

UNIwersytet Medyczny w Lublinie

Wejrzenie w nowotworzenie

VII Ogólnopolska Konferencja Naukowa

Studenckie Koło Genetyki Nowotworów

2018

VII Interdyscyplinarne Seminarium Naukowe
„Wejrzenie w nowotworzenie”
11 maja 2018r.

Opiekun Naukowy Konferencji oraz Przewodnicząca Komitetu Naukowego:

Dr hab. n. med. Agata Filip – Zakład Genetyki Nowotworów z pracownią cytogenetyczną Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Członkowie Komitetu Naukowego Konferencji:

- **Prof. dr hab. Wanda Małek** - przewodnicząca lubelskiego oddziału Polskiego Towarzystwa Genetycznego oraz Polskiego Towarzystwa Mikrobiologów, wiceprzewodnicząca Oddziału II Lubelskiego Towarzystwa Naukowego
- **Dr n. med. Dorota Koczkodaj** - Zakład Genetyki Nowotworów z Pracownią Cytogenetyczną Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

PATRONAT HONOROWY



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

PATRONI I SPONSORZY

PATRONAT
HONOROWY



PREZYDENT MIASTA LUBLIN
KRZYSZTOF ŻUK



POLSKIE TOWARZYSTWO
GENETYCZNE



Biotechnologia.pl

sekwencjonowanie.com

nexbio
next generation bioscience

Redakcja

Monika Włodarczyk, dr Piotr Szelest

Przewodnicząca Komitetu Organizacyjnego

Monika Włodarczyk

Zastępca Przewodniczącej Komitetu Organizacyjnego

Agata Rocka

Członkowie Komitetu Organizacyjnego

Jakub Jaworski

Rafał Karasiński

Weronika Wasyluk

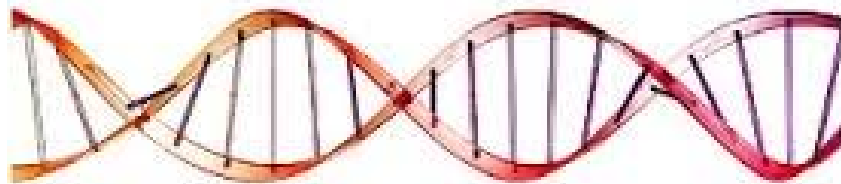
Renata Ślesicka

Sylwia Zdun

Maria Stępień

Jednostka odpowiedzialna za organizację Konferencji
oraz wydanie niniejszej Książki:

Studenckie Koło Naukowe Genetyki Nowotworów
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie



Studenckie Koło Genetyki Nowotworów

ISBN 987-83-937409-5-6

© Copyright by Monika Włodarczyk, 2018

Spis Treści

Słowo wstępne	6
SESJA WYSTĄPIEŃ Z PREZENTACJĄ	7
<i>Agnieszka Kamińska, Aleksander Ryczkowski, Aleksander Sławiński, Zakażenie Plasmodium falciparum a chłoniak Burkitta (BL) – czy zachorowanie na malarię może mieć wpływ na proces nowotworzenia?</i>	8
<i>Ilona Drąg, Karolina Baryła, Magdalena Michalak, Drożdże Saccharomyces cerevisiae jako organizm modelowy w leczeniu nowotworów</i>	9
<i>Krzysztof Cholewa, Julita Poleszak, Przemysław Szabat, Wykorzystanie bakterii w terapii przeciwnowotworowej</i>	10
<i>Rafał Karasiński, Wirusy onkolityczne jako nowa strategia w immunoterapii nowotworów</i>	11
<i>Aleksandra Koszytła, Agnieszka Szymczyk, Waldemar Tomczak, Monika Podhorecka, Zmiany guzowate w obrębie gruczołów piersiowych u mężczyzny – diagnozować czy obserwować?</i>	12
<i>Andrzej Kościuk, Paweł Marzęda, Marcelina Kaleta, Patologiczne masy na szyi i w śródpiersiu u pacjenta z neurofibromatozą typu 1 - opis przypadku</i>	13
<i>Marcelina Kaleta, Karolina Jędra, Agnieszka Knych, Andrzej Kościuch, Paweł Marzęda, Dziecko z zespołem Downa i ostrą białaczką szpikową- problemy diagnostyczne oraz terapeutyczne</i>	14
<i>Weronika Wasyluk, Efekt Warburga i głodzenie nowotworów – wpływ odmienności metabolicznych tkanek nowotworowych na skuteczność terapii dietą ketogeniczną</i>	15
<i>Magdalena Bury-Kamińska, Chemobrain a szpiczak mnogi</i>	16
<i>Justyna Drankowska, Michał Kos, Rola badania genetycznego we wczesnym wykrywaniu nowotworów u dzieci – opis przypadku pacjenta z zespołem Beckwitha-Wiedemanna</i>	17
<i>Karolina Rożenek, Anna Sieńko, Piotr Nalewaj, Znaczenie badań genetycznych w planowaniu terapii raka płuc</i>	18
<i>Jakub Jaworski, Monika Podhorecka, Agnieszka Szymczyk, Rola adoptywnej immunoterapii T–komórkowej w leczeniu potransplantacyjnych chorób limfoproliferacyjnych</i>	19
<i>Izabela Smok, Rola β-arestyn w procesie nowotworzenia</i>	20
<i>Monika Grela, Aleksandra Swora, Anna Podmokła, Karolina Siejka, Aleksander Ryczkowski, Nowa metoda diagnostyczna raka endometrium i jajnika z wykorzystaniem metod genetycznych</i>	21
SESJA POSTEROWA	22
<i>Karol Albert Wiśniewski, Leczenie antyangiogenne w raku jajnika</i>	23
<i>Karolina Baryła, Ilona Drąg, Magdalena Michalak, Wpływ resweratrolu na powstawanie i hamowanie nowotworów</i>	24
<i>Klaudia Pagacz, Agata Rocka, Sandra Jastrzębska, Faustyna Piędel, Violetta Opoka-Winiarska, Szczepienia przeciw HPV u pacjentów z rozpoznaniem toczeniem rumieniowatym układowym</i>	25
<i>Monika Sztandera, Rola neopteryny w nowotworach</i>	26
<i>Sylwia Mieszawska, Specyficzne dostarczanie leków przeciwnowotworowych - nanomateriały</i>	27
<i>Izabela Smok, Agnieszka Polit, Wpływ β-arestyny 2 na oporność wielolekową (MDR) w nowotworze piersi</i>	28
<i>Paulina Chmiel, Damian Kurys, Przewlekła białaczka szpikowa - od zaburzeń molekularnych do terapii celowanej</i>	29
<i>Piotr Jarosz, Aleksandra Filipiuk, Patryk Jasielski, Cytologia osadu moczu w diagnostyce i monitorowaniu nowotworów układu moczowego według klasyfikacji paryskiej</i>	30
<i>Rafał Wójcik, Katarzyna Adamczyk, Dorota Adamczyk, Krzysztof Kozak, Ewa Jasińska, Barbara Madej-Czerwonka, Rak gruczołu piersiowego u mężczyzn - czynniki ryzyka</i>	31
Indeks autorów	32
Indeks hasel	33

Słowo wstępne

Dnia 11 maja 2018r. w Auli Collegium Novum Uniwersytetu Medycznego w Lublinie odbyła się VII Ogólnopolska Konferencja Naukowa *Wejrzenie w nowotworzenie*. Wydarzenie jest kontynuacją serii corocznych spotkań poświęconych molekularnym mechanizmom powstawania chorób nowotworowych, organizowanych przez członków Studenckiego Koła Naukowego Genetyki Nowotworów, działającego przy Zakładzie Genetyki Nowotworów z Pracownią Cytogenetyczną Uniwersytetu Medycznego w Lublinie.

W tegorocznej edycji konferencji wzięli udział studenci reprezentujący ośrodki naukowe z całej Polski. Liczba zarejestrowanych uczestników przekroczyła 80 osób, a dzięki możliwości uczestnictwa w wydarzeniu w roli wolnego słuchacza, liczba gości znacznie się powiększyła. Prelegenci przedstawili wyniki swoich badań w czterech sesjach tematycznych. Komitet Naukowy jak co roku wyłonił najlepsze prace, a laureatom zostały przyznane nagrody książkowe. Interdyscyplinarny charakter wydarzenia pozwolił uczestnikom konferencji na poszerzenie swojej wiedzy na temat nowoczesnych metod badawczych oraz mechanizmów powstawania chorób nowotworowych.

W imieniu Komitetu Organizacyjnego, pragnę w tym miejscu szczególnie podziękować Władzom Uniwersytetu Medycznego w Lublinie za wsparcie w organizacji kolejnej edycji naszej konferencji. Szczególne podziękowania składam na ręce Jego Magnificencji Rektora Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, prof. dr hab. n. med. Andrzeja Dropa, oraz Prezydenta Miasta Lublin, pana dr Kszysztofa Żuka, za udzielenie Honorowych Patronatów VII OKN *Wejrzenie w nowotworzenie*. Wyrazy wdzięczności należą się także Fundacji na Rzecz Rozwoju Biotechnologii i Genetyki POLBIOGEN, Polskiemu Towarzystwu Genetyki Człowieka oraz Polskiemu Towarzystwu Genetycznemu. Organizacja tak dużego wydarzenia nie byłaby możliwa bez wsparcia z Państwa strony. Dziękuję także patronom medialnym konferencji za udział w promocji wydarzenia oraz fotografom - Weronice Wasyluk i Piotrowi Szelestowi. Wyrazy uznania kieruję zwłaszcza w stronę dr hab. n. med. Agaty Filip - Przewodniczącej Komitetu Naukowego konferencji, a także Opiekunce Koła Naukowego Genetyki Nowotworów, na której pomoc i dobre słowo mogliśmy liczyć podczas organizacji wydarzenia. Dziękuję pozostałym członkom Komitetu Naukowego oraz studentom tworzącym Komitet Organizacyjny za cierpliwość i zaangażowanie w prace nad przebiegiem konferencji.

Monika Włodarczyk

SESJA WYSTĄPIEŃ Z PREZENTACJĄ

Zakażenie *Plasmodium falciparum* a chłoniak Burkitta (BL) – czy zachorowanie na malarię może mieć wpływ na proces nowotworzenia?

Słowa kluczowe: chłoniak Burkitta, wirus Ebstein-Barr, *Plasmodium falciparum*, witamina A.

STRESZCZENIE

Wstęp: Chłoniak Burkitta (BL) jest nowotworem wywodzącym się z ośrodków rozmnażania dojrzałych limfocytów B, zaliczany do chorób limfoproliferacyjnych o dużym stopniu złośliwości. Etiopatogeneza procesu rozrostowego jest złożona, a u jej podłoża leży deregulacja onkogenu C-MYC prowadząca do nadekspresji genów od niego zależnych. Dane literaturowe donoszą również o związku BL z zakażeniem wirusem Ebstein-Barr (EBV). Wykazano, że do czynników zwiększających podatność na zachorowanie w rejonach endemicznych, należy zakażenie wirusem Ebstein-Barr (EBV) oraz malarię.

Materiały i metody: Analiza doniesień literaturowych dotyczących związku pomiędzy zachorowaniami na malarię wywołaną zarodźcem *Plasmodium falciparum* a częstością występowania i przebiegiem klinicznym BL.

Wyniki: Zachorowania na endemiczną postać BL odnotowuje się głównie w regionach dotkniętych malarią, co stanowi przedmiot licznych badań naukowych. Jedną z hipotez badawczych dotyczy wpływu zakażenia *Plasmodium falciparum* na zaburzenia odpowiedzi immunologicznej skierowanej przeciwko antygenom EBV manifestującą się zmniejszeniem liczby latentnie zainfekowanych limfocytów B podczas litycznej reaktywacji. Malaria może również zapoczątkować aktywację limfocytów B (i tym samym przejście zakażenia EBV z cyklu litycznego do lizogennego) oraz skutkować nieprawidłową ekspresją genu dezaminazy cytydyny indukowanej aktywacją (AID), co prowadzi do zwiększenia ryzyka rearanzacji w obrębie C-MYC. Potencjalny związek z ryzykiem rozwoju BL może mieć także endogenna hiperwitaminoza A. *Plasmodium falciparum* w stadium merozoitów wykorzystuje zaabsorbowaną witaminę A do destabilizacji błon komórkowych erytrocytów. Dane literaturowe potwierdzają, iż narażenie na potencjalnie toksyczne stężenie witaminy A może prowadzić do reaktywacji przetrwałej infekcji EBV, której następstwem jest aktywacja genów zależnych od retinoidów (retinoid-responsive genes), skutkującą mutacją C-MYC.

Wnioski: Infekcja zarodźcem *Plasmodium falciparum* wydaje się być niezaprzeczalnym czynnikiem etiopatogenetycznym dla rozwoju chłoniaka Burkitta, związanym z zakażeniem EBV.

Literatura:

1. Mawson A.R., Majumdar S., Malaria, Epstein-Barr virus infection and the pathogenesis of Burkitt's lymphoma, *International Journal of Cancer*, 2017, 141(9):1849-1855;
2. Moormann A.M., Bailey J.A., Malaria – how this parasitic infection aids and abets EBV-associated Burkitt lymphomagenesis, *Current Opinion in Virology*, 2016, 20:78-84;
3. Reynaldi A., Schlub T.E., Chelimo K., Sumba P.O., Piriou E., Ogolla S., Moormann A.M., Rochford R., Davenport M.P., Impact of *Plasmodium falciparum* Coinfection on Longitudinal Epstein-Barr Virus Kinetics in Kenyan Children, *The Journal of Infectious Diseases*, 2016, 213:985–991;
4. Moormann A.M., Snider C.J., Chelimo K., The company malaria keeps: how co-infection with Epstein-Barr virus leads to endemic Burkitt lymphoma, *Current Opinion in Infectious Diseases*, 2011, 24(5): 435-441

¹ Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Klinice Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, opiekun naukowy: dr hab. n. med. Monika Podhorecka, dr n. med. Agnieszka Szymczyk, agnieszka-mins@gmail.com

Drożdże *Saccharomyces cerevisiae* jako organizm modelowy w leczeniu nowotworów

Słowa kluczowe: drożdże, organizm modelowy, nowotwory, syntetyczna letalność.

STRESZCZENIE

Od opublikowania sekwencji genomu *Saccharomyces cerevisiae* ponad dwadzieścia lat temu, stały się one niezastąpionym elementem laboratorium mikrobiologicznego. Pomimo tego, iż człowieka i komórki drożdży dzieli aż miliard lat ewolucji, to właśnie drożdże piekarskie są organizmem modelowym biologii molekularnej eukariontów.

Korzystne cechy *S. cerevisiae* jako organizmu modelowego to między innymi: łatwa hodowla i testy fenotypowe, nieszkodliwość dla środowiska, dobrze poznana genetyka klasyczna, łatwe manipulacje genetyczne oraz znana sekwencja niewielkiego genomu. Ten wbrew pozorom nie różni się znacznie od genomu człowieka- aż 1800 genów (30%) wykazuje homologię z genami *Homo sapiens*. W związku z tym, istotnym aspektem jest heterologiczna ekspresja genów innych eukariontów w komórkach drożdży. Cecha ta stała się szczególnie ważna, kiedy wykazano, że wiele chorobotwórczych (a czasem śmiertelnych) mutacji znajdujących się w genach ludzkich ma swoje odpowiedniki w genomie drożdży. Dodatkowo możliwość bezpośredniej heterologicznej ekspresji oraz badania drożdżowych homologów genów ludzkich umożliwiły lepsze zrozumienie mechanizmu transformacji nowotworowych.

Zmiany genetyczne zachodzące podczas kancerogenezy mogą zostać zniwelowane poprzez zjawisko syntetycznej letalności. Definiuje się ją jako genetyczną kombinację mutacji w dwóch lub więcej genach, która prowadzi do śmierci komórki, podczas gdy mutacja w każdym z genów z osobna nie powoduje tego efektu. Inaktywacji genu można dokonać poprzez wykorzystanie czynników biorących udział w komórkowej naprawie DNA.

Literatura:

1. Renata Matuo i in. (2012) "Saccharomyces cerevisiae as a model system to study the response to anticancer agents",
2. Adrianna Grzelak (2016) "Drożdże piekarskie jako organizm modelowy w genetyce",
3. Monika Toma i in. (2014) "Syntetyczna letalność jako funkcjonalne narzędzie w badaniach podstawowych oraz w terapii przeciwnowotworowej"

² Wydział Nauk o Żywności i Biotechnologii, Uniwersytet Przyrodniczy w Lublinie, opiekun naukowy: dr hab. Adam Waśko, ilo.drag1996@gmail.com

Wykorzystanie bakterii w terapii przeciwnowotworowej

Słowa kluczowe: nowotwór, bakterie, terapia przeciwnowotworowa.

STRESZCZENIE

Wyzwaniem dla naukowców jest opracowanie nowszych, bardziej skutecznych terapii przeciwnowotworowych. Sukces strategii leczenia raka zależy od ich selektywności w stosunku do komórek rakowych oraz ograniczonej toksyczności dla prawidłowych tkanek. Jedną z testowanych metod w leczeniu raka jest zastosowanie mikroorganizmów i ich metabolitów. Bakterie aktywnie penetrują tkankę, są łatwo wykrywane i mogą kontrolować indukcję cytotoxyczności.

Celem badania było dokonanie przeglądu aktualnego stanu wiedzy na temat efektów zastosowania bakterii oraz ich metabolitów w terapii przeciwnowotworowej. Aby osiągnąć cel badania, dokonaliśmy przeglądu publikacji dostępnych w bazie danych PubMed z ostatnich 10 lat.

Pionierem w dziedzinie immunoterapii nowotworów został William Coley. Stworzył toksynę Coleya jako mieszaninę inaktywowanych termicznie *Streptococcus pyogenes* i *Serratia marcescens*. W wielu przypadkach po wstrzyknięciu toksyny Coleya obserwowano regresję guza.

Zarodniki *Clostridium* badane na myszach, poprzez wytwarzanie proteaz i lipaz zmniejszyły guzy zawierające obszary nekrotyczne. Zatenuowane szczepy *Salmonella* sp. były zdolne do selektywnego namnażania się w nowotworach i hamowania ich wzrostu. Białko azurowe produkowane przez *Pseudomonas aeruginosa* podane z innymi środkami przeciwnowotworowymi spowodowało wzrost wrażliwości na leki przeciwnowotworowe w komórkach raka jamy ustnej traktowanych azurowym. Syntetyzowany przez *Streptococcus pneumoniae* peptyd Pep27 wykazał zmniejszenie aktywności proliferacyjnej komórek raka sutka i żołądka. A-hemolizyna ze *Staphylococcus aureus* ujawniła zdolność do agresywnego zabijania komórek rakowych.

Wiele prac badawczych opisuje potencjał bakterii w leczeniu raka. Jednak wciąż potrzeba dalszych badań *in vivo* dotyczących mechanizmów docelowych bakterii, aby uczynić je kompletnym podejściem terapeutycznym w leczeniu raka.

Literatura:

1. C. Swofford, Identification of *Staphylococcus aureus* α -hemolysin as a protein drug that is secreted by anticancer bacteria and rapidly kills cancer cells, *Biotechnology and Bioengineering* (2014).
2. D. Gaspar, A. Veiga, From antimicrobial to anticancer peptides. A review, *Frontiers in Microbiology* (2013).
3. D. Lee, K. Hahm, P. Yoonkyung, H. Kim, W. Lee, Functional and structural characteristics of anticancer peptide Pep27 analogues, *Cancer Cell International* (2005).

³ Zakład Psychologii Stosowanej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, opiekun naukowy: dr n. o zdr. Joanna Milanowska, krystiancholewa1@wp.pl

Wirusy onkolityczne jako nowa strategia w immunoterapii nowotworów

Słowa kluczowe: *T-vec, nowotwór, wirus onkolityczny, czerniak.*

STRESZCZENIE

W onkologii wirusy znane są głównie ze swoich karcynogennych właściwości. Z drugiej strony istnieją pojedyncze opisy przypadków remisji choroby nowotworowej, po przebyciu przypadkowej infekcji wirusowej. Obecnie, w dobie rozwoju inżynierii genetycznej podejmowane są pierwsze próby przekształcania wirusów w czynniki antynowotworowe. Wirusy onkolityczne (OV) replikują się selektywnie w komórkach nowotworowych, oszczędzając komórki zdrowe.

Celem pracy jest przedstawienie kluczowych informacji dotyczących OV oraz podsumowanie ostatnich, najważniejszych badań klinicznych z użyciem OV.

Podczas onkogenezy komórka traci część swoich mechanizmów antywirusowych, przez co jest ona bardziej podatna na zakażenie oraz gwałtownie przebiegającą replikację wirusa. Nagromadzenie się kopii OV jest bezpośrednią przyczyną lizy komórki nowotworowej. Co więcej, podczas lizy z komórki zostają uwolnione antygeny związane z nowotworem, a także różne niespecyficzne czynniki wzmagające lokalną odpowiedź immunologiczną. Następnie dochodzi do zmian w mikrośrodowisku nowotworu, wskutek czego komórki w obrębie guza stają się bardziej podatne na inne leki przeciwnowotworowe - jak na przykład inhibitory PD-1.

Na drodze modyfikacji genetycznych OV tracą geny kluczowe do replikowania się w zdrowej komórce. Ponadto wirusa można dodatkowo uzbroić w specjalne sekwencje DNA. Takimi sekwencjami mogą być regiony wiążące miRNA lub geny odpowiedzialne za produkcję cytokin. Mnóstwo doświadczeń in-vitro oceniających skuteczność OV na liniach komórkowych zakończyło się sukcesem. Pomimo tego, do tej pory wyniki większości badań klinicznych nie były satysfakcjonujące. Przełomowe mogłoby być odkrycie skutecznego sposobu dożylnego podawania OV, gdyż obecnie stosuje się tylko iniekcje bezpośrednie do zmian nowotworowych. Talimogene laherparepvec (T-vec) jest pierwszym wirusem onkolitycznym zatwierdzonym przez FDA i EMA, odpowiednio w 2015 i 2016 roku. Lek ten jest zarejestrowany do podawania pacjentom z niesekcyjnym czerniakiem w stadium przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych lub przerzutów odległych (stadium IIIB, IIIC i IV).

Podsumowując, OV są nową, obiecującą grupą leków przeciwnowotworowych. Jest wysoce prawdopodobne, iż w ciągu kilku najbliższych lat doczekamy się rejestracji kolejnych preparatów opartych na OV.

Literatura:

1. Harrington K.J., Andtbacka R.H., Collichio F., Downey G., Chen L., Szabo Z., Kaufman H.L., Efficacy and safety of talimogene laherparepvec versus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with stage IIIB/C and IVM1a melanoma: subanalysis of the Phase III OPTiM trial, *Onco Targets Ther.* 2016 Nov 16;9:7081-7093.
2. Seymour L.W., Fisher K.D., Oncolytic viruses: finally delivering, *Br J Cancer.* 2016 Feb 16; 114(4): 357–361.
3. Friedman G.K., Markert J.M., Gillespie G.Y., Combination strategies enhance oncolytic virotherapy, *Oncotarget.* 2017 May 23; 8(21): 34020–34021.
4. Chiocca E.A., Rabkin S.D., Oncolytic viruses and their application to cancer immunotherapy, *Cancer Immunol Res.* 2014 Apr;2(4):295-300. 5. Ferguson M.S., Lemoine N.R., Wang Y., Systemic delivery of oncolytic viruses: hopes and hurdles, *Adv Virol.* 2012;2012:805629.

⁴ SKN przy Katedrze i Zakładzie Immunologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, opiekun naukowy: dr hab. n. med. Agnieszka Bojarska-Junak, karasinskirafal272@gmail.com

Zmiany guzowate w obrębie gruczołów piersiowych u mężczyzny – diagnozować czy obserwować?

Słowa kluczowe: rak piersi, biopsja aspiracyjna grubo igłowa.

STRESZCZENIE

Rak piersi jest najczęściej rozpoznawanym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce, natomiast w populacji mężczyzn występuje niezwykle rzadko (ok. 130 zachorowań rocznie). Liczne zmiany, zarówno łagodne, jak i złośliwe, mogą naśladować pierwotnego raka sutka. Dlatego też diagnostyka, zwłaszcza w przypadku populacji męskiej, jest trudna.

W pracy przedstawiamy przypadek 57-letniego mężczyzny z rozpoznaniem przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL) ustalonym w lipcu 2017 roku. W chwili rozpoznania w morfologii stwierdzono leukocytozę 44,12 K/uL z limfocytosą 34,74 K/uL oraz podwyższoną aktywność dehydrogenazy mleczanowej, wynoszącą 540 IU/l, objawy ogólne były nieobecne. Badaniem FISH nie stwierdzono del17p i del11q. W badaniu fizykalnym uwagę zwracały pojedyncze, powiększone obwodowe węzły chłonne szyjne i pachowe o średnicy do 1 cm, a także śledziona wystająca 1 cm spod łuku żebrowego w linii środkowoobojczykowej. Chory nie wymagał wówczas rozpoczęcia terapii przeciwnowotworowej. We wrześniu 2017 roku podczas kontrolnej wizyty ambulatoryjnej w badaniu fizykalnym stwierdzono u chorego zmianę guzowatą o gładkich obrysach w obrębie prawej piersi o średnicy około 1 cm. W wykonanym badaniu USG uwidoczono zmiany hipoechogeniczne w obrębie obu gruczołów piersiowych, natomiast na podstawie badania histopatologicznego materiału uzyskanego w trakcie biopsji aspiracyjnej gruboigłowej rozpoznano nacieki białaczkowe.

W literaturze można odnaleźć opisy wielu przypadków współwystępowania dwóch, a nawet trzech nowotworów u chorych na PBL. Co prawda częściej wiąże się występowanie raka piersi z wcześniejszą chemioterapią, jednak w każdym przypadku należy zawsze przeprowadzić diagnostykę w celu jego wykluczenia.

Literatura:

1. Shaaban H, Modi Y, Guron G. Breast mass as a clinical feature of B-cell chronic lymphocytic leukemia. *J Can Res Ther* 2014;10:208-9
2. Johansson I, Killander F, Linderholm B, Hedenfalk I. Molecular profiling of male breast cancer - lost in translation? *Int J Biochem Cell Biol.* 2014 Aug;53:526-35
3. Catteau X, Dehou MF, Dargent JL, Hackx M, Noël JC. Chronic lymphocytic leukemia mimicking recurrent carcinoma of the breast: case report and review of the literature. *Pathol Res Pract.* 2011 Aug 15;207(8):514-7

⁵ Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Klinice Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku, I Wydział Lekarski z Oddziałem Stomatologicznym, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, opiekun naukowy: dr n. med. Agnieszka Szymczyk, kosztylaa@gmail.com

Patologiczne masy na szyi i w śródpiersiu u pacjenta z neurofibromatozą typu 1 - opis przypadku

Słowa kluczowe: *Neurofibromatoza, NF1, nerwiakowłókniak, czujność onkologiczna.*

STRESZCZENIE

Neurofibromatoza typu 1 (NF1) jest chorobą genetyczną dziedziczną autosomalnie dominującą. Występuje najczęściej ze wszystkich fakomatoz. Dotyka 1:3000 osób. Spowodowana jest mutacją genu NF1 zlokalizowanego na chromosomie 17. Defekt ten powoduje powstawanie wadliwego białka neurofibryny, przez co traci ono swoją funkcję kontroli wzrostu i podziału komórki. Jej głównym mechanizmem działania jest supresja białka Ras. Kryteria diagnostyczne NF1 obejmują: występowanie choroby w rodzinie, 6 lub więcej plam typu cafe-au-lait, piegi w okolicy krocza lub pod pachami, guzki Lischa, 2 lub więcej nerwiakowłókniaków (lub przynajmniej jeden splotowaty), guz nerwu wzrokowego, dysplazję kości długich; do rozpoznania wystarczą 2 różne objawy. Pacjenci z NF1 mają znacznie wyższe ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych niż w populacji ogólnej.

Celem pracy jest przedstawienie przypadku 9 letniego chłopca z neurofibromatozą typu 1, rozpoznaną w wieku 3 lat, potwierdzoną badaniem genetycznym. W wywiadzie rodzinnym: choroba Recklinghausena u ojca i czwórki rodzeństwa. Jeden z braci był operowany z powodu olbrzymiego guza śródpiersia upośledzającego drożność dróg oddechowych. Pacjent znajduje się pod opieką wielospecjalistyczną. W badaniu fizykalnym stwierdza się liczne plamy typu cafe-au-lait na skórze oraz liczne nerwiakowłókniaki w różnych okolicach ciała. W dolnym biegunie nerki prawej widoczna w usg zmiana typu angiomiolipoma. W MRI głowy zmiany hamartomatyczne oraz glejak nerwu wzrokowego lewego, dotychczas nie wymagający leczenia. Zaobserwowano pogłębienie lordozy lędźwiowej oraz koślawość kolan. W trakcie ostatniej wizyty kontrolnej stwierdzono powiększenie licznych węzłów chłonnych szyjnych i nadobojczykowych i po kontrolnym USG węzłów wykonano MRI szyi i kłp w którym uwidoczniło się liczne nerwiakowłókniaki w okolicy szyi i śródpiersia. Największe z nich rozciągają się od poziomu rozwidlenia tchawicy do poziomu rozwidlenia tętnicy nadobojczykowej prawej, nie powodujące uchwytne modelowania tchawicy ani sąsiednich naczyń. Zaplanowano biopsję.

Pacjenci z NF1 mogą być wyzwaniem dla lekarza ze względu na różnorodną symptomatologię choroby i zwiększone ryzyko nowotworzenia. Właściwe prowadzenie pacjenta wymaga ścisłej współpracy wielu specjalistów i zachowania czujności onkologicznej.

Literatura:

1. Corsello G, Antona V, Serra G et al. Clinical and molecular characterization of 112 single-center patients with Neurofibromatosis type 1. *Ital J Pediatr.* 2018 Apr 4;44(1):45.
2. P.B. Poble, J.C. Dalphin, B. Degano. Severe dyspnea in a patient with neurofibromatosis type 1. *Respir Med Case Rep.* 2017; 22: 74–76. Kiuru M, Busam KJ. The NF1 gene in tumor syndromes and melanoma. *Lab Invest.* 2017 Feb;97(2):146-157.
3. Peltonen S, Kallionpää RA, Peltonen J. Neurofibromatosis type 1 (NF1) gene: Beyond café au lait spots and dermal neurofibromas. *Exp Dermatol.* 2017 Jul;26(7):645-648

⁶ Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Hematologii, Onkologii i Transplantologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, opiekun naukowy: lek. med. Dorota Sławińska, andrzejkosciuk95@gmail.com

Dziecko z zespołem Downa i ostrą białaczką szpikową- problemy diagnostyczne oraz terapeutyczne.

Słowa klucze: zespół Downa, ostra białaczka szpikowa, odmienności w chemioterapii.

STRESZCZENIE

Wstęp: Zespół Downa występuje z częstością 1:700. Na jego występowanie mają wpływ 3 typy aberracji chromosomowych 21 pary chromosomów: najczęściej trisomia 21 (kariotyp 47, XX, +21 lub 47, XY,+ 21), translokacje nie zrównoważone (kariotyp 47, XX, der (21;21)(q10;q10),+21 lub 47, XY, der (21;21)(q10;q10),+21) oraz najrzadziej nondysjunkcja postzygotyczna- mozaicyzm (46,XX/47,XX,+21 lub 46,XY/47,XY,+21). Prawdopodobieństwo urodzenia dziecka z takimi aberracjami wzrasta wraz z wiekiem matki. Zespół Downa stanowi czynnik ryzyka zachorowania na ostrą białaczkę głównie szpikową typu M7.

Cel pracy: Celem pracy jest zwrócenie uwagi na trudności w postawieniu diagnozy oraz leczenie białaczki szpikowej u dziecka z zespołem Downa.

Opis przypadków: Chłopiec z zespołem Downa, niedoczynnością tarczycy oraz licznymi wadami (wada serca, niedoczynność tarczycy, szczelina odbytu, przewężenie przewodu pokarmowego) został przyjęty w sierpniu 2016r. do Kliniki Hematologii, Onkologii i Transplantologii Dziecięcej z powodu licznych wylewów i wybroczyn na skórze całego ciała. W morfologii krwi z odchyłami od normy stwierdzono trombocytopenię 30 tys. Po miesiącu kolejne badanie krwi wykazały obecność atypowych komórek, które skłoniło do wykonania badania szpiku, w którym stwierdzono zostaje obecność 17% młodych komórek o atypowym charakterze, co nie dawało podstaw do postawienia diagnozy. Po miesiącu w kontrolnym badaniu szpiku liczba komórek wzrosła do 42,8%. Na podstawie badań immunofenotypowych została postawiona diagnoza : białaczka szpikowa typu M7. Chłopca zakwalifikowano do leczenia wg specjalnego protokołu przeznaczonego dla osób z zespołem Downa. Schemat leczenia opierał się wielolekowej chemioterapii, ale w porównaniu z dziećmi bez zespołu Downa, jest zredukowana liczba bloków chemioterapii oraz dawki cytostatyków. Leczenie było powikłane licznymi objawami niepożądanymi. Obecnie chłopiec w trakcie podtrzymania remisji.

Wnioski: Zespół Downa to choroba genetyczna, która doprowadza do licznych zaburzeń. Mają one wpływ na „stłumienie”, niejednoznaczny obraz AML. W związku z częstszą obecnością innych chorób osoby te charakteryzuje większa podatność na działania niepożądane leków.

Literatura:

1. Drewna G., Ferenc T. Podstawy genetyki;
2. Dmoszyńska A., Robak T. Podstawy hematologii;Wyd.II popr. i rozszerz.; Wyd. Czelej, Lublin 2008.

⁷ SKN przy Klinice Transplantologii Dziecięcej, UM w Lublinie, opiekun naukowy: dr n.med. Joanna Zwitkowska, marcelina_kaleta15@wp.pl

Efekt Warburga i głodzenie nowotworów – wpływ odmienności metabolicznych tkanek nowotworowych na skuteczność terapii dietą ketogenną

Słowa kluczowe: dieta ketogenna, ciało ketonowe, efekt warburga, nowotwór, glejak

STRESZCZENIE

Zmiany metaboliczne są charakterystyczne dla większości nowotworów, niezależnie od tkanki z której się wywodzą. Podczas gdy w zdrowych komórkach w warunkach odpowiedniej podaży tlenu przeważają przemiany tlenowe, dla komórek nowotworowych zasugerowany został tzw. efekt Warburga – zjawisko polegające na wykorzystywaniu do produkcji ATP przede wszystkim glikolizy beztlenowej. Ta wybiórczość metaboliczna komórek nowotworowych wskazuje na możliwość pozbawienia ich substratów energetycznych, podczas gdy zdrowe komórki będą w nie zaopatrywane. Przykładem takiej interwencji jest dieta ketogenna, która przez restrykcyjne ograniczenie podaży węglowodanów i zapewnienie pokrycia nawet 90% zapotrzebowania energetycznego energią pochodzącą z tłuszczów, obniża i stabilizuje stężenie glukozy i insuliny we krwi i powoduje przesunięcie przemian metabolicznych w kierunku β -oksydacji i ketogenezy. Podczas gdy zdrowie tkanki mają możliwość zaadaptowania się do warunków ketozy, niektóre nowotwory wykazują w tych warunkach spowolnienie wzrostu lub regresję. W ostatnich latach zainteresowanie badaczy zastosowaniem diety ketogennej w terapii nowotworów znacząco wzrosło. Prowadzone są badania przedkliniczne i kliniczne, jednak ich wyniki nie są jednoznaczne. Różnice w skuteczności wydają się być związane z rodzajem i genotypem nowotworu. Szczególnie duże nadzieje wiązane są z zastosowaniem diety ketogennej jako pomocniczej terapii w leczeniu glejaków. Poznanie odmienności metabolicznych tkanek nowotworowych oraz ich interakcji z mikrośrodowiskiem guza może umożliwić oszacowanie podatności poszczególnych nowotworów na selektywny niedobór substratów energetycznych dla glikolizy i stworzenie atrakcyjnej terapii wspomagającej klasyczne metody leczenia nowotworów. Ponadto ciała ketonowe przedstawiane są także jako substancje o właściwościach regulatorowych niektórych szlaków, co może mieć udział w ich skuteczności jako terapii. Literatura wśród mechanizmów działania ketozy w prewencji kancerogenezy i leczeniu nowotworów wymienia: obniżenie poziomu glukozy i insuliny we krwi, niedobór substratów energetycznych adekwatnych do zapotrzebowania tkanek nowotworowych, zmniejszenie stresu oksydacyjnego, modulację stanu zapalnego, ograniczenie angiogenezy, zmianę ekspresji genów i uwrażliwienie nowotworów na standardowe metody leczenia. Celem prezentacji jest przegląd dotychczas zbadanych mechanizmów warunkujących podatność komórek nowotworowych na terapię dietą ketogenną.

Literatura:

1. Klement, RJ. 2017. Beneficial effects of ketogenic diets for cancer patients: a realist review with focus on evidence and confirmation. *Med Oncol.* August 2017, 34(8), str. 132.;
2. Nakamura, K, i inni. 2018. A Ketogenic Formula Prevents Tumor Progression and Cancer Cachexia by Attenuating Systemic Inflammation in Colon 26 Tumor-Bearing Mice. *Nutrients.* February 2018, 10(2), str. E206.; Poff, A, i inni. 2017.
3. Targeting the Warburg effect for cancer treatment: Ketogenic diets for management of glioma. *Semin Cancer Biol.* December 2017, strony S1044-579X(17)30124-4.;
4. Schwartz, KA, i inni. 2018. Investigating the Ketogenic Diet As Treatment for Primary Aggressive Brain Cancer: Challenges and Lessons Learned. *Front Nutr.* February 2018, 5, str. 11;
5. Weber, DD, Aminazdeh-Gohari, S i Kofler, B. 2018. Ketogenic diet in cancer therapy. *Aging (Albany NY).* February 2018, 10(2), strony 164-165.

⁸ Samodzielna Pracownia Badań Neurofizjologicznych Katedry Psychiatrii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, opiekun naukowy: dr hab. n. med. Jolanta Masiak, weronika.wasyluk@gmail.com

Chemobrain a szpiczak mnogi

Słowa kluczowe: *chemobrain, chemioterapia, zaburzenia poznawcze, szpiczak mnogi.*

STRESZCZENIE

Aktualnie dysonujemy wieloma danymi na temat zaburzeń poznawczych pojawiających się wskutek chemioterapii, które definiowane są jako chemobrain. Jednakże ich wyniki są bardzo zróżnicowane. W części prac, u pacjentów stwierdza się istnienie deficytów kognitywnych w postaci zaburzeń pamięci, koncentracji uwagi, szybkości psychomotorycznej, planowania i elastyczności myślenia, inne nie potwierdzają ich obecności. W badaniach analizuje się również zależności pomiędzy obniżeniem procesów pamięciowych czy myślowych a współwystępującym lękiem bądź depresją. Dodatkowo wpływ na jakość procesów poznawczych ma doznawane przez chorych zmęczenie, jakość życia oraz czynniki emocjonalne. Sprzeczność wyników badań prowokuje postawienie pytań na temat przyczyn takiego zróżnicowania zjawiska chemobrain. Pojawiają się także doniesienia sugerujące możliwość istnienia zależności zmian poznawczych od poziomu cytokin prozapalnych oraz neurotropowego czynnika pochodzenia mózgowego (BDNF), który sprzyja przeżywaniu komórek nowotworowych. Celem pracy jest przedstawienie przeglądu badań na temat zjawiska chemobrain w grupie pacjentów z diagnozą szpiczaka mnogiego.

Literatura:

1. Ganz, P. A., Bower, J. E., Kwan, L., Castellon, S. A., Silverman, D. H. S., Geist, C., ... & Cole, S. W. (2013).
2. Does tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) play a role in post-chemotherapy cerebral dysfunction?. *Brain, behavior, and immunity*, 30, S99-S108. 2.2.
3. Bury, M., Borkowska, A. R., & Daniluk, B. (2014).
4. Impact of chemotherapy on memory, attention and executive functions depending on the stages of treatment and the level of depression in female patients with cancer. *Acta Neuropsychologica*, 12(4) 3. Taillibert, S. (2010).
5. Is systemic anti-cancer therapy neurotoxic? Does chemo brain exist? And should we rename it?. In *Chemo Fog* (pp. 86-95). Springer New York.

⁹ Zakład Psychologii Klinicznej i Neuropsychologii UMCS w Lublinie, opiekun naukowy: dr hab., A. R. Borkowska, prof. nadzw., mgd.bury@gmail.com

Rola badania genetycznego we wczesnym wykrywaniu nowotworów u dzieci – opis przypadku pacjenta z zespołem Beckwitha-Wiedemanna

Słowa kluczowa: zespół Beckwitha-Wiedemanna, Nerczak zarodkowy, epigenetyka.

STRESZCZENIE

Zespół Beckwitha-Wiedemanna to choroba o podłożu genetycznym, która powstaje wskutek mutacji lub zaburzeń epigenetycznych genów znajdujących się w regionie ramienia krótkiego chromosomu 11 (11p15.5). Charakteryzuje się szerokim spektrum objawów związanych między innymi z nadmierną ekspresją czynnika wzrostu IGF-1, takich jak: makrosomia, hemihiperplazja, wisceromegalia, powiększenie języka (macroglossia). Pacjenci z zespołem B-W mają również zwiększoną predyspozycję do nowotworów embrionalnych, w szczególności nerczaka zarodkowego.

Nerczak zarodkowy to nowotwór złośliwy wieku dziecięcego powiązany patogenetycznie z zespołem B-W z powodu podobnej lokalizacji genów odpowiedzialnych za jego wystąpienie (gen WT1 i WT2 na chromosomie 11). Z uwagi na to, że początkowo pozostaje bezobjawowy, rozpoznanie często stawiane jest dopiero w stadium zaawansowanym. Kluczowe jest więc wczesne zdiagnozowanie pacjentów z zespołem Beckwitha-Wiedemanna i objęcie ich stałą opieką poradni onkologicznej.

Przedstawiamy przypadek pacjenta ze stwierdzonym połowicznym przerostem ciała i powiększeniem języka, u którego zespół Beckwitha - Wiedemanna został zdiagnozowany w wieku 4 miesięcy - na podstawie badania genetycznego wykazującego częściową hipermetylację H19 i IGF2 DMR0 w obrębie chromosomu 11p15. Ze względu na związany z powyższym zespołem niepokój onkologiczny pacjent został objęty badaniami profilaktycznymi – oznaczaniem poziomu alfa-fetoproteiny oraz badaniem ultrasonograficznym jamy brzusznej (kontrola co 3 miesiące). Jedno z kontrolnych badań USG w 1 roku życia wykazało zmiany ogniskowe w lewej nerce, które początkowo były poddane obserwacji. Ze względu na szybki wzrost zmian wykonano biopsję, która wykazała obecność nerczaka zarodkowego. Pacjent został zakwalifikowany do chemioterapii przedoperacyjnej winkrystyną i aktynomycyną, a następnie poddany leczeniu operacyjnemu. Niezwykle rozmiary guza umożliwiły wykonanie resekcji klinowej. Obecnie chłopiec jest w pełnej remisji onkologicznej, 7 lat po zakończonym leczeniu.

Przypadek pacjenta z zespołem Beckwitha-Wiedemanna pokazuje jak rozwój genetyki wpływa na indywidualizację postępowania względem pacjenta. W tym przypadku diagnoza genetyczna i wdrożenie odpowiedniej profilaktyki umożliwiło wykrycie nowotworu we wczesnym stadium, umożliwiającym leczenie oszczędzające (resekcja klinowa guza) oraz uzyskanie pełnej remisji onkologicznej.

Literatura:

1. Brioude F., Lacoste A., „Beckwith-Wiedemann syndrome: growth pattern and tumor risk according to molecular mechanism, and guidelines for tumor surveillance”, *Horm Res Paediatr.*, 2013;80(6):457-65.
2. Choufani S., Shuman C., Weksberg R., „Molecular findings in Beckwith-Wiedemann syndrome”, *Am J Med Genet C Semin Med Genet.*, 2013 May;163C(2):131-40.
3. Maas S., Vansenne F., „Phenotype, cancer risk, and surveillance in Beckwith-Wiedemann syndrome depending on molecular genetic subgroups.”, *Am J Med Genet A.*, 2016 Sep;170(9):2248-60
4. Mussa A., Molinatto C., „Cancer Risk in Beckwith-Wiedemann Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis Outlining a Novel (Epi)Genotype Specific Histotype Targeted Screening Protocol.”, *J Pediatr.*, 2016 Sep;176:142-149.e1.
5. Pappas J., „The clinical course of an overgrowth syndrome, from diagnosis in infancy through adulthood: the case of Beckwith-Wiedemann syndrome.”, *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.*, 2015 Apr;45(4):112-7

¹⁰ Klinika Hematologii, Onkologii i Transplantologii Dziecięcej II Katedry Pediatrii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, opiekun naukowy: dr n. med. Joanna Nurzyńska-Flak, justyna.drankowska@gmail.com

Znaczenie badań genetycznych w planowaniu terapii raka płuc

Słowa kluczowe: *terapię ukierunkowane molekularnie, mutacja w genie EGFR, rearażacja genu ALK.*

STRESZCZENIE

Rak płuca jest obecnie najczęstszą przyczyną zgonów z powodunowotworów złośliwych zarówno wśród mężczyzn jak i kobiet. Prowadzi do śmierci 1 300 000 osób rocznie na świecie, a w Polsce 22 000. Klinicznie wyróżniamy dwie główne grupy tego nowotworu - raka drobnokomórkowego (DRP) oraz niedrobnokomórkowego (NDRP). W przypadku DRP możliwości terapeutyczne są ograniczone - wykorzystywana jest przede wszystkim chemioterapia oparta na schematach z użyciem związków platyny. Nowe możliwości leczenia pojawiły się natomiast w terapii niedrobnokomórkowego raka płuca.

Podstawową formą terapii NDRP we wczesnej fazie zaawansowania jest zabieg chirurgiczny, jednak dotyczy to jedynie 14% chorych. W późniejszych etapach choroby pierwsza linia leczenia obejmuje chemioradioterapię i chemioterapię. W niektórych postaciach tego raka pojawiła się możliwość zastosowania terapii ukierunkowanej molekularnie i dotyczy to głównie raka gruczołowego. Leczenie celowane wykorzystuje obecność zaburzeń genetycznych u części chorych - przede wszystkim mutacji w genie EGFR oraz rearażacji genu ALK. Najczęstszą mutacją w genie EGFR jest delecja w eksonie 19. Obecność takich mutacji umożliwia rozpoczęcie terapii inhibitorami EGFR, do których należą erlotynib, gefitynib, afatynib i ozymertynib. Rearażacja w genie ALK występuje u około 4-7% chorych na raka płuca i warunkuje odpowiedź na inhibitory ALK. Rearażacja polega na inwersji chromosomu 2, na którym leży gen ALK. Prowadzi do powstania genu fuzyjnego. Do inhibitorów ALK należy kryzotynib, cerytynib i alektynib.

Efektom spersonalizowanej terapii raka płuca może być istotne przedłużenie czasu życia chorych, którego następstwem może być zakwalifikowanie raka płuca do chorób przewlekłych. W przyszłości szczególne nadzieje wiąże się z terapiami wykorzystującymi zjawiska epigenetyczne (np. cząsteczki mikroRNA) oraz z sekwencjonowaniem nowej generacji w poszukiwaniu innych genetycznych czynników predykcyjnych w kwalifikacji do nowoczesnych terapii.

Literatura:

1. Mańdziuk S., Wojas-Krawczyk K., Pankowski J., Jakubiak M., Buk L., Krawczyk P., Milanowski J., Remission of advanced EGFR-positive lung adenocarcinoma after short and intermittent erlotinib therapy.
2. Krawczyk P., Czekańska-Chehab E., Wojas-Krawczyk K., Jankowska O., Koczkodaj D., Rolski A., Mulawka D., Korobowicz E., Milanowski J., Molekularne terapie celowane w niedrobnokomórkowym raku płuca.
3. Méndez M., Custodio A., Provencio M., New molecular targeted therapies for advanced non-small-cell lung cancer.

¹¹ Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Klinice Pneumonologii, Onkologii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, opiekun naukowy: prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk, kroz93@o2.pl

Rola adoptywnej immunoterapii T–komórkowej w leczeniu potransplantacyjnych chorób limfoproliferacyjnych

Słowa kluczowe: PTLD, transplantacja, chłoniak, terapia T-komórkowa, immunoterapia.

STRESZCZENIE

Potransplantacyjne choroby limfoproliferacyjne (PTLD) stanowią poważne powikłanie, zarówno w przypadku przeszczepień narządów litych (SOT), jak i hematopoetycznych komórek krwiotwórczych (HSCT). Udowodniono, że u podłoża patogenezy większości PTLD leży zakażenie wirusem EBV, prowadzące do zahamowania apoptozy i nadmiernej proliferacji limfocytów B. Leczenie immunosupresyjne upośledzając funkcję limfocytów T, promuje akumulację aberracji genetycznych w sformowanym klonie komórkowym, co skutkuje rozwojem chłoniaka u biorcy przeszczepu.

Na początku XXI wieku ryzyko zgonu w populacji pacjentów z rozpoznaniem PTLD sięgało 70%, najnowsze dane wskazują jednak na poprawę rokowania w tej grupie chorych. Mimo to nadal oporność na leczenie stanowi duże wyzwanie kliniczne.

Wysoką skuteczność i bezpieczeństwo adoptywnej immunoterapii T-komórkowej wykazano w badaniach klinicznych - zarówno w terapii wyprzedzającej, jak i leczeniu PTLD po HSCT (także postaci opornych). Pierwsze doniesienia na temat tej metody dotyczyły infuzji limfocytów pochodzących od dawcy. Tego typu terapia wiązała się jednak z wysokim ryzykiem rozwoju choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD). Aktualnie prowadzone badania skupiają się przede wszystkim na możliwości wykorzystania limfocytów T cytotoksycznych specyficznych wobec EBV (EBV-CTL). Mała dostępność oraz wysokie koszty EBV-CTL sprawiają, że poszukiwane są nowe formy terapii. Rozwiązaniem tych problemów mogą okazać się limfocyty V γ 9V δ 2 stymulowane pamidronianem. W badaniach przedklinicznych udowodniono ich skuteczność w leczeniu PTLD, wykazano znaczne zmniejszenie masy guza oraz wydłużenie całkowitego czasu przeżycia. Taki sam efekt uzyskano po wstrzyknięciu dootrzewnowym pamidronianu, które stymuluje powstanie populacji komórek V γ 9V δ 2 w warunkach in vivo. Należy także zauważyć, że na efektywność adoptywnej terapii komórkowej u pacjentów po SOT może wpływać immunosupresja. Ostatnie doniesienia wskazują, że nowa linia CTL opornych na inhibitory kalcyneuryny wykazuje aktywność w stosunku do limfoproliferacji mimo obecność takrolimusu w ustroju. W przypadku chorych z PTLD niezwiązanymi z infekcją EBV przełomem mogą okazać się komórki T-CAR (chimeric antigen receptor transduced T cells).

W pracy dokonujemy analizy najnowszych osiągnięć w dziedzinie immunoterapii komórkowej oraz jej roli w terapii PTLD.

Literatura:

1. Schubert M.L., Hoffmann J.M., Dreger P., Müller-Tidow C., Schmitt M., Chimeric antigen receptor transduced T cells: Tuning up for the next generation, *International Journal of Cancer*, 2017, 1738-1747 2.
2. Zaucha J. M., Potransplantacyjne choroby limfoproliferacyjne, [w]: Robak T., Warzocha K. (red.), *Hematologia*, Via Medica, Gdańsk, 2016, 1065-1077.
3. Dhamidharka V. R., Mohanakumar T., New Approaches to Treating B-Cell Cancers Induced by Epstein-Barr Virus, *The New England Journal of Medicine*, 2015, 569-571
4. Roddie C., Peggs K. S., Immunotherapy for transplantation-associated viral infections, *The Journal of Clinical Investigation*, 2017, 2513-2522
5. Nijland M.L., Kersten M.J., Pals S.T., Bemelman F.J., Ten Berge I.J., Epstein-Barr Virus-Positive Posttransplant Lymphoproliferative Disease After Solid Organ Transplantation: Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Management, *Transplantation Direct*, 2016.

¹² Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Klinice Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, opiekun naukowy: dr hab. n. med. Monika Podhorecka, kubajaw02@gmail.com

Rola β -arestyn w procesie nowotworzenia

słowa kluczowe: *β -arestyny, sygnalizacja komórkowa, GPCR, kancerogeneza.*

STRESZCZENIE

β -arestyny (β -arestyna 1 i 2, odpowiednio 2 i 3) stanowią niewielką grupę przybłonowych białek odpowiedzialnych głównie za procesy regulacji przekazywania sygnału do wnętrza komórki przez receptory sprzężone z białkami G (G-protein-coupled receptors, GPCR). Wiążąc się z ufosforylowanymi cytoplazmatycznymi rejonami receptora, uniemożliwiają jego oddziaływanie z białkami G, tym samym powodując desensytyzację GPCR. Jednocześnie stymulują procesy internalizacji i ubikwitynacji receptora.

Oprócz procesów wyciszania sygnału pochodzącego z zewnątrz komórki, β -arestyny funkcjonują jako swoiste molekularne platformy, inicjujące szereg kaskad sygnałowych, jak ERK1/2, MAPK, AKT i JNK. Nie bez znaczenia pozostaje ich znacząca rola w procesach apoptozy, przetrwania komórki (NF κ B, kaspaza-8), migracji (p38, kofilina) i proliferacji (ERK1/2).

Dotychczasowe badania koncentrowały się na β -arestynach jako białkach biorących udział w hamowaniu przekazu sygnału przez GPCR, jednak obecnie co raz częściej dostrzega się ich niebagatelne znaczenie w mechanizmie nowotworzenia, ze względu na udział we wspomnianych wcześniej procesach, których nieprawidłowości przyczyniają się do rozwoju nowotworów. Zmiana poziomu ekspresji białek wydaje się być nieodzownie związana nie tylko z samą kancerogenezą, ale również jej typem i lokalizacją.

Praca ma na celu podsumowanie udziału β -arestyn w mechanizmach sygnalizacyjnych zaangażowanych w rozwój i progresję nowotworów, na przykładzie regulacji procesu apoptozy, inwazji, migracji i metastazy, na przykładzie badań prowadzonych na liniach komórkowych oraz modelach zwierzęcych.

Literatura:

1. DeWire SM, Ahn S, Lefkowitz RJ, Shenoy SK; Beta-arrestins and cell signaling; *Annu Rev Physiol.*; 2007;69:483-510. doi: 10.1146/annurev.ph.69.013107.100021;
2. Pierce KL, Lefkowitz RJ. Classical and new roles of beta-arrestins in the regulation of G-protein-coupled receptors. *Nat Rev Neurosci.* 2001;2(10):727–733;
3. Dorsam RT, Gutkind JS; G-protein-coupled receptors and cancer; *Nat Rev Cancer.* 2007 Feb;7(2):79-94.

¹³ Zakład Biochemii Fizycznej, Wydział Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii, Uniwersytet Jagielloński, Kraków, opiekun naukowy: dr Agnieszka Polit, izabela.smok@student.uj.edu.pl

Nowa metoda diagnostyczna raka endometrium i jajnika z wykorzystaniem metod genetycznych

Słowa kluczowe: *rak endometrium, rak jajnika, PCR, test Pap.*

STRESZCZENIE

Wstęp: Rak endometrium oraz jajnika, zaraz po raku szyjki macicy, to odpowiednio drugi i trzeci najczęściej występując nowotwór narządów rodnych kobiety. Liczba zachorowań systematycznie wzrasta, dlatego metody screeningu na wczesnym etapie choroby wymagają udoskonalenia. Wymaz cytologiczny zrewolucjonizował diagnostykę raka szyjki macicy. Nowe doniesienia o wykryciu mutacji również charakterystycznych dla nowotworów endometrium i jajnika, w komórkach znajdujących się w wymazach pobranych tą metodą od chorych kobiet, sugerują, że może mieć ona znaczenie także w diagnostyce tych zmian.

Cel i metoda: Celem pracy jest analiza najnowszych badań i doniesień na temat użycia wymazu komórek pochodzącego z testu Pap do detekcji raka endometrium oraz jajnika. W tym celu dokonano przeglądu bieżącej wiedzy na ten temat – literatury naukowej, która pojawiła się w ciągu ostatnich 5 lat w bazie PubMed.

Stan wiedzy: Z publikowanych danych zarówno naukowych, jak i informacyjnych wynika, że pobranie wymazu cytologicznego umożliwi diagnostykę nie tylko nowotworów szyjki macicy, ale także jajnika i endometrium. Podczas analizy mikroskopowej wyizolowanych komórek odnaleziono, te o morfologii charakterystycznej dla procesu nowotworowego. Następnie materiał genetyczny znajdujący się w patologicznych komórkach poddaje się ekstrakcji i poszukuje się z wykorzystaniem metody Polimerase Chain Reaction (PCR) mutacji somatycznych, których obecność koreluje z występowaniem raka jajnika i endometrium. Badania kliniczne dowiodły, że udało się wykryć te mutacje u pacjentek na wczesnym, jeszcze przedklinicznym etapie choroby oraz u pacjentek z już rozwiniętym procesem.

Dodatkowo jedno z badań porównując metody pobierania materiału komórkowego, dowiodło, że wykonanie wymazu szczoteczkami Tau pozwala uzyskać lepsze wyniki diagnostyczne niż przy użyciu szczoteczki Pap.

Podsumowanie: Mimo że rozmaz Pap został pierwotnie zaprojektowany do badania zmian szyjki macicy, można uzyskać bardziej skuteczne wykrywanie zmian endometrium i jajnikach poprzez dodanie nowych kryteriów do rutynowych badań przesiewowych. Rozszerzone wykorzystanie diagnostyczne testu Papanicolaou może przyczynić się do zwiększonej wykrywalności raka endometrium i jajników we wczesnych stadiach rozwoju.

Literatura:

1. Evaluation of liquid from the Papanicolaou test and other liquid biopsies for the detection of endometrial and ovarian cancers;
2. Evaluation of DNA from the Papanicolaou Test to Detect Ovarian and Endometrial Cancers;
3. The Diagnostic Value of Routine Papanicolaou Smears for Detecting Endometrial Cancers: An Update.

¹⁴ Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Epidemiologii i Metodologii Badań Klinicznych, UM w Lublinie, opiekun naukowy: Halina Piacewicz-Szczęśna, monika.grela@op.pl

SESJA POSTEROWA

Leczenie antyangiogenne w raku jajnika

Słowa kluczowe: rak jajnika, angiogeneza, leczenie, VEGF.

STRESZCZENIE

Rak jajnika jest nowotworem, który charakteryzuje się skąpoobjawowym przebiegiem i wysoką śmiertelnością. Aktualnie nie ma skutecznych badań przesiewowych, które umożliwiłyby wykrycie tego nowotworu na wczesnym etapie rozwoju. Wyniki leczenia klasycznym schematem chemioterapii nie są zadowalające. Duże znaczenie w patogenezie raka jajnika odgrywa proces angiogenezy. Biorą w nim udział czynniki takie jak VEGF, PDGF czy angiopoetyny. Wykazano, że proces tworzenia nowych naczyń jest niezbędnym etapem umożliwiającym wzrost i inwazję nowotworów.

Prowadzone są badania nad zastosowaniem inhibitorów angiogenezy w leczeniu wielu chorób nowotworowych, w tym raka jajnika. Celem pracy jest przedstawienie najnowszych badań nad zastosowaniem leczenia antyangiogenne w raku jajnika. Przeszukano bazy ClinicalTrials.gov oraz PubMed. Do leków antyangiogennych zalicza się między innymi bewacyzumab, cediranib, nintedanib, pazopanib i trebananib. Stanowią one grupę substancji zróżnicowaną pod względem budowy, mechanizmu działania, czy możliwych objawów niepożądanych. Drobnocząsteczkowe inhibitory kinaz tyrozynowych mogą być przyjmowane doustnie, lecz cechują się większą toksycznością. Przeciwciała monoklonalne, bewacyzumab, ma najlepiej udokumentowane korzyści lecznicze. Obecnie zarejestrowane jest ono w Polsce dla leczenia pierwszego rzutu zaawansowanego raka jajnika. Wciąż nie wiadomo dokładnie, dlaczego dochodzi do progresji choroby mimo stosowania leczenia podtrzymującego. Stawiane jest pytanie, czy dalsze podawanie bewacyzumabu po progresji może przynieść poprawę odpowiedzi na kolejny rzut chemioterapii. Dąży się również do wyłonienia markerów, które mogłyby wskazać pacjentki mające szansę na odniesienie największych korzyści z leczenia.

Literatura:

1. Blecharz P, Mądry R, Jasiówka M. Treatment of advanced ovarian cancer with bevacizumab in Poland — a chance to improve survival still missed. *Oncol Clin Pract* 2016;12(5):167-178.
2. Monk BJ, Minion LE, Coleman RL. Anti-angiogenic agents in ovarian cancer: past, present, and future. *Ann Oncol*. 2016 Apr;27 Suppl 1:i33-i39.
3. Colombo N, Conte PF, Pignata S et al. Bevacizumab in ovarian cancer: Focus on clinical data and future perspectives. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016 Jan;97:335-48.
4. Reinthaller A. Antiangiogenic therapies in ovarian cancer. *Memo*. 2016;9(3):139-143. Epub 2016 Sep 15..¹⁶

¹⁵ I Katedra i Klinika Ginekologii Onkologicznej i Ginekologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, opiekun pracy: dr hab. n. med. Iwona Wertel, karol.albert.wisniewski@gmail.com

Wpływ resweratrolu na powstawanie i hamowanie nowotworów

Słowa kluczowe: *resweratrol, nowotwory, chemoprewencja, żywienie.*

STRESZCZENIE

Nowotwory stanowią stale wzrastające zagrożenie ze względu na częstszą liczbę zachorowań i zgonów. Aż 40 – 60% przypadków zachorowań związane jest z żywnością, a konkretniej ze złymi nawykami żywieniowymi. Już w ubiegłym wieku zdawano sobie sprawę z roli, jaką odgrywają składniki zawarte w pożywieniu na rozwój chorób nowotworowych. Postanowiono wykorzystać substancje bioaktywne jako związki mogące zapobiec procesowi kancerogenezy (chemoprewencja).

Resweratrol to aktywny biologicznie przedstawiciel polifenoli roślinnych, który zyskał popularność przez tzw. paradoks francuski. Występuje on głównie w czerwonym winie, winogronach, orzechach ziemnych i owocach jagodowych. Resweratrol ma szeroki zakres aktywności, wykazuje on bowiem działanie antyoksydacyjne, antyproliferacyjne, przeciwzapalne, przeciwmutagenne oraz przeciwnowotworowe. Hamowanie procesu kancerogenezy odbywa się przez wpływ resweratrolu na poszczególne etapy nowotworzenia (inicjację, promocję i progresję). Może on wpływać np. na hamowanie cyklu komórkowego, co skutkuje zainicjowaniem procesu apoptozy. Reguluje również białka uczestniczące w syntezie DNA oraz moduluje aktywność czynników transkrypcyjnych, które zaangażowane są w proliferację oraz odpowiedź na stres. Wykazano między innymi, że resweratrol podany w wysokich stężeniach uwrażliwia komórki nowotworowe np. komórki raka szyjki macicy. Ponadto, stosowanie tego związku w połączeniu ze sterolami roślinnymi może zwiększać szanse na wyleczenie nowotworów.

W pracy omówiono mechanizmy działania resweratrolu, przedstawiono również dotychczasowy stan wiedzy dotyczący roli resweratrolu w powstawaniu i hamowaniu nowotworów, uwzględnivszy zarówno badania *in vitro*, *in vivo*, jak i badania kliniczne.

Literatura:

1. Dorota Dyjdow - Bendek, Jan Ejsmont (2010) "Sposób żywienia a ryzyko wystąpienia chorób nowotworowych"
2. Martyna Zagórska - Dziok i in. (2016) "Resweratrol jako związek chemoprewencyjny w terapii nowotworów"
3. Aneta Kopeć i in. (2011) "Prozdrowotne właściwości resweratrolu"
4. Marek Pieszka i in. (2016) "Rola resweratrolu w regulacji metabolizmu komórkowego"
5. Justyna Zalega, Dorota Szostak - Węgierek (2013) "Żywienie w profilaktyce nowotworów. Część I. Polifenole roślinne, karotenoidy, błonnik pokarmowy."

¹⁷ Wydział Nauk o Żywności i Biotechnologii, Uniwersytet Przyrodniczy w Lublinie, opiekun pracy: dr hab. Adam Waśko, karolinabaryla6@gmail.com

Szczepienia przeciw HPV u pacjentów z rozpoznaniem toczeniem rumieniowatym układowym

Słowa kluczowe: *toczeń rumieniowaty układowy, HPV, szczepienie ochronne przeciwko HPV.*

STRESZCZENIE

Toczeń rumieniowaty układowy (TRU) jest przewlekłą, układową chorobą o podłożu autoimmunologicznym. Patogeneza choroby nie została jednoznacznie określona, a uwagę badaczy w ostatnich latach przykuwa możliwy udział wirusa brodawczaka ludzkiego (Human Papillomavirus, HPV) w jej etiologii. Kobiety cierpiące na toczeń rumieniowaty układowy zmagają się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia raka szyjki macicy związanego z infekcją HPV. Rejestracja szczepionki przeciw HPV w 2006 roku dała szansę na skuteczne zapobieganie infekcji i powikłaniom.

Celem pracy jest przedstawienie aktualnych informacji na temat zależności zakażenia HPV i TRU, oraz bezpieczeństwa i skuteczności szczepień przeciwko HPV u pacjentek z TRU na podstawie przeglądu artykułów. Tam i wsp. udowodnili, że pacjentki z TRU mają zwiększone ryzyko infekcji HPV. Dłuższy czas trwania choroby był powiązany ze wzrostem ryzyka zakażenia, wykazano dwukrotny wzrost czasie 3 lat trwania choroby. Segal i wsp. poddali analizie białka wirusa i ludzkie białka związane z patogenezą TRU i wykazali homologię pomiędzy niektórymi z badanych białek. Przedstawione wyniki badań, skłaniają do utworzenia w przyszłości nowych szczepionek, które zawierałyby inne białka wirusa, niż te stanowiące podobieństwo z ludzkimi.

Badanie bezpieczeństwa i immunogenności przeprowadzone przez Soybilgic i wsp. wykazało, iż czterowalentna rekombinowana szczepionka przeciwko HPV (Gardasil) była bezpieczna oraz dobrze tolerowana wśród populacji 20 pacjentów z TRU (wiek badanych: 9 - 26 lat). W celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności szczepienia wykorzystano skalę SLEDAI oraz pomiar średniego miana przeciwciał HPV. U 20 pacjentów, którzy ukończyli badanie, odnotowano znaczne zmniejszenie średnich wyników w skali SLEDAI w 7 miesiącu po szczepieniu w stosunku do wyników przed szczepieniem. Nie wykazano istotnych działań niepożądanych.

Wyniki powyższych badań wskazują na skuteczność i bezpieczeństwo szczepień przeciw HPV u pacjentów z TRU. Szczepienia są ważnym elementem prowadzenia tej choroby.

Literatura:

1. Nath R, Mant C, Luxton J et. al. High risk of human papillomavirus type 16 infections and of development of cervical squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus
2. Amaral JL, Araújo MV, Dias GA et al. Clinical and epidemiological study of human papillomavirus infection in women with systemic lupus erythematosus in eastern brazilian amazon. *Acta Reumatol Port.* 2017;42(1):47-54.
3. Soldevilla HF, Briones SF, Navarra SV. Systemic lupus erythematosus following HPV immunization or infection? *Lupus.* 2012 Feb;21(2):158-61.
4. Nikolakis G, Karagiannidis I, Zampeli VA et al. Multiple HPV-Induced Squamous Cell Carcinomas on the Fingers of a Patient with Systemic Lupus Erythematosus: A Case and Review. *Case Rep Dermatol.* 2015 Nov 19;7(3):329-34.
5. Soybilgic A, Onel KB, Utset T. Safety and immunogenicity of the quadrivalent HPV vaccine in female Systemic Lupus Erythematosus patients aged 12 to 26 years. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2013 7;11:29.
6. Majewski S, Sikorski M. *Przew Lek* 2008; 1: 228-233 Vaccination against human papillomavirus (HPV) as primary prophylaxis of cervical cancer and other lesions induced by HPV
7. Gatto M, Agmon-Levin N, Soriano A et al. Human papillomavirus vaccine and systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol.* 2013;32(9):1301-7.
8. Tam LS, Chan PK, Ho S.C. et al. Natural history of cervical papilloma virus infection in systemic lupus erythematosus - a prospective cohort study. *J Rheumatol.* 2010 Feb;37(2):330-40.
9. Segal Y, Calabrò M et al. Human papilloma virus and lupus: the virus, the vaccine and the disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2017;29(4):331-342.
10. Mok CC, Ho LY, Fong LS, To CH. Immunogenicity and safety of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2013 May;72(5):659-64.
11. Opoka-Winiarska V. Szczepienia w chorobach reumatycznych u dzieci i dorosłych. *Standardy Medyczne Pediatra* 2017; 1.

¹⁸ Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Chorób Płuc i Reumatologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Klinika Chorób Płuc i Reumatologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, opiekun naukowy: dr hab. n. med. Violetta Opoka - Winiarska, klaudia.pagacz@op.pl

Rola neopteryny w nowotworach

Słowa kluczowe: *neopteryna, nowotwór, pterydyny, RFT.*

STRESZCZENIE

Neopteryna została wyizolowana po raz pierwszy z larw pszczoł i opisana jako aktywator komórkowej odpowiedzi immunologicznej u człowieka. Należy ona do grupy pterydyn, zawiera w swojej budowie pierścień azotowy i charakteryzuje się niską masą cząsteczkową. Związek ten wytwarzany jest przez makrofagi i komórki dendrytyczne na drodze stymulacji IFN- γ . Pośrednio w procesie wytwarzania neopteryny biorą udział również: cytokiny, interleukiny oraz liposacharydy.

Określanie stężenia neopteryny w płynach ustrojowych stanowi przydatny parametr w diagnostyce i prognozowaniu nowotworów. W przypadku nowotworów widoczna jest zależność pomiędzy ilością neopteryny, a uwalnianiem reaktywnych form tlenu (RFT) przez makrofagi, co wpływa na aktywację onkogenów (np. Ras) oraz inaktywację genów supresorowych (np. p53). RFT promują wzrost guza poprzez bezpośrednią regulację transkrypcji genów uczestniczących w proliferacji komórek. Do progresji nowotworu przyczynia się również transkrypcja czynnika NF- κ B pobudzana przez neopterynę.

Neopteryna znalazła również zastosowanie w monitorowaniu leczenia przeciwnowotworowego co pozwala na wcześniejsze wykrycie nawrotu nowotworu. Wzrost jej stężenia stanowi wówczas czynnik predykcyjny w rozwoju guza i wystąpienia przerzutów.

Literatura:

1. Sznarkowska A., Olszewski R., Zawacka-Pankau J.: Pharmacological activation of tumor suppressor, wild-type p53 as a promising strategy to fight cancer. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2010; 64: 396-407.
2. Turgut T., Akbulut H., Deveci F., Kacar C., Muz M.H.: Serum interleukin-2 and neopterin levels as useful markers for treatment of active pulmonary tuberculosis. *Tohoku J. Exp. Med.*, 2006; 209: 321-328.
3. Sucher R., Schroecksadel K., Weiss G., Margreiter R., Fuchs D., Brandacher G.: Neopterin, a prognostic marker in human malignancies. *Cancer Lett.*, 2010; 287: 13-22.

¹⁹Studenckie Koło Naukowe Mikrobiologów "Bakcyl", Wydział Biologii i Biotechnologii, Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej, opiekun naukowy: dr hab. Magdalena Jaszek, monikaszl@poczta.onet.eu

Specyficzne dostarczanie leków przeciwnowotworowych - nanomateriały

Słowa kluczowe: angiogeneza, siRNA, nanocząsteczki, polimery, cytotoksyczność.

STRESZCZENIE

W dobie wzrastającej umieralności na choroby nowotworowe, wobec niedoskonałości dotychczas stosowanych metod walki z tym zagrożeniem, uwaga naukowców skupia się na opracowaniu coraz efektywniejszych metod leczenia. Współcześnie w terapii przeciwnowotworowej najczęściej wykorzystywane są radioterapia i chemioterapia. Obie te metody cechuje brak specyficzności, co oznacza, że oprócz niszczenia komórek nowotworowych uszkodzeniu ulegają również komórki prawidłowe, czego skutkiem jest wyniszczenie organizmu.

Rozwiązaniem problemu niespecyficzności może być wykorzystanie nanomateriałów. Nanomateriały wykorzystywane w terapii mogą mieć cztery podstawowe formy: miceli, miceli przenoszących siRNA, liposomów oraz nanocząsteczek siRNA. Micelle znajdują zastosowanie w przenoszeniu leków hydrofobowych, takich jak Paclitaxel dzięki stworzeniu hydrofobowego środowiska w ich wnętrzu. Micelle przenoszące siRNA zbudowane są z kompleksu siRNA połączonego z polimerem oraz sekwencją stabilizującą całą strukturę. Taka cząsteczka ma za zadanie dostarczenie siRNA do wnętrza komórek nowotworowych, gdzie blokuje ono transkrypcję genów niezbędnych komórce nowotworowej do przeżycia. Takimi genami są na przykład geny kodujące białko BCL-2 hamujące apoptozę zależną od mitochondrium, czy geny kodujące czynnik VEGF biorący udział w procesie angiogenezy. Kolejną strukturą są liposomy, które cechuje duża biogodność i mała antygenowość. Dodatkowo są w stanie przenosić duże dawki leków zarówno hydrofilowych jak i hydrofobowych. Ostatnią strukturą są nanocząsteczki siRNA, zbudowane z krótkich łańcuchów siRNA połączonych z kationowym polimerem. Takie cząsteczki są łatwo pobierane przez komórki nowotworowe na drodze fagocytozy.

Zdolność do enkapsulacji leków we wnętrzu nanomateriału ogranicza ich cytotoksyczność dla komórek zdrowych a odpowiednio dobrane nanomateriały są w stanie dostarczać leki specyficznie do komórek nowotworowych dzięki modyfikacji powierzchni nanomateriału przez połączenia z różnymi cząsteczkami, takimi jak białka czy przeciwciała zwiększające powinowactwo do receptorów komórek nowotworowych. Wykorzystanie nanomateriałów w walce z nowotworami może znacząco zwiększyć efektywność leczenia i zmniejszyć efekty uboczne terapii.

Literatura:

1. Gen Zhang, Xin Zing, Ping Li; Nanomaterials in Cancer-Therapy Drug Delivery System; 2013; Journal of Biomedical Nanotechnology; str. 741-750
2. Ki Hyun Bae, Hyun Jung Chung, Tae Gwan Park; Nanomaterials for cancer therapy and imaging; 2011; Molecules and Cells; str. 295-302

²⁰ Zakład Biologii Komórki, Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie, opiekun naukowy: dr Joanna Strubińska, smieszaw@gmail.com

Wpływ β -arestyny 2 na oporność wielolekową (MDR) w nowotworze piersi

Słowa kluczowe: β -arestyny, oporność wielolekowa, MDR1/p-gp, rak piersi.

STRESZCZENIE

Nowotwory piersi są najczęstszym nowotworem u kobiet w krajach rozwiniętych – w Polsce notuje się co rok kilkanaście tysięcy zachorowań, przy czym liczba diagnoz z każdym rokiem ulega zwiększeniu, głównie ze względu zmiany demograficzne społeczeństwa polskiego.

Chemioterapia stanowi jedną z najskuteczniejszych metod leczenia raka piersi, jednak narastający problem stanowi oporność wielolekowa (multidrug resistance, MDR), skierowana przeciwko lekom o odmiennej strukturze, o odrębnych celach działania. Jednym z powszechniejszych mechanizmów będących podstawą MDR jest znacząca nadekspresja genu MDR1. Kodowane białko MDR1/p-gp pełni funkcję pompy powierzchni komórki, zmniejszającej stężenia terapeutyków (doksorubicyna lub paklitaksel) wewnątrz komórki, tym samym przyczyniając się do rozwoju oporności lekowej nowotworu. Dostępne inhibitory p-powodują jedynie częściowe zmniejszenie MDR, jednocześnie powodują szereg skutków ubocznych.

Badania wskazują na udział w progresji oporności β -arestyn, białek peryferycznych zaangażowanych przede wszystkim w hamowanie przekazu sygnału do wnętrza komórki, wiodącego od receptorów sprzężonych z białkami G (G-protein-coupled receptors, GPCR). Sugeruje się, iż wyciszenie poziomu ekspresji β -arestyny 2 przez siRNA powoduje zmniejszenie ekspresji MDR1/p-gp, co tym samym przeciwdziała MDR.

Praca przedstawia wpływ poziomu ekspresji (nadekspresję i wyciszenie) β -arestyny 2 na poziom białka MDR1/p-gp w liniach komórkowych nowotworu piersi, tym samym analizując znaczenie białka β -arestyny 2 w oporności wielolekowej.

Literatura:

1. DeWire SM, Ahn S, Lefkowitz RJ, Shenoy SK; Beta-arrestins and cell signaling; *Annu Rev Physiol.*; 2007;69:483-510. doi: 10.1146/annurev.ph.69.013107.100021.;
2. Michal AM, Peck AR, Tran TH, et al. Differential expression of arrestins is a predictor of breast cancer progression and survival. *Breast cancer research and treatment.* 2011;130(3):791-807. doi:10.1007/s10549-011-1374-9.

²¹Zakład Biochemii Fizycznej, Wydział Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii, Uniwersytet Jagielloński, Kraków, opiekun naukowy: dr Agnieszka Polit, izabela.smok@student.uj.edu.pl

Przewlekła białaczka szpikowa - od zaburzeń molekularnych do terapii celowanej

Słowa klucze: *przewlekła białaczka szpikowa, kinaza tyrozynowa BCR-ABL1, inhibitory kinaz tyrozynowych, chromosom Philadelphia.*

STRESZCZENIE

Przewlekła białaczka szpikowa (ang. chronic myeloid leukaemia, CML) jest nowotworem mieloproliferacyjnym, którego etiologia nie została do końca poznana, pomimo że podłoże genetyczne choroby było intensywnie badane. Pierwsze doniesienia z 1960r. wskazują na związek rozwoju CML z zaburzeniami cytogenetycznymi. Aktualnie wiadomo, że u podłoża patogenety choroby leży translokacja pomiędzy ramieniem długim chromosomu 22 i ramieniem długim chromosomu 9 (9;22)(q34; q11), co skutkuje powstaniem tzw. chromosomu Philadelphia (Ph). Efektem translokacji jest przeniesienie onkogenu ABL w ściśle określone miejsce złamania (ang. breakpoint cluster region, BCR) na chromosomie 22, czego efektem jest powstanie genu BCR-ABL1. Następnie w wyniku transkrypcji powstaje hybrydowy mRNA BCR-ABL1 o wielkości 7 kB, który koduje kinazę tyrozynową BCR-ABL. Jej nadmierna aktywność w najmniej zróżnicowanych komórkach hemopoezy wywołuje zaburzenia ich adhezji do podścieliska szpiku, nasilenie proliferacji oraz zahamowanie procesów apoptozy.

Przełomowym momentem w terapii CML było odkrycie pierwszego, specyficznego inhibitora kinazy tyrozynowej BCR-ABL1 - imatynibu. Lek ten blokuje konkurencyjne miejsca wiązania ATP kinazy, czego efektem jest zahamowanie fosforylacji reszty tyrozynowej prowadzące do zahamowania transdukcji sygnału komórkowego. Niestety aż u około 20% rozwija się oporność na imatynib. Aktualnie jedną z opcji terapeutycznych jest inhibitor kinazy tyrozynowej BCR-ABL II generacji - dazatynib. Lek ten, nie tylko hamuje kinazy tyrozynowe, ale także blokuje transdukcji sygnałów, czego efektem jest indukcja procesów apoptozy. Także nilotynib i bosutynib wykazują nie tylko aktywność wobec niezmutowanych komórek CML, ale też są skuteczne w przypadku stwierdzenia oporności na imatynib.

Niewątpliwie CML jest typem białaczki, w przypadku którego doszło do diametralnej poprawy rokowania oraz jakości życia, jednak w przypadku niektórych chorych standardowa terapia nadal okazuje się nieskuteczna. Z zastosowaniem nowoczesnych technik biologii molekularnych wiązane są nadzieje na odkrycie nowych terapii celowanych, które przełamią oporność na aktualnie dostępne inhibitory kinaz tyrozynowych.

Literatura:

1. E. Głodkowska-Mrówka, T. Stokłosa, Terapia przewlekłej białaczki szpikowej – terażniejszość i wyzwania na przyszłość, 2012, Acta Haematologica Polonica, 43 (3): 249–257.
2. O. Grzybowska-Izidorczuk, J. Góra-Tybor, T. Robak, 2006, Inhibitory kinaz tyrozynowych w terapii przewlekłej białaczki szpikowej, Postepy Higieny i Medycyny Doświadczalnej, 60: 490-497.
3. T. Sacha, 2011, Historia leczenia przewlekłej białaczki szpikowej, Hematologia, tom 2, supl. B, 1–7.
4. A. B. Skotnicki, T. Sacha, K. Foryciarz, 2011, Inhibitory kinaz tyrozynowych drugiej generacji w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę szpikową opornych na imatynib w świetle doniesień literaturowych i doświadczeń własnych, Acta Haematologica Polonica, 42(2) 141–152.

²²Studenckie Koło Naukowe Biotechnologów „Mikron” Wydział Biologii i Biotechnologii UMCS, Studenckie Koło Naukowe przy Samodzielnej Pracowni Transplantologii Klinicznej, I Wydział Lekarski, UM w Lublinie, opiekun naukowy: dr n. med. Agnieszka Szymczyk, pachmiel13@gmail.com

Cytologia osadu moczu w diagnostyce i monitorowaniu nowotworów układu moczowego według klasyfikacji paryskiej

Słowa kluczowe: cytologia moczu, Klasyfikacja Paryska, rak urotelialny, układ moczowy, p16, Ki-67.

STRESZCZENIE

Cytologia moczu jest prostą, nieinwazyjną metodą oceny, pomocną w diagnostyce i wykrywaniu zmian nowotworowych nabłonka urotelialnego, której poddawane są osoby z podejrzeniem nowotworów dróg moczowych oraz pacjenci nadzoru onkologicznego – w celu diagnostyki wznów pierwotnie usuniętych zmian nowotworowych. Badanie to cechuje się wysoką swoistością, zwłaszcza w przypadku nowotworów o wysokim stopniu złośliwości.

Starsze badania, przeprowadzone na podstawie wyników, opisywanych według wówczas dostępnych wytycznych oceny cytologicznej, wskazują na niską wartość diagnostyczną tego badania i opisują jako niepotrzebny dodatek do badań obrazowych.

Obecnie podstawą badania jest ocena mikroskopowa barwionego osadu moczu w 7-mio stopniowej Klasyfikacji Paryskiej (TPS – The Paris System for Reporting Urinary Cytology), w której zawierają się m.in.: wynik negatywny dla zmiany o wysokim stopniu złośliwości, atypowe komórki urotelialne (AUC), podejrzenie raka urotelialnego o dużym stopniu złośliwości (SHGUC), nowotwór urotelialny o niskiej złośliwości (LGUC) czy wysoce złośliwy rak urotelialny (HGUC).

Poprzez zdefiniowanie morfologicznych kryteriów dla różnych kategorii w cytologii moczu i standaryzację systemu raportowania, badanie cytologiczne moczu staje się coraz bardziej czułym i swoistym testem, pomocnym w diagnostyce i monitorowaniu wznów inwazyjnych nowotworów dróg moczowych. Przemawia za tym także możliwość oznaczenia takich markerów jak: p16, czy Ki-67, które wykrywalne są w zmianach o wysokim stopniu złośliwości. Badania wskazują, że zastosowanie tej klasyfikacji znacznie zmniejszyło ilość wyników atypowych, z niewielką zmianą wśród wyników opisywanych jako podejrzenie o złośliwość dużego stopnia (SHGUC) i komórki o dużym stopniu złośliwości (HGUC). Sprecyzowanie kryteriów klasyfikacji według TPS wiąże się z jednoczesnym zwiększeniem czułości i swoistości tej metody. Ten test laboratoryjny mógłby więc w przyszłości przyczynić się do zmniejszenia liczby wykonywanych inwazyjnych, niechętnych przez pacjentów cystoskopii.

Literatura:

1. Zheng X, Si Q, Du D, et al. The Paris System for urine cytology in upper tract urothelial specimens: A comparative analysis with biopsy and surgical resection. *Cytopathology*. 2018;29:184–188.
2. Gupta M, Vanden Bussche CJ, Bivalacqua TJ. Urinary cytology and the Paris system for reporting urinary cytology: Implications for urological management. *Cytopathology*. 2018;00:1–3. Barkan, G. A., Wojcik, E. M., Nayar, R., Savic-Prince, S., Quek, M. L., Kurtycz, D. F. I., & Rosenthal, D. L. (2016).
3. The Paris System for Reporting Urinary Cytology: The Quest to Develop a Standardized Terminology. *Acta Cytologica*, 60(3), 185-197.
4. Piaton, E., Advenier, A., Carré, C., Decaussin-Petrucci, M., Mège-Lechevallier, F., Hutin, K., Nennig, C., Colombel, M. and Ruffion, A. (2017), p16/Ki-67 dual labeling and urinary cytology results according to the New Paris System for Reporting Urinary Cytology: Impact of extended follow-up. *Cancer Cytopathology*, 125: 552-562.
5. Urinary cytology for the detection of urothelial carcinoma of the bladder—a flawed adjunct to cystoscopy? Bolenz, Christian et al. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, Volume 31, Issue 3, 366 – 371.

²³ Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Patomorfologii Klinicznej, opiekun naukowy: dr hab. Agnieszka Korolczuk, pjarosz196@gmail.com

Rak gruczołu piersiowego u mężczyzn - czynniki ryzyka

Słowa kluczowe: rak gruczołu piersiowego mężczyzn, czynniki ryzyka.

Streszczenie

Rak gruczołu piersiowego to nowotwór złośliwy wywodzący się z tkanki nabłonkowej. Jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet na świecie, z kolei u mężczyzn stanowi 1% nowotworów złośliwych. Szczyt zachorowalności na ten nowotwór wśród mężczyzn przypada na 71. rok życia, podczas gdy u kobiet na 52. i 71. rok życia. Dlatego też nowotwór piersi u mężczyzn jest porównywany do raka gruczołu piersiowego u kobiet w wieku pomenopauzalnym.

Nieznane są przyczyny powstawania tego nowotworu. Jednak zidentyfikowano wiele czynników zwiększających ryzyko wystąpienia raka gruczołu piersiowego u mężczyzn. Zaliczamy do nich czynniki genetyczne, tj. obecność mutacji w genie BRCA2, CHEK2 oraz TP53. Genetyczną przyczyną zwiększonego ryzyka na zachorowanie na raka piersi jest również zespół Klinefeltera. Mężczyźni z kariotypem 47,XXY są nawet 50 razy bardziej narażeni na zachorowanie na raka piersi niż mężczyźni z kariotypem 46,XX.

Do grupy pacjentów ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka piersi zaliczamy także mężczyzn z podwyższonym stosunkiem stężeń estrogenów do testosteronu. Jedną z najczęstszych przyczyn hiperestrogenizmu u mężczyzn jest otyłość. Nadmiar estrogenów może być również spowodowany uszkodzeniem wątroby, wynikającym m.in. z nadużywania alkoholu.

Negatywny wpływ na organizm mężczyzny wywiera także praca w wysokiej temperaturze otoczenia. Może ona skutkować niewydolnością hormonalną jąder i zmniejszeniem ilości wydzielanego testosteronu. Mężczyźni narażeni na opary spalin i benzyny oraz poddani długotrwałej ekspozycji na promieniowanie znajdują się także w grupie podwyższonego ryzyka.

Znajomość czynników zwiększających ryzyko wystąpienia raka gruczołu piersiowego u mężczyzn może zmniejszyć zachorowalność na tę chorobę. Ponadto szybka identyfikacja pacjentów narażonych na ten rodzaj nowotworu pozwoli zapobiegać rozwojowi choroby.

Literatura:

1. Fentiman, Ian S., Alain Fourquet, and Gabriel N. Hortobagyi. "Male breast cancer." *The Lancet* 367.9510 (2006): 595-604.
- Ottini, Laura, et al. "Male breast cancer." *Critical reviews in oncology/hematology* 73.2 (2010): 141-155.

²⁴ Zakład Anatomii Prawidłowej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, opiekun naukowy: prof. dr hab. n. med. Barbara Madej-Czerwonka, rafalmw@gmail.com

Indeks autorów

Adamczyk, Dorota	31	Madej-Czerwonka, Barbara	31
Adamczyk, Katarzyna	31	Magdalena Michalak	24
Baryła, Karolina	9	Marzęda, Paweł	13, 14
Bury-Kamińska, Magdalena	16	Michalak, Magdalena	9
Cholewa, Krystian	10	Mieszawska, Sylwia	27
Drankowska, Justyna	17	Nalewaj, Piotr	18
Drag, Iłona	9, 24	Opoka-Winiarska, Violetta	25
Filipiuk, Aleksandra	30	Pagacz, Klaudia	25
Grela, Monika	21	Piędel, Faustyna	25
Jarosz, Piotr	30	Podhorecka, Monika	12, 19
Jasielski, Patryk	30	Podmokła, Anna	21
Jasińska, Ewa	31	Poleszak, Julita	10
Jastrzębska, Sandra	25	Polit, Agnieszka	20, 28
Jaworski, Jakub	19	Rocka, Agata	25
Jędra, Karolina	14	Rożenek, Karolina	18
Kaleta, Marcelina	13, 14	Ryczkowski, Aleksander	21
Kamińska, Agnieszka	8	Sieńko, Anna	18
Karasiński, Rafał	11	Smok, Izabela	20, 28
Knych, Agnieszka	14	Swora, Aleksandra	21
Kos, Michał	17	Szabat, Przemysław	10
Kosztyla, Aleksandra	12	Sztandera, Monika	26
Kościuch, Andrzej	14	Szymczyk, Agnieszka	12, 19
Kościuk, Andrzej	13	Tomczak, Waldemar	12
Kozak, Krzysztof	31	Wasyłuk, Weronika	15
Kurys, Damian	29	Wiśniewski, Karol Albert	23
		Wójcik, Rafał	31

Indeks hasel

<i>angiogeneza</i>	23, 27	<i>oporność wielolekowa</i>	28
<i>bakterie</i>	10	<i>organizm modelowy</i>	9
<i>biopsja aspiracyjna grubo igłowa</i>	12	<i>ostra białaczka szpikowa</i>	14
<i>chemioterapia</i>	16	<i>p16</i>	30
<i>chemobrain</i>	16	<i>PCR</i>	21
<i>chemoprewencja</i>	24	<i>Plasmodium falciparum, witamina A</i>	8
<i>chłoniak</i>	19	<i>polimery</i>	27
<i>chłoniak Burkitta</i>	8	<i>przewlekła białaczka szpikowa</i>	29
<i>chromosom Philadelphia</i>	29	<i>pterydyny</i>	26
<i>ciało ketonowe</i>	15	<i>rak endometrium</i>	21
<i>cytologia moczu</i>	30	<i>rak gruczołu piersiowego mężczyzn</i>	31
<i>cytotoksyczność</i>	27	<i>rak jajnika</i>	21, 23
<i>czujność onkologiczna</i>	13	<i>rak piersi</i>	12, 28
<i>czynniki ryzyka</i>	31	<i>rak urotelialny</i>	30
<i>dieta ketogenna</i>	15	<i>rearażacja genu ALK</i>	18
<i>drożdże</i>	9	<i>resweratrol</i>	24
<i>efekt warburga</i>	15	<i>RFT</i>	26
<i>epigenetyka</i>	17	<i>siRNA</i>	27
<i>glejak</i>	15	<i>sygnalizacja komórkowa</i>	20
<i>GPCR</i>	20	<i>syntetyczna letalność</i>	9
<i>HPV</i>	25	<i>szczepienie ochronne przeciwko HPV</i>	25
<i>immunoterapia</i>	19	<i>szpiczak mnogi</i>	16
<i>inhibitory kinaz tyrozynowych</i>	29	<i>terapia przeciwnowotworowa</i>	10
<i>kancerogeneza</i>	20	<i>terapia T-komórkowa</i>	19
<i>Ki-67</i>	30	<i>terapię ukierunkowane molekularnie</i>	18
<i>kinaza tyrozynowa BCR-ABL1</i>	29	<i>test Pap</i>	21
<i>Klasyfikacja Paryska</i>	30	<i>toczeń rumieniowaty układowy</i>	25
<i>leczenie</i>	23	<i>transplantacja</i>	19
<i>MDR1/p-gp</i>	28	<i>T-vec</i>	11
<i>mutacja w genie EGFR</i>	18	<i>układ moczowy</i>	30
<i>nanocząsteczki</i>	27	<i>VEGF</i>	23
<i>neopteryna</i>	26	<i>wirus Ebstein-Barr</i>	8
<i>Nerczak zarodkowy</i>	17	<i>wirus onkolityczny</i>	11
<i>nerwiakowłókniak</i>	13	<i>zaburzenia poznawcze</i>	16
<i>Neurofibromatoza</i>	13	<i>zespół Beckwitha-Wiedemanna</i>	17
<i>NF1</i>	13	<i>zespół Downa</i>	14
<i>nowotwory</i>	9, 24	<i>żywienie</i>	24
<i>nowotwór</i>	10, 11, 15, 26	<i>β-arestyny</i>	20, 28
<i>odmienności w chemioterapii</i>	14		