych czasach świadomość pacjentów rośnie i grupa ta dynamicznie się powiększa.

Cel:

Analiza trendu inwazyjnej profilaktyki raka, opartej o wyniki badań genetycznych. W pracy skupiamy się na genach BRCA 1/BRCA 2 i ich korelacji z rakiem piersi i jajnika.

Wyniki:

Obecnie analiza próbki krwi, lub wymazu z jamy ustnej umożliwia wykonanie predyktywnego badania genetycznego wykrywającego mutacje w genach BRCA1/2, czy zespoły predysponujące do nowotworów tj. Zespół Lyncha, czy Zespół Cowden. Wynik mutacji w genach supresorowych nie zawsze jest jednoznaczny. W jednej z analiz podano, że ryzyko rozwoju raka piersi u kobiet do 70 roku życia wynosi między 47 a 66% w przypadku obecności mutacji genu BRCA1 i 40-57% w przypadku obecności mutacji w genie BRCA2. Ze względu na te statystyki pacjentki coraz częściej decydują się na profilaktyczną salpingoowariektomię w celu redukcji ryzyka (RRSO), czy mastektomię. Nosicielki mutacji BRCA1/2 po salpingoowariektomii wykazują niższą ogólną umieralność, niż przedstawicielki takiej samej populacji, które nie przeszły owariektomii. RRSO zapewnia nosicielkom mutacji BRCA1 bez raka sutka wynoszącą 70% redukcję ryzyka raka jajnika. Kobiety z mutacją BRCA1, u których wykryto już raka sutka, mogą osiągnąć korzyść w postaci redukcji o 85%. Kobiety wysokiego ryzyka nie chorujące jeszcze na raka sutka mogą osiągnąć redukcję wystąpienia raka sutka o 37% (mutacja BRCA1) i 64% (mutacja BRCA2).

⁴² Pracownia Symulacji Medycznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁴³ taraszkaania@gmail.com

Wnioski:

Wraz z rozwojem diagnostyki genetycznej i lepszej oceny czynników ryzyka lekarze jak i pacjenci stanęli przed nowymi dylematami. Dotyczą one decyzji kiedy należy wykonać testy jak i interpretacji ich wyników, obrania kierunku leczenia i wiążących się z nim konsekwencji. To droga w walce z rakiem, na której lekarz i pacjent są partnerami.

Wioleta Czerwińska⁴⁴, Marcin Czerwiński^{44,45}

CK2 - jeden enzym w wielu chorobach

Słowa kluczowe: CK2, choroby człowieka, nowotwory

STRESZCZENIE

Kinaza białkowa CK2 została opisana po raz pierwszy ponad 60 lat temu przez Burnetta i Kennedy'ego, którzy wyizolowali ją z ekstraktów wątrobowych. Jest to kinaza serynowo-treoninowa obecna u wielu organizmów poczynając od drożdży, a na człowieku kończąc. Składa się z dwóch podjednostek katalitycznych oraz dwóch podjednostek regulatorowych. Jest obecna w wielu przedziałach komórkowych. Zbadano jej aktywność w różnych chorobach człowieka, takich jak choroba Alzheimera, Parkinsona, procesy zapalne, choroby układu krążenia a także różnego rodzaju nowotwory, takie jak nowotwór piersi, prostaty czy jelita. Dokładne poznanie szlaków aktywności kinazy białkowej CK2 może w przyszłości pozwolić na rozwój nowych strategii zapobiegania i leczenia chorób człowieka i opracowanie terapii przeciwnowotworowych.

Literatura:

1. Faust M., Montenarh M. (2000) Subcellular localization of protein kinase CK2, *Cell Tissue Res* 301:329-340
2. Guerra B., Issinger O.G. (2008) Protein kinase CK2 in human diseases, *Current Medicinal Chemistry*15: 1870-1886
3. Trembley J.H., Wang G., Unger G., Slaton J., Ahmed K. (2009) CK2: A key player in cancer biology, *Cell. Mol. Life Sci.* 66:1858-1867
4. Ruzzene M., Pinna L.A. (2010) Addiction to protein kinase CK2: A common denominator of diverse cancer cells? *Biochimica et Biophysica Acta* 1804: 499-504

⁴⁴ Katedra Biologii Molekularnej, Katolicki Uniwersytet Lubelski Jana Pawła II

⁴⁵ marbroczerwinski@gmail.com

Agnieszka Kareńko^{46,47}, Krzysztof Zieliński⁴⁶

Dendrymery jako nośniki leków w terapii fotodynamicznej

Słowa kluczowe: terapia fotodynamiczna, dendrymery, nowotwór skóry

STRESZCZENIE

Nowotwory skóry są najczęściej spotykanymi nowotworami wśród ludzi rasy białej, zaś rak skóry stanowi ponad 30% wszystkich nowotworów złośliwych. Późne wykrycie choroby zmniejsza szansę na całkowite wyleczenie, przy czym często lekceważone są zmiany skórne, które mogą dać początek chorobie. W momencie, gdy nowotwór zaczyna się rozprzestrzeniać zajmuje inne narządy i tkanki, dając przerzuty zmniejszając szanse na wyzdrowienie.

Obecnie tradycyjne leczenie opiera się na radioterapii i chemioterapii. Jednak są to metody o szerokich działaniach niepożądanych. Innym sposobem leczenia jest terapia fotodynamiczna, która wykazuje większą selektywność. Metoda ta stosuje światło o odpowiedniej długości fali, absorbujące je fotouczulacze oraz tlen. Po wzburzeniu światłem fotouczulacz może przejść do stanu podstawowego, stanu singletowego lub stany tripletu, w którym zachodzą dwa procesy: albo przy udziale tlenu powstają reaktywne formy tlenu (RFT) albo powstaje tlen singletowy $^1\text{O}_2$. W konsekwencji komórka nowotworowa pod wpływem działania RFT oraz $^1\text{O}_2$ ginie na drodze apoptozy.

Tradycyjne podawanie fotouczulacza odbywa się drogą dożylną, gdzie komórki osocza transportują lek. Niestety sposób ten nie jest idealny, gdyż enzymy obecne w organizmie inaktywują lek lub usuwany jest on z krwioobiegu skracając jego czas działania i przebywania w krwi. Jednocześnie pewna część leku jest akumulowana w zdrowych komórkach.

Stąd pomysł na poszukiwanie transporterów fotouczulaczy, które akumulowałyby się jedynie w chorobotwórczo zmienionych tkankach. Jednym z nich mogą okazać się dendrymery. Są to nanocząsteczki o wyglądzie przypominającym kulę. Z uwagi na swoje właściwości i budowę cząsteczki próbuje się je wykorzystać jako przenośniki leków. Wyróżnia się cztery sposoby wiązania z lekiem: enkapsulacja, czyli zamknięcie w środku, przyłączenie do rdzenia lub do wnętrza cząsteczki oraz związanie na powierzchni dendrymeru. Obecnie bada się związanie fotouczulacza z dendrymerem na wszystkie 4 podane powyżej sposoby.

⁴⁶ Instytut Biofizyki, Studenckie Koło Młodych Biofizyków, Uniwersytet Łódzki

⁴⁷ karenko.agnieszka@op.pl

Poniższa praca charakteryzuje powstałe koniugaty dendrymer-fotouczulacz, a także ich efektywność w walce z nowotworami. Daje to podstawę do dalszych badań nad udoskonalaniem terapii, która prowadziłaby do całkowitego wyleczenia pacjenta, przy jednoczesnym zmniejszeniu efektów ubocznych.

Literatura:

1. Hackbarth S., Horneffer V., Wiehe A., Hillenkamp F., Röder B. 2001. Photophysical properties of pheophorbide-a-substituted diaminobutane poly-propylene-imine dendrimer. *Chemical Physics*, 269: 339- 346
2. Karthikeyan K., Babu A., Kim S-J., Murugesan R., Jeyasubramanian K. 2011. Enhanced photodynamic efficacy and efficient delivery of Rose Bengal using nanostructured poly(amidoamine) dendrimers: potential application in photodynamic therapy of cancer. *Cancer Nanotechnology*, 2: 95- 103
3. Nishiyama N., Stapert H. R., Zhang G.-D., Takasu D., Jiang D.-L., Nagano T., Aida T., Kataoka K. 2003. Light-Harvesting Ionic Dendrimer Porphyrins as New Photosensitizers for Photodynamic Therapy. *American Chemical Society*, 14: 58- 66
4. Paul A., Hackbarth S., Mölich A., Luban C., Oelckers S., Böhm F., Röder B. 2003. Comparative Study of the Photosensitization of Jurkat Cells in vitro by Pheophorbide-a and a Pheophorbide-a Diaminobutane Poly-Propylene-Imine Dendrimer Complex. *Laser Physics*, 13: 22- 29
5. Saczko J. 2011. Rozprawa na stopień doktora habilitowanego. Ocena skuteczności reakcji fotodynamicznej na modelu komórkowym raka jasnokomórkowego jajnika opornego na chemio- i radioterapię. Wrocław, Akademia Medyczna we Wrocławiu

Aleksandra Żurek^{48,49}, Maciej Frant^{48,50}

Kostniakomięsak - metody leczenia dawniej i dziś

Słowa kluczowe: kostniakomięsak, osteosarcoma, mięsak kościopochodny

STRESZCZENIE

Kostniakomięsak (mięsak kościopochodny, łac. *osteosarcoma*) to najczęściej spotykany pierwotny nowotwór kości dotyczący dzieci i młodzież. Pojawia się w okresie intensywnego wzrostu szkieletu i w większości przypadków rozwija się w obrębie nasad kości długich. Szczyt zachorowań przypada na 10-16 rok życia oraz w wieku podeszłym (70-80 lat), gdzie często jest następstwem choroby Pageta. Guz powstaje w wyniku wzmożonej proliferacji nieprawidłowych osteoblastów charakteryzowanych, jako komórki pleomorficzne, anaplastyczne i syntetyzujące dużą ilość macierzy pozakomórkowej o nieprawidłowej strukturze.

Objawy choroby są niespecyficzne. Na ogół pojawiają się one, gdy guz osiągnie już znaczne rozmiary i należą do nich: ból (na początku rozwoju nowotworu okresowy, później stały) w miejscu rozwoju guza, nasilający się po aktywności fizycznej oraz w nocy, a także obrzęk obejmujący staw znajdujący się w pobliżu guza. W przypadku zaawansowanego rozwoju guza często dochodzi do złamań kończyny w miejscu dotkniętym chorobą.

Osteosarcoma jest nowotworem złośliwym, dającym przerzuty głównie do płuc i innych kości. Szacuje się, że około 30% pacjentów z rozpoznaną chorobą i do 80% ze zdiagnozowanymi przerzutami nie przeżywa, pomimo stosowania wielokierunkowej terapii.

Pierwszą i stosowaną do dziś metodą leczenia kostniakomięsaka jest jego chirurgiczne usunięcie. Wyróżnia się dwie metody resekcji guza: z amputacją lub oszczędzeniem zaatakowanej kończyny. Metodę oszczędzającą stosuje się u osób, u których szkielet jest już ukształtowany i kiedy możliwe jest kontrolowanie procesu nowotworowego w pozostawionej kończynie. Oprócz leczenia chirurgicznego stosuje się chemioterapię (10 tygodni przed i 20 tygodni po resekcji guza). Najczęściej stosowanymi chemioterapeutykami są cisplatyna, doxorubicyna i metotrexat (w wysokich dawkach). Tradycyjna metoda leczenia kostniakomięsaka (chemioterapia + resekcja) nie daje jednak pożądanych rezultatów, gdyż śmiertelność pacjentów nim dotkniętych nadal jest wysoka. Dlatego trwają badania nad nowymi lekami mogącymi poprawić rokowania chorych na osteosarcomę. Należą do nich środki działające na receptor kinazy tyrozynowej (RTK), na szlaki przewodzenia sygnałów,

⁴⁸ Wydział Biologii i Biotechnologii, Zakład Wirusologii i Immunologii, Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie

⁴⁹ zurekaleksandra@wp.pl

⁵⁰ maciej.frant@gmail.com

czynniki immunomodulujące, działające na mikrośrodowisko guza oraz substancje pozwalające przezwyciężyć lekooporność guza.

Literatura:

1. Gill J., Ahuwalia K. M., Geller D., Gorlick R. (2013) “New targets and approaches in osteosarcoma”, *Pharmacology & Therapeutics* 137: 89-99,
2. Luetke A., Meyers P. A., Lewis I., Juergens H. (2014) “Osteosarcoma treatment – Where do we stand? A state of the art review”, *Cancer Treatment Reviews* 40: 523-532,
3. Majó J., Cubedo R., Pardo N. (2010) „Treatment of Osteosarcoma. A Review”, *Revista Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología* 54 (5): 329-336.

Michał Rudziński^{51,52}

Mutacje prowadzące do rozwoju nowotworów jelita grubego

Słowa kluczowe: mutacje, nowotwory, jelito grube

STRESZCZENIE

Nowotwory jelita grubego to poważny problem, z jakim zmagają się onkolodzy oraz lekarze innych specjalizacji klinicznych. Pod względem statystyk występowania, te dotyczące właśnie jelita grubego, plasują się na drugim miejscu u kobiet (po raku piersi) oraz na trzecim miejscu (po raku płuc oraz raku gruczołu krokowego) u mężczyzn. Mając te dane na uwadze, przedstawię prezentację, w której omówię najczęstsze i najbardziej charakterystyczne mutacje powodujące powstawanie tych chorób.

W swojej pracy zawarłem, więc wpływ mutacji zachodzących w genie *APC*, które ze względu na lokalizacje w poszczególnych kodonach prowadzą do rozwoju różnych wariantów raka jelita grubego. Omówię przyczynę powstawania rodzinnej polipowatości jelita grubego (FAP), formy łagodnej rodzinnej polipowatości jelita grubego (AAPC), zespołu Gardnera oraz zespołu Turcota.

Przedstawię także następstwa mutacji: w genie *MutYH* (prowadzącej do rozwoju polipowatości recesywnej – zespołu MAP), w genie *STK11* (w wyniku której pojawia się zespół Peutza-Jeghersa), w genach *DPC4*, *BMPR1A*, *PTEN*, *ENG* (powodujących rodzinną polipowatość młodzieńczą – FJP). Poruszę także kwestię mutacji w genach mutatorowych *MMR*, które przyczyniają się do rozwoju zespołu Lyncha. Oprócz zobrazowania zmian zachodzących w jelicie grubym przedstawię także za pomocą grafik zmiany w innych narządach i układach, które również rozwijają się pod wpływem zachodzenia mutacji w wyżej wymienionych genach.

Literatura:

1. Drewa G., Genetyka medyczna podręcznik dla studentów, wyd. Elsevier, 2011
2. Bal J., Biologia molekularna w medycynie. Elementy genetyki klinicznej, wyd. PWN, 2011
3. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, wyd. Medycyna praktyczna, 2012

⁵¹ Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁵² michal.k.rudzinski@wp.pl

Agata Rocka^{53,54}

Nanocząsteczki w leczeniu glejaka wielopostaciowego

Słowa kluczowe: glejak wielopostaciowy, nanocząsteczki

STRESZCZENIE

Glejak wielopostaciowy (GBM) jest jedną z najbardziej śmiertelnych chorób, charakteryzuje się wysoką odpornością na chemioterapię i radioterapię. Konwencjonalne leczenie glejaków złośliwych obejmuje stosowanie leków chemoterapeutycznych, radioterapii oraz chirurgii zabiegowej. Jednakże zarówno chemioterapia, jak również radioterapia nie dają oczekiwanych rezultatów. Pomimo opracowania wielu narzędzi diagnostycznych oraz pracy nad nowymi środkami terapeutycznymi, leczenie nowotworów mózgu pozostaje ogromnym wyzwaniem w dziedzinie neuro-onkologii. Największe utrudnienie stanowi bariera krew-mózg, która uniemożliwia dostarczenie odpowiedniej dawki leku w celu niszczenia komórek nowotorowych. Nanocząsteczki wykazują wiele korzystnych właściwości fizycznych, optycznych, termicznych oraz magnetycznych mogących pokonać obecne ograniczenia. Ponad to nanocząstki mogą być wykonane z różnych materiałów, takich jak polimery lipidy, białka, metale lub półprzewodniki, co daje możliwość skonstruowania określonego kształtu nanocząsteczki. Modyfikacja nanocząstek poprzez dołączenie odpowiedniego ugrupowania na ich powierzchni umożliwia specyficzne wiązanie się nanocząsteczek z receptorami nadekspresji w układzie naczyniowym nowotworu lub z błoną komórkową nowotworu. System docelowego dostarczania leków zwiększa specyficzność i skuteczność terapii przeciwnowotworowej. Celem niniejszej pracy jest przegląd dotychczasowych badań dotyczący możliwości zastosowania oraz mechanizmu działania nanocząsteczek w leczeniu glejaka wielopostaciowego.

Literatura:

1. Cheng Y., Morshed R., Auffinger B., Tobiasz A., Leśniak M. „Multifunctional Nanoparticles for Brain Tumor Diagnosis and Therapy”, 2014, *Adv Drug Deliv Rev*, 0: 42-57
2. Nqwa W., Kumar R., Sridhar S., Korideck H., Zygmansk P., Comrmack R., Berbecoo R.,
3. Makrigiorgos M., „Targeted radiotherapy with gold nanoparticles: current status and future perspectives”, 2014, *Nanomedicine(Lond)*, May, 9(7):1063-1082
4. Hernández-Pedro N, Rangel-López E, Magana-Maldonado R., de la Cruz V., del Angel A., Pineda B., Sotelo J., „Application of Nanoparticles on Diagnosis and Therapy in Gliomas”, 2013, Hindawi Publishing Corporation *BioMed Research International* Article ID 351031

⁵³ Wydział Biologii i Biotechnologii, Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie

⁵⁴ agatarocka2@gmail.com

Joanna Bujak^{55,56}, Patrycja Kopytka⁵⁵

Niebezpieczny przyjaciel. Rola nukleotydów purynowych i adenozyiny w procesie migracji komórek Rhabdomyosarcoma

Słowa kluczowe: rhabdomyosarcoma, nukleotydy purynowe, adenozyina, alarminy

STRESZCZENIE

Wstęp:

Nukleotydy spełniają istotną rolę w metabolizmie wewnątrzkomórkowym. Wykazano, iż mogą zostać uwalniane pozakomórkowo i spełniać funkcję przekaźników mogących wywierać wpływ na wiele typów komórek, w tym komórki nowotworowe. ATP oraz inne nukleotydy mogą stanowić specyficzną grupę „sygnałów niebezpieczeństwa”- alarmin. Uwolnienie nukleotydów może nastąpić: podczas nekrozy, toczącego się procesu zapalnego, uszkodzenia tkanek oraz apoptozy. Opisano szereg czynników odpowiedzialnych za ten proces. Zaliczyć do nich można: stres fizjologiczny, mechaniczną stymulację, niedotlenienie. Zewnątrzkomórkowe ATP, ADP oraz UTP oddziałują poprzez receptory purynergiczne P2, adenozyina wywiera działanie poprzez receptory P1. Przypuszczalnie receptorem dla AMP jest receptor A1.

Mięsak prążkowanokomórkowy (Rhabdomyosarcoma, RMS) jest jednym z najczęściej występujących nowotworów tkanek miękkich wieku dziecięcego. RMS nie ma ściśle określonej lokalizacji narządowej. Przeżycie pacjenta jest wysoce uzależnione od cech klinicznych RMS, takich jak: umiejscowienie guza, stopień zaawansowania choroby oraz stosowanego leczenia. Rokowanie ulega znacznemu pogorszeniu w momencie stwierdzenia przerzutów. Rozsiew komórek RMS i tworzenie ognisk przerzutowych następuje najczęściej drogą krwi lub drogą naczyń limfatycznych.

Cele pracy:

Celem pracy było określenie wpływu nukleotydów purynowych oraz adenozyiny na migrację komórek Rhabdomyosarcoma oraz określenie kluczowych receptorów w tym procesie.

⁵⁵ Katedra i Zakład Fizjologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

⁵⁶ joanna.bujak@onet.pl

Materiały i metody:

Do badań wykorzystano linię komórkową mięsaka prążkowanokomórkowego RH30 i sprawdzano:

- 1) zdolność do odpowiedzi chemotaktycznej;
- 2) ekspresję receptorów błonowych;
- 3) fosforylację kinaz MAPKp42/44 i AKT

Wnioski:

W wyniku przeprowadzonych doświadczeń możemy stwierdzić, iż: ATP, ADP, AMP oraz adenozyina, które mogą być uwalniane pod wpływem stresu fizjologicznego, wzmagają migrację komórek Rhabdomyosarcoma. Komórki mięsaka prążkowanokomórkowego charakteryzują się wysoką ekspresją receptorów purynergicznych P2Y oraz receptorów adenozynowych A1. ATP oraz ADP najsilniej oddziałują poprzez receptory P2Y1, adenozyina przez receptory A1 oraz A2A, nowym receptorem specyficznym dla AMP jest receptor adenozynowy A1.

Joanna Kiełb^{57,58}, Jakub Knurek^{57,59}

Partenolid – substancja pochodzenia naturalnego o właściwościach przeciwnowotworowych

Słowa kluczowe: partenolid, terapia przeciwnowotworowa

STRESZCZENIE

Partenolid (PN) to substancja występująca w roślinie o nazwie Złocień maruna (łac. *Tanaceum parthenium*). Należy do grupy tzw. seskwiterpenowych laktonów. Największe stężenie tego związku obserwuje się w liściach. Uważa się, że związek ten decyduje o aktywności biologicznej ekstraktów z tej byliny.

Pozytywne efekty działania partenolidu znane były już w starożytności. Stosowano go jako lek przeciwbólowy i przeciwmigrenowy. Później odkryto inne jego właściwości m.in. jako substancji przeciwdziałającej rozwojowi stanów zapalnych, alergii, stanów miażdżycowych i starzeniu skóry. Liczne badania przeprowadzone w ciągu ostatnich lat donoszą, że głównym molekularnym celem tej substancji są białka zaangażowane w procesy powstawania i progresji nowotworów.

Partenolid posiada pierścień α -metyleno- γ -laktonowy, który ma zdolność wiązania się z miejscami nukleofilowymi biologicznie ważnych cząsteczek. Unieczynnia wiele białek, których wzmożona aktywność jest charakterystyczna dla wyżej wymienionych stanów patologicznych.

Właściwości partenolidu związane są z jego zdolnością do indukcji apoptozy w komórkach nowotworowych, bez wpływu na komórki prawidłowe. Prawdopodobnie jego celem są komórki macierzyste niektórych nowotworów. Najlepiej poznanym mechanizmem działania partenolidu jest hamowanie aktywności czynnika transkrypcyjnego NF- κ B, który aktywnie działa w wielu typach nowotworów. Oddziałuje z różnymi elementami szlaku kinaza inhibitora I κ B (IKK)/czynnik transkrypcyjny NF- κ B. W pierwszym etapie dochodzi do fosforylacji inhibitora NF- κ B o nazwie I κ B z udziałem IKK. Następuje dysocjacja z kompleksem I κ B/NF- κ B, co aktywuje czynnik transkrypcyjny NF- κ B. Towarzyszą temu modyfikacje kowalencyjne, translokacja do jądra komórkowego i aktywacja ekspresji wielu genów. W efekcie zahamowanie aktywności IKK powoduje brak degradacji białka I κ B i w rezultacie zmniejszenie puli aktywnych białek NF- κ B.

⁵⁷ Wydział Biologii i Biotechnologii, Zakład Genetyki i Mikrobiologii, Studenckie Koło Naukowe Mikrobiologów „Bakcy!”, Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie

⁵⁸ joanna.kielb@interia.pl

⁵⁹ knurekjakub@op.pl

Partenolid jest obiecującym związkiem pochodzenia roślinnego o wielokierunkowym działaniu oraz małej toksyczności wobec komórek prawidłowych. Stale poszerzana wiedza na temat molekularnych mechanizmów działania tej substancji daje duże nadzieje na stworzenie skutecznej terapii przeciwnowotworowej.

Literatura:

1. Kwok B. i in., The anti-inflammatory natural product parthenolide from the medicinal herb Feverfew directly binds to and inhibits I κ B kinase, 2001, *Chemistry & Biology*, v. 8, s. 759-766
2. Pająk B. i in., Molecular basis of parthenolide-dependent proapoptotic activity in cancer cells, 2008, *Folia Histochemica et Cytobiologica*, v. 46, s. 129-135
3. Koprońska K. i in., Molekularne mechanizmy działania partenolidu - stary lek z nową twarzą, 2010, *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*, v. 64, s. 100-114
4. Hehner S. i in., The Antiinflammatory Sesquiterpene Lactone Parthenolide Inhibits NF- κ B by Targeting the I κ B Kinase Complex, 1999, *The Journal of Immunology*, v. 163, s. 5617-5623

Jakub Knurek^{60,61}, Natalia Kopik^{60,62}

t-BID – kluczowe białko na szlaku apoptozy mitochondrialnej

słowa kluczowe: t-BID, nowotwory, apoptoza, Bcl-2

STRESZCZENIE

t-BID (ang. truncated BH3 interacting-domain death agonist) należy do rodziny białek Bcl-2. Wśród nich znajdują się również białka takie jak anti-apoptotyczne Bcl-w, Bcl-xl oraz pro-apoptotyczne Bax, Bak czy właśnie BID. Pragniemy skupić się na nim, gdyż odgrywa ono kluczową rolę w procesie apoptozy mitochondrialnej. Czynnikiem BID ma masę 22 kDa przed rozcięciem przez kaspazę-8, zaś po rozcięciu jedynie 15 kDa. Gdy komórka wejdzie na szlak apoptozy, „strażnik genomu”, białko p53 indukuje szlak zewnętrzny związany z domenami śmierci (FADD - Fas-Associated protein with Death Domain). Jednocześnie poprzez molekularne oddziaływania aktywuje on czynniki NOXA i PUMA. Mają one zdolność do inhibicji części białek należących do rodziny Bcl-2. W tym czasie białko p53, które skierowało komórkę na drogę apoptozy, determinuje aktywność regulującego białka p21. Poprzez jego pracę dochodzi do syntezy kaspaz z proenzymów. Ich działanie proteolityczne powoduje zatrzymanie cyklu komórkowego (zwykle na bramce restrykcyjnej fazy G1/S). W kaskadzie kaspaz istotną rolę odgrywa kaspaza-8, która przecina BID. Powstały czynnik t-BID sprawia, że błona mitochondrialna ulega perforacji. Uwolnione zostają cząsteczki Apaf-1 oraz cytochrom c, które tworzą apoptosom po przyłączeniu się prokaspazy-9. Kompleks ten odpowiada za przejście proenzymu w jego aktywną formę. Zaistniała dzięki temu kaskada kaspaz pozwala na kontrolowaną śmierć komórki.

Jak wiemy, komórki nowotworowe wykazują zdolności proliferacyjne, zaś, gdy organizują się w wyższe struktury także zdolności angiogenetyczne. Jest to spowodowane brakiem zachodzenia apoptozy. Indukcja kancerogenezy wymaga mutacji w protoonkogenach oraz w genach supresorowych. Wśród nich znajduje się także gen, którego ekspresja pozwala na powstanie białka BID, co sprawia, że możemy zaliczyć ją w poczet czynników kancerogennych.

⁶⁰ Wydział Biologii i Biotechnologii, Zakład Genetyki i Mikrobiologii, Zakład Anatomii Porównawczej i Antropologii, Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie

⁶¹ knurekjakub@op.pl

⁶² nataliakopik@gmail.com

Literatura:

1. Korytowski W. i in., Permeabilization of the mitochondrial outer membrane by Bax/truncated Bid (tBid) proteins as sensitized by cardiolipin hydroperoxide translocation: mechanistic implications for the intrinsic pathway of oxidative apoptosis, 2011, *J Biol Chem*, vol. 286, no. 30, pp. 26334-26343
2. Maianski N. i in., Bid Truncation, Bid/Bax Targeting to the Mitochondria, and Caspase Activation Associated with Neutrophil Apoptosis Are Inhibited by Granulocyte Colony-Stimulating Factor, 2004, *J Immunol*, vol. 172, pp. 7024-7030
3. Billen L. i in., Bid: a Bax-like BH3 protein, 2009, *Oncogene*, vol. 27, pp. 93-104
4. Lee J. H. i in., Inactivating mutation of the pro-apoptotic gene *BID* in gastric cancer, 2004, *J Pathol*, vol. 202, no. 4, pp. 439–445.

Martyna Paździor^{63,64}, Patrycja Horbowicz^{65,65}

Zmiany aktywności kinazy c-KIT w nowotworach podścieliskowych przewodu pokarmowego

Słowa kluczowe: GIST, c-KIT, kinaza tyrozynowa

STRESZCZENIE

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (gastrointestinal stromal tumors – GIST) są dość rzadko występującymi mezenchymalnymi nowotworami przewodu pokarmowego. Występują głównie w żołądku i jelicie cienkim, rzadziej w okrężnicy i odbytnicy. Cechą charakterystyczną komórek nowotworowych jest zwiększenie aktywności receptora błonowego c-KIT o aktywności kinazy tyrozynowej wskutek mutacji w genie kodującym białko receptorowe; odsetek komórek zawierających ten receptor wynosi ok. 90%. Receptorowa kinaza c-KIT ulega aktywacji w momencie związania przez domenę zewnątrzkomórkową liganda (SCF – stem cell factor – czynnika wzrostu komórek pnia); prowadzi to do dimeryzacji receptora i autofosforylacji jego domeny cytoplazmatycznej przy udziale ATP. Ufosforylowane białko c-KIT może fosforylować kolejne białka szlaków przekazywania sygnału do jądra komórki i tym samym uruchamiać ekspresję genów istotnych w regulacji proliferacji, apoptozy, adhezji oraz różnicowania określonych typów komórek. W komórkach nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego w wyniku mutacji (najczęściej w eksonach 9, 11, 13, 17) kinaza c-KIT ulega aktywacji konstytutywnej, niezależnej od liganda, co skutkuje znacznym zwiększeniem intensywności proliferacji komórek i tym samym inicjacją procesu nowotworzenia.

Rozpoznanie GIST jest procesem długotrwałym ze względu na powolny rozwój choroby i brak specyficznych objawów. Diagnoza jest oparta na morfologicznym rozpoznaniu komórek guza, wynikach badań radiologicznych, kontekście klinicznym oraz pozytywnym wyniku reakcji z użyciem monoklonalnych przeciwciał na obecność receptora c-KIT. Nieinwazyjną metodę diagnozowania GIST stanowi wykrycie mutacji w genie *ckit*. Najczęściej występującymi zmianami genetycznymi są insercje i delecje w obrębie eksonu 11, kodującego domenę transbłonową receptora c-KIT. Istotne znaczenie w dimeryzacji i aktywacji receptora c-KIT podczas nieobecności SCF przypisuje się mutacji punktowej prowadzącej do zastąpienia glicyny przez walinę w pozycji 559. Liczne badania wykazują również jako przyczynę rozwoju GIST aberracje chromosomalne, głównie całkowitą lub częściową utratę chromosomu 14. Innymi aberracjami chromosomalnymi związanymi z GIST są: utrata długiego ramienia chromosomu 22(22q) i 9(9q),

⁶³ Wydział Biologii i Biotechnologii, Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie

⁶⁴ pazdziormartyna92@gmail.com

⁶⁵ patrycja.horbowicz@gmail.com

utrata krótkiego ramienia 1p, 11p, 9p, a także pojawienie się dodatkowego długiego ramienia chromosomu 8 (8q) i 17 (17q).

Literatura:

1. Ephraim S. Casper, *Gastrointestinal stromal tumors*, Current Treatment Options in Oncology, 2000
2. Bernadette Liegl-Atzwanger, Jonathan A. Fletcher, Christoph D.M. Fletcher, *Gastrointestinal stromal tumors*, Virchows Archiv, 2010

IV INTERDYSCIPLINARNE SEMINARIUM NAUKOWE

„Molekularne Mechanizmy Powstawania Chorób Nowotworowych”

29 maja 2015 r.

A		I	
adenozyna	47	inhibitory glikolizy	31
alarminy	47	ipilimumab	18
angiogeneza	29	J	
apoptoza	51	jelito grube	45
aspartam	29	K	
B		kinaza tyrozynowa	54
bakteriocyny	35	kostniakomięsak	16,43
Bcl-2	51	L	
białko Klotho	19	leki epigenetyczne	33
C		M	
choroba nowotworowa	19	makrofagi	20
chromotryptaza	16	mammografia	24
CK2	40	mięsak kościopochodny	43
c-KIT	53	mikrośrodowisko	14,20
czerniak	18	mutacje	45
D		N	
dendrymery	41	nanocząsteczki	46
dieta przeciwnowotworowa	27	nivolumab	18
DNA	16	nowotwór	20,29,40,45,51
E		nowotwór skóry	41
efekt Warburga	31	nukleotydy purynowe	47
epidemiologia	22	nurse-like cells	14
G		O	
gen BRCA1	24	osteosarcoma	43
gen Klotho	19	P	
gen RECQL	24	partenolid	49
GIST	53	PBL	14
glejak	16	PD- 1	18
glejak wielopostaciowy	46	porfiryny	25
H		profilaktyka nowotworów	27
hamowanie proliferacji	35		

R

rak piersi	24,35
rak żołądka	22
rdzeniak	16
Rhabdomyosarcoma	33,47
różnicowanie	33

S

słodzik	29
starzenie się	19

T

TAM	20
t-BID	51
terapia fotodynamiczna	25,41
terapia przeciwnowotworowa	31,49

U

USG	24
-----	----

Z

zmiany epigenetyczne	22
zmiany genetyczne	22

