



III INTERDYSCYPLINARNE SEMINARIUM NAUKOWE

*„Molekularne Mechanizmy
Powstawania
Chorób Nowotworowych”*

14 marca 2014 r.

Studenckie Koło Naukowe Genetyki Nowotworów

Uniwersytet Medyczny w Lublinie

III INTERDYSCYPLINARNE SEMINARIUM NAUKOWE

*„Molekularne Mechanizmy
Powstawania Chorób Nowotworowych”*

Książka streszczeń

III INTERDYSCYPLINARNE SEMINARIUM NAUKOWE
„Molekularne Mechanizmy Powstawania Chorób Nowotworowych”
14 marca 2014 r.

Opiekun Naukowy:

dr hab. n. med. Agata Filip

Zakład Genetyki Nowotworów

Komitety 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

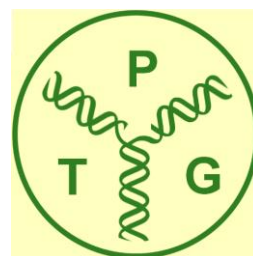
Dr hab. n. biol. Halina Antosz

Zakład Genetyki Klinicznej
Uniwersytet Medyczny w Lublinie

PATRONAT HONOROWY



JEGO MAGNIFICENCJA REKTOR UNIWERSYTETU
MEDYCZNEGO W LUBLINIE



PATRONAT MEDIALNY



SPONSORZY





III INTERDYSCYPLINARNE SEMINARIUM NAUKOWE

*„Molekularne Mechanizmy
Powstawania
Chorób Nowotworowych”*

Redakcja:
Michał Marciniak
Wojciech Kwak

Lublin 2014

Redakcja:

Michał Marciniak
Wojciech Kwak

Przewodnicząca 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

Organizator:

Studenckie Koło Naukowe Genetyki Nowotworów

© Copyright by Michał Marciniak & Wojciech Kwak

ISBN 978-83-937409-1-8

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

III INTERDYSCYPLINARNE SEMINARIUM NAUKOWE
„*Molekularne Mechanizmy Powstawania Chorób Nowotworowych*”
14 marca 2014 r.

Przedmowa

III Interdyscyplinarne Seminarium Naukowe *Molekularne Mechanizmy Powstawania Nowotworów* to kolejna konferencja studencka organizowana przez członków Koła Naukowego Genetyki Nowotworów działającego przy Zakładzie Genetyki Nowotworów Uniwersytetu Medycznego w Lublinie oraz sympatyków Koła. Tematyka seminarium dotyczy zagadnień z zakresu onkologii, głównie genetyki i biologii nowotworów.

Konferencja cieszyła się dużym zainteresowaniem wśród studentów z wielu ośrodków medycznych w kraju, w tym z Lublina, Katowic czy Bydgoszczy. Spotkanie umożliwiło zaprezentowanie dotychczasowych wyników prac badawczych i poglądowych dotyczących powstawania i przebiegu chorób nowotworowych. Debata pozwoliła na skonfrontowanie prac prelegentów z pytaniami słuchaczy zgromadzonych w auli Collegium Medicum Uniwersytetu Medycznego w Lublinie. 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 przychylność 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 III Interdyscyplinarnego Seminarium Naukowego *Molekularne Mechanizmy Powstawania Chorób Nowotworowych*.

Michał Marciniak^{1,2}
Wojciech Kwak^{1,3}

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

² apexpulmonis@gmail.com

³ kwaczekw@gmail.com

III INTERDYSCYPLINARNE SEMINARIUM NAUKOWE
„Molekularne Mechanizmy Powstawania Chorób Nowotworowych”
14 marca 2014 r.

SPIS TREŚCI:

Aktywność cytotoksyczna <i>in vitro</i> wodnego ekstraktu z yerba mate względem ludzkich komórek nowotworowych _____	13
Epigenetyczne podłoże nowotworów mózgu – gdy genotyp nie ma nic do gadania _____	15
Kadm – czy jest się czego bać? _____	17
Komórki macierzyste nowotworu – nowe cele terapii _____	19
Letril w leczeniu oraz profilaktyce chorób nowotworowych _____	21
Nowe koncepcje genetycznej terapii przeciwnowotworowej na przykładzie nowotworu glejaka mózgu - praca pogładowa _____	23
Ocena poziomu ekspresji czynnika indukowanego hipoksją 1 (HIF-1) oraz transportera glukozy 1 (GLUT-1) w komórkach płaskonabłonkowego raka szyjki macicy _____	25
Próby zastosowania białka TRAIL w terapii przerzutów nowotworowych – przegląd literatury _____	28
Rak wątrobowokomórkowy – rola receptorów TLR _____	29
Rearanżacje genu <i>ETV6</i> w nowotworach układu krwiotwórczego _____	30
Rola Białka ABI1 w raku żołądka – przegląd literatury _____	32
Rola łańcuchów siarczanu dermatanu w procesie nowotworzenia _____	34
Rybosomopatie jako czynnik nowotworzenia _____	35
Selen a onkologia – przyjaciel czy wróg? Analiza przeglądowa prac naukowych _____	37
Strategie zwalczania oporności wielolekowej nowotworów. Substancja MPDL3280A – wielka nadzieja w chemioterapii raka płuc _____	39
Telomeraza – enzym odpowiedzialny za nieograniczony potencjał replikacyjny komórek nowotworowych _____	42
Terapia genowa nowotworów – szansa czy wyzwanie? _____	44
Wirusy onkolityczne w terapii glejaków o wysokim stopniu złośliwości, dotychczasowe osiągnięcia z wybranymi przykładami: przegląd wybranej literatury _____	46
Witamina D w profilaktyce i leczeniu chorób nowotworowych, czyli mniej znane oblicze dobrze znanej witaminy _____	48

III INTERDYSCYPLINARNE SEMINARIUM NAUKOWE
„Molekularne Mechanizmy Powstawania Chorób Nowotworowych”
14 marca 2014 r.

Plan przebiegu obrad:

10:00	Otwarcie obrad. Przywitanie Gości i Uczestników.
10:10	<i>Witamina D w profilaktyce i leczeniu chorób nowotworowych, czyli mniej znane oblicze dobrze znanej witaminy</i> , Sylwia Król, Katedra i Zakład Biochemii i Biologii Molekularnej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie.
10:20	<i>Rola Białka ABI1 w raku żołądka – przegląd literatury</i> , Magdalena Cisto, Klinika Chirurgii Onkologicznej z Oddziałem Chemioterapii, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 w Lublinie.
10:30	<i>Rak wątrobowokomórkowy – rola receptorów TLR</i> , Karolina Okła, Artur Anisiewicz, Anna Wawruszak, SKN Biotechnologów „Mikron”, Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie.
10:40	<i>Terapia genowa nowotworów – szansa czy wyzwanie?</i> , Adrian Miara, SKN MEDIGENET, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach.
10:50	<i>Wirusy onkolityczne w terapii glejaków o wysokim stopniu złośliwości, dotychczasowe osiągnięcia z wybranymi przykładami: przegląd wybranej literatury</i> , Agnieszka Molas, Magdalena Dubel, SKN Genetyki Nowotworów, Uniwersytet Medyczny w Lublinie.
11:00	<i>Ocena poziomu ekspresji czynnika indukowanego hipoksją 1 (HIF-1) oraz transportera glukozy – 1 (GLUT-1) w komórkach płaskonabłonkowego raka szyjki macicy</i> , Iwona Bronisz, Natalia Frączek, Samodzielna Pracownia Biologii Medycznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie.
11:10	<i>Strategie zwalczania oporności wielolekowej nowotworów. Substancja MPDL3280A – wielka nadzieja w chemioterapii raka płuc</i> , Michał Marciniec, Andrzej Nowak, SKN Genetyki Nowotworów, Uniwersytet Medyczny w Lublinie.
11:20	Przerwa kawowa
11:50	<i>Rearanżacje genu ETV6 w nowotworach układu krwiotwórczego</i> , Katarzyna Osmańska, Katedra i Zakład Genetyki Klinicznej Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu.

12:00	<i>Selen a onkologia – przyjaciel czy wróg? Analiza przeglądowa prac naukowych</i> , Agnieszka Sikora, Krzysztof Wiórkowski, Uniwersytet Medyczny w Lublinie.
12:10	<i>Kadm – czy jest się czego bać?</i> Sylwia Nicpoń, Małgorzata Palusińska, SKN Biotechnologów "Mikron", Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie.
12:20	<i>Próby zastosowania białka TRAIL w terapii przerzutów nowotworowych – przegląd literatury</i> , Justyna Gruszczyk, SKN Genetyki Nowotworów, Uniwersytet Medyczny w Lublinie.
12:30	<i>Rola łańcuchów siarczanu dermatanu w procesie nowotworzenia</i> , Adam Pudełko, Katedra i Zakład Chemii Klinicznej i Diagnostyki Laboratoryjnej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach.
12:40	<i>Aktywność cytotoksyczna in vitro wodnego ekstraktu z yerba mate względem ludzkich komórek nowotworowych</i> , Aleksandra Żurek, Maciej Frant, Arkadiusz Czerwonka, Zakład Wirusologii i Immunologii, Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie.
12:50	<i>Telomeraza – enzym odpowiedzialny za nieograniczony potencjał replikacyjny komórek nowotworowych</i> , Sylwia Englert, SKN Genetyki Nowotworów, Uniwersytet Medyczny w Lublinie.
13:00	Przerwa kawowa
13:20	<i>Komórki macierzyste nowotworu – nowe cele terapii</i> , Marta Pacholewicz, Paulina Dmuchała, SKN MEDIGENET, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach.
13:30	<i>Letril w leczeniu oraz profilaktyce chorób nowotworowych</i> , Paweł Pawluczuk, Elżbieta Pawulska, Konrad Sobiesiak, SKN przy Katedrze i Zakładzie Chemii Organicznej, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie.
13:40	<i>Epigenetyczne podłoże nowotworów mózgu – gdy genotyp nie ma nic do gadania</i> , Mateusz Lejawa, SKN MEDIGENET, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach.
13:50	<i>Rybosomopatie jako czynnik nowotworzenia</i> , Martyna Paździor, Patrycja Horbowicz, Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie.
14:00	<i>Nowe koncepcje genetycznej terapii przeciwnowotworowej na przykładzie nowotworu glejaka mózgu - praca pogładowa</i> , Barbara Łasut, Marta Kucz, Katarzyna Kasprzak, SKN MEDIGENET, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach.
14:10	Przerwa obiadowa
14:50	Wręczenie nagród i dyplomów. Zamknięcie obrad.

Streszczenia artykułów

Aleksandra Żurek^{4,5,6}, Maciej Frant^{3,4,7}, Arkadiusz Czerwonka⁴

Aktywność cytotoksyczna in vitro wodnego ekstraktu z yerba mate względem ludzkich komórek nowotworowych

Słowa kluczowe: Yerba mate, aktywność przeciwnowotworowa

STRESZCZENIE

Wstęp

Choroby nowotworowe są dużym problemem dla współczesnej medycyny i w dalszym ciągu, mimo szybkiego rozwoju nauk medycznych i szerokiej dostępności wielu leków przeciwnowotworowych, często są przyczyną śmierci wielu osób. Substancje pochodzenia roślinnego charakteryzują się dużym potencjałem leczniczym ze względu na bogactwo składników aktywnych, które bywają toksyczne dla komórek nowotworowych. Medycyna naturalna wykorzystuje ekstrakty roślinne w leczeniu rozmaitych chorób już od setek lat i często przynoszą one pożądane efekty. W poszukiwaniu skutecznych leków przeciwnowotworowych warto więc zwrócić uwagę na substancje naturalne, które mogą wspomagać leczenie nowotworów bez negatywnego wpływu na zdrowe komórki [1,2].

Nazwą Yerba mate określane są wysuszone i zmielone liście ostrokrzewu paragwajskiego (*Ilex Paraguariensis*), z których sporządza się napar popularny głównie w Ameryce Południowej i krajach Bliskiego Wschodu. Gorący napój Yerba mate znany jest z właściwości pobudzających (głównie ze względu na wysoką zawartość kofeiny) zmniejsza również uczucie głodu i zmęczenia. Jest także bogatym źródłem polifenoli, czemu zawdzięcza właściwości antyoksydacyjne. Yerba mate wpływa korzystnie na układ krążenia i chroni przed uszkodzeniami komórki wątroby, a także przyspiesza metabolizm cholesterolu, przez co może być stosowana wspomagająco w leczeniu i profilaktyce otyłości [3,4].

Cel pracy

Ocena potencjalnej aktywności cytotoksycznej wodnego ekstraktu z Yerba mate względem linii komórkowych pochodzących z różnych ludzkich nowotworów w warunkach *in vitro*.

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

⁵ mgr, Zakład Wirusologii i Immunologii, Wydział Biologii i Biotechnologii, Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie

⁶ zurekaleksandra@wp.pl

⁷ maciej.frant@gmail.com

Materiały i metody

Badania przeprowadzono na następujących liniach komórkowych: SiHa (rak szyjki macicy), T98G (glejak wielopostaciowy), A549 (rak płuc), Saos-2 (kostniakomięsak). W badaniach wykorzystano wodny ekstrakt z Yerba mate (*Ilex Paraguariensis*), rozpuszczony w odpowiednim medium hodowlanym. Efekt badanego ekstraktu oceniono wykorzystując dwie metody: test NR (ang. Neutral Red; wychwyt czerwieni obojętnej) oraz MTT (redukcja soli tetrazolowej) – zmiany obserwowano po 24 godz. inkubacji.

Wyniki

Analizowany ekstrakt wykazał odmienne działanie w przypadku różnych linii komórkowych. Najsilniejszy efekt cytotoksyczny zaobserwowany został w przypadku linii Saos-2 (spadek żywotności poniżej 50% od stężenia 100µg/ml w obu testach) i SiHa (spadek żywotności poniżej 50% od stężenia 200µg/ml w obu testach). W przypadku linii T98G i A549 nie zaobserwowano znaczącego spadku żywotności komórek.

Wnioski

Otrzymane wyniki sugerują możliwe wykorzystanie ekstraktu wodnego z Yerba mate w chemoprewencji niektórych nowotworów oraz jako naturalnego środka wspomagającego terapię przeciwnowotworową.

Literatura:

1. Paduch R., Matysik G., Wójciak-Kosior M.: The Biological Activity of Medical Plant Extract, *Recent Progress in Medical Plants*, 2006, 18: 127-144
2. Skarżyński A., *Zioła czynią cuda*, Agencja Wydawnicza „Comes”, Warszawa, 1994
3. Wołosiak R., Rudny M., Skrobek E., Worobiej E., Drużynska E.: Charakterystyka aromatu i właściwości przeciwutleniających wybranych naparów używek i ziół, *Żywność*, 3 (52): 109-118
4. Heck C. I., De Meija E. G.: Yerba Mate Tea (*Ilex paraguariensis*): A Comprehensive Review on Chemistry, Health Implications, and Technological Considerations, *JOURNAL OF FOOD SCIENCE*, 2007, 72 (9): 138-159

Mateusz Lejawa^{8,9}

Epigenetyczne podłoże nowotworów mózgu – gdy genotyp nie ma nic do gadania

Słowa kluczowe: epigenetyka, GBM, NB

STRESZCZENIE

Zmiana ekspresji genów nie wywołana mutacją (zmianą sekwencji nukleotydowej genów) podlega regulacji epigenetycznej. Mechanizmy te powodują zmianę struktury DNA na danym obszarze, co prowadzi do utrudnionego dostępu do informacji genetycznej dla aparatu transkrypcyjnego. Zmiany we wzorze epigenetycznym wywołane są przez metylacje DNA czy modyfikacje histonów przez ich acetylację/deacetylację. Często prowadzą one do wyciszenia genów związanych z kontrolą cyklu komórkowego, procesu apoptozy czy naprawy DNA [2].

Metylacja jest to kowalencyjne przyłączenie grupy CH₃(metylowej) do węgla w pozycji piątej cytozyny. Zjawisko to dotyczy tylko cytozyny wchodzącej w skład sekwencji 5'-CG-3' nazywanej wyspami CpG. Enzymami odpowiedzialnymi za proces metylacji są metylotransferazy DNA (DNMT). Metylacja DNA bezpośrednio ingeruje w interakcje DNA-białko, co skutkuje zmianami struktury przestrzennej chromatyny oraz utrudnieniem dostępu czynników i maszynerii transkrypcyjnej do DNA. Dzieje się tak dlatego, że wyspy CpG w promotorach genów są rozpoznawane przez białka MBP (*methyl-CpG-binding proteins*). MBP powodują aktywację enzymu zwanego deacetylazą histonów (HDAC, *histone deacetylase*), który wywołuje zmianę konformacji chromatyny utrudniając przyłączenie czynników transkrypcyjnych oraz zajście samej transkrypcji [3].

W trakcie badań procesów epigenetycznych zauważono, że swoiste wzory metylacji występujące w nowotworowo zmienionych komórkach różnią się od tych, które występują w prawidłowych tkankach. Po zaobserwowaniu tej prawidłowości rozpoczęto badania na szeroką skalę związaną z wpływem hipo- i hipermetylacji DNA w trakcie karcynogenezy. Hipometylacja związana jest ze zmniejszoną metylacją regionów normalnie zmetylowanych. Z kolei hipermetylacja z nadmierną metylacją obszarów (wysp CpG), które w prawidłowym genomie nie są poddawane metylacji [1].

⁸ mateusz.lejawa@gmail.com

⁹ Koło Naukowe MEDIGENET, Katedra i Zakład Genetyki Medycznej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, opiekun koła: dr n. med. Monika Paul-Samojedny

Glejak wielopostaciowy (GBM), rdzeniak zarodkowy oraz nerwiak płodowy (NB) spośród nowotworów mózgu są najcięższymi w leczeniu nowotworami, ponieważ wykazują znaczną oporność na stosowaną standardową terapię oraz wysoki odsetek nawrotów choroby [1]. Wszystkie wspomniane nowotwory wykazują epigenetyczne podłoże pochodzenia. Hipermetylacja genu supresorowego p16/CDKN uczestniczy w patogenezie glejaka wielopostaciowego, gdyż jego produkt jest negatywnym regulatorem wzrostu - brak transkryptu tego genu skutkuje utratą kontroli nad przebiegiem cyklu komórkowego i nadmierną proliferacją komórek [2,4]. Mutacje w czynnikach epigenetycznych, zwłaszcza w MLL2, MLL3, KDM6B oraz rodzinie SWI/SNF promują nowotworzenie rdzeniaka zarodkowego [5]. W przypadku nerwiaka płodowego mamy do czynienia z wyciszeniem genów (metylacją) takich jak RASSF1A, ZMYND10 (geny supresorowe) czy THBS1 (inhibitor angiogenezy) [1].

Mechanizmy epigenetyczne są jednym z czynników leżących u podłoża powstawania nowotworów mózgu. Co raz dokładniejsze zgłębienie ich może przysłużyć się ku stworzeniu skutecznych medykamentów modyfikujących aktywność metylotransferaz, czy deacetylaz histonów w celach terapeutycznych.

Literatura:

1. Irfan A. Qureshi, Mark F. Mehler, *Epigenetics, Nervous System Tumors, and Cancer Stem Cells*, *Cancers* 2011; 3: 3525-3556
2. Joanna Jabłońska, Dorota Jesionek-Kupnicka, *Zmiany epigenetyczne w nowotworach*, *Onkol. Pol.* 2004; 7,4: 181-185
3. Sylwia Flis, Krzysztof Flis, Jacek Spławiński, *Modyfikacje epigenetyczne a nowotwory*, *Journal of Oncology* 2007; 57, 4: 427–434
4. Raman P. Nagarajan, Joseph F. Costello, *Epigenetic mechanisms in glioblastoma multiforme*, *Seminars in Cancer Biology* 2009; 19:188–197
5. Raman P. Nagarajan, Joseph F. Costello, *Molecular Epigenetics and Genetics in Neuro-Oncology*, *The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* 2009; 6, 3: 436-446

Sylwia Nicpoń^{10,11}, Małgorzata Palusińska^{10,12}

Kadm – czy jest się czego bać?

Słowa kluczowe: kadm, nowotwory, uszkodzenia DNA

STRESZCZENIE

Kadm jest metalem ciężkim stosunkowo słabo rozpowszechnionym w skorupie ziemskiej. Jednak w wyniku działalności człowieka stał się jednym z głównych zanieczyszczeń chemicznych środowiska. Przemysłowo wykorzystywany jest głównie w górnictwie, hutnictwie, metalurgii, energetyce i fizyce jądrowej [1]. Jego obecność stwierdza się w powietrzu, wodzie, glebie oraz w tkankach roślinnych i zwierzęcych [2]. Do organizmu ludzkiego dostaje się głównie z dymem papierosowym, pożywieniem, wodą i zanieczyszczeniami powietrza [3]. Stanowi poważne zagrożenie dla zdrowia człowieka, ponieważ jest bardzo łatwo wchłaniany i akumulowany [4,5]. Bioakumulacja kadmu w organizmie zachodzi przez całe życie człowieka. Długi okres biologicznego półtrwania przyczynia się do jego sukcesywnego odkładania w różnych organach [2,6]. Opierając się na badaniach epidemiologicznych i eksperymentalnych Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (IARC) zakwalifikowała kadm i jego związki do I grupy substancji o udowodnionym działaniu rakotwórczym [1,7]. Na poziomie komórkowym wpływa na proliferację, różnicowanie i apoptozę komórek [1]. Toksyczny wpływ kadmu prowadzi do uszkodzenia struktur i błon komórkowych. Obniża aktywność enzymów przez zastępowanie jonów w ich centrach aktywnych [8]. Pośrednio przyczynia się do indukcji stresu oksydacyjnego i powstawania reaktywnych form tlenu (RFT). Jednym z efektów wywieranych przez stres związany z jego działaniem jest znaczne uszkodzenie DNA [9]. Powoduje także zaburzenia w naprawie DNA, co prowadzi do wielu mutacji [1].

Literatura:

1. Waisberg M., i in., *Molecular and cellular mechanisms of cadmium carcinogenesis*, Toxicology, 2003, vol. 192, 95-117
2. Kabata-Pendias A., Szteke B., *Pierwiastki śladowe w geo- i biosferze*, Instytut Uprawy, Nawożenia i Gleboznawstwa, Puławy, 2012
3. Andrejko M., i in., *Zagrożenia bezpieczeństwa zdrowotnego żywności*, Uniwersytet Przyrodniczy w Lublinie, 2012

¹⁰ sylwianicpon13@gmail.com

¹¹ Studenckie Koło Naukowe Biotechnologów "Mikron", Uniwersytet Marii Curie - Skłodowskiej w Lublinie

¹² malgorzata.palusinska@gmail.com

4. Czeczot H., Majewska M., Kadm – zagrożenie i skutki zdrowotne, *Toksykologia*, 2010, T. 66, Nr. 4
5. Piotrowski J. K., *Podstawy toksykologii*, Wydawnictwo Naukowo-Techniczne, Warszawa, 2008
6. Bonda E., i in., *Metabolizm i toksyczność kadmu u człowieka i zwierząt*, Kosmos, 2007, T. 56, Nr 1-2, s. 87-97
7. <http://www.iarc.fr>, (IARC Monographs – Preamble)
8. Pius Joseph, *Mechanisms of cadmium carcinogenesis*, *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2009, 238, s. 272–279
9. G. Bertin, D. Averbek, *Cadmium: cellular effects, modifications of biomolecules, modulation of DNA repair and genotoxic consequences (a review)*, *Biochimie*, 2006, 88, s. 1549–1559

Marta Pacholewicz^{13,14}, Paulina Dmuchała¹³

Komórki macierzyste nowotworu – nowe cele terapii

Słowa kluczowe: Komórki macierzyste nowotworu, terapia przeciwnowotworowa, oporność lekowa

STRESZCZENIE

Nowotworowe komórki macierzyste (CSC) charakteryzują się połączeniem cech prawidłowych komórek macierzystych (SC) i komórek nowotworowych. Konwencjonalna radio- i chemioterapia niszczy komórki guza nowotworu, podczas gdy CSC przetrwają i powodują wznowę. Jest to związane z obecnością systemu ABC i transporterów MDR, charakterystycznych również dla SC.

Istnienie CSC podejrzewano od 40 lat, jednak po raz pierwszy zostały wyizolowane w 2003 roku z guza piersi. CSC są bardzo często prospektywnie izolowane na podstawie ekspresji określonych markerów, najczęściej są to cząsteczki występujące na powierzchni komórek, należące do grupy CD. Jedna CSC występuje na kilkaset tysięcy komórek nowotworowych, wyjątek stanowi czerniak, gdzie występuje 1 CSC na 20 komórek nowotworowych.

Reasumując CSC mogą podlegać regulacji tymi samymi szlakami molekularnymi, jak prawidłowe komórki macierzyste, co niewątpliwie może się przyczyniać do nieskutecznej terapii nowotworowej. W zdrowym organizmie prawidłowe komórki macierzyste pozostają w ścisłej zależności od swojego otoczenia złożonego z innych komórek, tworzących tzw. niszę. Zazwyczaj komórki regulują szlaki metaboliczne komórek macierzystych i niejako zabezpieczają przed ich niekontrolowanym wzrostem.

Transdyferencjacja, czyli transformacja CSC pochodzących z jednego nowotworu w inny nowotwór, może być potencjalnym celem terapii. Manipulacja CSC do przekształcenia w komórki post-mitotyczne, w końcowe stadium zróżnicowania, może stanowczo zmniejszyć progresję nowotworu. Skuteczna terapia przeciwnowotworowa powinna zwalczać zarówno zróżnicowane komórki guza, jak i populację CSC. Terapia ta może być skierowana na markery powierzchniowe CSC oraz szlaki sygnałowe, takie jak hedgehog i WNT.

Badania nad CSC skłaniają do przeanalizowania dotychczas odkrytych mechanizmów nowotworzenia. Stworzenie terapii skierowanej przeciw CSC jest trudne, ponieważ brak jest uniwersalnych markerów CSC dla danego nowotworu, które występowałyby u wszystkich pacjentów.

¹³ m.pacholewicz@gmail.com

¹⁴ Koło naukowe MEDIGENet, Katedra i Zakład Genetyki Medycznej, Śląski Uniwersytet Medyczny, opiekun koła: dr n. med. Monika Paul-Samojedny

Należy wykonać szczegółowe badania w kierunku źródeł i mechanizmów rozprzestrzeniania CSC, umożliwi to tworzenie spersonalizowanych terapii przeciwnowotworowych.

Literatura:

1. Katarzyna Wieczorek, Jolanta Niewiarowska Nowotworowe komórki macierzyste, *Postepy Hig Med Dosw* (online), 2012; 66: 629-636;
2. Johnathan D. Ebben et al. The Cancer Stem Cell Paradigm: A New Understanding of Tumor Development and Treatment, *Expert Opin Ther Targets*. 2010 June ; 14(6): 621–632.
3. Mohammed Talha Shekhani et al. Cancer stem cells and tumor transdifferentiation: implications for novel therapeutic strategies, *Am J Stem Cell* 2013;2(1):52-61

Paweł Pawluczuk^{15,16}, Elżbieta Pawulska, Konrad Sobiesiak

Letril w leczeniu oraz profilaktyce chorób nowotworowych

Słowa kluczowe: letril; amigdalina; cyjanowodor

STRESZCZENIE

Letril jest syntetycznym odpowiednikiem glikozydu cyjanogennego – amigdaliny. Glikozyd ten naturalnie występuje w jądrach pestek moreli czy brzoskwiń oraz w migdałach [1,2]. Letril, podobnie jak amigdalina, hydrolizują w ustroju człowieka między innymi na resztę kwasu cyjanowodorowego [3]. Oddziaływanie produktów hydrolizy ze związkami znajdującymi się w komórkach ciała prowadzi do zahamowania układu enzymatycznego oksydazy cytochromowej w mitochondriach. Uniemożliwia to wykorzystanie tlenu przez komórkę, a w efekcie blokuje wewnątrzkomórkowe oddychanie tlenowe [4].

Ernest T. Krebs postanowił wykorzystać to zjawisko do selektywnego niszczenia komórek nowotworowych. Kiedy w latach 40. i 50. XX wieku wraz z synem zaczęli podawać otrzymany przez nich Letril ludziom chorym na raka, spotkało się to z dezaprobatą zarówno środowisk farmaceutycznych, jak i lekarskich. Wokół tego związku do dziś panuje bardzo dużo nieporozumień i niejasności. Efektywność leku wydawała się bardzo wysoka i wielu chorych na choroby nowotworowe pozytywnie reagowało na stosowaną terapię. Kuracja syntetycznym Letrilem znalazła wielu zwolenników, także wśród lekarzy [5].

Na przestrzeni lat przeprowadzono szereg badań naukowych, których celem była ocena aktywności farmakologicznej leku i jego wpływu na komórki prawidłowe. Wiele doniesień literaturowych wykazało brak skuteczności, a nawet szkodliwość preparatu [6,7]. Pomimo tego faktu istnieją przesłanki wskazujące na skuteczność naturalnej amigdaliny.

Jak dziś wyglądają badania nad tym intrygującym związkiem? Czy możemy wiązać z nim przyszłość w walce z nowotworem?

Literatura:

1. I. Bejster, Naturalne metody stymulowania układu immunologicznego, Zeszyt Naukowy Nr 1 (9)/2010, Wyższa Szkoła Medyczna LZDZ w Legnicy, 2010: 22

¹⁵ 92ppawel@gmail.com

¹⁶ Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Chemii Organicznej, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, opiekun naukowy: dr hab. Monika Pitucha

2. K. Dziewanowska, Naturalne związki cyjanogenne, *Postępy Biochemii*, Tom 29 Zeszyt 2, Państwowe Wydawnictwo Naukowe, 1983: 191-192
3. I. Siegień, Cyjanogeneza u roślin i jej efektywność w ochronie roślin przed atakiem roślinożerców i patogenów, *Kosmos - problemy nauk biologicznych*, Tom 56 Numer 1-2, Polskie Towarzystwo Przyrodników im. Kopernika, 2007: 162
4. R. K. Murray, D. K. Granner, P. A. Mayes, V. W. Rodwell, *Biochemia Harpera*, Wydanie V, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2006: 175
5. EnCognitive.com, Dr Krebs dies, but his Laetrile legacy lives on, www.encognitive.com/node/3309, stan na 27.02.2014
6. B. R. Cassileth, G. Deng, *Complementary and alternative therapies for cancer*, *The Oncologist* 9 (1), 2004: 80–89
7. S. Milazzo, E. Ernst, S. Lejeune, K. Boehm i inni, *Laetrile treatment for cancer*, *Cochrane Database Syst Rev*, 2011

Barbara Łasut, Marta Kucz, Katarzyna Kasprzak

Nowe koncepcje genetycznej terapii przeciwnowotworowej na przykładzie nowotworu glejaka mózgu - praca pogładowa

Słowa kluczowe: nowotwór mózgu, terapia genowa, glejak wielopostaciowy

STRESZCZENIE

Choroby nowotworowe należą do chorób cywilizacyjnych dzisiejszych czasów. Stanowią coraz większy problem w społeczeństwie zarówno w państwach ubogich, jak i wysoce rozwiniętych. Nie jest możliwe znalezienie jednego typu terapii przeciwnowotworowej, ponieważ nowotwory zróżnicowane są pod względem genetycznym, lokalizacji narządowej oraz stadium chorobowego. W związku z tym w naszej pracy przedstawimy nowe koncepcje terapii przeciwnowotworowych skupiając się na specyficznym rodzaju guza mózgu – glejaku wielopostaciowym.

Glejak wielopostaciowy to powszechnie występujący i najczęściej skutkujący śmiercią nowotwór spośród pierwotnych guzów mózgu; wysoce złośliwy pochodzenia glejowego, należący do szeregu astrocytarnego. Ma bardzo inwazyjny charakter oraz wrażliwą lokalizację, co powoduje, że całkowita resekcja nigdy nie będzie możliwa. Ze względu na oporność glejaka mózgu na chemioterapię i radioterapię, istnieje konieczność rozwoju nowych typów terapii, więc duże nadzieje wiąże się z wykorzystaniem inżynierii genetycznej. Wykorzystując terapię genową, bierze się pod uwagę modyfikacje procesów takich jak: proliferacja, różnicowanie, apoptoza, angiogeneza, adhezja międzykomórkowa lub odpowiedź immunologiczna przeciw nowotworowi. Wykazuje ona skuteczność kliniczną w badaniach na modelach zwierzęcych.

Ideą terapii genowej jest transfer materiału genetycznego do komórki docelowej, takiej jak komórka nowotworowa, limfocyty, fibroblasty, komórki śródbłonka naczyniowego, komórki macierzyste szpiku kostnego i uzyskanie w ten sposób jego ekspresji w celu leczenia choroby oraz celach profilaktycznych. Metody, które służą nam do wprowadzenia transgenu możemy podzielić na fizykochemiczne tj. z użyciem liposomów, a także biologiczne z wykorzystaniem wektorów wirusowych. Użyteczność liposomów została potwierdzona w warunkach eksperymentalnych, pod warunkiem ich ciągłego wlewu do obszaru guza. Pierwszy raz terapia genowa glejaka została zastosowana w 1992 roku i polegała na transfekcji komórek glejaka genetycznie zmodyfikowanym retrowirusem oraz jednoczesnym podawaniem gancyklowiru. Jako wektory wirusowe wykorzystuje się również wirusa opryszczki oraz adenowirusy. Innymi transgenami testowanymi przedklinicznie oraz w fazie

pierwszej są interleukiny oraz interferony używane do wywołania skutecznej przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej. Również antysensowne oligonukleotydy były stosowane jako transgen, od momentu gdy odkryto ich rolę w wyciszaniu onkogenów.

Strategie stosowane w dzisiejszych czasach obejmują transfer do komórek guza genów *samobójczych* aktywujących cytotoksyczne leki, stosowanie wirusów onkolitycznych, zwiększenie immunogenności komórek guza, wzmocnienie aktywności przeciwnowotworowej limfocytów cytotoksycznych chorego, hamowanie ekspresji onkogenów i czynników wzrostu poprzez transfer sekwencji antysensownych, transfer prawidłowych genów supresorowych w miejsce zmutowanych.

Przeciętny czas przeżycia chorego z glejakiem wielopostaciowym do tej pory nie przekracza 12 miesięcy. Dlatego tak ważny jest rozwój nowych innowacji w terapii przeciwnowotworowej opartych na strategiach molekularnych. Najprawdopodobniej w przyszłości wybór leczenia glejaków będzie uzależniony nie tylko od rozpoznania histopatologicznego, ale również od profilu genetycznego.

Iwona Bronisz^{17,18}, Natalia Frączek¹⁷, Marlena Kaczmarczyk¹⁹, Agnieszka Korga¹⁷,
Jarosław Dudka¹⁷

Ocena poziomu ekspresji czynnika indukowanego hipoksją 1 (HIF-1) oraz transportera glukozy–1 (GLUT-1) w komórkach płaskonabłonkowego raka szyjki macicy

Słowa kluczowe: czynnik indukowany hipoksją 1 (HIF-1), transporter glukozy- 1 (GLUT-1), rak szyjki macicy

STRESZCZENIE

Wstęp

Komórki nowotworowe bardzo często charakteryzuje odmienny metabolizm w stosunku do komórek prawidłowych. Do głównych zmian należy aktywacja glikolizy i związane z tym zwiększone pobieranie glukozy przez komórkę nowotworową. Jedną z hipotez tłumaczy to zjawisko występowaniem hipoksji w obrębie guza. Komórki nowotworowe adaptują się do ograniczonego dostępu tlenu w celu przetrwania w niekorzystnych warunkach. Niezwykle ważnym czynnikiem warunkującym tę adaptację jest czynnik indukowany hipoksją - HIF (*hypoxia - inducible factor*). Stymuluje on transkrypcję szeregu genów, m.in. genu *SLC2A1*, który koduje transporter glukozy 1 – GLUT-1 [7]. Zwiększona ekspresja GLUT-1 wiąże się ze zwiększonym wychwytem glukozy będącej substratem w procesie glikolizy [5]. Zwiększoną ilość tego białka zidentyfikowano w wielu rodzajach nowotworów, m.in. w raku piersi, jajnika, płuca, czy szyjki macicy [2,3,4,6]. Adaptacyjna aktywacja procesu glikolizy prawdopodobnie zapewnia syntezę ATP na poziomie umożliwiającym intensywną proliferację komórek nowotworowych. Ponadto w ostatnich latach ugruntowuje się hipoteza zgodnie z którą hipoksja w guzie nowotworowym jest przyczyną oporności na radio- i chemioterapię [1].

Cel

Oznaczenie poziomu ekspresji czynnika indukowanego hipoksją (HIF-1 α) oraz transportera glukozy- 1 (GLUT-1) w komórkach płaskonabłonkowego raka szyjki macicy w celu oceny odpowiedzi komórek nowotworowych na hipoksję oraz aktywacji glikolizy.

¹⁷ Samodzielna Pracownia Biologii Medycznej Uniwersytet Medyczny w Lublinie

¹⁸ iwona.bronisz@umlub.pl

¹⁹ Katedra i Zakład Patomorfologii Klinicznej Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Materiał i metody

Materiał badawczy obejmował 57 preparatów raków płaskonabłonkowych szyjki macicy (łac. *carcinoma planoepitheliale*) pochodzących od pacjentek po histerektomii z przydatkami, operowanych w latach 1997-2001. Badania histopatologiczne wykonano w Katedrze i Zakładzie Patomorfologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie. Grupę kontrolną stanowiło 10 skrawków prawidłowej tkanki pochodzącej z marginesu operacyjnego szyjki macicy. W celu oceny ilości białka czynnika indukowanego hipoksją oraz transportera glukozy-1 wykonano badania immunohistochemiczne z użyciem monoklonalnych mysich przeciwciał przeciwko HIF-1 α oraz przeciwko GLUT-1.

Wyniki

Stwierdzono znaczny wzrost ilości białka HIF-1 α oraz GLUT-1 w grupie badanej w stosunku do grupy kontrolnej. W grupie badanej dodatnia ekspresja HIF-1 α występowała w 82,46% badanych prób, natomiast ekspresję GLUT-1 zaobserwowano u 52 pacjentek, co stanowiło 91,23% badanych tkanek. Nie stwierdzono dodatniego odczynu na HIF-1 α w żadnym z preparatów kontrolnych tkanek prawidłowych, natomiast w przypadku GLUT-1 był on obecny w 20% przypadków.

Wnioski

Badania wykazały współwystępowanie wzrostu ilości białka HIF-1 α i GLUT-1 w komórkach raka szyjki macicy, co może sugerować aktywację glikolizy indukowaną hipoksją. Otrzymane wyniki mogą być inspiracją do podjęcia badań nad wykorzystaniem oznaczanych parametrów jako czynników predykcyjnych.

Literatura:

1. Błaszczak-Świątkiewicz K., Olszewska P., Mikiciuk-Olasik E., Wpływ hipoksji na zmiany metabolizmu komórek nowotworowych, *Nowotwory Journal of Oncology* 2012, 62, 4: 283-290.
2. Brown R.S., Goodman T.M., Zasadnyc K.R., Greenson J.K., Wahl R.L., Expression of hexokinase II and Glut-1 in untreated human breast cancer, *Nuclear Medicine and Biology* 2002, 29: 443–453.
3. Cantuaria G, Magalhaes A, Angioli R, Mendez L, Mirhashemi R, Wang J, Wang P, Penalver M, Averette H, Braunschweiger P. Antitumor activity of a novel glyco–nitric oxide conjugate in human ovarian cancer. *Cancer* 2000, 88: 381–8.
4. Ito T, Noguchi Y, Satoh S, Hayashi H, Inayama Y, Kitamura H. Expression of facilitative glucose transporter isoforms in lung carcinomas: its relation to histologic type, differentiation grade and tumor stage. *Modern Pathology* 1998,11: 437–43.
5. Józwiak P., Lipińska A., Rola transportera glukozy 1 (GLUT1) w diagnostyce i terapii nowotworów, *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej* 2012, 66: 165-174.

6. Mendez L.E., Mancini M., Cantuaria G., Gomez-Marin O., Penalver M., Braunschweiler P., Nadjai M., Expression of Glucose Transporter-1 in Cervical Cancer and Its Precursors, *Gynecologic Oncology* 2002, 86: 138–143.
7. Semenza G.L., HIF-1: upstream and downstream of cancer metabolism, *Current Opinion in Genetics & Development* 2010, 20: 51–56.

Justyna Gruszczyk^{20,21}

Próby zastosowania białka TRAIL w terapii przerzutów nowotworowych – przegląd literatury

Słowa kluczowe: białko TRAIL, apoptoza, przerzuty nowotworowe

STRESZCZENIE

Białko TRAIL (ang. *TNF-related apoptosis inducing ligand* – związany z TNF ligand indukujący apoptozę) jest cząsteczką należącą do rodziny TNF. Poprzez aktywację swoistych receptorów błonowych TRAIL-R1 i TRAIL-R2 indukuje apoptozę w komórkach nowotworowych nie wykazując toksyczności w stosunku do prawidłowych komórek organizmu. Występuje w organizmie w postaci rozpuszczalnej (ang. *soluble TRAIL* – sTRAIL) oraz jest związane z powierzchnią limfocytów T, komórek NK, makrofagów, neutrofilii i komórek dendrytycznych. Podejmowano liczne próby wykorzystania białka TRAIL w terapii nowotworów, jednak wiele komórek nowotworowych wykazuje oporność na tego typu mechanizm apoptozy. Próby kombinacji TRAIL z konwencjonalnymi chemioterapeutykami przeprowadzone przez naukowców wykazały, że niektóre z nich (m. in. kamptotecyna, paklitaksel, dokсорubicyna, 5-fluorouracyl) zwiększają wrażliwość opornych komórek nowotworowych na ten czynnik [2,3]. Dzięki zastosowaniu liposomów zawierających białko TRAIL oraz selektynę E, które łączą się z powierzchnią limfocytów, uzyskano znaczące wyniki w eliminowaniu komórek przerzutów nowotworowych z krwiobiegu myszy, oraz w warunkach *in vitro* z wykorzystaniem limfocytów izolowanych z krwi ludzkiej. Adhezja liposomów do powierzchni limfocytów zwiększa powinowactwo czynnika TRAIL do komórek nowotworowych. Mitchell i wsp. w swoim badaniu użyli komórek raka okrężnicy oraz raka prostaty [1]. Uzyskane przez naukowców wyniki mogą zostać w przyszłości wykorzystane do opracowania terapii zapobiegającej tworzeniu się ognisk przerzutowych nowotworów.

Literatura:

1. Mitchell MJ, Wayne E, Rana K, Schaffer CB, King MR, *TRAIL-coated leukocytes that kill cancer cells in the circulation*. PNAS 2014 111 (3) 930-935
2. Chilimończyk Z. *Receptory śmierci – cel molekularny leków przeciwnowotworowych* Gazeta Farmaceutyczna nr 1/2009 34-37
3. Kowalska M., Szliszka E., Król W., *Szlak liganda czynnika martwicy nowotworu indukującego apoptozę (TRAIL) jako potencjalny cel terapii w raku prostaty* Annales Academiae Medicae Silesiensis 2013, 67, 5, 315-321

²⁰ justyna.gruszczyk91@gmail.com

²¹ Studenckie Koło Naukowe Genetyki Nowotworów, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Karolina Okła²², Artur Anisiewicz²¹, Anna Wawruszak²¹

Rak wątrobowokomórkowy – rola receptorów TLR

Słowa kluczowe: HCC, TLR, NFκB

STRESZCZENIE

Rak wątrobowokomórkowy (HCC - hepatocellular carcinoma) jest jednym z najczęściej występujących nowotworów na całym świecie. Naukowcy i lekarze, którzy zajmują się monitorowaniem zachorowalności na choroby nowotworowe, każdego roku odnotowują około 700 tysięcy przypadków HCC i blisko 600 tysięcy zgonów. Czynniki ryzyka HCC to zakażenia wirusami HBV i HCV, nadmierne spożywanie alkoholu, otyłość i cukrzyca prowadzące do niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby, aflatoksyny, palenie tytoniu oraz hemochromatozy żelaza i miedzi. Aktywują one receptory TLR, co prowadzi do kaskady sygnału jądrowego czynnika NFκB promującego wzrost, proliferację i nowotworzenie. Szczegółowe poznanie mechanizmów prowadzących do zaburzeń pracy komórek wątroby daje nadzieję na opracowanie nowych, skutecznych strategii terapeutycznych.

²² SKN Biotechnologów „Mikron” UMCS Lublin

Katarzyna Osmańska^{23,24}

Rearanżacje genu *ETV6* w nowotworach układu krwiotwórczego

Słowa kluczowe: nowotwory układu krwiotwórczego, gen ETV6, gen TEL

STRESZCZENIE

Do głównych zadań układu krwiotwórczego należy stałe wytwarzanie elementów morfotycznych krwi. Aby komórki krwi wytwarzane w procesie hematopoezy mogły wypełniać swoją rolę, potrzebnych jest wiele czynników, m.in. prawidłowa funkcja genomu.

Białaczkami są chorobami proliferacyjnymi, nowotworowymi, których przyczyna nie jest jednoznacznie określona. Cechą charakterystyczną tego typu nowotworów jest klonalny rozrost wielopotencjalnej komórki macierzystej. Obecnie stosowaną klasyfikacją nowotworów układu krwiotwórczego jest klasyfikacja WHO z 2008 roku.

Ważną rolę w nowotworach hematologicznych odgrywiają aberracje chromosomowe i mutacje genowe. Pierwszą zidentyfikowaną aberracją chromosomową była translokacja wzajemna, zrównoważona pomiędzy chromosomami par 9 i 22 [t(9;22)(q34;q11.2)], skutkująca powstaniem dwóch genów fuzyjnych *BCR-ABL* na der(22) oraz *ABL-BCR* na der(9), opisana w roku 1960 przez Petera Nowella i Davida Hungerforda. W kolejnych latach odkryto wiele innych translokacji, wyznaczających fenotyp komórek białaczkowych i przebieg kliniczny określonego typu białaczki. Jednymi z tych translokacji są translokacje angażujące region 12p13, będące najczęściej obserwowanymi zmianami chromosomowymi w białaczkach i zespołach mielodysplastycznych. W regionie tym znajduje się gen *ETV6* (wcześniejsza nazwa: *TEL*) należący do rodziny czynników transkrypcyjnych ETS, do której zalicza się aktywatory i represory transkrypcji. *ETV6* zbudowany jest z ośmiu eksonów, o łącznej długości 39825 bp. Białko *ETV6* jest jądrową fosfoproteiną o ekspresji rozpowszechnionej w zdrowych tkankach. *ETV6* zawiera trzy domeny. Dwie główne domeny to: domena HLH w odcinku N-terminalnym (kodowana przez eksony 3 i 4) i domena DBD w odcinku C-terminalnym (kodowana przez eksony 6, 7 i 8). Pomiędzy tymi domenami znajduje się domena wewnętrzna kodowana przez ekson 5.

ETV6 jest silnym represorem transkrypcji genów, działającym poprzez domenę HLH i domenę wewnętrzną. Często wskazuje się na udział *ETV6* w angiogenezie, prawidłowym

²³ kosmanska@wp.pl

²⁴ Katedra i Zakład Genetyki Klinicznej, Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

przebiegu hematopoезy, a także w procesie wzrostu i różnicowania się komórek. Ostatnie badania wskazują również na *ETV6*, jako na pierwszy czynnik konieczny dla przebiegu hematopoезy w szpiku kostnym.

ETV6 jest zaangażowany w różnorodne rearanżacje prowadzące do nowotworów układu krwiotwórczego. Znalaziono dotychczas 48 regionów chromosomowych zaangażowanych w translokacje, insercje i inwersje genu *ETV6*. Zidentyfikowano także 30 genów partnerskich tego genu. Najczęstszą rearanżacją jest fuzja *ETV6-RUNX1* (*TEL-AML1*) [t(12;21)(p13;q22)].

RUNX1 jest genem kodującym czynnik transkrypcyjny. Wyżej wymieniona rearanżacja powstaje w wyniku złamania genu *ETV6* pomiędzy eksonami 5 i 6. Natomiast gen *RUNX1* ulega złamaniu najprawdopodobniej w obrębie intronu 1. Chimeryczny transkrypt zawierający domenę HLH *ETV6* i domeny TA oraz RHD *RUNX1* ma zdolność do indukcji procesu onkogenezy. Domena genu *ETV6* przeniesiona w sąsiedztwo domeny *RUNX1* doprowadza do zmiany funkcji aktywatora na funkcję represora. Rearanżacja *ETV6-RUNX1* jest najczęstszą zmianą genetyczną w dziecięcej ostrej białaczce limfoblastycznej z komórek B (B-ALL). Występuje u około 20-25% dzieci z tą chorobą i, jeśli jest zmianą izolowaną, rokuje korzystnie.

Przykładami innych rearanżacji genu *ETV6* są fuzje z genami kodującymi kinazę tyrozynową – *ABL*[t(9;12)(q34.1;p13)] i *PDGFRβ* [t(5;12)(q33;p13)] – oraz fuzja z genem kodującym korepresor transkrypcji – *MN1* [t(12;22)(p13;q11)].

Uważa się, że wysoka częstość, z jaką gen *ETV6* zaangażowany jest w procesy leukemogenezy wynika z dużej liczby genów partnerskich, przy współdziałaniu których dochodzi do transformacji komórek prawidłowych w komórki białaczkowe.

Magdalena Cisło^{25,26}

Rola Białka ABI 1 w raku żołądka – przegląd literatury

Słowa kluczowe: rak żołądka, białko ABI1, kinaza ABL

STRESZCZENIE

Rak żołądka należy do najczęstszych nowotworów złośliwych – na świecie notuje się blisko 800 000 zachorowań rocznie. W Polsce w 2010 roku stwierdzono 5276 nowych zachorowań na złośliwe nowotwory żołądka. Chorzy w chwili rozpoczynania leczenia są w większości przypadków w zaawansowanym stadium nowotworu, co negatywnie wpływa na skuteczność postępowania. 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 niemal 1900 kobiet. U chorych na resekcyjnego raka żołądka zaleca się stosowanie okołoperacyjnej chemioterapii (stosowanej zarówno przed operacją, jak i po zabiegu), co pozwala uzyskać wydłużenie czasu przeżycia (całkowitego i wolnego od nawrotu choroby) w porównaniu z leczeniem operacyjnym. Chemioterapia rozsianego (nieresekcyjnego) raka żołądka wpływa zarówno na przedłużenie czasu przeżycia, jak i poprawę jakości życia chorych i powinna być stosowana u chorych w dobrym stanie ogólnym. Czynniki predykcyjnymi odpowiedzi na chemioterapię w raku żołądka są: stan ogólny, typ histologiczny nowotworu. Hipoalbuminemia, podwyższenie stężenia CEA i Ca 19.9 i zajęcie jamy otrzewnej pogarszają rokowanie i wyniki leczenia.

Gen *ABI1* (Abl-interactor 1) koduje białko należące do rodziny białek adaptorowych Abelson - interactor. Białka te jako składniki kompleksów wieloproteinowych ułatwiają transdukcję sygnału i regulują polimeryzację aktyny oraz przebudowę cytoszkieletu poprzez interakcję z kinazą tyrozynową ABL. Gen ten może odgrywać rolę w rozwoju wielu nowotworów m.in. czerniaka, raka okrężnicy, raka piersi, ostrej białaczki szpikowej, a także w raku żołądka. W przebiegu tych nowotworów może dochodzić zarówno do zwiększenia jak i zmniejszenia ekspresji białka ABI1, a przyczyny tego zjawiska w dalszym ciągu pozostają przedmiotem badań.

W 2009 roku opublikowano wyniki badania ekspresji genu *ABI1* przeprowadzone w Uniwersytecie w Pekinie. W trakcie badania przeprowadzono statystyczną korelację między ekspresją genu *ABI1*, a stanem klinicznym pacjentów, 5-letnim przeżyciem oraz medianą ogólnego przeżycia. Wykazano istotną korelację pomiędzy ekspresją białka ABI1 ze

²⁵ mag.cislo@gmail.com

²⁶ Klinika Chirurgii Onkologicznej z Oddziałem Chemioterapii, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 w Lublinie, Opiekun: dr hab. n. med. Agata Filip, Kierownik specjalizacji: dr n. med. Bogumiła Ciseł

stopniem zróżnicowania nowotworu żołądka, zaawansowaniem choroby oraz zajęciem węzłów chłonnych. Wskaźnik 5-letniego przeżycia wyniósł 15,3% u pacjentów z brakiem ekspresji białka ABI1 i 63,7% u pacjentów z ekspresją tego genu. Mediana okresu przeżycia w grupie pacjentów bez ekspresji i z ekspresją białka ABI1 wyniosła odpowiednio 25 i 74 miesiące [5].

W badaniu Rafia A. Baba i wsp. analizie została poddana ekspresja białka ABI1 w histopatologicznie potwierdzonych przypadkach raka przełyku (rak płaskonabłonkowy i gruczolakorak), raka połączenia przełykowego-żołądkowego, raka okrężnicy i odbytnicy, a także w kontrolnej grupie 135 pacjentów, od których uzyskano tkankę pozbawianą komórek nowotworowych. Badanie wykazało istotne zmniejszenie ekspresji białka ABI1 w materiale histopatologicznym zawierającym tkankę raka przełyku, raka połączenia przełykowego-żołądkowego, raka okrężnicy i odbytnicy [2].

Brak ekspresji białka ABI1 u pacjentów z rakiem żołądka może odgrywać kluczową rolę w rozwoju nowotworu, a także stanowić istotny wskaźnik rokowniczy. Ekspresja tego genu może stanowić istotny wskaźnik diagnostyczny oraz służyć jako molekularny biomarker prognostyczny, co więcej może być potencjalnym celem dla interwencji terapeutycznej.

Literatura:

1. ABI1 abl-interactor [Homo sapiens (human)]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/10006>
2. E3B1/ABI-1 isoforms are down-regulated in cancers of human gastrointestinal tract. Baba RA, Bhat HF, Wani LA, Bashir M, Wani MM, Qadri SK, Khanday FA. Source: Department of Biotechnology, University of Kashmir, Srinagar, Jammu and Kashmir, India.
3. Abi1, a critical molecule coordinating actin cytoskeleton reorganization with PI-3 kinase and growth signaling. Kotula L. Source: New York State Institute for Basic Research in Developmental Disabilities, Staten Island, NY 10314, USA
4. Crk and ABI1: binary molecular switches that regulate abl tyrosine kinase and signaling to the cytoskeleton. Hossain S, Dubielecka PM, Sikorski AF, Birge RB, Kotula L. Source: New York State Institute for Basic Research in Developmental Disabilities, Staten Island, NY, USA ; Current address: Stony Brook University, Stony Brook, NY, USA.
5. Downregulation of ABI1 expression affects the progression and prognosis of human gastric carcinoma. Cui M, Yu W, Dong J, Chen J, Zhang X, Liu Y. Source: Department of Gastroenterology, People's Hospital, Peking University, 100044, Beijing, People's Republic of China.

Adam Pudełko²⁷

Rola łańcuchów siarczanu dermatanu w procesie nowotworzenia

Słowa kluczowe: siarczan dermatanu, model siarczanowania, model epimeryzacji

STRESZCZENIE

Istotny wpływ na rozwój nowotworu ma jego mikrośrodowisko, zwane także stromą nowotworową, na którą składają się niezmodyfikowane nowotworowo komórki gospodarza oraz tzw. macierz pozakomórkowa. Ta ostatnia jest konglomeratem oddziałujących ze sobą, różnego typu cząsteczek, wśród których znajdują się także proteoglikany dermatanosiarczanowe. Są to glikoproteiny odznaczające się obecnością jednego lub większej liczby łańcuchów siarczanu dermatanu (ang. *dermatan sulfate*, DS). Wspomniane łańcuchy, niezależnie od tego czy pochodzą od człowieka, czy też innych ssaków, są nierozgałęzionymi heteropolisacharydami, zbudowanymi z disacharydowych jednostek, zawierających reszty *N*-acetylogalaktozozaminy i kwasu glukuronowego lub jego C₅ epimeru - kwasu iduronowego. Obecność kwasu iduronowego zwiększa elastyczność łańcuchów DS, umożliwiając im przyjmowanie różnych konformacji przestrzennych. Inną charakterystyczną cechą strukturalną DS jest wysoka gęstość ujemnego ładunku elektrycznego, związana z obecnością znacznej liczby grup karboksylowych oraz siarczanowych. Wymienione cechy struktury DS odpowiadają za znaczną zdolność tych polisacharydów do wiązania różnych bioligandów, w tym czynników wzrostowych, odgrywających istotną rolę w stymulowaniu rozwoju nowotworu. Zdolność DS do wiązania i inhibicji działania różnych czynników wzrostowych sugeruje, iż polisacharydy te mogą hamować wiele zjawisk, składających się na proces nowotworzenia, takich jak wzrost komórek nowotworowych, tworzenie nowych naczyń krwionośnych (angiogeneza), naciekanie nowotworu na sąsiednie tkanki, czy też tworzenie przerzutów do odległych narządów (metastaza). Przeciwnowotworowe właściwości DS sugeruje także fakt znamiennej i stopniowej redukcji zawartości tego związku w mikrootoczeniu rozwijającego się nowotworu, w porównaniu z ilością tego glikanu w tkankach prawidłowych.

Celem pracy jest omówienie roli jaką odgrywają łańcuchy DS w procesie nowotworzenia, zgodnie z najnowszymi danymi dostępnymi w literaturze światowej.

²⁷ Katedra i Zakład Chemii Klinicznej i Diagnostyki Laboratoryjnej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, opiekun naukowy: dr hab. n. med. Ewa Maria Koźma

Martyna Paździor^{28,29}, Patrycja Horbowicz^{28,30}

Rybosomopatie jako czynnik nowotworzenia

Słowa kluczowe: Rybosomy, Rybosomopatie, SBDS

STRESZCZENIE

Biosynteza białka jest przeprowadzana za pomocą kompleksów białko – RNA zwanych **rybosomami**. Organizmy eukariotyczne posiadają dwie podjednostki rybosomu, 60S i 40S, zgromadzone w jąderku – strukturze jądrowej wyspecjalizowanej w produkcji rybosomów – zanim zostaną wyeksportowane do cytoplazmy. Badania wykazały, że w przypadku zaburzenia funkcji jąderka, synteza rybosomów jest ograniczona, co prowadzi do zahamowania cyklu komórkowego.

Biogeneza rybosomów jest procesem skomplikowanym, angażujący ok. 150 czynników nierybosomalnych oraz 100 rodzajów małego niekodującego RNA. Jest to również proces związany z największymi kosztami energetycznymi w rosnących komórkach, wymagający kompleksowej regulacji i koordynacji. Istotnymi pytaniami dotyczącymi tego procesu są: w jaki sposób zachodzi regulacja biosyntezy rybosomów, jak wiąże się z proliferacją komórek jaki jest wpływ czynników środowiska, jak niedobór składników odżywczych czy stres. Należy również zwrócić uwagę nie tylko na molekularne mechanizmy, które łączą biogenezę rybosomów z proliferacją komórek, ale także na występujące u człowieka choroby związane z defektywną synteza rybosomów – rybosomopatie.

Rybosomopatie stanowią zespoły zaburzeń, w których zmiany genetyczne są przyczyną nieprawidłowej biogenezy i funkcjonowania rybosomów, skutkujące specyficznymi fenotypami klinicznymi. Mutacje w genach warunkujących prawidłową biogenezę rybosomów związane są z rzadkimi wrodzonymi zespołami chorobowymi, takimi jak zespół Shwachmana-Diamonda (wrodzona lipomatoza trzustki). Jest to choroba dziedziczna, spowodowana autosomalnymi recesywnymi mutacjami w genie **SBDS**, zlokalizowanym na chromosomie 7. Do objawów klinicznych SDS należą niewydolność trzustki, zaburzenia kośćca oraz dysfunkcja szpiku kostnego. Może ona również być przyczyną nieprawidłowości hematologicznych, jak neutropenia, zaburzenia chemotaksji neutrofili, oraz wzrostu ryzyka zachorowania na ostrą białaczkę szpikową. Mimo że niektóre badania sugerują, że SBDS jako białko odgrywa istotną rolę w dojrzewaniu rybosomów, prowadzone są również prace nad określeniem jego wpływu na rozwój i funkcję ludzkich neutrofili.

²⁸ pazdziormartyna92@gmail.com

²⁹ Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie, Wydział Biologii i Biotechnologii.

³⁰ patrycja.horbowicz@gmail.com

Na podstawie wyników reakcji ilościowej RT-PCR oraz analizy Western blot stwierdzono, że SBDS RNA i białka pojawiają się u ludzi w przypadku białaczki szpikowej linii komórkowej PLB-985 oraz w komórkach macierzystych krwinek. Ekspresja genu SBDS jest hamowana podczas różnicowania neutrofilii. Co więcej, wydajność dyferencjacji i proliferacji komórek macierzystych szpiku kostnego u pacjentów z SDS.

Analizy immunofluorescencyjne wykazały, że SBDS zlokalizowany jest w pobliżu wrzeciona podziałowego, a badania *in vitro* potwierdziły jego bezpośrednią interakcję z mikrotubulami. W interfazie zaobserwowano wzrost ilości białka SBDS w obszarze okołojądrowym, w pobliżu centrum organizacji mikrotubul.

Lokalizacja SBDS w pobliżu wrzeciona podziałowego sugeruje rolę tego białka w procesach podziałów komórkowych, co wiąże się z obniżoną proliferacją komórek macierzystych szpiku z markerem CD34+ i neutropenią u pacjentów z zespołem Shwachmana-Diamonda. Jak dotąd nie została określona jego rola w nieprawidłowej segregacji chromosomów, wzrost ryzyka hemoblastozy u pacjentów z SDS pozostaje więc niewyjaśniony.

Agnieszka Sikora³¹, Krzysztof Wiórkowski³²

Selen a onkologia – przyjaciel czy wróg?

Analiza przeglądowa prac naukowych

Słowa kluczowe: selen, chemoprewencja, rak

STRESZCZENIE

Wstęp

Selen to mikroelement niezbędny do prawidłowego rozwoju organizmu. Wchodzi w skład wielu białek jako selenocysteina. Ich główną rolą jest stymulacja do wzrostu produkcji przeciwciał i wzrostu aktywności komórek układu odpornościowego [1,4]. Selen pełni również istotną rolę w procesach antyoksydacyjnych, gdzie wchodzi w skład centrów aktywnych takich enzymów jak peroksydaza glutationowa (GPX). Dodatkowo wpływa na ekspresję genu supresorowego p53. W ostatnich latach środowisko onkologiczne przejawia wysokie zainteresowanie rolą selenu w chemoprewencji nowotworów [3].

Cel

Ocena zastosowania i skuteczności terapii selenem w prewencji nowotworów.

Wyniki

Bazując na wynikach badań prowadzonych ponad 10 lat temu można odnotować odwrotną korelację pomiędzy przyjmowaniem selenu i wzrostem jego stężenia w osoczu, a spadkiem śmiertelności w rakach: płuc, prostaty i jelita grubego. Jednakże w ostatnich badaniach, w tym między innymi; kompleksowych amerykańskich badaniach SELECT opublikowanych w 2009 roku, nie potwierdzono korzystnego wpływu suplementacji selenem [6,7]. Inne badania i meta-analizy wskazują, że korzystne efekty selenoterapii występują jedynie u osób z niskim wyjściowym poziomem selenu (<80-90ng/mL) [2-4], wyłącznie w przypadku raka wątrobowokomórkowego [3] i innych raków przewodu pokarmowego. We wszystkich badaniach na przestrzeni ostatnich lat nie można znaleźć potwierdzenia hipotezy, że niski poziom selenu wiąże się z wyższym ryzykiem rozwoju nowotworów [2,7]. Niektóre badania wskazują natomiast na wzrost ryzyka wystąpienia cukrzycy typu II [1,7], jak również raków skóry przy nadmiernej suplementacji selenu [3].

³¹ agnieszka.sikora90@wp.pl, Uniwersytet Medyczny Lublin

³² kwiorowski@yahoo.com, Uniwersytet Medyczny Lublin

Wnioski

Rola selenu w chemoprewencji nabłonkowych nowotworów złośliwych w oparciu o znaczną część badań wydaje się kontrowersyjna, ponieważ nie zaobserwowano bezpośredniego związku między selenoterapią, a spadkiem umieralności z powodu nowotworów [2,3,6,7]. Trzeba jednak pamiętać, że selen może mieć korzystny wpływ na przebieg choroby nowotworowej u pacjentów z jego niskim poziomem, czego nie wykluczają żadne badania [3].

Literatura:

1. M.P. Rayman, *Selenium in cancer prevention: a review of the evidence and mechanism of action*, Proceedings of the Nutrition Society 64: 527-542
2. P.Suadicani, H.O.Hein , F.Gyntelberg, *Serum selenium level and risk of lung cancer mortality: a 16-year follow-up of the Copenhagen Male Study* European Respiratory Journal 1443-1448
3. E.Hyun Lee, S-K. Myung et al., *Effects of Selenium Supplements on Cancer Prevention: Meta-analysis of Randomized Controlled Trials*, Nutrition and Cancer 1185-1195
4. M.Lener i wsp., *Cancer incidence and mortality in selenium and placebo groups in NPC study* Polski Przegląd Chirurgiczny 84 470-475
5. K.Jaworska, A.Jakubowska, J.Lubiński, *Chemoprevention of smoking dependant cancers using selenium(Se)* 1-5
6. Scott M.Lippman et al., *Effect of Selenium and Vitamin E on Risk of Prostate Cancer and Other Cancers. The Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT)* Journal of American Medical Association Vol. 301 Nr 1
7. M.Vincenti, C.M. Crespi , *Friend or Foe? The Current Epidemiologic Evidence on Selenium and Human Cancer Risk*, Journal of Environmental Science and Health, Part C Volume 31, Issue 4,

Michał Marciniak³³, Andrzej Nowak³⁴

Strategie zwalczania oporności wielolekowej nowotworów. Substancja MPDL3280A – wielka nadzieja w chemioterapii raka płuc

Słowa kluczowe: oporność wielolekowa nowotworów, glikoproteina P, nowotwory płuc, terapia genowa, immunoterapia, przeciwciało MPDL3280A

STRESZCZENIE

Oporność wielolekowa (*Multiple Drug Resistance*, MDR) od wielu lat pozostaje główną przyczyną nieskuteczności leczenia nowotworów, powodując drastyczne obniżenie wskaźników 5-letniego przeżycia (<10% przez ponad dekadę dla raka płuca, najczęstszego na świecie nowotworu złośliwego). Śmierć pacjentów jest zwykle spowodowana lekooporną wznową – dlatego tak ważne jest poznanie mechanizmów oporności wielolekowej oraz leków przeciwdziałających temu zjawisku [1,2].

Mechanizm MDR opera się głównie na białkach z rodziny ABC (*ATP-Binding-Cassetes*), takich jak P-gp (*glycoprotein P*). Białka te usuwają cytostatyki z wnętrza komórki na zewnątrz, osłabiając ich działanie [3]. Już w latach 80-tych badano podanie cytostatyku razem z blokerem transportera ABC (werapamil i cyklosporyna, dawki zbliżone do toksycznych), następnie zsyntetyzowano blokery III generacji (najbardziej selektywne – laniquidar, elacridar i biricodar). Genialną w swojej prostocie metodą jest aplikacja leków nierozpoznawanych przez ABC, takich jak: pochodne taksanów (ortataxel), lipofilne pochodne antracykliny (annamycyna, idarubicyna) oraz epotilony (iksabepilon) [4]. Obecnie możliwe jest również hamowanie ekspresji genów ABC, jednak problematyczny staje się dobór odpowiedniego wektora RNA do komórki. Z pomocą przychodzi nanotechnologia i opracowane w 2013 r. micelle (alternatywa wektorów wirusowych), które rozpadają się po uprotonowaniu w niższym, komórkowym pH, uwalniając siRNA (*small interfering RNA*) hamujące ekspresję genu ABC [5]. Ciekawą propozycją jest wykorzystanie P-gp jako sprzymierzeńca w walce z opornością – dzięki usuwaniu z komórki substancji ochronnej (np. Z-DEVD-FMK, inhibitora kaspaz) dochodzi do zwiększenia wrażliwości na działanie cytostatyków (np. flavopiridolu indukującego apoptozę) [6].

Immunoterapia otwiera nowy rozdział w skuteczności leczenia nowotworów płuc, między innymi za sprawą MPDL3280A – monoklonalnego przeciwciała klasy IgG przeciwko

³³ apexpulmonis@gmail.com, Koło Naukowe Genetyki Nowotworów, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

³⁴ Koło Anatomii Klinicznej i Symulacji Medycznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

PD-L1 (*Programmed Death Ligand 1*). PD-L1 łączy się z receptorami limfocytów T cytotoksycznych, hamując ich aktywność – fizjologicznie podczas ciąży (zapobieganie immunizacji matki antygenami płodu), patologicznie w nowotworach, ściśle korelując z ich złośliwością [4]. Przeciwciała takie jak ipilimumab, nivolumab, lambrolizumab i MPDL3280A hamują proces dezaktywacji limfocytów T cytotoksycznych, przywracając nowotworom wrażliwość na działanie układu immunologicznego. Związek MPDL3280A wykazał w badaniach największy współczynnik pozytywnych odpowiedzi (*Objective Response Rate, ORR*) spośród wszystkich wymienionych przeciwciał, oscylując w granicach 21% [7]. Jest stosunkowo dobrze tolerowany, nie wywołuje objawów niepożądanych charakterystycznych dla cytostatyków (np. mielosupresji) [8]. Zastanawiający jest fakt, że większy współczynnik pozytywnych odpowiedzi na leczenie MPDL3280A u chorych na raka płuca uzyskano w grupie palaczy niż u osób niepalących, co prawdopodobnie wynika z większego nagromadzenia mutacji i sprawniejszego działania systemu immunologicznego w płucach osób narażonych na dym tytoniowy [9]. Wszystkie przeciwciała znajdują się w II i III fazie badań klinicznych, których ukończenie planowane jest w latach 2015 – 2018 r. Czas więc pokaże, czy MPDL3280A został słusznie nazwany przez naukowców lekiem roku 2013 [10].

Literatura:

1. Andrzej Szczeklik (red.): *Choroby wewnętrzne*. Kraków: Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, 2010, s. 671-680. ISBN 978-83-7430-255-5
2. Krzakowski, Maciej, et al. "Drobnokomórkowy rak płuca-zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne Polskiej Grupy Raka Płuca." *Forum Medycyny Rodzinnej*. Vol. 2. No. 1. 2008.
3. Yagüe, Ernesto, et al. "Ability to acquire drug resistance arises early during the tumorigenesis process." *Cancer research* 67.3 (2007): 1130-1137
4. Bamburowicz-Klimkowska, Magdalena, and Mirosław M. Szutowski. "Strategie walki ze zjawiskiem oporności wielolekowej nowotworów." *Biul. Wydz. Farm. WUM* 3 (2011): 34-40.
5. Yu, Haijun, et al. "Reversal of Lung Cancer Multidrug Resistance by pH-Responsive Micelleplexes Mediating Co-Delivery of siRNA and Paclitaxel." *Macromolecular bioscience* 14.1 (2014): 100-109.
6. Villaruz, Liza C., et al. "Immunotherapy in lung cancer." *Translational Lung Cancer Research* 3.1 (2013): 2-14.
7. Guleria, Indira, et al. "A critical role for the programmed death ligand 1 in fetomaternal tolerance." *The Journal of experimental medicine* 202.2 (2005): 231-237
8. Taberero, Josep, et al. "Clinical Activity, Safety and Biomarkers of MPDL3280A, an Engineered PD-L1 Antibody in Patients With Locally Advanced or Metastatic Colorectal Cancer (CRC), Gastric Cancer (GC), Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN) or Other Tumors." *Chemotherapy* 17 (2012): 85

9. Goodwin, Peter. "PD-L1 Inhibitor MPDL3280A Promising for Smokers with Refractory NSCLC." *Oncology Times* 36.1 (2014): 26-28.
10. Robert, Caroline, Jean-Charles Soria, and Alexander MM Eggermont. "Drug of the year: Programmed Death-1 receptor/Programmed Death-1 Ligand-1 receptor monoclonal antibodies." *European Journal of Cancer* 49.14 (2013): 2968-2971.

Sylwia Englert³⁵

Telomeraza – enzym odpowiedzialny za nieograniczony potencjał replikacyjny komórek nowotworowych

Słowa kluczowe: nowotwory, telomeraza, nieśmiertelność

STRESZCZENIE:

Większość prawidłowych komórek ludzkich ma ograniczoną długość życia i może dokonać ok. 60-70 podziałów. Maksymalna liczba podziałów komórkowych nazywana jest limitem Hayflicka. Chromosomy człowieka mają postać liniową. Na ich końcach znajdują się specyficzne struktury zwane telomerami, które zawierają powtarzające się niekodujące sekwencje 5'-TTAGGG-3'. Początkowa długość poszczególnych telomerów wynosi od 6000 do 12000 nukleotydów. Z każdym podziałem komórki telomery stają się krótsze. Skracanie się telomerów stanowi specyficzny zegar biologiczny odliczający czas do śmierci komórki.

Po licznych podziałach komórkowych liczba telomerowych powtórzeń na końcach chromosomów zostaje znacznie zredukowana. Komórki takie wchodzą w stadium M1 (niereplikacyjne starzenie się). Dochodzi wtedy do zatrzymania podziałów komórkowych przy udziale białek TP16, RB i TP53.

Upośledzenie funkcji wyżej wymienionych białek, będące skutkiem mutacji genetycznej lub efektem działania białka wirusowego, umożliwia komórce uniknięcie fazy niereplikacyjnego starzenia się. Komórka kontynuuje podziały, czego skutkiem jest dalsze skracanie telomerów. Takie komórki dochodzą do stadium M2 (kryzys). Telomery stają się na tyle krótkie, że nie stanowią już zabezpieczenia końców chromosomów przed uszkodzeniami. Stadium M2 charakteryzuje się niestabilnością genomu, degradacją DNA i fuzją końców chromosomów prowadzącą ostatecznie do śmierci komórki.

Aktywacja telomerazy pozwala komórkom nowotworowym przetrwać kryzys i osiągnąć nieśmiertelność poprzez odbudowanie telomerów. Zadaniem telomerazy jest wydłużanie liniowej cząsteczki DNA na końcu 3' używając jako matrycy RNA. Koniec 5' wydłużany jest przez polimerazę DNA.

Telomeraza składa się z katalitycznej podjednostki o aktywności odwrotnej transkryptazy (TERT), matrycy RNA (TR) oraz stabilizującego strukturę białka - dyskerynu. Enzym ten jest aktywny w prawidłowych komórkach macierzystych, ale nie ma go

³⁵ Studenckie Koło Naukowe Genetyki Nowotworów, opiekun koła naukowego: dr hab. n. med. Agata Filip

w większości komórek somatycznych. Z drugiej strony obecność telomerazy jest stwierdzana praktycznie we wszystkich typach nowotworów.

Odkrycie znaczenia telomerazy w procesie nowotworzenia umożliwiło poszukiwanie nowych metod leczenia chorób nowotworowych. Obecnie prowadzone są badania mające na celu stworzenie leku, który byłby w stanie zahamować aktywność telomerazy w komórkach nowotworowych i tym samym przywrócić ich śmiertelność.

Adrian Miara^{36,37}

Terapia genowa nowotworów- szansa czy wyzwanie?

Słowa kluczowe: terapia genowa, nowotwory, leczenie

STRESZCZENIE

Choroby nowotworowe stanowią jedno z najpoważniejszych wyzwań współczesnej medycyny. Nowotwory są drugą przyczyną zgonów na świecie, dlatego poszukuje się nowych metod ich leczenia, które cechować się będą większą skutecznością terapeutyczną w stosunku do tradycyjnej radio- czy chemioterapii.

Obiecujące efekty wydaje się przynosić terapia genowa (genoterapia), polegająca na wprowadzeniu określonego genu (tzw. transgenu) do wnętrza komórki w celu uzyskania jego ekspresji. Gen terapeutyczny może spowodować zahamowanie ekspresji danego genu, zwiększenie jego ekspresji lub naprawę błędów genetycznego poprzez uzupełnienie brakującej/wadliwej ekspresji. Terapia genowa może zatem znaleźć zastosowanie nie tylko w leczeniu nowotworów, ale także w terapii chorób monogenowych oraz innych zaburzeń, których podłoże stanowią defekty genetyczne. Podstawowe cele terapii genowej definiuje się jako poprawę naturalnej zdolności ustroju do walki z chorobą oraz (w przypadku nowotworów) sprawienie, by komórki stały się wrażliwe na stosowaną terapię.

Lecznicy gen może zostać wprowadzony do komórki docelowej za pomocą wektorów wirusowych i niewirusowych w systemie *in vitro*, *in vivo* oraz *ex vivo*. Wektory powinny zostać tak dobrane, aby skutecznie przenosiły geny do komórek oraz chroniły je przed czynnikami uszkadzającymi. Dobry wektor powinien zatem być stabilny i nieimmunogeny, a także powinien cechować się zdolnością do przenikania bariery krwi-guz. Spośród nośników wirusowych wykorzystywane są adenowirusy, retrowirusy i wirusy adenosatelitarne. Jako metody niewirusowego wprowadzenia genu do komórek stosuje się zaś plazmidy lub liposomy. Na chwilę obecną można wyróżnić pięć zasadniczych genowych strategii niszczenia komórek nowotworowych:

- genetyczna modyfikacja komórek nowotworowych poprzez zahamowanie ekspresji zmutowanego genu
- terapia antyangiogenna
- molekularna chemioterapia z zastosowaniem tzw. genów samobójczych
- genetyczna immunoterapia
- proapoptotyczna terapia genowa

³⁶ miara@med.sum.edu.pl

³⁷ Studenckie Koło Naukowe MEDIGENET, Katedra i Zakład Genetyki Medycznej, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Wymienione strategie mogą samodzielnie stanowić formę terapii lub występować w skojarzeniu z radioterapią czy podawaniem leków cytostatycznych, przez co dochodzi do zwiększenia spektrum ich działania. Genoterapia znalazła zastosowanie w leczeniu m.in. czerniaka, raka jajnika, wątroby, płuca, a także nowotworów ośrodkowego układu nerwowego, a prowadzone cały czas badania sukcesywnie powiększą grupę nowotworów, które będą mogły być leczone w taki sposób.

Agnieszka Molas^{38,39}, Magdalena Dubel^{38,40}

Wirusy onkolityczne w terapii glejaków o wysokim stopniu złośliwości, dotychczasowe osiągnięcia z wybranymi przykładami: przegląd wybranej literatury

Słowa kluczowe: wirusy onkolityczne, terapia przeciwnowotworowa, glejak wielopostaciowy

STRESZCZENIE

Glejak wielopostaciowy jest najczęściej spotykanym i najzłośliwszym nowotworem mózgu u osób dorosłych. Oporny na znane metody leczenia, szybko szerzy się obrębie tkanki nerwowej, charakteryzuje go wysoki odsetek wznów. Średni czas przeżycia pacjenta po zdiagnozowaniu glejaka to około sześć miesięcy. Niekorzystne rokowanie występuje nawet po zastosowaniu agresywnego leczenia chirurgicznego, radioterapii i chemioterapii. Kolejnym krokiem na drodze do zwiększenia skuteczności leczenia i przedłużenia krzywej przeżycia jest wykorzystanie mikroorganizmów. Nowe metody leczenia przeciwnowotworowego uwzględniają zastosowanie wirusów onkolitycznych. Terapia taka oparta jest na naturalnej zdolności wirusów do infekowania, replikacji, a w efekcie końcowym do lizy komórek gospodarza. Zgodnie z definicją National Cancer Institute do wirusów onkolitycznych możemy zaliczyć wirusy, które nie naruszają komórek somatycznych, ale atakują, a następnie lizują komórki nowotworowe. Tropizm komórek wirusowych może być naturalny, jak również zwiększony na drodze modyfikacji genetycznych. Wektory wirusowe mogą stanowić nośnik dla czynników wywołujących śmierć komórki, indukować specyficzną odporność przeciwnowotworową bądź zwiększać wrażliwość komórek guza na chemioterapię.

Na podstawie analizy wybranych tekstów z literatury naukowej opisano wspomniane metody leczenia, jak również porównano możliwości terapeutyczne z uwzględnieniem rodzaju wirusa zastosowanego w terapii.

Praca ta stanowi przegląd literatury polsko- i anglojęzycznej dotyczącej wirusów onkolitycznych w leczeniu glejaków o wysokim stopniu złośliwości ogólnodostępnej w następujących bazach danych: PubMed, Scopus, Web of Science.

³⁸ molasaga@gmail.com

³⁹ Studenckie Koło Naukowe Genetyki Nowotworów Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

⁴⁰ dubel.magda@gmail.com

Obecnie wirusy wykorzystywane w terapii genowej glejaka można podzielić na dwa typy: replikacyjnie wadliwe wirusowe wektory oraz replikacyjnie kompetentne onkolityczne wirusy (ang. *oncolytic viruses* - *OVs*), które specyficznie infekują i replikują w komórkach guza, niszczą je, by następnie uwalniając cząstki potomne, szerzyć się w całym guzie. W leczeniu wirusami onkolitycznymi podczas indukcji niszczenia nowotworu nie pośredniczy wyłącznie onkoliza, ale także przeciwnowotworowa aktywacja immunologiczna, zaburzenia dostaw krwi do guza, jak również uczynnienie odkodowanych z wirusowego materiału genetycznego, leczniczych transgenów. Najszerzej poznane są trzy powszechnie stosowane systemy wirusów onkolitycznych, których przeciwiglejakowa aktywność została udowodniona. W trakcie badań klinicznych są: adenowirusy (CRAd), onkolityczne wirusy herpes simplex (oHSV) i reowirusy.

Badania nad wirusami onkolitycznymi w terapii glejaka osiągnęły swój szczyt w ciągu ostatnich dwóch dekad. Możliwość wykorzystywania coraz nowszych i bardziej skomplikowanych manipulacji genetycznych prowadzących do powstania bezpieczniejszych i bardziej specyficznych w stosunku do guza wirusów spowodowało znaczny wzrost ilości badań dotyczących tego zagadnienia. Stworzenie optymalnego wirusa, zdolnego spełnić nasze nadzieje pokładane w tej terapii wymaga interdyscyplinarnej współpracy lekarzy, wirusologów, immunologów oraz inżynierów medycznych. Kilka ostatnich badań wskazuje, że uzupełnienie o terapię wirusową standardowych schematów, chemioterapii i radioterapii, może prowadzić do synergistycznego, skuteczniejszego działania.

Sylwia Katarzyna Król^{41,42}

Witamina D w profilaktyce i leczeniu chorób nowotworowych, czyli mniej znane oblicze dobrze znanej witaminy

Słowa kluczowe: chemoprewencja, nowotwór, witamina D

STRESZCZENIE

Witamina D odgrywa znaczącą rolę w regulacji gospodarki wapniowo-fosforanowej, wpływając tym samym na prawidłową strukturę i funkcjonowanie układu kostnego, mięśniowego, nerwowego, krążenia czy immunologicznego. Niewielkie ilości witaminy D dostarczane są wraz z pokarmem, ale syntetyzowana jest głównie w naszym organizmie z substancji prekursorowych pod wpływem działania promieni ultrafioletowych (UVB). Aktywna fizjologicznie postać witaminy D to kalcytriol (1,25-dwuhydroksywitamina D), powstający w wątrobie, który jest substancją o cechach hormonu steroidowego [1, 2]. Kalcytriol działa za pośrednictwem specyficznych receptorów o charakterze czynników transkrypcyjnych [3]. Aktywuje receptor VDR (Vitamin D Receptor), należący do rodziny jądrowych receptorów specyficznych dla hormonów steroidowych [4].

Z uwagi na lawinowo wzrastającą zachorowalność na choroby nowotworowe, witamina D i produkty jej przemian metabolicznych są od jakiegoś czasu przedmiotem intensywnych badań pod kątem właściwości przeciwnowotworowych i chemoprewencyjnych. Stwierdzono bowiem korelację między śmiertelnością w wyniku chorób nowotworowych, a szerokością geograficzną. Liczne dane epidemiologiczne pokazują, że częstość zachorowań na nowotwory jest znacząco niższa w regionach o większym nasłonecznieniu, niż w regionach, gdzie jest niewielkie nasłonecznienie, co wiąże się z kolei z istotnymi różnicami w poziomie kalcytriolu we krwi [5].

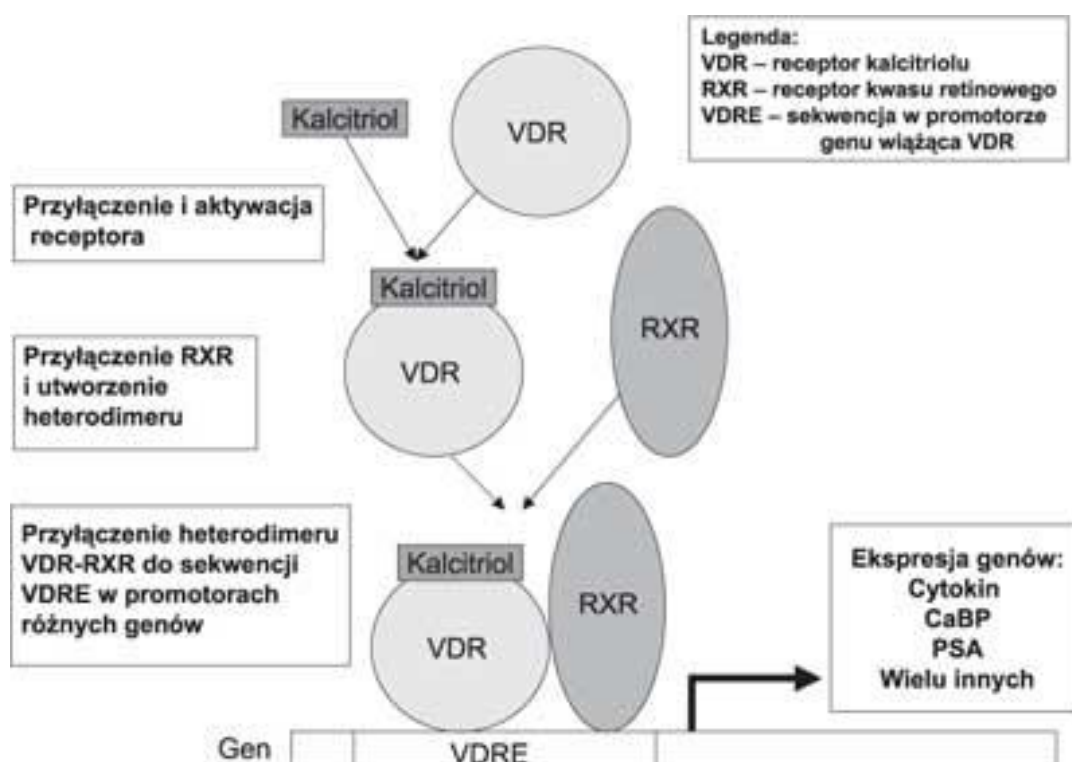
Obecnie wiadomo, że poza tkankami i narządami biorącymi udział w utrzymaniu równowagi mineralnej organizmu, receptory dla kalcytriolu występują również w komórkach różnych nowotworów, na przykład raka piersi, jelita grubego, prostaty i skóry. Wykazano, iż aktywna fizjologicznie postać witaminy D znacząco zmniejsza częstość występowania różnego typu nowotworów, gdy jej poziom jest nie mniejszy niż 30 ng/ml w surowicy krwi[2]. Jednak okazuje się, że nie tylko poziom kalcytriolu w surowicy wpływa na podatność na choroby nowotworowe, ale również polimorfizm obu kopii genu kodującego receptor VDR,

⁴¹ sylwia_krol15@wp.pl

⁴² Katedra i Zakład Biochemii i Biologii Molekularnej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

który prowadzi do powstania odmiennych genotypów [6]. Dowiedziono, że witamina D działa anty-proliferacyjnie oraz pro-różnicująco na komórki nowotworowe [3]. Ponadto, hamuje proces tworzenia nowych naczyń krwionośnych (angiogenezę) [7] oraz indukuje śmierć komórek nowotworowych na drodze apoptozy [8]. Wykazano przeciwnowotworowe i chemoprewencyjne działanie kalcytriolu, zarówno w warunkach *in vitro*, jak również *in vivo*, wobec raka piersi [9, 10], prostaty [11, 12], jelita grubego [13, 14] oraz skóry [15, 16].

Obiecujące wyniki badań dowodzą, że witamina D może być istotnym elementem profilaktyki przeciwnowotworowej oraz wsparciem standardowo stosowanej terapii. Dlatego tak ważne wydaje się uzupełnianie niedoborów tej witaminy poprzez odpowiednią, dostosowaną ze względu na płeć, wiek i tryb życia suplementację.



Rys. 1. Udział kalcytriolu w regulacji ekspresji genów [2]

Literatura:

1. Bańkowski E., *Biochemia*, wydanie II, Wydawnictwo Elsevier Urban & Partner, Wrocław, 2009.
2. Kosińska J., Billing-Marczak K., Krotkiewski M. *Nowe nieznanne funkcje witaminy D*. *Medycyna Rodzinna*, 2008, 2, 34-47.
3. Dusso AS., Brown AJ., Slatopolsky E. *Vitamin D*. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2005, 289, F8-F28.

4. Rochel N., Wurtz JM., Mitschler A., et al. *The crystal structure of the nuclear receptor for vitamin D bound to its natural ligand*. Mol Cell, 2000, 5, 173-9.
5. Bikle DD. *Vitamin D and cancer: the promise not yet fulfilled*. Endocrine, 2014, 1-10.
6. Garland CF., Garland FC., Gorham ED., et al. *The role of vitamin D in cancer prevention*. Am J Public Health, 2006, 96, 252-261.
7. Mantell DJ., Owens PE., Bundred NJ., et al. *1,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits angiogenesis in vitro and in vivo*. Circ Res, 2000, 87, 214-20.
8. Peters U., McGlynn KA., Chatterjee N., et al. *Vitamin D, calcium, and vitamin D receptor polymorphism in colorectal adenomas*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2001, 10, 1267-74.
9. Rossi M., McLaughlin JK., Laggiou P., et al. *Vitamin D intake and breast cancer risk: a case-control study in Italy*. Ann Oncol, 2009, 20, 2, 374-378.
10. Shao T., Klein P., Grossbard ML. *Vitamin D and breast cancer*. Oncologist, 2012, 17, 1, 36-45.
11. Ahn J., Peters U., Albanes D., et al. *Serum vitamin D concentration and prostate cancer risk: a nested case-control study*. J Natl Cancer Inst, 2008, 100, 11, 796-804.
12. R. Gilbert, RM Martin, R Beynon, et al. *Associations of circulating and dietary vitamin D with prostate cancer risk: a systematic review and dose response meta-analysis*. Cancer Causes Control, 2011, 22, 3, 319-340.
13. Ma Y., Zhang P., Wang F., et al. *Association between vitamin D and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies*. J Clin Oncol, 2011, 29, 28, 3775-3782.
14. Yin L., Grandi N., Raum E., et al. *Meta-analysis: serum vitamin D and colorectal adenoma risk*. Prev Med, 2011, 53, 1-2, 10-16.
15. Asgari MM., Quesenberry CP., Bikle D., et al. *Association of prediagnostic serum vitamin D levels with the development of basal cell carcinoma*. J Invest Dermatol, 2010, 130, 5, 1438-1443.
16. Eide MJ., Johnson DA., Jacobsen GR., et al. *Vitamin D and nonmelanoma skin cancer in a health maintenance organization cohort*. Arch Dermatol, 2011, 147, 12, 1379-1384.

Indeks słów kluczowych:

A

aktywność przeciwnowotworowa	13
amigdalina	21
apoptoza	28

B

białko ABI1	32
białko TRAIL	28

C

chemoprewencja	37
chemoprewencja	48
cyjanowodów	21
czynniki indukowane hipoksją-1 (HIF-1)	25

E

epigenetyka	15
-------------	----

G

GBM	15
gen ETV6	30
gen TEL	30
glejak wielopostaciowy	23
glejak wielopostaciowy	46
glikoproteina P	39

H

HCC	29
-----	----

I

immunoterapia	39
---------------	----

K

kadm	17
kinaza ABL	32
komórki macierzyste nowotworu	19

L

leczenie	44
letril	21

M

model epimeryzacji	34
model siarczanowania	34

N

NB	15
<i>NFκB</i>	29
nieśmiertelność	42
nowotwory	17, 42, 44, 48
nowotwory płuc	39
nowotwory układu krwiotwórczego	30
nowotwór mózgu	23

O

oporność lekowa	19
oporność wielolekowa nowotworów	39

P

przeciwciało MPDL3280A	39
przerzuty nowotworowe	28

R

rak	37
rak szyjki macicy	25
rak żołądka	32
rybosomopatie	35
rybosomy	35

S

SBDS	35
selen	37
siarczan dermatanu	34

T

telomeraza	42
terapia genowa	23, 39, 44
terapia przeciwnowotworowa	19, 46
TLR	29
transporter glukozy-1 (GLUT-1)	25

U

uszkodzenia DNA	17
-----------------	----

W

wirusy onkolityczne	46
witamina D	48

Y

Yerba mate	13
------------	----