



## II INTERDYSCYPLINARNE SEMINARIUM NAUKOWE

*„Molekularne Mechanizmy Powstawania  
Chorób Nowotworowych”*

15 marca 2013

Studenckie Koło Naukowe Genetyki Nowotworów  
Uniwersytet Medyczny w Lublinie



II INTERDYSCYPLINARNE SEMINARIUM  
NAUKOWE

*„Molekularne Mechanizmy Powstawania  
Chorób Nowotworowych”*

Książka streszczeń

II INTERDYSCYPLINARNE SEMINARIUM NAUKOWE  
„Molekularne Mechanizmy Powstawania Chorób Nowotworowych”  
15 marca 2013 r.

**Opiekun Naukowy:**

dr hab. n. med. Agata Filip

Zakład Genetyki Nowotworów

**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. Halina Antosz

Zakład Genetyki Klinicznej,  
Uniwersytet Medyczny w Lublinie

dr n. med. Dorota Koczkodaj

Zakład Genetyki Nowotworów,  
Uniwersytet Medyczny w Lublinie

**Patronat Honorowy:**



**Polskie Towarzystwo  
Genetyki Człowieka**



**Polskie Towarzystwo  
Genetyczne**



# II INTERDYSCYPLINARNE SEMINARIUM NAUKOWE

*„Molekularne Mechanizmy Powstawania  
Chorób Nowotworowych”*

Redakcja:

**Kamil Maciąg**

**Sylwia Popek**

Lublin 2013

## Redakcja:

Kamil Maciąg  
Sylwia Popek

## Przewodnicząca Komitetu Organizacyjnego:

Sylwia Popek SKN Genetyki Nowotworów

## Członkowie Komitetu Organizacyjnego:

Iwona Bronisz	SKN Genetyki Nowotworów
Sylwia Englert	SKN Genetyki Nowotworów
Krzysztof Grzechnik	SKN Genetyki Nowotworów
Justyna Gruszczak	SKN Genetyki Nowotworów
Paulina Matysiak	SKN Genetyki Nowotworów
Kamil Maciąg	SKN Biotechnologów „Mikron”

## Organizator główny:



Studenckie Koło Naukowe Genetyki Nowotworów

## Organizator pomocniczy:



Studenckie Koło Naukowe Biotechnologów „Mikron”

© Copyright by Kamil Maciąg & Sylwia Popek

ISBN 978-83-937409-0-1

Wydawca: Studenckie Koło Naukowe Genetyki Nowotworów  
Zakład Genetyki Nowotworów, Uniwersytet Medyczny w Lublinie  
ul. Radziwiłłowska 11, 20-080 Lublin,

II INTERDYSCYPLINARNE SEMINARIUM NAUKOWE  
„Molekularne Mechanizmy Powstawania Chorób Nowotworowych”  
15 marca 2013 r.

---

## Przedmowa

II Interdyscyplinarne Seminarium Naukowe *Molekularne Mechanizmy Powstawania Chorób Nowotworowych* to kolejna debata z cyklu spotkań poświęconych tematyce genetyki i biologii nowotworów. Organizatorami tego naukowego przedsięwzięcia są członkowie Studenckiego Koła Naukowego Genetyki Nowotworów działającego przy Zakładzie Genetyki Nowotworów Uniwersytetu Medycznego w Lublinie oraz członkowie Studenckiego Koła Naukowego Biotechnologów „Mikron”, Uniwersytet Marii Curie – Skłodowskiej, przy współpracy z Akademickim Stowarzyszeniem Studentów Biotechnologii.

Zorganizowane przez nas spotkanie umożliwiło studentom z różnych ośrodków naukowych w Polsce wymianę doświadczenia oraz wiedzy dotyczącej powstawania chorób nowotworowych. Debata stała się źródłem wspólnej satysfakcji, czerpanej z zaprezentowanego dorobku studenckiego ruchu naukowego. W seminarium wzięło udział 15 prelegentów, którzy przedstawili 11 starannie przygotowanych prac.

W niniejszej książce zamieszczono streszczenia prezentacji uczestników II Interdyscyplinarnego Seminarium Naukowego *Molekularne Mechanizmy Powstawania Chorób Nowotworowych*.

Organizacja Seminarium nie byłaby możliwa bez wsparcia ze strony Władz Uczelni oraz Kadry Naukowej Zakładu Genetyki Nowotworów w szczególności Pani dr hab. n. med. Agaty Filip, za wszelką pomoc serdecznie dziękujemy. Słowa wdzięczności składamy również Honorowemu Komitetowi Naukowemu za wsparcie merytoryczne oraz konstruktywną dyskusję, Polskiemu Towarzystwu Genetyki Człowieka oraz Polskiemu Towarzystwu Genetycznemu za objęcie seminarium Honorowym Patronatem. Wyjątkowe słowa uznania kierujemy również w kierunku koleżanek i kolegów z Komitetu Organizacyjnego, którzy wykazali się solidną pracą zespołową oraz poświęcili swój czas aby wspólnie osiągnąć zamierzony cel, bez ich zaangażowania nie byłoby możliwe zorganizowanie tego wydarzenia.

Życzymy wszystkim uczestnikom dalszych inspiracji, satysfakcji z pracy naukowej oraz sukcesów z nią związanych.

Sylwia Popek<sup>1</sup>

Kamil Maciąg<sup>2</sup>

---

<sup>1</sup> Przewodnicząca Komitetu Organizacyjnego II Interdyscyplinarnego Seminarium Naukowego pt.: „Molekularne Mechanizmy Powstawania Nowotworów”; [sylwia.popek@gmail.com](mailto:sylwia.popek@gmail.com); Studenckie Koło Naukowe Genetyki Nowotworów; Zakład Genetyki Nowotworów; Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>2</sup> Redaktor książki streszczeń podczas II Interdyscyplinarnego Seminarium Naukowego pt.: „Molekularne Mechanizmy Powstawania Nowotworów”; [maciagkamil@gmail.com](mailto:maciagkamil@gmail.com); Studenckie Koło Naukowe Biotechnologów „Mikron”;

II INTERDYSCYPLINARNE SEMINARIUM NAUKOWE  
„Molekularne Mechanizmy Powstawania Chorób Nowotworowych”  
15 marca 2013 r.

---

**Spis treści**

Aktywność cytotoksyczna alkoholowych ekstraktów z rumianku i jasnoty białej względem komórek prawidłowych i nowotworowych _____	10
Czy antysens ma sens? Antysensowne oligonukleotydy w onkologii _____	13
Czy hipoksja może warunkować oporność komórek nowotworowych na terapię przeciwnowotworową? _____	15
Jaką rolę w patogenezie chłoniaka Hodgkina odgrywa czynnik NFκB oraz mikrośrodowisko komórek RS? _____	16
Kawa – przyjaciel czy wróg raka? _____	18
Molekularne podłoże nowotworzenia w jelicie grubym _____	20
Nieprawidłowości w epigenetycznej kontroli ekspresji genów uczestniczące w rozwoju nowotworów, na przykładzie ostrej białaczki szpikowej (AML) i przewlekłej białaczki szpikowej (CML). _____	22
Nowe spojrzenie na właściwości antynowotworowe Lakownicy lśniącej ( <i>Ganoderma lucidum</i> ) _____	24
Rola angiogenezy w powstawaniu i leczeniu nowotworów _____	26
Rola metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej (MMPs) w inwazyjności komórek glejaka wielopostaciowego (glioblastoma multiforme). _____	28
Znaczenie szlaku Akt/PI3K w procesach przeżycia i złośliwienia nowotworów _____	31
Indeks słów kluczowych _____	33

II INTERDYSCYPLINARNE SEMINARIUM NAUKOWE  
„Molekularne Mechanizmy Powstawania Chorób Nowotworowych”  
15 marca 2013 r.

---

**Plan przebiegu obrad:**

---

- 10:15** Otwarcie obrad. Przywitanie gości i uczestników
- 
- 10:30** ***Rola metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej (MMPs) w inwazyjności komórek glejaka wielopostaciowego (glioblastoma multiforme)*** Adrian Miara, SKN MEDIGENET, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
- 
- 10:50** ***Molekularne podłoże nowotworzenia w jelicie grubym*** mgr Sylwia Król, Katedra i Zakład Biochemii i Biologii Molekularnej Uniwersytet Medyczny w Lublinie
- 
- 11:10** ***Kawa - przyjaciel czy wróg raka?*** mgr Arkadiusz Czerwonka, Zakład Wirusologii i Immunologii, Uniwersytet Marii Curie - Skłodowskiej
- 
- 11:30** ***Jaką rolę w patogenezie chłoniaka Hodgkina odgrywa czynnik NFκB oraz mikrośrodowisko komórek RS?*** Sylwia Popek, SKN Genetyki Nowotworów Uniwersytet Medyczny w Lublinie.
- 
- 11:50** Przerwa kawowa
- 
- 12:10** ***Nieprawidłowości w epigenetycznej kontroli ekspresji genów uczestniczące w rozwoju nowotworów - na przykładzie ostrej białaczki szpikowej (AML) oraz przewlekłej białaczki szpikowej (CML)*** Paulina Matysiak, SKN Genetyki Nowotworów, Uniwersytet Medyczny w Lublinie
- 
- 12:30** ***Znaczenie szlaku Akt/PI3K w procesach przeżywania i złośliwienia nowotworów***  
Piotr Kobiałka, Paulina Sikorska, SKN MEDIGENET, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
- 
- 12:50** ***Czy hipoksja może warunkować oporność komórek nowotworowych na terapię przeciwnowotworową?*** Adam Pudełko, Magdalena Fijałkowska, Agnieszka Gadomska, SKN MEDIGENET, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
- 
- 13:10** ***Rola angiogenezy w powstawaniu i leczeniu nowotworów*** Iwona Bronisz SKN Genetyki Nowotworów, Uniwersytet Medyczny w Lublinie
- 
- 13:30** Przerwa kawowa
- 
- 13:45** ***Czy antysens ma sens? Antysensowne oligonukleotydy w onkologii*** Marcin Równicki, SKN Mikrobiologów, Uniwersytet Warszawski
- 
- 14:05** ***Aktywność cytotoksyczna alkoholowych ekstraktów z rumianku i jasnoty białej względem komórek prawidłowych i nowotworowych*** mgr Aleksandra Żurek, mgr Maciej Frant, Zakład Wirusologii i Immunologii Uniwersytet Marii Curie – Skłodowskiej
- 
- 14:25** ***Nowe spojrzenie na właściwości antynowotworowe Lakownicy Iśniącej (Ganoderma lucidum)***  
Kamil Maciąg, SKN Biotechnologów „Mikron” UMCS; Monika Olszówka, Koło Naukowe Biotechnologii KUL
- 
- 14:45** Zakończenie, rozdanie dyplomów
-



# Streszczenia artykułów

# **Aktywność cytotoksyczna alkoholowych ekstraktów z rumianku i jasnoty białej względem komórek prawidłowych i nowotworowych**

*Słowa kluczowe: Jasnota biała, rumianek*

## **STRESZCZENIE**

### **Wstęp**

Choroby nowotworowe stanowią poważny problem dla współczesnej medycyny i ich leczenie w dalszym ciągu jest trudne i w wielu przypadkach nie przynosi pożądanych efektów. Leki przeciwnowotworowe często dają szereg skutków ubocznych, ponieważ bywają toksyczne nie tylko dla nowotworu ale także dla zdrowych komórek pacjenta, dlatego ważne jest poszukiwanie nowych leków, które będą skuteczne w leczeniu nowotworów i jednocześnie jak najmniej szkodliwe dla pacjenta [1,2]. W poszukiwaniu nowych leków należy zwrócić szczególną uwagę na substancje pochodzenia naturalnego, w tym ekstrakty roślinne, które są bogate w szereg aktywnych związków mogących mieć zastosowanie w leczeniu nowotworów [3,4].

### **Cel pracy**

Porównanie właściwości cytotoksycznych dwóch alkoholowych ekstraktów roślinnych: z rumianku i jasnoty białej względem komórek prawidłowych i nowotworowych.

### **Metody**

Ocenę aktywności cytotoksycznej różnych stężeń badanych ekstraktów roślinnych wykonano metodami MTT oraz NR (Neutral Red). Metoda MTT pozwala ocenić kondycję komórek w oparciu o ich metabolizm mitochondrialny, natomiast metoda NR pozwala określić % martwych komórek w stosunku do kontroli. Badania prowadzono *in vitro* na dwóch liniach komórkowych: SiHa (ludzkie komórki raka szyjki macicy zakupione w ECAA) oraz hodowli pierwotnej prawidłowych komórek jądra szczura wyprowadzonej w Zakładzie Wirusologii i Immunologii UMCS.

---

<sup>3</sup> zurekaleksandra@wp.pl,

<sup>4</sup> Studenckie Koło Naukowe Biotechnologów „Mikron”, Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie (opiekun koła: dr Magdalena Jaszek)

<sup>5</sup> mgr, Zakład Wirusologii i Immunologii, Wydział Biologii i Biotechnologii, Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie;

<sup>6</sup> maciej.frant@gmail.com

<sup>7</sup> Prof. dr hab., Zakład Chemii Analitycznej, Katedra Chemii, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

## Wyniki

W badaniach zastosowano stężenia ekstraktów od 25 do 250 µg/ml.

- Test MTT: Wykazano, że ekstrakt z jasnoty białej niezależnie od stężenia w znaczący sposób stymulował aktywność mitochondrialną komórek linii SiHa, natomiast dwa najwyższe jego stężenia (225 i 250 µg/ml) hamowały aktywność mitochondrialną komórek jądra szczura. Ekstrakt z rumianku istotnie statystycznie obniżał aktywność mitochondriów w komórkach linii SiHa od stężenia 200 µg/ml (spadek do 43,5% przy stężeniu 250 µg/ml), a w komórkach jądra szczura znacznie stymulował aktywność mitochondrialną w zakresie stężeń 25-200 µg/ml i hamował ich aktywność przy stężeniu 225 i 250 µg/ml (spadek do 53,7% przy stężeniu 250 µg/ml).
- Test NR: Wykazano brak znaczącego wpływu badanych ekstraktów na przeżywalność komórek prawidłowych jądra szczura. Ekstrakt z jasnoty białej pozytywnie wpływał na przeżywalność komórek linii SiHa w całym zakresie badanych stężeń. Ekstrakt z rumianku w stężeniach 25-200 µg/ml w niewielkim stopniu stymulował przeżywalność komórek linii SiHa, jednak przy wyższych stężeniach działał na nie toksycznie.

## Wnioski

- Otrzymane wyniki sugerują możliwe wykorzystanie ekstraktu alkoholowego z rumianku w chemoprewencji oraz jako naturalnego środka wspomagającego terapię przeciwnowotworową.
- Ekstrakt alkoholowy z jasnoty białej nie wykazał aktywności przeciwnowotworowej.

## Literatura:

- [1.] Frye J. C., *Herbal and homeopathic medicine: understanding the difference*, Semin. Intergat. Med., 2003, 1(3): 158-166
- [2.] <http://www.ziololecznictwo.pl/>
- [3.] Paduch R., Matysik G., Wójciak-Kosior M., *The Biological Activity of Medical Plant Extract*, Recent Progress in Medical Plants, 2006, 18: 127-144
- [4.] Skarżyński A., *Zioła czynią cuda*, Agencja Wydawnicza „Comes”, Warszawa, 1994, 9-17, 95, 96, 124-126, 167-169
- [5.] Frant M., Czajka M., Paduch R., *Yerba maté (Ilex paraguariensis) effect on human colon normal and tumor cells*, IJPSR, 2012, 3(12): 4730-4737

- [6.] Hoser P., *Fizjologia organizmów z elementami anatomii człowieka*, Wydanie czwarte, WSiP, 1996, 140-141
- [7.] <http://www.cdc.gov/std/hpv/stdfact-hpv.htm>
- [8.] <http://www.cdc.gov/hpv/treatment.html>
- [9.] <http://www.hpv.pl/articles/6051>

## Czy antysens ma sens? Antysensowne oligonukleotydy w onkologii

Słowa kluczowe: antysensowne oligonukleotydy, terapia antysensowna, nowotwór

### STRESZCZENIE

Ostatni wzrost tempa identyfikacji i charakterystyki nowych celów molekularnych w leczeniu nowotworów oraz ograniczona skuteczność konwencjonalnych metod leczenia doprowadziły do powstania i rozwoju nowych rodzajów leków przeciwnowotworowych. Leki te nie powinny oddziaływać z białkami komórkowymi, natomiast powinny być wysoce specyficzne w stosunku do komórek nowotworowych dzięki dobrze zdefiniowanemu mechanizmowi działania [1]. Antysensowne oligonukleotydy są przykładem nowatorskich leków, które mogą być wykorzystywane w onkologii. Są to krótkie, syntetyczne sekwencje kwasów nukleinowych, które oddziałują specyficznie z mRNA, uniemożliwiając przyłączenie mRNA do rybosomów [2]. Hamowanie ekspresji genu za pomocą antysensu polega także na powstaniu dwupasmowego „hybrydu” złożonego z mRNA i antysensownego oligonukleotydu, który aktywuje enzym RNazę H, której działanie polega na degradacji mRNA w tym duplesie [3]. Jako molekularne cele dla terapii z wykorzystaniem antysensownych oligonukleotydów uznano kilka genów odpowiedzialnych za regulację apoptozy, wzrostu komórek, metagenezy i angiogenezy. Ponadto, nowe cele są szybko odkrywane poprzez skoordynowanie funkcjonalnej genomiki i proteomiki [4]. Obecnie istnieje jeden zatwierdzony i dopuszczony do użytku lek na bazie antysensu, który stosowany jest do miejscowego leczenia zapalenia siatkówki oka wywołanej wirusem cytomegalii CMV a kilka antysensownych oligonukleotydów jest w fazie badań klinicznych, w tym oligonukleotydy celowane w geny BCL2, kinazy białkowej C i kinazy RAF [5,6]. Terapia z wykorzystaniem antysensu jest, po latach trudności, bliska spełnienia pokładanych w niej nadziei [7].

### Literatura

- [1.] Michalska-Stec K., *Strategia antysensownych oligonukleotydów*, Współczesna Onkologia, vol. 4, no. 6, pp. 279–284, 2000.
- [2.] B. Jansen and U. Zangemeister-Wittke, *Antisense therapy for cancer--the time of truth*, The lancet oncology, vol. 3, no. 11. pp. 672–83, Nov-2002.
- [3.] Stahel R. A., Zangemeister-Wittke U., *Antisense oligonucleotides for cancer therapy* Lung Cancer 2003; 41: 81-88

<sup>8</sup> marcin.k-ce@wp.pl Koło Naukowe Mikrobiologii Uniwersytetu Warszawskiego – opiekun dr n. med. Tomasz Jagielski Centrum Nowych Technologii Uniwersytetu Warszawskiego

- [4.] Warzocha K., *Antisense oligonucleotides as therapeutic agents in hematological malignancies*, Onkol. Pol. 1998, 1, 1:35-42
- [5.] Tamm i., Wagner M., *Antisense Therapy in Clinical Oncology*, Molecular Biotechnology 2006, vol. 33: 221-238
- [6.] Piotrowska M., Nowak W., Skotnicki A., *The role of anti- Bcl-2 antisense oligonucleotides in anti-neoplastic therapy* Acta Haematologica Polonica 2004, 35, 2: 145-156
- [7.] Tamm I., Dorken B., Hartmann G., *Antisense therapy in oncology: new hope for an old idea?* The Lancet 2001, 358: 489-497

Adam Pudełko, Magdalena Fijałkowska, Agnieszka Gadomska<sup>9</sup>

## **Czy hipoksja może warunkować oporność komórek nowotworowych na terapię przeciwnowotworową?**

*Słowa kluczowe: hipoksja, HIF-1 $\alpha$ , mechanizmy oporności*

### **STRESZCZENIE**

Nowotworowe naczynia krwionośne charakteryzują się wieloma nieprawidłowościami dotyczącymi ich budowy. Przekłada się to na spowolniony przepływ krwi i dysfunkcję naczyń, co warunkuje występowanie w komórkach nowotworowych cyklicznego, zmiennego niedotlenienia (hipoksji) [1]. Niedotlenienie indukuje w komórkach nowotworowych aktywność dwóch czynników transkrypcyjnych HIF-1 $\alpha$  oraz HIF-2 $\alpha$ . Białko HIF-1 jest heterodimerem złożonym z podjednostek ( $\alpha$  i  $\beta$ ), z których podjednostka  $\beta$  wykazuje konstytutywną ekspresję, natomiast ekspresja podjednostki  $\alpha$  zależna jest od dostępności tlenu. HIF-1 $\alpha$ , który indukowany jest niewielkim stężeniem O<sub>2</sub> ( $\leq 1\%$ ) stymuluje ekspresję licznych genów związanych z kluczowymi aspektami biologii komórki nowotworowej takimi jak: angiogeneza, autofagia, metabolizm (glikoliza), przeżycie, homeostaza pH, proliferacja, immunosupresja, różnicowanie oraz inwazyjność [1, 3]. Wśród nich możemy również wyróżnić geny warunkujące oporność niedotlenionych komórek nowotworowych na stosowane leki i promieniowanie. Oporność komórek nowotworowych na stosowaną chemioterapię jest jednym z największych problemów współczesnej onkologii klinicznej. Molekularny mechanizm uwarunkowanej hipoksją oporności stanowi bardzo obiecujący punkt badań, który może w przyszłości przyczynić się do zwiększenia skuteczności stosowanych terapii przeciwnowotworowych [2, 3].

### **Literatura**

- [1.] Szala S, Jarosz M. *Nowotworowe naczynia krwionośne*. Postepy Hig Med Dosw 2011; 65: 437-446.
- [2.] Szala S, Jarosz M, Smolarczyk R, Cichoń T. „Błędne koła” glejaków: unaczynienie i inwazyjność. Postepy Hig Med Dosw 2012; 66: 888-900.
- [3.] Rohwer N, Cramer T. *Hypoxia-mediated drug resistance: Novel insights on the functional interaction of HIFs and cell death pathways*. Drug Resistance Updates 2011; 14: 191-201.

---

<sup>9</sup> Prelegent: Adam Pudełko; adam.pudelko@med.sum.edu.pl Koło naukowe: MEDIGENET, działające przy Katedrze i Zakładzie Genetyki Medycznej, Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach Opiekun koła: dr n. med. Monika Paul-Samojedny

Sylwia Popek<sup>10</sup>

## **Jaką rolę w patogenezie chłoniaka Hodgkina odgrywa czynnik NFκB oraz mikrośrodowisko komórek RS?**

*Słowa kluczowe: chłoniak Hodgkina, EBV, NFκB*

### **STRESZCZENIE**

Chłoniak Hodgkina (ang. *Hodgkin's lymphoma - HL*) dawniej nazywany ziarnicą złośliwą jest nowotworem układu chłonnego wywodzącym się z centrów rozrodczych komórek B. Obraz histopatologiczny choroby charakteryzuje się obecnością dużych, nowotworowych komórek Reed-Sternberga (RS) i komórek Hodgkina (H) [6]. Komórki nowotworowe zajmują niewielki procent powierzchni patologicznie zmienionego węzła chłonnego, większą jego część stanowią komórki naciekające. Z tego względu pochodzenie i biologiczna charakterystyka komórek R-S i H przez wiele lat pozostawały niejasne [4].

Komórki nowotworowe w HL cechuje wiele zaburzeń molekularnych, dzięki którym unikają one apoptozy i ulegają jednocześnie klonalnej proliferacji. Za pierwotną transformację nowotworową odpowiada stała aktywacja czynnika transkrypcyjnego NFκB (ang. *nuclearfactor kappa B*) [4,6]. Jednym z czynników odpowiedzialnych za to zjawisko jest zakażenie wirusem Ebsteina-Barr (EBV). Rola wirusa w patogenezie HL już od dawna stanowi kwestię sporną. Białka wirusa LMP1 i LMP2 wchodzi w interakcję z białkami adaptorowymi komórki docelowej TRAF-1 oraz TRAF-2, prowadząc do uruchomienia szlaku kinaz odpowiedzialnych za stałą aktywację NFκB [2,3]. Jednak nie we wszystkich przypadkach HL genom EBV obecny jest w komórkach RS. Mechanizm aktywacji jądrowego czynnika transkrypcyjnego w tych przypadkach jest inny, jednak nadal pozostaje pierwotną przyczyną transformacji nowotworowej [3,8].

Oprócz czynników wewnętrznych w patogenezie ziarnicy złośliwej dużą rolę odgrywa mikrośrodowisko. Rozproszone komórki RS i H otoczone są prawidłowymi pod względem morfologii komórkami naciekającymi tzw. komórkami tła (ang. *bystanding cells*) [1]. Wzajemna zależność i współpraca komórek nowotworowych z komórkami tła to temat interesujący, wymagający szczegółowych badań [4]. Sieć zależności złożona z cytokin i chemokin powoduje powstanie sygnałów utrzymujących komórki nowotworowe przy życiu, zwiększając także ich potencjał proliferacyjny. Komórki RS z kolei zwrótnie wysyłają sygnały aktywujące migrację komórek tła np. fibroblastów, mastocytów, makrofagów, limfocytów T, B czy komórek dendrytycznych. Włóknienie jest często spotykaną cechą obrazu patomorfologicznego klasycznej postaci ziarnicy. Zjawisko to może być efektem aktywacji i migracji fibroblastów poprzez sekrecję czynnika wzrostu fibroblastów czy też interleukiny IL-13 przez komórki RS. Aktywowane fibroblasty mogą w odpowiedzi wspomagać

<sup>10</sup> [sylwia.popek@gmail.com](mailto:sylwia.popek@gmail.com), Studenckie Koło Naukowe Genetyki Nowotworów; Opiekun naukowy: dr hab. n. med. Agata Filip; Zakład Genetyki Nowotworów; Uniwersytet Medyczny w Lublinie



przetrwanie komórek nowotworowych poprzez sekrecję cytokin takich jak SCF (*ang. stem cell factor*) czy IL-6 i IL-7 [1,4].

Patogeneza choroby Hodgkina jest mechanizmem bardzo złożonym. Dokładne poznanie interakcji komórek RS i H z komórkami tła może w przyszłości zaowocować odkryciem nowego celu terapeutycznego. Obecnie leczenie HL opiera się głównie na zastosowaniu chemioterapii oraz radioterapii. Obie metody w znacznym stopniu uszkadzają zdrowe tkanki nie zawsze przynosząc pożądany efekt terapeutyczny.

## Literatura

- [1.] Aldinucci D., Gloghini A., Pinto A. et al., *The classical Hodgkin's lymphoma micro environment and its role in promoting tumor growth and immune escape*, Journal of Pathology, 2010, 221, 248-263
- [2.] Elgui de Oliviera D., Ballon G., Cesarman E., *NFκB signaling modulation by EBV and KHSV*, Trends in Microbiology, 2010, 18, 6, s. 248-257.
- [3.] Hjalgrim H., Askling J., Sorensen P. et al., *Risk of Hodgkin's disease and other cancers after infectious mononucleosis*, J. Natl. Cancer Inst., 2000, 92, 1522–1528.
- [4.] Smolewski P., *Chłoniak Hodgkin'a*, Postępy Nauk Medycznych, 2012, 9, 729-744.
- [5.] Sweetenham J.W., *Novel therapies for Hodgkin lymphoma*, Therapeutic Advances in Hematology, 2010, 1, 23, 23-29.
- [6.] Warzocha K., Juszczynski P., Biliński P., Czyż J., *Postępy w biologii i leczeniu chłoniaka Hodgkina*, Onkologia w Praktyce Klinicznej, 2005, tom 1, nr2, 83-96.
- [7.] Zandi E., Rothwarf D.M., Delhase M. et al., *The IκappaB kinase complex (IKK) contains two kinase subunits, IKKα and IKK-β, necessary for IκappaB phosphorylation and NF-κappaB activation*, Cell, 1997, 91: 243–252.
- [8.] Zheng B., Fiumara P., Li YV et al., *MEK/ERK pathway is aberrantly active in Hodgkin disease: a signaling pathway shared by CD30, CD40, and RANK that regulates cell proliferation and survival*, Blood, 2003, 102, p. 1019-1027.

## Kawa – przyjaciel czy wróg raka?

Słowa kluczowe: kawa, rak jelita grubego

### STRESZCZENIE

Kawa, jeden z najczęściej spożywanych napojów na świecie. Co roku produkuje się przeszło 7 milionów ton ziaren kawy o łącznej wartości rynkowej ponad 15 miliardów dolarów, co skutkuje konsumpcją około 400 miliardów filiżanek kawy. (dane wg ICO) Stawia to kawę i jej pochodne na czołowym miejscu wśród najważniejszych towarów eksportowych. Najczęściej wykorzystywane ziarna kawowca z rodziny *Rubiaceae*, należą do gatunków *Coffea arabica* (kawa Arabica) i *Coffea canephora* (kawa Robusta), są uprawiane w ponad 60 krajach strefy tropikalnej i subtropikalnej [1]. W zależności od gatunku rośliny, warunków klimatycznych oraz procesów pozyskiwania i przetwarzania ziaren, otrzymuje się napój o zmiennym składzie chemicznym a w związku z tym różnorodnej aktywności biologicznej i walorach smakowo-zapachowych [2]. Z wśród około 1000 [3] związków występujących w kawie do najlepiej scharakteryzowanych należą między innymi: kofeina (odpowiedzialna za pobudzenie organizmu [4]) kwas chlorogenowy, kawowy, p-kumarowy (przeciwutleniacze) [5], kafestoli kahweol (właściwości przeciwnowotworowe) [6,7]. Bogactwo związków aktywnych biologicznie oraz powszechna konsumpcja skłoniły naukowców do rozpoczęcia badań nad wpływem kawy na organizm człowieka. Dotychczas potwierdzono, że systematyczne spożywanie kawy zmniejsza ryzyko zapadania na chorobę Alzheimera [8], Parkinsona czy cukrzyce typu 2 [9]. Przeprowadzone badania sugerują również istnienie związku między pićm kawy a rozwojem chorób nowotworowych, nadal pozostaje on jednak niejasny.

Choroby nowotworowe są obecnie jednym z największych problemów krajów rozwiniętych. Z wśród nich rak jelita grubego i odbytu jest trzecim z najczęściej diagnozowanych i drugim pod względem śmiertelności rodzajem nowotworu [10]. Do związanych z nim czynników ryzyka należy dieta bogata w nasycone tłuszcze zwierzęce i czerwone mięso, niska aktywność fizyczna, otyłość oraz nadużywanie alkoholu i palenie tytoniu [11,12,13]. Istnieje możliwość, że systematyczne dostarczanie kawy, bogatej w substancje biologicznie aktywne wywiera wpływ na rozwój nowotworów jelita grubego i odbytnicy i może przeciwdziałać procesom nowotworzeni [14,15].

### Literatura

- [1.] ICO – International Coffee Organization – [www.ico.org](http://www.ico.org)
- [2.] Lashermes P, Andrade AC, Etienne H. *Genomics of coffee, one of the world's largest traded commodities*. In P. H. Moore, & R. Ming (Eds.), *Genomics of tropical crop plants 2008*, (pp. 203–225).

<sup>11</sup> Zakład Wirusologii i Immunologii; Wydział Biologii i Biotechnologii UMCS

- [3.] Esquivel P, Jiménez VM. *Functional properties of coffee and coffee by-products*. Food Research International, Volume 46, Issue 2, May 2012, Page 488 – 495.
- [4.] Majcher MA, Klensporf-Pawlik D, Dziadas M, Jeleń HH. *Identification of aroma active compounds of cereal coffee brew and its roasted ingredients*. Journal of Agricultural and Food Chemistry 61 (11), 2013, pp. 2648-2654.
- [5.] Yang A, Palmer AA, De Wit H. *Genetics of caffeine consumption and responses to caffeine*. Psychopharmacology 211 (3), 2010, pp. 245-257.
- [6.] Bøhn SK, et.all. *Effects of tea and coffee on cardiovascular disease risk*. Food & function 3 (6), 2012, pp. 575-591.
- [7.] Choi, M.J. et.all. *Cafestol, a coffee-specific diterpene, induces apoptosis in renal carcinoma Caki cells through down-regulation of anti-apoptotic proteins and Akt phosphorylation*. Chemico-Biological Interactions 190 (2-3), 2011, pp. 102-108
- [8.] Kim HG, Hwang YP, Jeong HG. *Kahweol blocks STAT3 phosphorylation and induces apoptosis in human lung adenocarcinoma A549 cells*. Toxicology Letters, 187 2009, pp. 28–34
- [9.] Eskelinen MH et. all. *Midlife coffee and tea drinking and the risk of late-life dementia: a population-based CAIDE study*. Journal of Alzheimer's Disease 16(1) 2009, pp:85-91.
- [10.] Higdon JV, Frei B. *Coffee and Health: A Review of Recent Human Research*. Critical Reviews in Food Science and Nutrition 46 (2) , 2006, pp. 101-123
- [11.] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. *Cancer statistics, 2012*. CA Cancer Journal for Clinicians 62 (1) ,2012, pp. 10-29
- [12.] Hagggar FA, Boushey RP. *Colorectal cancer epidemiology: Incidence, mortality, survival, and risk factors*. Clinics in Colon and Rectal Surgery 22 (4) ,2009, pp. 191-197
- [13.] Brevik A, et. all. *Polymorphisms in base excision repair genes as colorectal cancer risk factors and modifiers of the effect of diets high in red meat*. Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention 19 (12) , 2010, pp. 3167-3173
- [14.] Mihajlovic-Bozic V. *Risk factors for colorectal cancer*. Archive of Oncology 12 (1), 2004, pp. 45-49.
- [15.] Nkondjock A. *Coffee consumption and the risk of cancer: An overview*. Cancer Letters 277, 2009, pp 121–125
- [16.] Yu X et. all. *Coffee consumption and risk of cancers: a meta-analysis of cohort studies*. BMC Cancer 11 , 2011 art. no. 96.

## Molekularne podłoże nowotworzenia w jelicie grubym

*słowa kluczowe: rak jelita grubego, tor mutacyjny gruczolak - rak, niestabilność mikrosatelitarna*

### STRESZCZENIE

Od kilkudziesięciu lat dane epidemiologiczne wskazują na wzrost zachorowalności i umieralności z powodu nowotworów przewodu pokarmowego.

Rak jelita grubego (*Colorectal Cancer, CRC*) jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych w Polsce [1]. Rak gruczolowy – najczęściej spotykany typ histologiczny, powstaje w wyniku transformacji prawidłowego nabłonka błony śluzowej od hiperplazji, przez dysplazję, aż do powstania ogniska raka [2]. Aż 70% wszystkich nowotworów jelita grubego powstaje z polipów gruczolakowych, poprzez nieprawidłowy rozrost komórek – jest to stan przedrakowy (dysplazja). Przekształcanie się łagodnej zmiany w złośliwą może trwać nawet 10 lat [3].

Rak jelita grubego należy również do najlepiej poznanych nowotworów. Zidentyfikowano około 50 protoonkogenów i 10 genów supresorowych, których uszkodzenia wykrywa się u co najmniej 30% chorych na raka jelita grubego [4]. Istnieją 2 główne mechanizmy kancerogenezy w jelicie grubym: tor mutacyjny gruczolak → rak oraz mechanizm związany z niestabilnością mikrosatelitarną [5].

### Tor mutacyjny gruczolak - rak

Zakłada, że występuje kaskada mutacyjna genów supresorowych i onkogenów (opisana przez Fearona i Vogelsteina), prowadząca do sekwencji zdarzeń: prawidłowa błona śluzowa jelita → gruczolak → rak. Poszczególne mutacje genów następują po sobie i kumulują się. Pierwszą zmianą genetyczną jest mutacja genu supresorowego APC (Adenomatous Polyposis Coli). Dziedziczna mutacja APC wywołuje FAP, czyli zespół rodzinnej polipowatości gruczolakowatej. Zaburzenie oddziaływania białka APC z innymi białkami powoduje zmniejszenie zdolności komórek do wzajemnego przylegania, zakłócenia ich różnicowania, oraz uzyskanie inwazyjności. Mutacje tego genu diagnozowane są w około 60-80% sporadycznych raków jelita grubego i gruczolaków [5].

Kolejną mutacją jest mutacja w onkogenie K-ras. Białka rodziny Ras przekazują sygnały z receptorów w błonie komórki do jej wnętrza, regulując tym samym ich proliferację. W konsekwencji zmutowane białko Ras powoduje ciągłą stymulację komórki. Tego typu mutacja wykrywana jest w około połowie sporadycznych raków jelita grubego [6].

Najczęściej uszkodzonym genem w onkogenezie u ludzi jest gen p53. Nazywany „strażnikiem genomu” pozwala na naprawę uszkodzeń w materiale genetycznym, a gdy jest

<sup>12</sup> [sylwia.krolewna@gmail.com](mailto:sylwia.krolewna@gmail.com); Katedra i Zakład Biochemii i Biologii Molekularnej; Uniwersytet

Medyczny w Lublinie

to niemożliwe – kieruje komórkę na drogę programowanej śmierci. Szacuje się, że mutacja genu p53 występuje w około 4 – 26% gruczolaków i 75% raków jelita grubego [6].

Ponadto, może wystąpić utrata heterozygotyczności wynikająca z delecji fragmentu chromosomu 18, co wykrywane jest w około 70% przypadków raka jelita grubego [5].

### **Niestabilność mikrosatelitarna**

Leży u podłoża dziedzicznego niepolipowatego raka jelita grubego (HNPPC). W przypadku HNPPC stwierdza się mutacje genów kodujących białka związane z naprawą uszkodzeń DNA (geny mutatorowe). Uszkodzenie funkcji tych genów powoduje, że zablokowana jest naprawa zaburzeń liczby nukleotydów w obrębie mikrosatelit (jedno-, dwu-, trzy- lub czterozasadowe powtórzenia rozrzucone po całym genomie). Powstaje wtedy fenotyp niestabilności mikrosatelitarnej [7]. Około 13-17% sporadycznych raków jelita grubego jest wynikiem niestabilności mikrosatelitarnej [5].

Również procesy regulacji epigenetycznej mogą wpływać na ekspresję poszczególnych genów. Przykładem jest metylacja cysteiny w parach cyteina – guanina, występująca w promotorach wielu genów. Dowiedziono, że zaburzenia epigenetyczne powodują unieczynnienie genów biorących udział w szlaku mutacyjnym gruczolak → rak oraz genów związanych z niestabilnością mikrosatelitów i tym samym są odpowiedzialne za część raków jelita grubego [8].

### **Literatura**

- [1.] Ławicki S., Mroczo B. *Markery nowotworowe przydatne w diagnostyce i monitorowaniu raka jelita grubego*. Postępy Hig Med Dośw, 2002, 56, 617-34.
- [2.] Wcisło G., et al., *Rak jelita grubego w świetle współczesnych badań molekularnych*, Współcz Onkol, 2006, 10, 3, 103-110.
- [3.] Stec R., *Badania przesiewowe w raku jelita grubego*, Współcz Onkol, 2006, 10, 3, 96-102.
- [4.] Klimczak A., et al., *Badanie aktywności wybranych enzymów antyoksydacyjnych u chorych na raka jelita grubego*, Pol. Merk. Lek., 2009, XXVII, 162, 470-473.
- [5.] Pasz-Walczak G., et al., *Podstawowe mechanizmy kancerogenezy w jelicie grubym*, Współcz Onkol, 2004, 8, 6, 303-307.
- [6.] Żelazowski M. J., Bednarek A. K., *Molekularne modele nowotworzenia w raku jelita i odbytnicy*. Współcz Onkol, 2010, 14, 3, 181–188.
- [7.] Thibodeau S. N., Bren G., Schaid D. *Microsatellite instability in cancer of the proximal colon*. Science, 1993, 260, 816-9.
- [8.] Robertson K., Jones P. *DNA methylation: past, present and future directions*. Carcinogenesis, 2000, 21, 461-7.

Paulina Matysiak<sup>13</sup>

## **Nieprawidłowości w epigenetycznej kontroli ekspresji genów uczestniczące w rozwoju nowotworów, na przykładzie ostrej białaczki szpikowej (AML) i przewlekłej białaczki szpikowej (CML).**

*słowa kluczowe: epigenetyka, AML, CML*

### **STRESZCZENIE**

Epigenetyką nazywamy dziedziczne zmiany ekspresji poszczególnych genów, które nie mają związku ze zmianami w sekwencjach nukleotydowych tych genów. Epigenetyczna kontrola transkrypcji genów może zachodzić na poziomach modyfikacji histonów, czy metylacji DNA[1,2].

Modyfikacje histonów to w szczególności metylacja i acetylacja. Zmiany te wpływają na wyciszenie, bądź aktywację ekspresji genów poprzez blokowanie lub udostępnianie DNA dla elementów aparatu transkrypcyjnego [2]. Takie samo działanie ma metylacja pierścieni cytozyn w pozycji 5 w dwunukleotydach CpG. Ważnym elementem patologicznym są metylacje w obrębie wysp CpG, gdyż w zdrowych komórkach metylacja w tych rejonach nie zachodzi. Prowadzi to do powstawania skondensowanej, nieaktywnej transkrypcyjnie chromatyny. Zjawisko metylacji DNA zwane hipermetylacją, jest spowodowane działaniem enzymów (metylotransferaz) i jest, tak samo jak modyfikacje histonów, procesem odwracalnym [1,2,3], dzięki aktywności enzymów z rodziny TET [4]. Zarówno zablokowanie ekspresji genu (geny supresorowe), jak i nadekspresja (protoonkogeny) mogą prowadzić do transformacji nowotworowej [3].

Badania potwierdziły odmienny wzorzec metylacji DNA w komórkach nowotworowych układu krwiotwórczego od wzorca prawidłowych komórek. Analiza tych zmian pozwoliła na zwrócenie uwagi na ich charakter diagnostyczny oraz pomoc w ustalaniu rokowań dla pacjenta [1,2]. Na przykład hipermetylacja genów HOXA wiąże się ze złymi rokowaniami we wszystkich rodzajach białaczek, zarówno limfatycznych jak i szpikowych [2], a w przypadku AML najczęściej pojawia się metylacja genów SOCS (suppressor of cytokine signaling) [5]. Co więcej, wzorzec metylacji ulega ciągłym zmianom w miarę postępu choroby. Na przykład w CML zauważalny jest wzrost metylacji genów: ABL1, CALC1, HIC1 oraz receptora estrogenów, a także utrata imprintingu [2].

Działanie na poziomie modyfikacji histonów wiąże się z aktywnością enzymów metylujących (HMT), demetylujących (HDT), acetylujących (HAT) oraz deacetylujących (HDAC) [3]. Lokalizacja patologicznych modyfikacji histonów, również ma znaczenie diagnostyczne i prognostyczne [2].

---

<sup>13</sup> pm.a@vp.pl Studenckie Koło Naukowe Genetyki Nowotworów; Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Dokładne poznanie działania procesów epigenetycznych w nowotworzeniu otwiera nowe możliwości w terapii poprzez działanie na enzymy uczestniczące w modyfikacjach DNA oraz histonów.

Na rynku dostępne są już leki takie jak Varinostat, blokujący aktywność deacetylazy HDAC [5].

### **Literatura:**

- [1.] Jabłońska J., Jesionek-Kupnicka D., *Zmiany epigenetyczne w nowotworach*, Onko.Pol. 2004, 4: 181-185
- [2.] Głowacki S., Błasiak J., *Znaczenie modyfikacji epigenetycznych w patogenezie białaczek*, Acta Haematol Pol. (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.acheam.2013.02.002>
- [3.] Xudong Ma, Shaohong Jiang, Yiqun Huang, Yong Zou, Ruiji Zheng and Liyun Xiao (2011). *Epigenetics and Targeted Therapy in Acute Leukemia, Acute Leukemia - The Scientist's Perspective and Challenge*, Prof. Mariastefania Antica (Ed.), ISBN: 978-953-307-553-2, InTech, DOI: 10.5772/21265. Available from: <http://www.intechopen.com/books/acute-leukemia-the-scientist-s-perspective-and-challenge/epigenetics-and-targeted-therapy-in-acute-leukemia>
- [4.] Guz J., Jurgowiak M., Oliński R., *Oksydacyjnie modyfikowane i deaminowane zasady DNA jako czynnik epigenetyczny*, Postepy Hig Med Dosw (online), 2012; 66: 275-286, [www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=997954](http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=997954)
- [5.] Giannopoulos K., *Epigenetyka w hematologii*, Onkol. Prak. Klin. 2010; 6, 6: 333–342

Kamil Maciąg<sup>14</sup>, Monika Olszówka<sup>15</sup>

## Nowe spojrzenie na właściwości antynowotworowe Lakownicy Iśniącej (*Ganoderma lucidum*)

*Słowa kluczowe: Ganoderma lucidum, Lakownica Iśniąca, aktywność antynowotworowa, triterpenoidy, polisacharydy*

### STRESZCZENIE

Lakownica Iśniąca (*Ganoderma lucidum*) jest popularnym grzybem leczniczym w tradycyjnej medycynie Chińskiej, gdzie znana jest pod nazwą „Lingzhi”. Uważana jest za symbol nieśmiertelności. Powszechnie uznana jest za grzyb niejadalny, jednak w Chinach powszechnie wykorzystuje się ją do produkcji leków i talizmanów. Preparaty lecznicze otrzymane z owocników Lakownicy Iśniącej mają na celu chronić i leczyć organizm z takich schorzeń jak: nowotwory, artretyzm, nadciśnienie, neurastenia czy chroniczne zapalenie wątroby. Badania naukowe dowiodły, iż frakcje polisacharydowe i triterpenoidowe wykazują właściwości antynowotworowe. Jednakże, do dzisiaj nie został poznany mechanizm działania preparatów na bazie Lakownicy Iśniącej. W literaturze naukowej przedstawiono kilka prawdopodobnych mechanizmów działania. Związane są one z szerokim zakresem działań przeciwko nowotworom, a mianowicie: aktywacją odpowiedzi immunologicznej, wpływem na różnicowanie komórek, indukcją syntezy enzymów II fazy metabolizmu, hamowaniem procesu angiogenezy, inhibicją ekspresji urokinazy. Dodatkowo obserwuje się efekt synergistycznego działania różnych frakcji otrzymanych z owocników Lakownicy Iśniącej. Tego typu obserwacje w badaniach *in vitro* pozwoliły na wyciągnięcie wniosku, że antynowotworowa aktywność preparatów na bazie Lakownicy Iśniącej jest rezultatem działania kilku połączonych ze sobą mechanizmów.

Obserwując działanie preparatów na bazie *G. lucidum* w warunkach *in vitro* oraz opierając się na badaniach *in vivo* dotyczących wpływu naturalnych i tradycyjnych chińskich preparatów na rdzenną ludność azjatycką sugeruje się, że *G. lucidum* stanowi potencjalny preparat medyczny. W literaturze można odnaleźć wiele sugestii dotyczących możliwości zastosowania preparatów na bazie Lakownicy Iśniącej w antynowotworowych terapiach kombinowanych wraz z radioterapią i chemioterapią, co mogłoby zredukować efekty uboczne.

Obecnie w krajach azjatyckich, głównie w Chinach i Japonii, bardzo popularne są produkty zawierające w swoim składzie owocniki Lakownicy Iśniącej. Wśród nich występują takie produkty jak kawa, herbata oraz suplementy.

<sup>14</sup> maciagkamil@gmail.com ; Studenckie Koło Naukowe Biotechnologów „Mikron” UMCS, opiekun: dr Magdalena Jaszek

<sup>15</sup> olszowka.monika@gmail.com; Koło Naukowe Biotechnologii KUL, opiekun: dr Konrad Kubiński



## Literatura

- [1.] Gao-Qiang LIU, Ke-Chang ZHANG *Mechanisms of the anticancer action of Ganoderma lucidum: A new understanding* Journal of Integrative Plant Biology 2005, 47 (2) 129-135
- [2.] Grys A., Hołderna-Kędzia E., Łowicki Z., *Ganoderma lucidum – grzyb o cennych właściwościach farmakologicznych* Postępy Fitoterapii 1/2011, 28-33
- [3.] Wang, D.H.; Weng, X.C. (2006): *Antitumor activity of extracts of Ganoderma lucidum and their protective effects on damaged HL-7702 cells induced by radiotherapy and chemotherapy.* Journal of Chinese Materia Medica 31 (19), 1618-1622

Iwona Bronisz<sup>16</sup>

## **Rola angiogenezy w powstawaniu i leczeniu nowotworów**

*słowa kluczowe: angiogeneza, nowotwory, VEGF*

### **STRESZCZENIE**

Angiogeneza to proces polegający na tworzeniu nowych naczyń krwionośnych. Jest konieczna do życia i rozwoju organizmu, ale bierze również udział w patogenezie wielu chorób, do których należą nowotwory. Stanowi niezwykle groźne zjawisko, ponieważ powstanie nowych naczyń umożliwia migrację komórek nowotworowych do krwioobiegu, czego konsekwencją jest powstawanie przerzutów. Zwiększona liczba naczyń w guzie wiąże się z szybszym rozwojem nowotworu i gorszym rokowaniem [8,10].

W początkowej fazie rozwoju guz nowotworowy pobiera tlen i substancje odżywcze z krwi na drodze dyfuzji. Jednakże jego dalszy wzrost jest uwarunkowany wytworzeniem wtórnej sieci naczyniowej [7]. W komórkach nowotworowych dochodzi do zachwiania równowagi pomiędzy czynnikami pro- i anty- angiogennymi na korzyść mediatorów stymulujących. Do kluczowych regulatorów angiogenezy oraz limfogenezy należy rodzina białek naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF). VEGF stymuluje proliferację komórek śródbłonka oraz powoduje wzrost przepuszczalności naczyń. W licznych badaniach wykazano zależność pomiędzy ekspresją VEGF a stopniem unaczynienia i złośliwością nowotworu [6,10]. Najlepiej poznanym mechanizmem angiogenezy jest „kietkowanie” komórek śródbłonka, polegające na wzroście i rozgałęzianiu się już istniejących naczyń. W tkance nowotworowej klasyczny układ naczyń jest zaburzony, wykazuje nieprawidłowości strukturalne i funkcjonalne. Unaczynienie guza charakteryzuje się chaotycznym układem. Powstają nadmiernie rozgałęzione, kręte naczynia o rozszerzonej i nierównej średnicy. Ich ściany są wysoce przepuszczalne, ze względu na obecność licznych porów [1,6,7].

Dokładne poznanie mechanizmu angiogenezy i jej znaczenia w patogenezie nowotworów umożliwiło rozwój nowego rodzaju terapii przeciwnowotworowej- terapii antyangiogennej. Istnieją różne hipotezy dotyczące jej oddziaływania na proces tworzenia nowych naczyń. Jedna z nich opiera się na hamowaniu aktywności czynników VEGF oraz ich receptorów, co bezpośrednio ogranicza rozwój naczyń krwionośnych i dalszy wzrost nowotworu [2,3,9,11]. Inna teoria opiera się na tzw. normalizacji krążenia w obrębie guza. Zabieg ten skutkuje zmniejszeniem przepuszczalności naczyń, poprawą przepływu krwi i wzrostem utlenowania komórek nowotworowych. Efektem tych zmian jest lepsza penetracja komórek nowotworowych przez leki cytostatyczne, natomiast poprawa utlenowania tkanek nowotworu powoduje wzrost ich wrażliwości na radioterapię. Obecnie najczęściej stosowane są terapie wielolekowe, w których leki o działaniu antyangiogennym skojarzone są z klasyczną chemio- i radioterapią [2,5,9].

<sup>16</sup> iwonabro89@o2.pl; Studenckie Koło Naukowe Genetyki Nowotworów; Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Angiogeneza odgrywa kluczową rolę w procesie wzrostu i przerzutowania nowotworu. Poznanie tego procesu pozwoliło na zastosowanie nowych substancji leczniczych wykazujących działanie antyangiogenne, które umożliwiają poprawę efektów leczenia. Przynoszą one korzyści zarówno w leczeniu guzów litych, jak i rozrostów układu krwiotwórczego. Ponadto określenie nasilenia angiogenezy przed rozpoczęciem leczenia może stanowić czynnik prognostyczny, a także ułatwić zaplanowanie odpowiedniej strategii leczenia [4,10].

### Literatura

- [1.] Camerliet P., Jain R.K., *Angiogenesis in cancer and other diseases*, Nature 2005, 407:249-257.
- [2.] Camerliet P., Jain R.K., *Molecular mechanism and clinical applications of angiogenesis*, Nature 2011, 473: 298-307.
- [3.] Ferrara N., Kerbel R., *Angiogenesis as a therapeutic target*, Nature 2005, 438:967-974.
- [4.] Grosicki S., Grosicka A., Hołowiecki J., *Kliniczne znaczenie angiogenezy i czynników ją modyfikujących w onkohematologii*, Wiadomości Lekarskie 2007, LX, 1–2:39-46.
- [5.] Jain R.K., *Normalization of Tumor Vasculature: An Emerging Concept in Antiangiogenic Therapy*, Science 2005, 307:58-62
- [6.] Mizia-Malarz A., Sobol G., Woś H., *Angiogeneza w przewlekłych schorzeniach zapalnych i nowotworowych*, Polski Merkucjusz Lekarski 2008 24: 185-189.
- [7.] Sacewicz I., Wiktorska M., Wysocki T., Niewiarowska J., *Mechanizmy angiogenezy nowotworowej*, Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej 2009, 63:158-168.
- [8.] Sadłecki P., Walentowicz-Sadłecka M., Grabiec M., *Rola angiogenezy w rozwoju nowotworów*, Przegląd Menopauzalny 2010, 1:28-31.
- [9.] Szala S., *Rola leków antyangiogennych w wielolekowej terapii nowotworów*, Onkologia w Praktyce Klinicznej 2008, 4,1:1-7.
- [10.] Świdzińska E., Naumnik W., Chyczewska E., *Angiogeneza i neoangiogeneza- znaczenie w raku płuca i innych nowotworach*, Penumonologia i Alergologia Polska 2006, 74:414-420.
- [11.] Wojtukiewicz M., Sierko E., Szamobora P., *Leczenie antyangiogenne chorych na raka jajnika*, Onkologia w Praktyce Klinicznej 2009, 5, supl.A. A39-A43.

Adrian Miara<sup>17</sup>

## **Rola metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej (MMPs) w inwazyjności komórek glejaka wielopostaciowego (*glioblastoma multiforme*).**

*Słowa kluczowe: metaloproteiny macierzy, migracja komórek, glejaki*

### **STRESZCZENIE**

Nowotwory glejowe są najczęstszymi pierwotnymi nowotworami mózgu u dorosłych [1]. Glejaki wielopostaciowe stanowią ostatnie, najbardziej niezróżnicowane stadium nowotworów wywodzących się z astrocytów. Cechują się dużą agresywnością i inwazyjnością, co warunkuje dużą śmiertelność wśród pacjentów z tymi guzami (średnia długość przeżywalności wynosi poniżej roku) oraz częste wznowy, nawet po resekcji chirurgicznej. Inwazja komórek glejaka przebiega w kilku etapach, włączając kontakt komórek nowotworowych z macierzą zewnątrzkomórkową, hydrolityczną degradację składników macierzy przez uwolnione proteiny i w końcu migrację komórek nowotworowych do nowych obszarów [2]. Jednym z bardziej istotnych czynników warunkujących zdolność do migracji i inwazji wśród komórek nowotworowych są metaloproteiny macierzy zewnątrzkomórkowej (MMPs), których podwyższoną aktywność stwierdzono w wielu nowotworach, także w złośliwych nowotworach mózgu.

Metaloproteiny macierzy zewnątrzkomórkowej są grupą enzymów zależnych od jonów cynku i wapnia, które mają zdolność trawienia komponentów macierzy, takich jak proteoglikany, glikoproteiny oraz różne typy kolagenu. Metaloproteiny biorą udział w wielu ważnych dla życia procesach, w których zachodzi konieczność przebudowy struktury macierzy zewnątrzkomórkowej (gojenie ran, proces zapalny), jednak odgrywają także ogromną rolę w procesach patologicznych, takich jak wzrost guza, pobudzanie patologicznej angiogenezy i tworzenie przerzutów [1, 2, 3, 4]. Obecnie poznano ponad 25 metaloproteinaz, z których 23 występuje w organizmie człowieka.

W zależności od budowy i specyfiki substratowej MMPs podzielono na kilka grup: kolagenazy, żelatynazy, stromielizyny, matrylizyny, metaloproteiny błonowe oraz MMPs niezakwalifikowane do żadnej z powyższych grup.

Domena katalityczna metaloproteinaz tworzona jest przez 170 aminokwasów i zawiera trzy reszty histydyny związane z jonem Zn<sup>2+</sup>. Sekwencja katalityczna jest identyczna dla wszystkich MMPs, za wyjątkiem MMP-2 i MMP-9. Te dwie żelatynazy posiadają dodatkowo trzy powtórzone sekwencje charakterystyczne dla fibronektyny II. Natomiast MMP-7 i MMP-26 posiadają C-terminlną domenę hemopeksynopodobną.

<sup>17</sup> adrian.miara@med.sum.edu.pl; Koło Naukowe "MEDIGENET"; Opiekun koła naukowego: dr n. med. Monika Paul-Samojedny

C-końcowy fragment cząsteczki enzymu odpowiada za wiązanie z tkankowymi inhibitorami metaloproteinaz (TIMPs), które stanowią ważny czynnik regulujący aktywność MMPs [5, 6].

MMPs są produkowane i wydzielane w postaci nieaktywnych proenzymów pro-MMPs (zymogenów). Ich pełna aktywacja zachodzi w przestrzeni pozakomórkowej poprzez odcięcie N-końcowego propeptydu, który zawiera reszty cysteiny. Dzięki temu odsłonięte zostaje centrum aktywne z trzema resztami histydyny [2, 3, 4, 5].

Wiele niezależnych badań naukowych dowiodło, że w glejakach ekspresja MMPs jest zwiększona. Szczególnie dużo publikacji dotyczy badań nadekspresji MMP-2, MMP-9 i ich aktywatora - MMP-14 *in vitro*, co korelowało ze stopniem złośliwości tych nowotworów. Odkryto, że MMPs biorą udział w regulacji wzrostu komórek poprzez szlaki transdukcji sygnału związane z cyklinami, kinazami białkowymi zależnymi od cyklin czy czynnikami wzrostu, a tym samym udowodniono, że nadaktywność MMPs doprowadza do pobudzenia wzrostu, ruchliwości komórek nowotworowych i nowotworzenia naczyń krwionośnych. Dla przykładu w złośliwych glejakach ekspresja czynnika FGF i jego receptora FGFR, a także PDGF i PDGRF jest stale podwyższona, co w konsekwencji prowadzi do autokrynnej stymulacji wzrostu guza. Stwierdzono także, że w nowotworach glejowych kinaza białkowa C znacząco wpływa na ekspresję MMP-9, MMP-2 i innych metaloproteinaz, co umożliwia progresję i dalszy rozwój guza [6, 7, 8].

Metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej regulują wzrost oraz apoptozę w komórkach glejaków. Odkryte korelacje między MMPs a pobudzaniem inwazyjności oraz wyjaśnienie dokładnych mechanizmów tych procesów może być potencjalnym czynnikiem prognostycznym i w przyszłości może pomóc określać stan zaawansowania choroby nowotworowej u chorych z glejakami.

## Literatura

- [1.] D. K. Binder, M. S. Berger, *Proteases and the biology of glioma invasion*, Journal of Neuro-Oncology 2002, 56: 149-158.
- [2.] CV. W. Yong, C. Power, P. Forsyth, [et all.], *Metalloproteinases in biology and pathology of the nervous system*, Nature Reviews Neuroscience 2001, 2: 502-511.
- [3.] M. Nakada, Y. Okada, J. Yamashita, *The role of matrix metalloproteinases in glioma invasion*, Frontiers in Bioscience 2003, 1: 261-269.
- [4.] T. Demuth, M. E. Berens, *Molecular mechanisms of glioma cell migration and invasion*, Journal of Neuro-Oncology 2004, 70: 217-228.

- [5.] Łapka, J. Drąg, A. Goździalska, J. Jaśkiewicz, *Metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej w glejakach*, Postępy Psychiatrii i Neurologii 2008, 17: 207-211.
- [6.] J. Bogaczewicz, P. Jasielski, A. Mosiewicz [et all.], *Rola metaloproteaz macierzy i tkankowych inhibitorów metaloproteaz w inwazji nowotworów pochodzenia neuroepitelialnego*, Neurologia i Neurochirurgia Polska 2006, 40, 5: 404-410.
- [7.] K. Fink, J. Boratyński, *Rola metaloproteinaz w modyfikacji macierzy zewnątrzkomórkowej w nowotworowym wzroście inwazyjnym, w przerzutowaniu i w angiogenezie*, Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej 2012, 66:609-628.
- [8.] S. K. Chintala, J. S. Rao, *Invasion of human glioma: role of extracellular matrix proteins*, Frontiers in Bioscience 1996, 11: 324-339.

Piotr Kobiałka, Paulina Sikorska<sup>18</sup>

## Znaczenie szlaku Akt/PI3K w procesach przeżywania i złośliwienia nowotworów

*słowa kluczowe: kinaza Akt, apoptoza, angiogeneza*

### STRESZCZENIE

Sygnalizacyjny szlak komórkowy Akt/PI3K, gdzie główne białko efektorowe stanowi kinaza Akt, pełni istotną rolę w procesach związanych z cyklem komórkowym i przeżywaniem komórek w odpowiedzi na różnego rodzaju czynniki wzrostu, hormony czy cytokiny. Kinaza Akt (zwana również kinazą białkową B – PKB) występująca w trzech izoformach (Akt1, Akt2, Akt3), jest kodowana przez trzy geny znajdujące się w trzech odrębnych chromosomach (odpowiednio: chromosom 14, 19, 1). Wymienione białko jest zbudowane z trzech domen: N-końcowej domeny PH, C-terminalnej domeny o charakterze regulatorowym oraz centralnej domeny o aktywności kinazowej. Akt należy do tzw. kinaz serynowo-treoninowych i pośrednio ulega aktywacji przez 3-kinazę fosfatydoinozytolu (PI3K). Komórki nowotworowe często cechuje nadekspresja kinazy Akt, będąca wynikiem amplifikacji czy mutacji genów, których produkty uczestniczą w szlaku Akt/PI3K. Do nowotworów, w których stwierdzono zwiększoną ekspresję kinazy należą m.in. nowotwory prostaty, jajników, mózgu czy sutka. Zauważono, że choć nadekspresja kinazy Akt nie jest bezpośrednią przyczyną nowotworzenia komórek, to w znacznym stopniu przyczynia się do progresji guzów nowotworowych [1,2,3].

Zwiększona ekspresja genu kodującego kinazę Akt w komórkach nowotworowych przyczynia się przede wszystkim do zahamowania procesów apoptozy (bezpośrednia i pośrednia fosforylacja proapoptotycznych białek, m.in. Bad, Bax oraz prokaspazy 9, prowadząca do ich inaktywacji), intensyfikacji metabolizmu beztlenowego (glikoliza) cechującego komórki nowotworowe i promowania proliferacji. Dowiedziono również roli kinazy Akt w procesie neoangiogenezy, czyli tworzenia nowych naczyń krwionośnych odżywiających guz nowotworowy. Angiogeneza jest niezbędna w procesie metastazy komórek nowotworowych, co związane jest z progresją (złośliwieniem) nowotworu [6]. Zaobserwowano między innymi zależność między kinazą a genem VEGF – kinaza Akt znacząco zwiększa ekspresję VEGF w komórkach nowotworowych, a jednocześnie sam czynnik wzrostu komórek śródbłonna sprzyja ekspresji Akt w komórkach śródbłonna naczyń [1,6].

Badania in vitro na komórkach nowotworowych z wykorzystaniem potencjalnych inhibitorów kinazy Akt [4] czy też siRNA [5] dla genów AKT dające owocne rezultaty, w przyszłości mogą stanowić asumpt do opracowania nowych metod terapeutycznych związanych z leczeniem nowotworów.

<sup>18</sup> ventriculus@hotmail.com; Koło Naukowe „Medigenet” przy Katedrze i Zakładzie Genetyki Medycznej (Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach); Opiekun koła naukowego: dr n. med. Monika Paul-Samojedny

## Literatura

- [1.] Krześlak A.: *Kinaza Akt: kluczowy regulator metabolizmu i progresji nowotworów*; Postepy Hig Med Dosw., 2010, 64: 490-503
- [2.] Guillermo J., Sellers W.: *PI3K/PTEN/AKT Pathway. A critical mediator of oncogenic signaling.*
- [3.] Testa J, Bellacosa A.: *AKT plays a central role in tumorigenesis*, PNAS, 2001, 20: 10983–1098
- [4.] Milczarek A. et al: *Cytotoksyczne działanie inhibitora kinazy białkowej Akt na komórki ostrej białaczki szpikowej*, Acta Haematol Pol., 2007, 4: 411–423
- [5.] Czajka-Uhryn M., Bednarek I., *Interferencja RNA — nowe narzędzie molekularne w modulacji zjawiska oporności wielolekowej*, Ann. Acad. Med. Siles. 2005, 59, 3
- [6.] Niemiecińska M., Marciniak K., Nowak J. Z., *VEGF jako czynnik angiogeny, neurotroficzny i neuroprotekcyny*, Postepy Hig Med Dosw., 2005,59: 573-583



II INTERDYSCYPLINARNE SEMINARIUM NAUKOWE  
„Molekularne Mechanizmy Powstawania Chorób Nowotworowych”  
15 marca 2013 r.

---

## Indeks słów kluczowych:

### A

aktywność antynowotworowa, 24  
AML, 22  
angiogeneza, 26, 31  
antysensowne oligonuklotydy, 13  
apoptoza, 31

### C

Chłonia Hodgkin'a, 16  
CML, 22

### E

EBV, 16  
epigenetyka, 22

### G

Ganoderma lucidum, 24  
glejaki, 28

### H

HIF-1 $\alpha$ , 15  
hipoksja, 15

### J

Jasnota biała, 10

### K

kawa, 18  
kinaza Akt, 31

### L

Lakownica Iśniąca, 24

### M

mechanizmy oporności, 15  
metaloproteiny macierzy, 28  
migracja komórek, 28

### N

NF $\kappa$ B, 16  
niestabilność mikrosatelitarna, 20  
nowotwory, 26  
nowotwór, 13

### P

polisacharydy, 24

### R

rak jelita grubego, 18, 20  
*rumianek*, 10

### T

terapia antysensowna, 13  
tor mutacyjny gruczolak  $\rightarrow$  rak, 20  
triterpenoidy, 24

### V

VEGF, 26