



WEJRZENIE  
W  
NOWOTWORZENIE

IX EDYCJA

OGÓLNOPOLSKIEJ KONFERENCJI NAUKOWEJ

LUBLIN, 04.09.2020 r.

KSIĄŻKA  
ABSTRAKTÓW



**Opiekun Naukowy Konferencji oraz Przewodnicząca Komitetu Naukowego**

Prof. dr hab. n. med. Agata Filip - Zakład Genetyki Nowotworów z Pracownią Cytogenetyczną, Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

**Redakcja:** Agata Rocka, Dominika Madras

**Projekt okładki:** Dominika Madras

**Przewodnicząca Komitetu Organizacyjnego:**

Agata Rocka – SKN Genetyki Nowotworów Uniwersytet Medyczny w Lublinie

**Zastępca Przewodniczącej Komitetu Organizacyjnego:**

Żaklina Tomczyk – SKN Genetyki Nowotworów Uniwersytet Medyczny w Lublinie

**Komitet Naukowy**

Prof. dr hab. n. med. Agata Filip,

dr hab. n. med Dorota Koczkodaj,

dr n. med Bogumiła Ciseł,

dr n.med. Monika Lejman,

dr n.med. Szymon Zmorzyński

**Członkowie Komitetu Organizacyjnego**

Agata Rocka, Dominika Madras, Żaklina Tomczyk, Anna Pawłowska, Faustyna Piędel, Patryk Jasielski, Klaudia Szumna, Agnieszka Brzezińska, Aleksandra Obuchowska, Arkadiusz Standyło, Patrycja Śliwa, Karolina Wąsik, Jakub Jaworski, Weronika Wasyluk, Emilia Nowak, Kamila Habaj, Bartosz Pronobis-Szczylik, Karolina Maliszewska, Izabela Oleksak, Dominika Psiuk, Magdalena Staniec, Paweł Kozyra, Michał Stepień, Sylwia Grosman, Klaudia Grudzień, Anna Skowronek, Agnieszka Kwiatkowska, Joanna Borowik, Agata Matras, Iga Dudek, Danuta Krasowska, Magda Pawlicka, Justyna Gano, Cezary Sieńko, Kinga Pierzchała

**ISBN 978-83-937409-7-0**

Jednostka odpowiedzialna za organizację Konferencji oraz wydanie niniejszej Książki:

Studenckie Koło Naukowe Genetyki Nowotworów  
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie





W dniu 4. września 2020 roku odbyła się IX Ogólnopolska Konferencja “Naukowa Wejrzenie w Nowotworzenie” zorganizowana przez członków Studenckiego Koła Naukowego Genetyki Nowotworów, działającego przy Zakładzie Genetyki Nowotworów z Pracownią Cytogenetyczną Uniwersytetu Medycznego w Lublinie. Tegoroczna edycja wyjątkowo z powodu sytuacji epidemiologicznej odbyła się online. Jest nam niezmiernie miło, iż pomimo tak trudnej sytuacji w jakiej znaleźliśmy się z powodu pandemii zaszczylili nas Państwo swoją obecnością. Konferencja, co roku, zrzesza studentów oraz młodych naukowców z całej Polski umożliwiając im wymianę doświadczenia oraz zaprezentowania przygotowanych prac naukowych w formie wystąpień ustnych oraz plakatów. Wyodrębniono cztery sesje tematyczne odpowiednio dotyczące aspektów molekularnych, opisów przypadków klinicznych oraz aspektów ogólnomedycznych nowotworzenia. Mamy nadzieję, iż podjęta tematyka dała możliwość interdyscyplinarnego spojrzenia na procesy nowotworzenia. Sposób czterech sesji komisja naukowa wyłoniła w każdej z nich najlepsze prace. Laureaci otrzymali nagrody książkowe. Wszystkim serdecznie gratulujemy oraz życzymy dalszych sukcesów naukowych.

W imieniu Komitetu Organizacyjnego, pragnę szczególnie podziękować Władzom Uniwersytetu Medycznego 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 Krzysztofa Żuka, za udzielenie Honorowych Patronatów IX OKN Wejrzenie w Nowotworzenie.

Wyrazy wdzięczności należą się także Funkcji na Rzecz Rozwoju Biotechnologii i Genetyki POLBIOGEN, Polskiemu Towarzystwu Genetyki Człowieka, wydawnictwu Medycyna Praktyczna, wydawnictwu Czelej. Organizacja tak dużego wydarzenia nie byłaby możliwa bez wsparcia z Państwa Strony.

Wyrazy uznania kieruję zwłaszcza w stronę Pani Prof. dr hab. n. med Agaty Filip -Przewodniczącej Komitetu Naukowego Konferencji, a także Opiekunce Koła Naukowego Genetyki Naukowej, na której pomoc, wsparcie oraz dobre słowo mogliśmy liczyć podczas organizacji wydarzenia. Dziękuję pozostałym członkom Komitetu naukowego Pani dr hab. n. med Dorocie Koczkodaj, Pani dr n. med Bogumile Ciseł, Pani dr n.med. Monice Lejman, oraz Panu dr n.med. Szymonowi Zmorzyńskiemu.

Serdeczne podziękowania dla osób tworzących Komitet Organizacyjny za zaangażowanie, promocję konferencji oraz sumienne wykonywanie swoich obowiązków podczas przygotowywania konferencji. Szczególne podziękowania należą się Pani Dominice Madras oraz Pani Żaklinie Tomczyk za wkład oraz pomoc w organizacji niniejszego przedsięwzięcia.

W niniejszej książce prezentujemy Państwu zebrane streszczenia prac wygłoszonych na IX Ogólnopolskiej Konferencji “Wejrzenie w Nowotworzeni”. Zapraszam do lektury.

Agata Rocka



# PATRONATY



**PATRONAT HONOROWY**

**Jego Magnificencja**

**Rektor Uniwersytetu Medycznego w Lublinie**

**Prof. dr hab. n. med. Andrzej Drop**

**PATRONAT  
HONOROWY**



**PREZYDENT MIASTA LUBLIN  
KRZYSZTOF ŻUK**

**PATRONAT HONOROWY  
PREZYDENTA MIASTA LUBLIN**



# PATRONATY



medycyna **praktyczna** 



**ptgc** POLSKIE TOWARZYSTWO  
GENETYKI CZŁOWIEKA

**ZWROTNIKRAKA.PL**  
PORTAL ONKOLOGICZNY



 e-biotechnologia.pl

 **RADIO**  
98.2FM **CENTRUM**



**MEDmeetsTECH**  
BIZNES. MEDYCINA. NOWE TECHNOLOGIE.

MEDmeetsTECH.com

 **Biotechnologia.pl**



# SPIS TREŚCI

<b>1. I Sesja wystąpień ustnych: Aspekty molekularne</b>	<b>8</b>
1.1. Zastosowanie i perspektywy terapii inhibitorami PARP w BRCA (+) raku trzustki	9
1.2. Wpływ ekspresji białka S100A14 na rokowanie w raku płaskonabłonkowym jamy ustnej	11
1.3. Atezolizumab i durvalumab nowymi lekami w immunoterapii celowanej rozsialego raka drobnokomórkowego płuc (ES-SCLC)	13
1.4. Zaskakująca rola miRNA-200c w leczeniu neoadjuwantowym raka przełyku	15
1.5. Wpływ mikrośrodowiska nowotworowego na rozwój czerniaka przegląd dotychczasowych badań	17
1.6. Molekularna heterogenność raka endometrium a implikacje kliniczne	19
1.7. Związek powstawania genu fuzyjnego KIAA1549-BRAF z rozwojem gwiazdziaka włosowatokomórkowego	21
1.8. Przez jelito do skóry – co łączy bakterie jelitowe i czerniaka?	23
1.9. Rola kompleksu ECCU (E-kadheryna/katenina) w nowotworach	25
1.10. Nieoczekiwana rola inhibitorów CDK4/6 w potrójnie ujemnym raku piersi	27
1.11. Rola metforminy w procesie kancerogenezy	28
1.12. Wpływ desmoplazji na rozwój, progresję i leczenie raka wątrobowokomórkowego	29
1.13. Jak zapędzić ostrą białaczkę limfoblastyczną w kozi róg? Innowacyjna terapia genowa CAR-T jakiej jeszcze świat nie widział	30
1.14. Analiza profilu genetycznego podtypów histologicznych raka brodawkowego tarczycy.	31
1.15. Przeciwnstawne role IL-33 w progresji nowotworu	33
<b>2.II Sesja wystąpień ustnych: Opisy przypadków klinicznych</b>	<b>34</b>
2.1. Stwardnienie rozsiane u dziewczynki z nerwiakowłókniakowością typu 1 – trudności diagnostyczne i kliniczne.	35
2.2. Czy terapia CAR-T odmieni los chorych na szpiczaka mnogiego?	36
2.3. Piorunujący przebieg chłoniaka limfoblastycznego z komórek T u chłopca z zespołem Nijmegen- trudności diagnostyczne i terapeutyczne- opis przypadku.	37
2.4. Trudności w leczeniu nowotworów układu krwiotwórczego u dzieci z zespołem ataksja-teleangiektazja – opis przypadków.	39
2.5. Wykorzystanie mikromacierzy w diagnostyce fuzji genowych.	41
2.6. Rak jajnika w przebiegu zapalenia skórno - mięśniowego.	43
2.7. Czerniak i co dalej? - seria 3 przypadków.	45

2.8. Ból głowy i napady padaczkowe jako niespecyficzne objawy oponiaka rynienki węchowej- opis przypadku.	47
<b>3. III sesja wystąpień ustnych: Aspekty ogólnomedyczne</b>	<b>48</b>
3.1. DNA wirusa brodawczaka ludzkiego w ślinie jako marker raka płaskonabłonkowego jamy ustnej i gardła.	49
3.2. Endokrynologiczne działania niepożądane w wyniku zastosowania inhibitorów immunologicznych punktów kontroli w onkologii.	51
3.3. Choroba nowotworowa czynnikiem pogarszającym przebieg i rokowanie pacjentów chorych na COVID-19.	53
3.4. Ocena wybranych wskaźników hematologicznych we krwi chorych na raka żołądka.	55
3.5. Wykorzystanie wirtualnej rzeczywistości z zmniejszaniu negatywnych skutków chemioterapii.	56
3.6. Nadzieja pacjentów w terminalnej fazie choroby nowotworowej a stopień zadowolenia z życia.	59
3.7. Analiza profilu bakteryjnego płynu torbieli trzustki.	61
3.8. Przeciwciała onkoneuronalne w paraneoplastycznym zapaleniu układu limbicznego.	62
3.9. Zastosowanie techniki nieodwracalnej elektroporacji w leczeniu zaawansowanego miejscowo raka trzustki.	64
3.10. Rozszerzona limfadenektomia w skojarzonym leczeniu chorych na zaawansowanego raka żołądka – nowa nadzieja?	66
<b>4. IV Sesja: Plakaty</b>	<b>68</b>
4.1. Molekularne twarze craniopharyngioma.	69
4.2. Zachorowania na międzybłoniaka opłucnej w Polsce.	70
4.3. Wgłobienie jelita u dziecka jako pierwszy objaw chłoniaka Burkitta	71
4.4 Interakcje między komórkami nowotworowymi a neuronami.	72
4.5. Nowe metody diagnostyki i prognostyki nowotworów oparte na płynnej biopsji krwi obwodowej.	73
4.6. Zamaskowana hipodiploidia w disomii jednorodzicielskiej.	75
4.7. Czy adipokiny mogą mieć wpływ na powstawanie mięśniaków macicy?	77
4.8. Nowoczesne techniki wizualizacji w zmiennościach anatomicznych – zieleń indocyjaninowa w chirurgii onkologicznej.	79
4.9 W jaki sposób zaburzenia mikroflory jelitowej wpływają na rozwój raka tarczycy?	80
4.10. Czy zakażenie przywrą <i>Opisthorchis viverrini</i> jest istotnym czynnikiem w kancerogenezie raka przewodów żółciowych?	82
4.11. Znaczenie kliniczne desmoplazji i mikrośrodowiska guza w terapii PDAC	84
4.12. Rola mieloidalnych komórek supresorowych w terapii raka płuc.	86
4.13. Zastosowanie metody CRISPR/Cas9 w terapii genowej raka żołądka.	87
4.14. Mechanizm stymulacji wiązania czynników transkrypcyjnych do DNA przez ludzkie białko naprawcze apurynową/apirymidynową endonukleazę 1, APE1 – nowy model regulacji ekspresji białek zaangażowanych w nowotworzenie, oporność na leczenie i inne schorzenia.	89
4.15. Terapia adjuwantowa metforminą (TAM) jako obiecująca opcja leczenia pacjentów z rakiem trzustki.	91
4.16. Rola witaminy D w raku jajnika.	93
4.17. Bezpieczeństwo stosowania Blinatumomabu u pacjentów pediatrycznych na podstawie własnego doświadczenia.	95
4.18. Zastosowanie inhibitorów HDAC w hematoonkologii.	97



# SESJA 1

## ASPEKTY MOLEKULARNE

1. Zastosowanie i perspektywy terapii inhibitorami PARP w BRCA (+) raku trzustki
2. Wpływ ekspresji białka S100A14 na rokowanie w raku płaskonabłonkowym jamy ustnej
3. Atezolizumab i durvalumab nowymi lekami w immunoterapii celowanej rozsialego raka drobnokomórkowego płuc (ES-SCLC)
4. Zaskakująca rola miRNA-200c w leczeniu neoadjuwantowym raka przełyku.
5. Wpływ mikrośrodowiska nowotworowego na rozwój czerniaka przegląd dotychczasowych badań
6. Molekularna heterogenność raka endometrium a implikacje kliniczne
7. Związek powstawania genu fuzyjnego KIAA1549-BRAF z rozwojem gwiaździaka włosatokomórkowego
8. Przez jelito do skóry – co łączy bakterie jelitowe i czerniaka?
9. Rola kompleksu ECCU (E-kadheryna/katenina) w nowotworach
10. Nieoczekiwana rola inhibitorów CDK4/6 w potrójnie ujemnym raku piersi
11. Rola metforminy w procesie kancerogenezy
12. Wpływ desmoplazji na rozwój, progresję i leczenie raka wątrobowokomórkowego
13. Jak zapędzić ostrą białaczkę limfoblastyczną w kozi róg? Innowacyjna terapia genowa CAR-T jakiej jeszcze świat nie widział.
14. Analiza profilu genetycznego podtypów histologicznych raka brodawkowego tarczycy
15. Przeciwnstawne role IL-33 w progresji nowotworu



# Zastosowanie i perspektywy terapii inhibitorami PARP w BRCA (+) raku trzustki

Autorzy: Izabela Kobiałka, Ewelina Dybała

Opiekun naukowy: dr n. med. Bogumiła Ciseł

Afiliacja: Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Chirurgii Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

**Wstęp:** Rak trzustki jest wysoce śmiertelną chorobą o złym rokowaniu, a istniejące terapie oferują jedynie ograniczoną skuteczność. U większości pacjentów choroba jest rozpoznawana w stadium nieresekcyjnym. Mimo intensywnych badań nad leczeniem raka trzustki wskaźnik przeżyć 5-letnich nie przekracza 10%. Analiza zaburzeń molekularnych w raku trzustki daje nadzieję na poprawę wyników leczenia przeciwnowotworowego z wykorzystaniem terapii celowanych. Celem pracy jest przedstawienie zastosowania i perspektyw terapii inhibitorami PARP w BRCA (+) raku trzustki.

**Materiał i metody:** Praca ta powstała w oparciu o angielskojęzyczne artykuły opublikowane w latach 2015-2020 i zgromadzona na platformie PubMed. Analizie poddano prace zawierające informacje o zastosowaniu i perspektywach terapii inhibitorami PARP w BRCA (+) raku trzustki.

**Wyniki:** Mutacje BRCA 1/2 występują z częstością od 4% do 17%. Guzy z niedoborem mechanizmów naprawy uszkodzeń kwasu dezoksyrybonukleinowego (DNA), do których należą guzy z mutacją BRCA wykazują lepszą odpowiedź na pochodne platyny. Guzy te mogą jednak wykorzystywać inne białka naprawy DNA, w tym szlak polimerazy poli (ADP-rybozy)(PARP) jako mechanizm ratujący. Dlatego hamowanie szlaku PARP w obecności mutacji BRCA może prowadzić do śmierci komórki nowotworowej w mechanizmie tzw. syntetycznej letalności. Inhibitory PARP to grupa leków ukierunkowanych molekularnie hamujących działanie polimerazy poli (ADP-rybozy). Olaparib jest jednym z leków z tej grupy. Należą do niej również rucaparib, niraparib, veliparib i talazoparib.

Badanie POLO (Pancreatic Cancer Olaparib Ongoing) wykazało, że mediana czasu przeżycia wolnego od progresji u chorych z germinálną mutacją BRCA1/2 leczonych olaparibem była istotnie dłuższa niż w grupie otrzymującej placebo (7.4 versus 3.8 miesiąca,  $p=0.004$ ).

**Wnioski:** Problemem klinicznym jest nabywanie oporności na leczenie inhibitorem PARP, która może być związana z przywróceniem zdolności naprawy DNA poprzez homologiczną rekombinację. Konieczne są dalsze badania nad rolą inhibitorów PARP w leczeniu raka trzustki a także badania nad czynnikami predykcyjnymi, które pomogły by zoptymalizować terapię tego nowotworu.

## Bibliografia:

1. Rajvi Patel, Daniel Fein, Carolina B. Ramirez, Kevin Do, Muhammad W. Saif; PARP Inhibitors in Pancreatic Cancer: From Phase I to Plenary Session; *Pancreas (Fairfax)*. 2019; 3(1): e5–e8.
2. Bella Kaufman, Ronnie Shapira-Frommer, Rita K. Schmutzler, M. William Audeh, Michael Friedlander, Judith Balmaña, Gillian Mitchell, Georgeta Fried, Salomon M. Stemmer, Ayala Hubert, Ora Rosengarten, Mariana Steiner, Niklas Loman, Karin Bowen, Anitra Fielding, Susan M. Domchek. Olaparib Monotherapy in Patients With Advanced Cancer and a Germline BRCA1/2 Mutation. *J Clin Oncol*. 2015; 33: 244–250.
3. Li M, Mou Y, Hou S, Cao D, Li A; Response of germline BRCA2-mutated advanced pancreatic acinar cell carcinoma to olaparib: A case report; *Medicine (Baltimore)*. 2018 Nov;97(45).
4. Hammel P, Kindler HL, Reni M, Van Cutsem E, Macarulla T, Hall MJ, Park JO, Hochhauser D, Arnold D, Oh DY, Reinacher-Schick A, Tortora G, Algül H, O'Reilly EM, McGuinness D, Cui KY, Joo S, Yoo HK, Patel N, Golan T; POLO Investigators; Health-related quality of life in patients with a germline BRCA mutation and metastatic pancreatic cancer receiving maintenance olaparib; *Ann Oncol*. 2019 Dec 1;30(12):1959-1968.

5. Lohse I, Kumareswaran R, Cao P, Pitcher B, Gallinger S, Bristow RG, Hedley DW; Effects of Combined Treatment with Ionizing Radiation and the PARP Inhibitor Olaparib in BRCA Mutant and Wild Type Patient-Derived Pancreatic Cancer Xenografts; *PLoS One*. 2016 Dec 29;11(12).
6. Huan Wang, MD, Chenyu Mao, PhD, Ning Li, PhD, Liping Sun, BS, Yulong Zheng, PhD, and Nong Xu, MD; A case report of a dramatic response to olaparib in a patient with metastatic pancreatic cancer harboring a germline BRCA2 mutation; *Medicine (Baltimore)*. 2019 Oct; 98(40).
7. Talia Golan, Pascal Hammel, Michele Reni, Eric Van Cutsem, Teresa Macarulla, Ph.D., Michael J. Hall, Joon-Oh Park, Daniel Hochhauser, Dirk Arnold, Do-Youn Oh, Anke Reinacher-Schick, Giampaolo Tortora, Hana Algül, Eileen M. O'Reilly, David McGuinness, Karen Y. Cui, Katia Schlienger, Gershon Y. Locker, and Hedy L. Kindler. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2019; 381: 317–327.
8. Zhu Heng, Miaoyan Wei, Jin Xu, Jie Hua, Chen Liang, Qingcai Meng, Yiyin Zhang, Jiang Liu, Si Shi, Bo Zhang, Xianjun Yu; PARP inhibitors in pancreatic cancer: molecular mechanisms and clinical applications; *Mol Cancer*. 2020 Mar 2;19(1):49.

# Wpływ ekspresji białka S100A14 na rokowanie w raku płaskonabłonkowym jamy ustnej

Arkadiusz Standyło, Aleksandra Obuchowska, Justyna Wójcik, Alicja Ozga, Karolina Obuchowska

Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Wydział Lekarski,

Studenckie Koło Naukowe przy Zakładzie Genetyki Nowotworów z Pracownią Cytogenetyczną, Katedra Genetyki Medycznej

Kierunek Lekarski, V rok

e-mail: a.standylo@gmail.com

Słowa kluczowe: karcynogeneza, rak płaskonabłonkowy jamy ustnej, białko S100A14,

Rak płaskonabłonkowy jamy ustnej (OSCC) jest najczęstszym złośliwym nowotworem nabłonkowym atakującym jamę ustną. Stanowi ponad 90% przypadków raka jamy ustnej. Nadużywanie alkoholu, palenie papierosów, zła higiena jamy ustnej należą do udokumentowanych czynników zwiększających ryzyko przemiany nowotworowej. Zmiany mogą występować w obrębie języka, dna jamy ustnej, policzka, dziąsła górnego i dolnego, podniebienia miękkiego i twardego. S100A14 jest białkiem wiążącym wapń. Uważa się, że S100A14 odgrywa kluczową rolę w szlakach molekularnych związanych z proliferacją komórek, różnicowaniem i apoptozą, a także migracją i inwazją w różnych typach raka. Deregulacja ekspresji białka S100A14 wydaje się być istotnym czynnikiem w karcynogenezie. S100A14 może działać jako białko supresorowe nowotworu OSCC poprzez hamowanie proliferacji i inwazji komórek.

Celem pracy jest przeanalizowanie znaczenia prognostycznego i funkcji białka S100A14 dla różnicowania komórek w OSCC.

Ekspresję S100A14 zbadano w 170 próbkach pobranych od pacjentów wykorzystując immunohistochemię. Wszyscy pacjenci objęci badaniem byli nowo zdiagnozowanymi przypadkami, nie mieli wykonywanej chemioterapii lub radioterapii w związku z nowotworem. Próbki OSCC wykazywały zmienny wzór ekspresji S100A14 w różnych obszarach. Zaobserwowano stopniową utratę ekspresji S100A14 w centrum guza (obszary bardziej zróżnicowane) w stronę inwazyjnego nacieku (obszary słabo zróżnicowane). Dobrze zróżnicowane zmiany OSCC wykazywały znacznie wyższy poziom ekspresji S100A14 zarówno w inwazyjnym nacieku jak i w centrum guza. Zaobserwowano, że obecność białka S100A14 wpływa na zwiększone różnicowanie komórek w OSCC.

S100A14 bierze udział w wielu istotnych procesach biologicznych supresji guza w OSCC. Analiza kliniczno-patologiczna wykazała istotną korelację między niskim poziomem białka S100A14, a zmniejszonym 10-letnim prawdopodobieństwem przeżycia całkowitego dla pacjentów z OSCC. Niezbędne są dalsze badania, aby zrozumieć szlaki sygnałowe, w których pośredniczy S100A14 i ustalić potencjalne zastosowanie S100A14 jako markera prognostycznego w OSCC.

## Bibliografia:

1. Basnet S, Sharma S, Costea D et al., Expression profile and functional role of S100A14 in human cancer, *Oncotarget*, 2019, Vol. 10, (No. 31), pp: 2996-3012
2. Pandey S, Osman T. A, Sharma S et al. Loss of S100A14 expression at the tumor-invading front correlates with poor differentiation and worse prognosis in oral squamous cell carcinoma. *Head & Neck*. 2020;1-11.
3. Hu L, Kong F, Pan Y Prognostic and clinicopathological significance of S100A14 expression in cancer patients. *Medicine* (2019), 98(28),

4. Sapkota D, Bruland O, Costea D E et al. S100A14 regulates the invasive potential of oral squamous cell carcinoma derived cell-lines in vitro by modulating expression of matrix metalloproteinases, MMP1 and MMP9. *European Journal of Cancer*, 47(4), 600–610
5. Jankowska M, Starzyńska A, Nowotwory złośliwe jamy ustnej — charakterystyka, diagnostyka, postępowanie, *Forum Medycyny Rodzinnej* 2016;10(5):254-262

# Atezolizumab i durvalumab nowymi lekami w immunoterapii celowanej rozsialego raka drobnokomórkowego płuc (ES-SCLC)

Autor: Kinga Ruszel

Opiekun: Izabela Chmielewska

Afiliacja: Katedra i Klinika Pneumonologii, Onkologii i Alergologii; Uniwersytet Medyczny w Lublinie

kingaruszel@gmail.com

Kierunek lekarski, IV rok, studia jednolite magisterskie

Słowa kluczowe: atezolizumab, durvalumab, rak drobnokomórkowy płuc

Drobnokomórkowy rak płuc (SCLC) charakteryzuje się dynamicznym przebiegiem rozwoju ze skłonnością do wczesnego rozsiewu i uogólnienia procesu nowotworowego w organizmie. W chwili rozpoznania u większości chorych występują objawy kliniczne. Rozwój nowych metod leczenia SCLC jest w dużej mierze powolny. Od dziesięcioleci podstawową metodą leczenia wszystkich chorych była chemioterapia na bazie etopozydu i platyny. Wprowadzenie nowych leków inhibitorów PDL-1 – atezolizumabu (FDA- marzec 2019 r. i EMA- Wrzesień 2019) i durvalumabu (FDA- 27.03.2020r.) mogą prowadzić do nowej opcji leczenia niektórych z nowo zdiagnozowaną chorobą.

Skuteczność kombinacji durvalumabu w połączeniu z etopozydem i karboplatiną lub cisplatyną u pacjentów z uprzednio nieleczonym, rozległym stadium drobnokomórkowego raka płuca (ES-SCLC) badano w CASPIAN, randomizowanym, wielośrodkowym, kontrolowanym, otwartym badaniu. Zgodnie z wynikami badania, pacjenci z ES-SCLC -agresywną chorobą o złym rokowaniu- doświadczyli wzrostu mediany całkowitego czasu przeżycia OS 13,0 miesięcy podczas leczenia durvalumabem w połączeniu z chemioterapią, w porównaniu z OS 10,3 miesiący w ramieniu samą chemioterapią. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi u badanych pacjentów były nudności, osłabienie i łysienie.

Badanie CASPIAN nie jest jedynym, w którym badano połączenie immunoterapii z chemioterapią w przypadku SCLC w dużym stopniu zaawansowania. Pod koniec ubiegłego roku badacze z IMpower133 podali, że badanie fazy III, które łączyło atezolizumab z chemioterapią, przyniosło podobną poprawę. Ponadto u pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat zauważono wyraźniejszą korzyść w zakresie przeżycia po dodaniu atezolizumabu w porównaniu z pacjentami w wieku  $< 65$  lat. Najczęstszym działaniem niepożądanym po połączeniu atezolizumabu z karboplatiną/etopozydem była wysypka, zapalenie wątroby i zmiany czynności tarczycy.

CASPIAN pozwolił badaczom wybrać cisplatynę lub karboplatinę, podczas gdy IMpower133 zezwalał jedynie na stosowanie karboplatyny.

CASPIAN i IMpower133 wykazują korzyści wynikające z dodania inhibitorów PD-L1 do chemioterapii w rozległym stadium SCLC. Inne próby immunoterapii w SCLC w pierwszej linii okazały się mniej skuteczne. Poprawa przeżycia po dodaniu atezolizumabu lub durvalumabu do chemioterapii z dubletem platyny jest dużym postępem.

## Bibliografia:

1. <https://cancerdiscovery.aacrjournals.org/content/9/12/OF1.long>  
Durvalumab Lengthens Survival in Extensive-Stage SCLC; DOI: 10.1158/2159-8290.CD-NB2019-127 Published December 2019
2. First Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive Stage Small Cell Lung Cancer Leora Horn, M.D., Aaron S. Mans DOI: 10.1056/NEJMoa1809064 N Engl J Med. 2018; 379:2220-2229
3. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, i in. Durvalumab plus platinum–etoposide versus platinum–etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell

lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 23 listopad 2019;394(10212):1929–39.

4. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-durvalumab-extensive-stage-small-cell-lung-cancer>
5. Armstrong SA, Liu SV. Dashing Decades of Defeat: Long Anticipated Advances in the First-line Treatment of Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer. *Curr Oncol Rep*. 7 luty 2020;22(2):20.

# Zaskakująca rola miRNA-200c w leczeniu neoadjuwantowym raka przełyku

Joanna Kobak<sup>1</sup>, Emilia Langa<sup>1</sup>, Michał Korab<sup>1</sup>, Martyna Janczewska<sup>2</sup>, Jakub Radulski<sup>2</sup>  
Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Wydział Lekarski, Studenckie Koło Naukowe przy II  
Katedrze i Klinice Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Nowotworów Układu  
Pokarmowego, opiekun naukowy: prof. dr hab. n. med. Andrzej Dąbrowski, Lek. Norbert  
Nowak

Kierunek lekarski, III<sup>1</sup> i IV<sup>2</sup> rok studiów jednolitych magisterskich  
kobak.joannaelzbieta@gmail.com

Słowa kluczowe: rak przełyku, miRNA-200c, chemioterapia, radioterapia, leczenie  
neoadjuwantowe

Rak przełyku (esophageal cancer, EC) jest ósmym najczęściej występującym nowotworem na świecie. W większości przypadków EC wykrywany jest w zaawansowanym stadium, stąd rokowanie zwykle jest niepomyślne, a 5-letni współczynnik przeżycia wynosi około 10%. Histologicznie EC występuje pod postacią raka płaskonabłonkowego (ESCC), stanowiącego ok. 90% przypadków EC lub gruczolakoraka (EAC). W większości przypadków najskuteczniejszą opcją leczenia pozostaje operacja, poprzedzona skojarzonym leczeniem neoadjuwantowym – chemio- i radioterapią.

Wydaje się, iż kluczową rolę w odpowiedzi na leczenie neoadjuwantowe EC odgrywa cząsteczka miRNA-200c. Publikacje naukowe wskazują, iż zwiększona ekspresja miRNA-200c w komórkach nowotworowych wiąże się ze wzrostem oporności na leki stosowane w chemioterapii, lecz jednocześnie zwiększa wrażliwość komórek EC na napromienianie, poprawiając odpowiedź na radioterapię.

W badaniach na modelu mysim wykazano, iż nadekspresja miRNA-200c w komórkach ESCC koreluje ze zwiększoną ekspresją białka p21 oraz następnym zmniejszeniem ekspresji cykliny B1 i kinazy cdc2, przez co dochodzi do wstrzymania cyklu komórkowego na przełomie faz G2/M. Komórki będące w fazie G2/M są najbardziej wrażliwe na napromienianie, stąd ich dobra odpowiedź na radioterapię.

Badania naukowe wskazują, iż poziom miRNA-200c w surowicy może być atrakcyjnym czynnikiem predykcyjnym u pacjentów z EC. Wysoki poziom miRNA-200c w surowicy korelował znacząco ze złą odpowiedzią na chemioterapię opartą na cisplatynie oraz wiązał się z krótszym czasem przeżycia pacjentów z rakiem przełyku. Prawdopodobny mechanizm warunkujący chemiooporność polega na hamowaniu ekspresji PPP2R1B (podjednostki regulacyjnej 1B fosfatazy białkowej 2A) z następnym wzrostem aktywności kinazy Akt- nadaktywnej w wielu typach nowotworów.

Ponadto wykazano, iż wprowadzenie anty-miR-200c do komórek o wysokim stężeniu miR-200c, poprawia odpowiedź na chemioterapię cisplatyną.

Badanie surowiczego poziomu miRNA-200c u pacjentów z rakiem przełyku może mieć decydujący wpływ na wybór schematu terapii neoadjuwantowej, bowiem podczas stosowania chemioradioterapii, u pacjentów z nadekspresją miRNA-200c chemioterapia wydaje się być nieskuteczna. Skutkowałoby to wyborem samej radioterapii jako leczenia

neoadjuwantowego, minimalizując skutki toksyczności chemioterapii podczas leczenia skojarzonego.

Bibliografia:

1. Zhenga R. , Liua Y. , Zhangb X. , Zhaoa P., Deng Q., miRNA-200c enhances radiosensitivity of esophageal cancer by cell cycle arrest and targeting P21, "Biomedicine & Pharmacotherapy" 2017, nr 90, s. 517-523
2. Tanaka K., Miyata H., Yamasaki M., Sugimura K., Takahashi T., Kurokawa Y., Nakajima K., Takiguchi S., Mori M., Doki Y., Circulating miR-200c Levels Significantly Predict Response to Chemotherapy and Prognosis of Patients Undergoing Neoadjuvant Chemotherapy for Esophageal Cancer, "Annals of Surgical Oncology" 2013, nr 20, s. 607-615
3. Hamano R., Miyata H., Yamasaki M., Kurokawa Y., Hara J., Moon J.H., Nakajima K., Takiguchi S., Fujiwara Y., Mori M., Doki Y., Overexpression of miR-200c Induces Chemoresistance in Esophageal Cancers Mediated Through Activation of the Akt Signaling Pathway "Clinical Cancer Research" 2011, nr 17 s. 3029-3038
4. Yu H., Duan B., Jiang L., Lin M., Sheng H., Huang J., Gao H., Serum miR-200c and clinical outcome of patients with advanced esophageal squamous cancer receiving platinum-based chemotherapy, "American Journal of Translational Research" 2014, nr 6, s. 71-77
5. Hemmatzadeha M., Mohammadia H., Karimia M., Musavishenasa M.H., Baradaran B., Differential role of microRNAs in the pathogenesis and treatment of Esophageal cancer, "Biomedicine & Pharmacotherapy" 2016, nr 82, s. 509-519
6. Vrana D., Matzenauer M., Aujesky R., Vrba R., Neoral C., Melichar B., Souček P.,
7. Potential Predictive Role of MicroRNAs in the Neoadjuvant Treatment of Esophageal Cancer, "Anticancer Research" 2017, nr 37, s.403-412



# Wpływ mikrośrodowiska nowotworowego na rozwój czerniaka- przegląd dotychczasowych badań

Agnieszka Kwiatkowska<sup>1</sup>, Faustyna Piędel<sup>1</sup>, Dominika Madras<sup>1</sup>, Agata Rocka<sup>1</sup>, Magdalena Staniec<sup>1</sup>, Agata Filip<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Studenckie Koło Naukowe Genetyki Nowotworów przy Zakładzie Genetyki Nowotworów z Pracownią Cytogenetyczną, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, opiekun Koła: prof. dr hab. n. med. Agata Filip

<sup>2</sup>Zakład Genetyki Nowotworów z Pracownią Cytogenetyczną Katedry Genetyki Medycznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie.

**Wstęp:** Czerniak jest to złośliwy nowotwór wywodzący się z neuroektodermalnych komórek melanocytarnych. Czerniak skóry jest najbardziej agresywną postacią raka skóry, odpowiadającą za >80% zgonów związanych z rakiem skóry. Statystyki WHO szacują, iż w roku 2040 na świecie obecnych będzie ponad 450 tysięcy przypadków zachorowań na czerniaka. W procesie nowotworzenia zaburzone zostają procesy wpływające na regulację i przeżycie komórek powodujące trwałe zmiany genetyczne. Z badań wynika, iż mikrośrodowisko przyczynia się do agresywnego wzrostu czerniaka. Dokładne jego zbadanie umożliwi poznanie interakcji komórek nowotworowych i mikrośrodowiska, tym samym odkrycie nowych celów terapeutycznych i zastosowanie odpowiednich ukierunkowanych terapii.

**Metody i materiały:** Przegląd dotychczasowej literatury z ostatnich 10 lat przy wykorzystaniu bazy danych "PubMed". Wpisując słowo klucz "melanoma microenvironment" dostępnych jest 31 artykułów obejmujących badania kliniczne.

**Wyniki:** W pracy Fischer i wsp. przedstawiają iż, istnieją również dane potwierdzające, że fenotypy metaboliczne komórek czerniaka zależą od udziału zarówno wewnętrznych szlaków onkogennych, jak i czynników zewnętrznych w mikrośrodowisku guza. Przykładami są następujące szlaki: PI3K-AKT oraz MAPK wspomaga tlenową glikolizę i syntezę kwasów tłuszczowych. Wyniki badań Leonardi GC i wsp. ukazują, iż mikrośrodowisko guza wpływa również na rozprzestrzenianie się czerniaka. Szczególną rolę odgrywa nadekspresja białek- metaloproteinaz macierzy (MMP), szczególnie MMP-9 i MMP-2, które to poprzez degradację składników macierzy zewnątrzkomórkowych sprzyjają inwazji guza. Ribas i wsp. w wielośrodkowym badaniu wykazali korzyści z zastosowania u pacjentów z zaawansowanym stopniem czerniaka połączenia pembrolizumabu i SD-101 (syntetyczny oligonukleotyd z fragmentami cytydino-fosfoguanozyny (CpG)). SD-101 poprzez zmiany w mikrośrodowisku guza przyczyniało się do lokalnego wytwarzania IFN typu I. Następnie zastosowano stymulację cytotoksycznej odpowiedzi immunologicznej przeciwnowotworowej komórki T. Zastosowane połączenie SD-101 i pembrolizumabu indukowało szeroką aktywację immunologiczną w mikrośrodowisku guza przyczyniając się do dobrej odpowiedzi na leczenie.

**Wnioski:** Podstawową metodą leczenia jest chirurgiczne usunięcie zmian. Jednakże często zaawansowany stopień wymaga zastosowania leczenia skojarzonego oraz wielospecjalistycznego. Dodatkowo stosuje się leczenie adjuwantowe, czyli terapie wspomagające resekcje chirurgiczne (radioterapia, immunoterapia). Poznanie mechanizmów molekularnych oraz środowiska komórek nowotworowych może przyczynić się do wyodrębnienia nowych skuteczniejszych metod postępowania terapeutycznego.

#### Bibliografia:

1. Metabolic strategies of melanoma cells: Mechanisms, interactions with the tumor microenvironment, and therapeutic implications. Fischer GM, Vashisht Gopal YN, McQuade JL, Peng W, DeBerardinis RJ, Davies MA. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2018 Jan;31(1):11-30.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. *Cancer statistics, 2017.* *CA Cancer J Clin.* 2017;67:7–30.
3. Leonardi GC, Falzone L, Salemi R, Zanghi A, Spandidos DA, Mccubrey JA, Candido S, Libra M. Cutaneous melanoma: From pathogenesis to therapy (Review). *Int J Oncol.* 2018 Apr;52(4):1071-1080. doi: 10.3892/ijo.2018.4287. Epub 2018 Feb 27. PMID: 29532857; PMCID: PMC5843392.
4. Ribas A, Medina T, Kummar S, Amin A, Kalbasi A, Drabick JJ, Barve M, Daniels GA, Wong DJ, Schmidt EV, Candia AF, Coffman RL, Leung ACF, Janssen RS. SD-101 in Combination with Pembrolizumab in Advanced Melanoma: Results of a Phase Ib, Multicenter Study. *Cancer Discov.* 2018 Oct;8(10):1250-1257.
5. Olbryt M. Rola mikrośrodowiska nowotworowego w powstaniu i progresji czerniaka skóry. *Postepy Hig Med Dosw (online)*, 2013; 67: 413-432.
6. Rutkowski P., Wysocki PJ., Nasierowska-Guttmejer A., Jeziorski A., Wysocki WM., Kalinka-Warzocha E. i wsp. Czerniaki skóry *Onkologia w Praktyce Klinicznej — edukacja 2019*, tom 5, nr 1.

## **Molekularna heterogenność raka endometrium a implikacje kliniczne**

Autorzy: Weronika Kuryło (2), Dorota Suszczyk (1), Anna Pawłowska (1), Wiktoria Skiba (2), Wiesława Bednarek (3), Iwona Wertel (1)

(1) Samodzielna Pracownia Diagnostyki i Immunologii Nowotworów I Katedry i Kliniki Ginekologii Onkologicznej i Ginekologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

(2) Studenckie Koło Naukowe przy Samodzielnej Pracowni Diagnostyki i Immunologii Nowotworów I Katedry i Kliniki Ginekologii Onkologicznej i Ginekologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

(3) I Katedra i Klinika Ginekologii Onkologicznej i Ginekologii w Lublinie

Kierunek: Lekarski, 3 rok

weronika.kurylo@vp.pl

**Słowa kluczowe:** rak trzonu macicy, endometrioza, immunoterapia

Rak endometrium jest jednym z najczęściej rozpoznawanych nowotworów ginekologicznych w krajach rozwiniętych. Jest on diagnozowany głównie u kobiet w wieku okołomenopauzalnym. Częstość występowania i roczna liczba zgonów z powodu tego nowotworu ciągle wzrasta. Dlatego tak ważna jest profilaktyka i wczesna diagnostyka.

Wyróżnia się cztery typy molekularne raka endometrium, w których wykrywa się mutacje w różnych genach. Dwa z nich związane są z wysokim przewidywalnym obciążeniem mutacyjnym. Wykazano, że generowane przez nie neoantygeny wywołują silniejszą odpowiedź immunologiczną gospodarza. W szczególności duże nadzieje w tej grupie chorych wiąże się z zastosowaniem inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych (anty-PD-1 oraz anty-CTLA-4). Terapia ta przezwycięża immunosupresyjny wpływ mikrośrodowiska nowotworu oraz zapobiega ucieczce komórek nowotworowych spod nadzoru immunologicznego.

Celem pracy jest przekazanie wiedzy z zakresu molekularnej heterogenności raka endometrium oraz możliwości jego leczenia. W prezentowanej pracy została również poruszona zależność między rakiem endometrium, a zespołem Lyncha, który wiąże się z wysokim ryzykiem wystąpienia tego nowotworu.

Praca stanowi przegląd najnowszych, dostępnych w bazie Pubmed prac badawczych dotyczących wyników leczenia raka endometrium z wykorzystaniem inhibitorów punktu kontrolnego PD-1 oraz aktualnych zaleceń Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczących diagnostyki i leczenia tego nowotworu

Dotychczas immunoterapia raka endometrium obejmowała głównie dwa typy: z obecnością mutacji w obrębie egzonukleazy POLE oraz z niestabilnością mikrosatelitarną (MSI). Od 2017 roku zatwierdzono pembrolizumab jako lek stosowany do leczenia wszystkich zaawansowanych guzów litych o wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej lub z mutacjami w obrębie genów naprawczych DNA (MMR-D). Niedawno opublikowano wstępną analizę badań 2 fazy pembrolizumabu i lenwantynibu, stosowanych w terapii zaawansowanego raka endometrium. Wyniki najnowszych badań dają nadzieję na podniesienie efektów leczenia, a zwłaszcza na wydłużenie czasu przeżycia pacjentek z zaawansowanym rakiem trzonu macicy.

**Bibliografia:**

1. *"Recent advances in endometrial cancer: a review of key clinical trials from 2015 to 2019"* Suzanne Crumley, MD, Katherine Kurnit, MD, Courtney Hudgens, BS, Bryan Fellman, Michael T. Tetzlaff, MD, PhD, and Russell Broaddus, MD, PhD (2019)
2. *"Identification of a Subset of Microsatellite-Stable Endometrial Carcinoma with High PD-L1 and CD8+ Lymphocytes "* Lindsey M. Charo, Conceptualization, Investigation, Methodology, Writing – Original Draft Preparation, Writing – Review & Editing<sup>1</sup> and Steven C. Plaxe, Conceptualization, Supervision, Writing – Review & Editing
3. *"Immune response characterization of endometrial cancer"* Yuexin Liu
4. J. Markowska, R. Mądry *"Ginekologia onkologiczna"*, Wydawnictwo MedPharm Polska, Wrocław 2008
5. *"Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka endometrium"* 2017 Jacek Jan Sznurkowski, Paweł Knapp, Lubomir Bodnar, Mariusz Bidziński, Robert Jach, Marcin Misiek, Andrzej Bieńkiewicz, Paweł Blecharz, Zbigniew Kojs, Jan Kotarski, Janina Markowska, Radosław Mądry, Włodzimierz Sawicki, Łukasz Wicherek, Antoni Basta.

## Związek powstawania genu fuzyjnego KIAA1549-BRAF z rozwojem gwiazdkiaka włosatokomórkowego

Paweł Stanicki<sup>1</sup>, Małgorzata Wieteska<sup>1</sup>, Agnieszka Kaczyńska<sup>1</sup>, Maciej Dobosz<sup>1</sup>, Agnieszka Stanicka<sup>2</sup>

Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Epidemiologii i Metodologii Badań Klinicznych Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Kierunek lekarski, 1. Rok trzeci, 2. Rok pierwszy, Studia jednolite magisterskie  
Uniwersytet Medyczny w Lublinie

stanicki99@gmail.com

**Słowa kluczowe:** gwiazdkiak włosatokomórkowy, gen fuzyjny, gen BRAF

**Wstęp:** Gwiazdkiak włosatokomórkowy (ang. pilocytic astrocytoma, PA) jest guzem o niskiej złośliwości rozwijającym się najczęściej u dzieci i młodych dorosłych. Jest nowotworem łagodnym (I stopień wg WHO) o 10-letnim przeżyciu ponad 90%. Mimo, iż po raz pierwszy został rozpoznany ponad 70 lat temu, do niedawna nie było wiadomo niemal nic o mechanizmach molekularnych zaangażowanych w jego rozwój. Zastosowanie nowoczesnych technik sekwencjonowania genomu umożliwiło wykrycie szeregu czynników genetycznych związanych z powstawaniem PA - między innymi genu fuzyjnego KIAA1549-BRAF.

**Cel pracy:** Przedstawienie zależności pomiędzy występowaniem u pacjentów genu fuzyjnego KIAA1549-BRAF a rozwojem u nich gwiazdkiaka włosatokomórkowego.

**Metoda i materiał:** Metodę badawczą stanowi analiza literatury przedmiotu. Dokonano przeglądu publikacji naukowych dostępnych na platformie Pub-Med z lat 2015-2019.

**Wyniki:** Obecność genu fuzyjnego KIAA1549-BRAF jest stwierdzana w nowotworach pochodzenia neuronalnego o niskiej złośliwości (I i II stopień wg WHO). O ile powstanie genu fuzyjnego jest najczęściej spotykaną mutacją w gwiazdkiakach włosatokomórkowych to jego obecność jest słabym predyktorem wznowy guza po resekcji. Badania pokazują, że obecność poszczególnych rodzajów fuzji genu KIAA1549-BRAF dodatkowo koreluje z lokalizacją gwiazdkiaka w mózgu. Alternatywą dla wykrywania genu fuzyjnego KIAA1549-BRAF są badania w kierunku obecności duplikacji BRAF w tkance pobranej od pacjenta, które to mają wysoką czułość i swoistość.

**Wnioski:** Obecność fuzji KIAA1549-BRAF w PA i brak jej w guzach o wysokim stopniu złośliwości potwierdza słuszność stosowania jej jako markera diagnostycznego do wspomagania diagnozy neuropatologicznej. Potrzebne są dalsze badania w celu identyfikacji genetycznych czynników, na podstawie których możliwe będzie wysnuwanie rokowań pacjentów z PA. Należy rozważyć wykrywanie duplikacji BRAF zamiast genu fuzyjnego celem zaoszczędzenia czasu i środków finansowych w procesie diagnostycznym nowotworów mózgu.

### Bibliografia:

1. Collins VP, Jones DT, Giannini C. Pilocytic astrocytoma: pathology, molecular mechanisms and markers. *Acta Neuropathol.* 2015;129(6):775–788.
2. Selt F, Hohloch J, Hielscher T, et al. Establishment and application of a novel patient-derived KIAA1549:BRAF-driven pediatric pilocytic astrocytoma model for preclinical drug testing. *Oncotarget.* 2017;8(7):11460–11479.
3. Yamashita S, Takeshima H, Matsumoto F, et al. Detection of the KIAA1549-BRAF fusion gene in cells forming microvascular proliferations in pilocytic astrocytoma. *Plos One.* 2019;14(7).
4. Becker AP, Scapulatempo-Neto C, Carloni AC, et al. KIAA1549: BRAF Gene Fusion and FGFR1 Hotspot Mutations Are Prognostic Factors in Pilocytic Astrocytomas. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2015;74(7):743–754.

5. Faulkner C, Ellis HP, Shaw A, et al. BRAF Fusion Analysis in Pilocytic Astrocytomas: KIAA1549-BRAF 15-9 Fusions Are More Frequent in the Midline Than Within the Cerebellum. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2015;74(9):867–872.
6. Penman CL, Faulkner C, Lowis SP, Kurian KM. Current Understanding of BRAF Alterations in Diagnosis, Prognosis, and Therapeutic Targeting in Pediatric Low-Grade Gliomas. *Frontiers in Oncology*. 2015;5.
7. Roth JJ, Fierst TM, Waanders AJ, Yimei L, Biegel JA, Santi M. Whole Chromosome 7 Gain Predicts Higher Risk of Recurrence in Pediatric Pilocytic Astrocytomas Independently From KIAA1549-BRAF Fusion Status. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2016;75(4):306–315.
8. Appay R, Fina F, Macagno N, et al. Duplications of KIAA1549 and BRAF screening by Droplet Digital PCR from formalin-fixed paraffin-embedded DNA is an accurate alternative for KIAA1549-BRAF fusion detection in pilocytic astrocytomas. *Mod Pathol*. 2018;31(10):1490–1501.

## Przez jelito do skóry – co łączy bakterie jelitowe i czerniaka?

Autorzy: Jakub Pielarz<sup>(1)</sup>, Aleksandra Słupczyńska<sup>(2)</sup>, Maria Rapa<sup>(1)</sup>, Danuta Krasowska<sup>(2)</sup>  
Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Klinice Dermatologii, Wenerologii i Dermatologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Opiekunowie pracy: prof. dr hab. n. med. Dorota Krasowska, dr n. med. Agnieszka Gerkowicz

<sup>(1)</sup> lekarski, V rok, jednolite magisterskie

<sup>(2)</sup> lekarski, IV rok, jednolite magisterskie

adres mailowy: j.s.pielarz@gmail.com

Słowa kluczowe: czerniak, mikrobom, immunoterapia

Czerniak jest nowotworem wywodzącym się z komórek neuroektodermalnych.

W Polsce w ciągu ostatnich lat obserwuje się znaczny wzrost zachorowań na ten nowotwór. W zaawansowanych stadiach podstawą leczenia jest zabieg chirurgiczny uzupełniony leczeniem systemowym. Przełomem w leczeniu czerniaka skóry okazało się wprowadzenie inhibitorów punktów kontrolnych (ICI). Najczęściej stosowanymi ICI są przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko białku programowanej śmierci komórki (PD-1), jego ligandowi (PD-L1) lub cytotoksycznemu białku antygeny limfocytów T4 (CTLA-4). Coraz częściej zwraca się uwagę na możliwy wpływ mikrobioty jelitowej pacjenta, na rozwój czerniaka oraz odpowiedź na leczenie.

Celem pracy był przegląd piśmiennictwa na temat związku między składem mikrobiomu jelitowego, a odpowiedzią na leczenie inhibitorami punktów kontrolnych pacjentów z zaawansowanym czerniakiem. Przeszukano bazę danych PubMed z wykorzystaniem słów: „melanoma” oraz „gut microbiota”, „ICI”. Najbardziej istotne publikacje wybrano i wykorzystano w dalszej pracy.

Zastosowanie inhibitorów punktów kontrolnych anti-PD1 i anti-CTLA4 przynosi znaczne korzyści wśród pacjentów z zaawansowanym czerniakiem. Badania naukowe wskazują na możliwy związek pomiędzy naturalnie występującą mikroflorą jelit człowieka a odpowiedzią kliniczną na immunoterapię. Opisano protekcyjną rolę niektórych szczepów bakterii komensalnych przeciwko toksyczności indukowanej immunoterapią ICI. Różnorodność mikrobioty jelitowej u pacjentów z czerniakiem wiązała się z lepszą odpowiedzią na leczenie, a także dłuższym czasem przeżycia bez progresji. Nierzadko podkreślano istotną rolę bakterii komensalnych w modulacji odpowiedzi przeciwnowotworowej.

Immunoterapia jest istotną strategią w leczeniu czerniaka. Odpowiednia odpowiedź pacjentów na leczenie przeciwnowotworowe stanowi wyzwanie dla współczesnej onkologii. Modyfikacja mikrobioty jelitowej może okazać się punktem zwrotnym w zwiększaniu odporności przeciwnowotworowej.

### Bibliografia:

1. Rutkowski P, Wysocki PJ, Nasierowska-Guttmejer A et al. Cutaneous melanomas. [http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia\\_PTOK\\_tom1\\_09\\_Czerniaki\\_skory\\_20190517.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_09_Czerniaki_skory_20190517.pdf); dostęp: 04.03.2020
2. Fyza Y, Shaikh, Joell J, Gills, and Cynthia L. Sears. Impact of the microbiome on checkpoint inhibitor treatment in patients with non-small cell lung cancer and melanoma. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6838599>; dostęp: 04.03.2020
3. Vyara Matson, Jessica Fessler, [...], and Thomas F. Gajewski. The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6707353>; dostęp: 04.03.2020
4. Brandilyn A. Peters, Melissa Wilson, [...], and Jiyoung Ahn. Relating the gut metagenome and metatranscriptome to immunotherapy responses in melanoma patients. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6785875>; dostęp: 04.03.2020

5. Manpreet Sambi, Leila Bagheri, and Myron R. Szewczuk. Current Challenges in Cancer Immunotherapy: Multimodal Approaches to Improve Efficacy and Patient Response Rates. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6420990>; dostę: 04.03.2020
6. Noriho Iida, Amiran Dzutsev, [...], and Romina S. Goldszmid. Commensal Bacteria Control Cancer Response to Therapy by Modulating the Tumor Microenvironment. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6709532>; dostę: 04.03.2020
7. Arthur E. Frankel, Laura A. Coughlin, [...], and Andrew Y. Koh. Metagenomic Shotgun Sequencing and Unbiased Metabolomic Profiling Identify Specific Human Gut Microbiota and Metabolites Associated with Immune Checkpoint Therapy Efficacy in Melanoma Patients. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5602478>; dostę: 04.03.2020
8. Vancheswaran Gopalakrishnan, Beth A. Helmink, [...], and Jennifer A. Wargo. The influence of the gut microbiome on cancer, immunity, and cancer immunotherapy. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6529202>; dostę: 04.03.2020
9. Arielle Elkrief, Layal El Raichani, [...], and Bertrand Routy. Antibiotics are associated with decreased progression-free survival of advanced melanoma patients treated with immune checkpoint inhibitors. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6422373>; dostę: 04.03.2020



## Rola kompleksu ECCU (E-kadheryna/katenina) w nowotworach

Koło Naukowe przy Zakładzie Genetyki Nowotworów z Pracownią Cytogenetyczną,  
Alicja Ozga, Justyna Wójcik, Aleksandra Obuchowska, Arkadiusz Standyło, Karolina Obuchowska  
Uniwersytet Medyczny w Lublinie  
Lekarski, V rok studiów  
aozga1@gmail.com

Słowa kluczowe: E-kadheryna, katenina, CAMs, rak żołądka, progresja

Kadheryny stanowią jedną z podgrup CAMs (cell adhesion molecules) - komórkowych cząsteczek adhezyjnych. Są to glikoproteiny funkcjonujące zależnie od obecności kationów wapnia. Główną rolą kadheryn jest regulacja adhezji komórkowej; odpowiadają także za morfogenezę, ugrupowanie komórek oraz spójność tkanek. Dzięki adhezji możliwa jest także interakcja i przekazywanie sygnałów między komórkami i macierzą pozakomórkową.

E-kadheryna łączy się z aktyną cytoszkieletu komórki poprzez kateniny. Utworzony kompleks (ECCU – E Cadherin Catenin Unit) bierze udział w przemianach komórkowych - EMT (przejście epithelialno-mezenchymalne) i MET (przejście mezenchymalno-nabłonkowe), będących kluczowym mechanizmem w procesie rozwoju embrionalnego, fibrozach narządowych i progresji nowotworowej.

W patologii,  $\beta$ -katenina bierze udział w kaskadzie sygnałowej Wingless/WNT/ $\beta$ -katenina, która może wykazywać onkogenne właściwości. Nieprawidłowości związane z ekspresją  $\beta$ -kateniny odnotowano w raku żołądka, jelita grubego, sutka i czerniaku złośliwym.

Zaburzenia genetyczne to jedna z przyczyn nowotworów. E-kadheryna jest kodowana przez gen *CDH1* na 16 chromosomie - mutacje w tym genie wiążą się z upośledzonym funkcjonowaniem tego białka. Zaburzenie ekspresji kompleksu E-kadheryna/katenina skutkuje osłabieniem połączeń międzykomórkowych, ingerując w cykl komórkowy i umożliwiając migrację inwazyjnym komórkom nowotworowym, a tym samym przyczyniając się do progresji nowotworu.

Patogeneza nowotworu to wiele procesów molekularnych – w progresji ma też udział tak zwane „przełączanie kadheryn”, które umożliwia komórkom migrację, wpływa na stabilizację kateniny i aktywuje ścieżkę Akt/PKB.

Według literatury, E-kadheryna odgrywa najbardziej istotną rolę w patologii raków przewodu pokarmowego (rak żołądka lub jelita grubego). Badania wykazały, że zaburzenie ekspresji ECCU w komórkach nowotworowych jest związane z nasileniem inwazyjności zmian, słabszym stopniem zróżnicowania, krótszym czasem przeżycia chorych i obecnością przerzutów odległych.

Kompleks ECCU jest swoistym markerem zróżnicowania w nowotworach, nie jest jednak użyteczny jako czynnik prognostyczny. Badania i lepsze poznanie kompleksu umożliwia stworzenie anty-inwazyjnych terapii celowanych, umożliwiających w przyszłości skuteczniejsze leczenie pacjentów.

### Bibliografia:

1. Marcelina E. Janik, Dorota Hoja-Lukowicz and Małgorzata Przybyło (October 19th 2016). Cadherins and their Role in Malignant Transformation: Implications for Skin Cancer Progression, Human Skin Cancer, Potential Biomarkers and Therapeutic Targets, Miroslav Blumenberg, IntechOpen, DOI: 10.5772/64666.

2. Zazula, M. (2005). *ANALIZA MUTACJI I POLIMORFIZMÓW W GENIE E-KADHERYNY W SPORADYCZNYCH RAKACH ŻOŁĄDKA* [Ebook].
3. Van Aken, E., De Wever, O., da Rocha, C.A. *et al.* Defective E-cadherin/catenin complexes in human cancer. *Virchows Arch* **439**, 725–751 (2001). <https://doi.org/10.1007/s004280100516>
4. Wrona, A. (2016). *Analiza immunohistochemiczna białek z rodziny Wnt (Wnt1, Wnt2), E-kadheryny i  $\beta$ -kateniny oraz ich rokownicze znaczenie w niedrobnokomórkowym raku płuca* [Ebook] (pp. 75-83). Gdańsk: Gdański Uniwersytet Medyczny, Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii.
5. Wijnhoven, B.P.L., Dinjens, W.N.M. and Pignatelli, M. (2000), E - cadherin—catenin cell—cell adhesion complex and human cancer. *Br J Surg*, **87**: 992-1005. doi:10.1046/j.1365-2168.2000.01513.x

# Nieoczekiwana rola inhibitorów CDK4/6 w potrójnie ujemnym raku piersi

Aleksandra Obuchowska, Arkadiusz Standyło, Alicja Ozga, Justyna Wójcik, Karolina Obuchowska  
Studenckie Koło Naukowe przy Zakładzie Genetyki Nowotworów z Pracownią Cytogenetyczną, Katedra Genetyki Medycznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie  
Lekarski, V rok studiów  
aobuchowska12@gmail.com

Słowa kluczowe: inhibitory CDK4/6, potrójnie ujemny rak piersi, rak piersi

Zmiany cyklu komórkowego są typowe dla nowotworów złośliwych. U chorych na raka piersi opisywano zmiany dotyczące białek regulatorowych, w tym cyklin czy produktu genu RB, a szlak cyklina D/CDK4/6/białko retinoblastomy stały się celem terapeutycznym. Działanie inhibitorów cyklin zależnych od kinazy 4 i 6 (CDK4/6) polegające na zatrzymaniu komórek nowotworowych w fazie G1 cyklu komórkowego, znalazło skuteczne zastosowanie w leczeniu hormonalnie zależnych raków piersi. Wiele z nich zawiera bowiem amplifikację genu CDK4/6, a hamowanie CDK4/6 jest alternatywnym sposobem zmniejszenia proliferacji komórek nowotworowych. Natomiast w rakach potrójnie ujemnych, które często wykazują utratę genomową lub funkcjonalną białka RB, nie dopatrywano się możliwości zastosowania inhibitorów CDK4/6.

Przeprowadzone zostały badania z zastosowaniem dożylnego inhibitora cyklu komórkowego - trilacyklibu, który przejściowo zatrzymuje komórki odpornościowe, hematopoetyczne komórki macierzyste oraz komórki progenitorowe w fazie G1. Lek miał optymalizować działanie przeciwnowotworowe chemioterapii, przy zmniejszeniu jej mielotoksyczności i częstości neutropenii związanej z chemioterapią. Badanie nie potwierdziło tezy badaczy, jednak ukazało zaskakujące wyniki dotyczące wpływu leku na pacjentki chorujące na potrójnie ujemnego raka piersi. Co ciekawe, całkowity czas przeżycia był znacznie dłuższy u pacjentek przyjmujących inhibitor, w porównaniu z grupą kontrolną. Pacjentki w grupie badanej wykazywały także dłuższy czas przeżycia wolny od progresji. Hipoteza o wzmacnianiu odpowiedzi przeciwnowotworowej mogłaby wyjaśniać wydłużenie czasu przeżycia u chorych przyjmujących lek. Wykazano, że inhibitory CDK4/6 wzmacniają przeciwnowotworową odpowiedź immunologiczną poprzez kilka mechanizmów, w tym bezpośrednią stymulację funkcji efektorowych limfocytów T oraz wybiórczą supresję proliferacji limfocytów T regulatorowych. Zapobieganie apoptozie komórek T indukowanej chemioterapią może być możliwe przy zachowaniu cytotoksyczności limfocytów T wewnątrz guza.

Nie zostało ustalone jeszcze, dlaczego trilacyklib poprawił ogólny czas przeżycia oraz czas przeżycia wolny od progresji. Ważne jest jednak, by wyjaśnić nieoczekiwany wpływ inhibitorów CDK4/6 na odpowiedź przeciwnowotworową chemioterapii. Jest to szczególnie istotne w przypadku bardzo agresywnego i trudnego w leczeniu, ze względu na brak receptorów, potrójnie ujemnego raka piersi.

## Bibliografia:

1. Goel S., Tolaney S. M., CDK4/6 inhibitors in breast cancer: a role in triple-negative disease?, *The Lancet Oncology*, 2019, s.1479-1481.
2. Tan, A. R., Wright, G. S., Thummala A. R. i in., Trilaciclib plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with metastatic triple-negative breast cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 2 trial, *The Lancet Oncology*, 2019, s. 1587-1601.
3. Garrido-Castro A., Goel S. CDK4/6 Inhibition in Breast Cancer: Mechanisms of Response and Treatment Failure, *Current Breast Cancer Reports*, 2017, 9(1): 26-33.

# Rola metforminy w procesie kancerogenezy

Marcin Kleibert

Warszawski Uniwersytet Medyczny, Wydział Lekarski, Studenckie Koło Naukowe przy  
Klinice Diabetologii i Chorób Wewnętrznych

Kierunek lekarski, III. rok

marcin.kleibert@interia.pl

Słowa kluczowe: metformina, kancerogeneza, cukrzyca

W 2018 było w Polsce prawie 3 miliony osób chorych na cukrzycę, zdecydowana większość z nich przyjmowała preparaty zawierające metforminę, której mechanizm działania jest wyjątkowo złożony. Wpływa ona na liczne szlaki sygnałowe w komórce, które pozwalają nie tylko na zwiększenie insulino-wrażliwości tkanek, ale także uczestniczą w regulacji cyklu komórkowego, co sprawia, że metformina może pełnić ważną rolę w procesie kancerogenezy.

Istotnym celem działania metforminy jest kinaza AMP, która ulega aktywacji w obecności tego leku. Zatrzymuje ona cykl w fazie G1, poprzez zahamowanie ekspresji cykliny D1, co zatrzymuje niekontrolowane podziały komórkowe. Dodatkowo kinaza ta zmniejsza syntezę czynników prozapalnych, metaloproteinaz oraz czynników wzrostu, które pełnią ważną rolę w progresji nowotworu. Zaobserwowano także zahamowanie kinazy mTOR, która promuje proces angiogenezy poprzez aktywację czynnika indukowanego hipoksją (HIF-1 $\alpha$ ).

Zwiększenie wrażliwości na insulinę jest głównym efektem działania metforminy. Pozwala to na promocję katabolizmu w komórce, co przekłada się na spowolnienie progresji nowotworu. Wykazano, że zwiększone stężenie tego hormonu, związane jest z wzrostem ryzyka rozwoju raka piersi, jelita grubego oraz trzustki.

Przeprowadzono badania mające na celu ocenić, czy zastosowanie metforminy jako terapii wspomagającej w trakcie leczenia onkologicznego niesie wymierne korzyści. Wykazano, że zastosowanie tego leku równoległe do standardowego leczenia raka jelita grubego pozwala na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego, bez wpływu na czas wolny od choroby pierwotnej. Zaobserwowano także, że stosowanie metforminy wiąże się z zmniejszeniem ryzyka rozwoju wątroby, przelyku, trzustki i żołądka.

Aktualnie dostępne dane naukowe przemawiają za tym, że stosowanie metforminy może potencjalnie poprawić wyniki leczenia nowotworów, zarówno u pacjentów z cukrzycą, jak i bez niej oraz zmniejszyć ryzyko rozwoju zmian rozrostowych.

Bibliografia:

1. Mallik, R. and T.A. Chowdhury, Metformin in cancer. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018. **143**: p. 409-419.
2. Franciosi, M., et al., Metformin therapy and risk of cancer in patients with type 2 diabetes: systematic review. *PLoS One*, 2013. **8**(8): p. e71583.
3. Schulten, H.J., Pleiotropic Effects of Metformin on Cancer. *Int J Mol Sci*, 2018. **19**(10).
4. Rena, G., D.G. Hardie, and E.R. Pearson, The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*, 2017. **60**(9): p. 1577-1585.

# Wpływ desmoplazji na rozwój, progresję i leczenie raka wątrobowokomórkowego

Krzysztof Szczerbowski\*, Jędrzej Borowczak

Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Katedra i Zakład Patomorfologii Klinicznej CM UMK

Studenckie Koło Naukowe Patomorfologii Klinicznej;

Wydział: lekarski; kierunek: lekarski; studia: jednolite magisterskie; rok: IV

e-mail: [szczerbowski@cm.umk.pl](mailto:szczerbowski@cm.umk.pl)

Opiekun naukowy: dr hab. n. med. Łukasz Szyłberg; prof. UMK

Słowa kluczowe: HCC; desmoplazja; oporność na leczenie; mikrośrodowisko;

Rak wątrobowokomórkowy (HCC) jest jednym z najczęściej występujących i trzecim co do śmiertelności nowotworem złośliwym na świecie. Z powodu późnej wykrywalności większość pacjentów nie kwalifikuje się do leczenia operacyjnego w momencie postawienia diagnozy, przez co jedynymi możliwościami pozostają chemio i radioterapia.

Desmoplazja to nadmierna proliferacja komórek zrębu z towarzyszącą nadmierną produkcją macierzy zewnątrzkomórkowej. Występuje ona w wielu chorobach nowotworowych m.in. w raku trzustki, piersi, a także w raku wątrobowokomórkowym. Badania wskazują, że nie jest ona tylko mechanizmem mającym na celu naprawę uszkodzonej tkanki, ale także czynnie wpływa na rozwój i późniejszą proliferację nowotworu. Jest to związane z licznymi zmianami w mikrośrodowisku, wskutek produkcji i akumulacji w macierzy zewnątrzkomórkowej cytokin oraz receptorów, których działanie skutkuje lokalnym stanem immunosupresji i produkcją czynników wzrostu, takich jak TGF- $\beta$ , czy VEGF. W szczególności uwagę przyciąga działanie receptora domeny dyskoidynowej 2 (DDR2). Ponadto sama „gęstość” włóknienia ma znaczenie kliniczne. Wykazano, że podwyższona gęstość macierzy koreluje z mniejszą skutecznością leczenia, słabszą penetracją limfocytów w mikrośrodowisku guza, ale również ze zmniejszoną klonalnością komórek nowotworowych. Dodatkowo okazuje się, że leczenie sorafenibem powoduje stymulację komórek gwiaździstych poprzez szlak SDF-1 $\alpha$ /CXCR4, prowadząc do zwiększenia wydzielania czynników wzrostu i przyspieszając nawrót choroby nowotworowej po leczeniu. W badaniach laboratoryjnych wykazano skuteczność inhibitorów tego szlaku w skojarzeniu z sorafenibem, co może być obiecującym przedmiotem prac nad nowym leczeniem HCC.

## **Bibliografia:**

1. Chen Y, Huang Y, Reiberger T, et al. Differential effects of sorafenib on liver versus tumor fibrosis mediated by stromal-derived factor 1 alpha/C-X-C receptor type 4 axis and myeloid differentiation antigen-positive myeloid cell infiltration in mice. *Hepatology*. 2014;59(4):1435-1447. doi:10.1002/hep.26790
2. Kurebayashi Y, Ojima H, Tsujikawa H, et al. Landscape of immune microenvironment in hepatocellular carcinoma and its additional impact on histological and molecular classification. *Hepatology*. 2018;68(3):1025-1041. doi:10.1002/hep.29904
3. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(2):87-108. doi:10.3322/caac.21262
4. Logan A, Walsh, Ali Nawshad, and Damian Medici, *Matrix Biology*, 2011 May ; 30(4): 243–247. doi:10.1016/j.matbio.2011.03.007.

# Jak zapędzić ostrą białaczkę limfoblastyczną w kozi róg? Innowacyjna terapia genowa CAR-T jakiej jeszcze świat nie widział

Agnieszka Kwiatkowska<sup>1</sup>, Magdalena Staniec<sup>1</sup>, Klaudia Grudzień<sup>1</sup>, Łukasz Gałat<sup>1</sup>, prof. dr hab. n. med. Agata Filip<sup>2</sup>

1- Studenckie Koło Genetyki Nowotworów

2- Zakład Genetyki Nowotworów z Pracownią Cytogenetyczną

Uniwersytet Medyczny w Lublinie

E-mail- [agnieszka.kwiat166@gmail.com](mailto:agnieszka.kwiat166@gmail.com)

**Słowa kluczowe:** CAR-T, ALL, białaczka, dzieci, limfocyty T

Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL) jest najczęściej występującym nowotworem u dzieci, stanowi około 75% wszystkich białaczek. U dorosłych jest chorobą rzadką, stanowi 20% białaczek wieku dorosłego. Opcje leczenia ALL zależą od m.in. od obecności chromosomu Ph. W Polsce stosuje się program PALG. Przeprowadza się leczenie indukcyjne, a następnie polichemioterapię w celu indukcji remisji. Pomimo zastosowanego leczenia w szpiku nadal mogą być obecne komórki białaczkowe, co może niestety powodować szybki nawrót nowotworu. Stosuje się więc konsolidację remisji w celu usunięcia tzw. choroby resztkowej. Ostatnim etapem jest leczenie pokonsolidacyjne którego celem jest zmniejszenie ryzyka nawrotu. W przypadku występowania chromosomu Ph do indukcji remisji stosuje się inhibitory kinaz tyrozynowych.

W niniejszej pracy przeanalizowano artykuły z lat 2017-2019 w bazie danych PubMed używając następujących słów kluczowych: ostra białaczka limfoblastyczna, CAR-T.

Od 2017 roku w przypadku nieskuteczności leczenia pierwszego rzutu lub nawrotu obiecująca jest możliwość zastosowania wysoce spersonalizowanej terapii genowej typu CAR T-cells. Niezwykła zdobycz ostatnich lat wykorzystuje własne limfocyty T chorego. Innowacyjna terapia jest oparta na modyfikacji tych limfocytów T, tak by wytwarzały specyficzne chimeryczne receptory (CAR) antygenów anty-CD19 na ich powierzchni. Zmodyfikowane limfocyty następnie są namnażane i podawane do krwi pacjenta, gdzie „polują” na komórki nowotworowe i je zabijają. Wieloośrodkowe badania wykazały spektakularną odpowiedź na leczenie: poziom remisji nawet od 80% do  $\geq 90\%$  w odpornej postaci ALL, dlatego terapia ta przez wielu nazywana jest „ostatnią nadzieją dla pacjentów bez nadziei”

Immunoterapia zmodyfikowanymi limfocytami T wykazuje wysoką skuteczność w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej. Wlew komórek CAR-T jest obiecującą metodą leczenia dla pacjentów z nawrotem choroby lub opornością na leczenie chorych z zajęciem pozaszpikowym. Komórki CAR-T są niespotykanie efektywne w przypadku nowotworów limfocytów B. Działania niepożądane obejmują m. in. objawy zespołu uwalniania cytokin (CRS), a stopień ich nasilenia często koreluje ze skutecznością terapii.

## Bibliografia:

1. „Study of baseline echocardiography and treatment endpoint in patients with acute lymphoblastic leukemia” - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7113966/>
2. Rates and trends of childhood acute lymphoblastic leukaemia: an epidemiology study. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7174306/>
3. CAR-T Cell Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia: Transforming the Treatment of Relapsed and Refractory Disease - <https://link.springer.com/article/10.1007/s11899-018-0470-x>

## **Analiza profilu genetycznego podtypów histologicznych raka brodawkowego tarczycy**

Karolina Skubisz, Patrycja Cybula

Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Katedra i Klinika Gastroenterologii,  
Hepatologii i Onkologii Klinicznej

Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowy Instytut Badawczy,  
Zakład Genetyki

Wspólna Szkoła Doktorska Medycyny Translacyjnej, nauki medyczne, I rok studiów III  
stopnia

kskubisz@cmkp.edu.pl

Słowa kluczowe: rak brodawkowy tarczycy, sekwencjonowanie następnej generacji,  
mutacja somatyczna, BRAF

W ciągu ostatnich trzech dekad obserwuje się stały, ogólnoswiatowy wzrost zachorowań na raka tarczycy - TC (ang. thyroid cancer). Rak brodawkowy tarczycy – PTC (ang. papillary thyroid carcinoma) stanowi 70–80% TC i jest głównie odpowiedzialny za wzrost częstości występowania TC. Coraz szersze stosowanie technik obrazowania i nadzoru medycznego ułatwiło wykrywanie małych, subklinicznych PTC. Istnieje wiele cytologicznych wariantów PTC, w tym niektóre, które są szczególnie agresywne i związane z wyższymi stadiami nowotworu i przerzutami do węzłów chłonnych podczas diagnozy. Chociaż PTC można różnicować histologicznie, brakuje informacji o ich przewidywanej progresji.

Celem badania była analiza profilu genetycznego PTC we wczesnych stadiach klinicznych w celu zdefiniowania genotypu bardziej agresywnych fenotypów TC, co umożliwiłoby właściwe postępowanie kliniczne.

Materiał stanowiły utrwalone w formalinie zatopione w parafinie fragmenty guza od 49 pacjentów z PTC. Wśród nich 20 próbek był to wariant klasyczny, 17 to wariant pęcherzykowy, 8 to wariant oksyfilny, a 4 to wariant rozlany szklawiejący. DNA guza poddano sekwencjonowaniu nowej generacji (NGS) na platformie Ion Proton przy użyciu panelu OncoPrint™ Comprehensive Assay v3.

130 wariantów somatycznych, w zakresie od 0 do 17 wariantów na próbkę, zidentyfikowano w 61 genach z 161 zbadanych w panelu. 67 wariantów niesynonimicznych, z czego 26 wariantów było patogennych i prawdopodobnie patogennych zgodnie z bazą danych SIFT. Dla 14 genów warianty zidentyfikowano u co najmniej 5% pacjentów: BRAF - 24 próbki (49%), SETD2 - 8 (16%), TSC1, POLE, BRCA1 - 6 (12%), SLX4, NOTCH1 - 5 (10%), TSC2, ATM, ARID1A - 4 (8%), MRE11A, KRAS, BRCA2, ATR - 3 (6%). U 10% pacjentów wykryto fuzje genowe EIF3E-RSPO2, SND1-BRAF, CCDC6-RET i ETV6-NTRK3. Częstość występowania mutacji BRAF V600E była znacznie częstsza (p-wartość = 0,0091) w klasycznym podtypie PTC. Nie stwierdzono innych istotnych powiązań między zidentyfikowanymi wariantami genetycznymi a innymi cechami kliniczno-patologicznymi.

### Bibliografia:

1. Cancer Genome Atlas Research Network, Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma, „Cell” 2014, nr 159(3), s. 676–690
2. Bando N., Akahane T., Goto T., et al., Targeted next-generation sequencing of cancer-related genes in thyroid carcinoma: A single institution's experience, „Oncology letters” 2018, nr 16(6), s. 7278–7286

3. Lu Z., Zhang Y., Feng D., Sheng J., Yang W., Liu B., Targeted next generation sequencing identifies somatic mutations and gene fusions in papillary thyroid carcinoma, „Oncotarget” 2017, nr ;8(28), s. 45784–45792.



## Przeciwstawne role IL-33 w progresji nowotworu

Autorzy: Weronika Tuszyńska<sup>1</sup>, Mateusz Komisarczuk<sup>1</sup>, Magdalena Próchnicka<sup>1</sup>, Bartłomiej Syzdoł<sup>1</sup>, Monika Rogowska<sup>2</sup>

Kierunek studiów: Lekarski, studia jednolite magisterskie, II, IV rok

Adres: weron.stud28@gmail.com

Afiliacja: <sup>1</sup> Studenckie Koło Naukowe przy Zakładzie Psychologii Stosowanej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, <sup>2</sup> Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Zdrowia Publicznego Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

**SŁOWA KLUCZOWE:** kancerogeneza, IL-33, progresja nowotworu, działanie przeciwnowotworowe

**WSTĘP:** Interleukina 33 (IL-33) należy do rodziny cytokin IL-1, które ulegają ekspresji w wielu narządach i typach komórek u ludzi. Wykazano, że sygnalizacja IL-33 wywołuje odpowiedź immunologiczną związaną z limfocytami Th2 w chorobach zapalnych i alergicznych. Pomimo obszernych badań nad rolą IL-33 w chorobach zapalnych, jej rola w nowotworzeniu nie została w pełni wyjaśniona. IL-33 może bowiem działać zarówno przeciwnowotworowo, jak i silnie kancerogennie w zależności od tego, na jakie białka i komórki oddziałuje. Praca opiera się na przeglądzie badań nad przeciwstawnymi rolami IL-33 w procesie nowotworzenia.

**MATERIAŁY I METODY:** Analiza najnowszej literatury i badań naukowych dotyczących wpływu podwójnej roli IL-33 na rozwój różnych typów nowotworów.

**WYNIKI:** Badania nad rakiem żołądka typu jelitowego wykazały, że IL-33 reagując z wrodzonymi komórkami limfoidalnymi typu 2 (ILC2), osłabia ich działanie, podtrzymując progresję metaplasji jelitowej, powstającej w odpowiedzi na uszkodzenie błony śluzowej, co prowadzi do rozwoju nowotworu. Stwierdzono, że aktywowana IL-33 w komórkach trzustki prowadzi do przewlekłego zapalenia, na podłożu którego rozwija się nowotwór, jak również, że jest ona krytycznym mediatorem związanego z zapaleniem nowotworu trzustki. Poziom IL-33 w surowicy pacjentek z rakiem endometrium jest znacznie podwyższony w stosunku do surowicy kobiet zdrowych, co daje możliwość wykorzystania IL-33 jako biomarkera do diagnostyki raka endometrium. Z kolei próby na mysich modelach chłoniaków wykazały, że IL-33 może być stosowana do indukowania proliferacji komórek zapobiegających wzrostowi guza.

**WNIOSKI:** Poprzez wpływ na ekspresję cytokin promujących angiogenezę, proliferację i hamowanie apoptozy, IL-33 wykazuje rolę kancerogenną. Działanie przeciwnowotworowe IL-33 polega na rekrutacji i aktywacji komórek NK, limfocytów T CD8+ oraz promowaniu odpowiedzi immunologicznej. Pomimo licznych badań wciąż nie do końca zrozumiałe jest działanie IL-33 na progresję różnych typów nowotworów, jednakże kolejne badania wciąż dowodzą podwójnej roli IL-33 w procesie kancerogenezy.

Bibliografia:

1. Meyer A.R., Goldenring J.R. Injury, repair, inflammation and metaplasia in the stomach. *J. Physiol.* 2018;596:3861–3867. doi: 10.1113/JP275512.
2. Zeng X., Zhang Z., Gao Q.Q., Wang Y.Y., Yu X.Z., Zhou B., Xi M.R. Clinical Significance of Serum Interleukin-31 and Interleukin-33 Levels in Patients of Endometrial Cancer: A Case Control Study. *Dis. Mark.* 2016;2016:9262919. doi: 10.1155/2016/9262919.
3. Masamune A., Watanabe T., Kikuta K., Satoh K., Kanno A., Shimosegawa T. Nuclear expression of interleukin-33 in pancreatic stellate cells. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2010;299:G821–G832. doi: 10.1152/ajpgi.00178.2010.



# SESJA 2

## OPISY PRZYPADKÓW KLINICZNYCH

1. Stwardnienie rozsiane u dziewczynki z nerwiakowłóknikowatością typu 1 – trudności diagnostyczne i kliniczne.
2. Czy terapia CAR-T odmieni los chorych na szpiczaka mnogiego?
3. Piorunujący przebieg chłoniaka limfoblastycznego z komórek T u chłopca z zespołem Nijmegen- trudności diagnostyczne i terapeutyczne- opis przypadku.
4. Trudności w leczeniu nowotworów układu krwiotwórczego u dzieci z zespołem ataksja-teleangiektazja – opis przypadków.
5. Wykorzystanie mikromacierzy w diagnostyce fuzji genowych.
6. Rak jajnika w przebiegu zapalenia skórno - mięśniowego.
7. Czerniak i co dalej? - seria 3 przypadków.
8. Ból głowy i napady padaczkowe jako niespecyficzne objawy oponiaka rynienki węchowej- opis przypadku.

# Stwardnienie rozsiane u dziewczynki z nerwiakowłóknikowością typu 1 – trudności diagnostyczne i kliniczne

Kamil Kośmider, Agata Kozakiewicz, Aleksandra Filipiuk, Dorota Sławińska, Monika Lejman, Joanna Zawitkowska.

Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Hematologii, Onkologii i Transplantologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Kierunek lekarski, V rok, studia magisterskie jednolite

kamilkosmider96@gmail.com

Słowa kluczowe: nerwiakowłóknikowość, stwardnienie rozsiane, glejak

Nerwiakowłóknikowość typu 1 (NF1) jest najczęściej spotykaną chorobą z grupy neurofibromatoz. U podstaw tego zespołu genetycznego leży mutacja w obrębie genu NF1.

W pracy omówiono przypadek czternastoletniej dziewczynki, u której na podstawie charakterystycznych plam café au lait oraz dodatniego wywiadu rodzinnego (rodzice chorzy na NF1) rozpoznano nerwiakowłóknikowość typu 1. Pacjentka w czerwcu 2018 roku trafiła do Kliniki Hematologii, Onkologii i Transplantologii Dziecięcej w Lublinie z powodu osłabienia ostrości wzroku oraz ograniczenia pola widzenia. Opierając się na objawach i wyniku badania MR, które wykazało pogrubienie oraz asymetrię nerwów wzrokowych, stwierdzono obustronne glejaki nerwów wzrokowych i we wrześniu 2018 roku włączono chemioterapię. Podczas leczenia wystąpiły u pacjentki silne bóle głowy, znaczne osłabienie siły mięśniowej kończyn dolnych, bóle kręgosłupa w okolicy lędźwiowej oraz zaburzenia mikcji. Z tej przyczyny, w marcu 2019 roku przerwano chemioterapię, uzyskując stabilizację ostrości i pola widzenia. W badaniu MR OUN z września 2019 roku wykryto liczne zmiany o niejasnym charakterze w obrębie rdzenia kręgowego, budzące podejrzenie wysokozróżnicowanego rozrostu pochodzenia glejowego lub choroby demielinizacyjnej. W październiku 2019 w toku konsylium wielodyscyplinarnego nie stwierdzono u dziewczynki choroby nowotworowej i zalecono dalszą diagnostykę neurologiczną. Pacjentkę przeniesiono do Centrum Zdrowia Dziecka, gdzie rozpoznano stwardnienie rozsiane (SM). Obecnie dziewczynka w trakcie leczenia biologicznego.

Prezentowany przypadek stanowi pierwszy na świecie opis dziecka, u którego zdiagnozowano współwystępowanie SM oraz NF1. Koincydencja obu tych jednostek chorobowych jest niezwykle rzadka, w piśmiennictwie opisano dotąd jedynie 22 takie przypadki, jednakże żaden z nich nie dotyczył pacjenta pediatrycznego. Dane z północnych Włoch, gdzie zdiagnozowano 3 takich pacjentów, wskazują, że choroby te współwystępują 15 razy częściej, niż przewidywano na podstawie szacunków epidemiologicznych. Wskazuje to na związek pomiędzy tymi dwoma schorzeniami, przyczyny upatruje się w czynnikach genetycznych, czy też w nadmiernej proliferacji komórek Schwanna w przebiegu NF1, która miałyby aktywować procesy autoimmunologiczne. Dalsze badania w tej dziedzinie są nadal potrzebne.

## Bibliografia:

1. Perini P., Gallo P., The range of multiple sclerosis associated with neurofibromatosis type 1, „Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry” 2001, nr 71(5), s. 679 - 681.
2. Etemadifar M., Fatehi F., Sahraian MA., et al., Multiple sclerosis and neurofibromatosis type 1: report of seven patients from Iran, „Multiple Sclerosis Journal” 2009, nr 5(9), s. 1126 - 1130.
3. Hirbe AC., Gutmann DH., Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care, The Lancet Neurology 2014, nr 13(8), s. 834 - 843.

## Czy terapia CAR-T odmieni los chorych na szpiczaka mnogiego?

SKN Hematologiczne przy Katedrze i Klinice Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny,

Opiekun naukowy: Prof. dr hab. n. med. Wiesław Wiktor Jędrzejczak

Autor: Marcin Jasiński

Kierunek lekarski, 4 rok studiów jednolitych magisterskich

E-mail: marcinjs1997@gmail.com

**Słowa kluczowe:** CAR-T, szpiczak mnogi, immunoterapia, nowotwór

Szpiczak mnogi (MM) wciąż stanowi nieuleczalną chorobę. Pomimo znacznego rozwoju w zakresie nowoczesnych terapii i odkrycia nowych punktów uchwytu nadal leczenie kończy się nawrotem. Ponadto niekiedy ten nowotwór wykazuje już na samym początku cechy oporności na wszelkie znane leki. W związku z tym naukowcy poszukują nowych sposobów terapii - najlepiej takich, które od obecnie znanych odróżnia mechanizm działania.

Skuteczność terapii CAR-T (chimeric antigen receptor-T cells) została dobrze udowodniona w innych nowotworach układu krwiotwórczego, jak np. ostra białaczka limfoblastyczna. Terapia ta zaliczana jest do immunoterapii, a mechanizm działania jest dość prosty. Czynnikiem, który bezpośrednio zwalcza komórki szpiczaka są genetycznie modyfikowane limfocyty T. Są one izolowane od pacjenta, następnie ulegają transdukcji przy użyciu wirusów niosących gen kodujący receptor celujący w antygen specyficzny dla komórek nowotworowych. Zmodyfikowane limfocyty podawane są z powrotem do pacjenta by niszczyć komórki, z którymi specyficznie się łączą, czyli z komórkami szpiczaka mnogiego.

Podstawowym wyzwaniem w opracowaniu skutecznej terapii opartej na zmodyfikowanych limfocytach T jest wybór odpowiedniego antygeny na komórce nowotworowej, przeciwko któremu skierowane zostaną komórki. Powinna to być cząsteczka obecna na jak największym odsetku komórek szpiczaka mnogiego i równocześnie być nieobecna na innych, zdrowych komórkach. Brak spełnienia pierwszego warunku prowadzi do niskiej efektywności terapii natomiast przy niewypełnieniu drugiego może dojść do rozwoju poważnych działań niepożądanych leczenia takich jak zespół wyrzutu cytokin czy poważne cytopenie.

Celem pracy jest przedstawienie wad i zalet, najnowszych wyników badań klinicznych oraz wyzwań związanych z zastosowaniem terapii CAR-T w leczeniu szpiczaka mnogiego.

### **Bibliografia:**

1. Mikkilineni, L. and J.N. Kochenderfer, Chimeric antigen receptor T-cell therapies for multiple myeloma. *Blood*, 2017. **130**(24): p. 2594-2602.
2. Brudno, J.N., et al., T Cells Genetically Modified to Express an Anti-B-Cell Maturation Antigen Chimeric Antigen Receptor Cause Remissions of Poor-Prognosis Relapsed Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*, 2018. **36**(22): p. 2267-2280.
3. Raje, N., et al., Anti-BCMA CAR T-Cell Therapy bb2121 in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*, 2019. **380**(18): p. 1726-1737.

# **Piorunujący przebieg chłoniaka limfoblastycznego z komórek T u chłopca z zespołem Nijmegen- trudności diagnostyczne i terapeutyczne - opis przypadku**

<sup>1</sup>Ewelina Piskorz, <sup>1</sup>Klaudia Grudzień, <sup>2</sup>Kinga Brzuszkiewicz, dr.n. med. Małgorzata Mitura-Lesiuk

Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Hematologii, Onkologii i Transplantologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Opiekun koła: dr hab. n. med. Katarzyna Drabko

<sup>1</sup> Kierunek lekarski, V rok, studia jednolite magisterskie

<sup>2</sup> Kierunek lekarski, IV rok, studia jednolite magisterskie

ewelina.piskorz1@wp.pl

**Słowa kluczowe:** Zespół Nijmegen, NBS, chłoniak,

**Wstęp:** Zespół Nijmegen (NBS) jest rzadką chorobą dziedziczną w sposób autosomalny recesywny, spowodowaną mutacją genu NBN. Gen ten koduje białko nibinę, które bierze udział w procesach naprawczych DNA. Ta nieprawidłowość prowadzi do zaburzenia struktury chromosomów i ich następowego pęknięcia. Na obraz tej choroby składają się: dysmorfia twarzy (tzw. ‘ptasi’ wygląd), pierwotny niedobór odporności, małogłowie i niskorosłość. Problemem często prowadzącym do śmierci pacjenta w młodym wieku jest zwiększona predyspozycja do występowania nowotworów złośliwych takich jak chłoniaki.

**Opis przypadku:** Analiza dokumentacji medycznej pacjenta (OJ lat 3,5) z rozpoznaniem zespołem Nijmegen i chłoniakiem limfoblastycznym z komórek T, leczonego w Klinice Hematologii, Onkologii i Transplantologii Dziecięcej USzD w Lublinie. Pacjent został przyjęty do Kliniki z powodu podejrzenia choroby rozrostowej układu krwiotwórczego. Od około 2 miesięcy chłopiec zgłaszał bóle kończyn dolnych, od tygodnia obserwowano powiększenie węzłów chłonnych podżuchwowych oraz dolegliwości ze strony szyi i jamy brzusznej. Przy przyjęciu w badaniu fizykalnym z odchyłen stwierdzono: powiększone węzły chłonne w zakresie wszystkich grup, dysmorfie twarzy oraz małogłowie. Pobrano węzeł chłonny do badania histopatologicznego, rozpoznano chłoniaka limfoblastycznego T- komórkowego w stadium IV. Wykonano badania genetyczne, w których stwierdzono patogenną homozygotyczną delecję c.657-661delACAAA w genie NBN potwierdzające rozpoznanie NBS. Ze względu na szybką progresję choroby zasadniczej rozpoczęto leczenie zgodne z Protokołem EURO LB 02. Reakcja na zastosowaną chemioterapię była dobra. Leczenie powikłane było głębokimi aplazjami, toksycznym uszkodzeniem wątroby, polineuropatią, infekcjami wymagającymi szerokospektralnej antybiotykoterapii oraz cukrzycą. Równocześnie chłopca zakwalifikowano do programu lekowego leczenia pierwotnych niedoborów odporności. Przed rozpoczęciem Protokołu M u chłopca doszło do progresji choroby. Po konsultacji z koordynatorem Programu rozpoczęto leczenie II linii wg Programu IntReALL 2010 dla grupy wysokiego ryzyka. Zaplanowano wykonanie BMT po osiągnięciu remisji.

**Wnioski:** Zespół Nijmegen predysponuje do wystąpienia nowotworów złośliwych już w młodym wieku. Zaburzenia struktury chromosomów mimo dobrej reakcji na leczenie mogą prowadzić do szybkiej progresji choroby zmuszając do intensyfikacji leczenia.

**Bibliografia:**

1. Chrzanowska KH, Gregorek H, Dembowska-Bagińska B, Kalina MA, Digweed M. Nijmegen breakage syndrome (NBS). *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:13. Published 2012 Feb 28.
2. Pastorczak A, Szczepanski T, Młynarski W, International Berlin-Frankfurt-Munster (I-BFM) ALL host genetic variation working group. Clinical Course and Therapeutic Implications for Lymphoid Malignancies in Nijmegen Breakage Syndrome. *Eur J Med Genet.* 2016;59(3):126-32. Published 2016 Jan 27.
3. Pastorczak A, Stolarska M, Trelińska J, Zawitkowska J, Kowalczyk J, Młynarski W, Polish Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. Nijmegen Breakage Syndrome (NBS) as a Risk Factor for CNS Involvement in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2011; 57(1):160-2. Published 2011 Mar 8.

## **Trudności w leczeniu nowotworów układu krwiotwórczego u dzieci z zespołem ataksja-teleangiektazja – opis przypadków**

Agata Kozakiewicz, Aleksandra Filipiuk, Kamil Kośmider, Monika Lejman, Joanna Zawitkowska

Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Hematologii, Onkologii i Transplantologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie  
kierunek lekarski, V rok, studia magisterskie jednolite  
agatha096@gmail.com

słowa kluczowe: zespół ataksja-teleangiektazja, ostra białaczka limfoblastyczna, chłoniak nieziarniczy

Zespół ataksja-teleangiektazja (AT) jest rzadką chorobą dziedziczną autosomalnie recesywnie. Wiąże się z obecnością mutacji w genie ATM w locus 11q22.3. Gen koduje kinazę zaangażowaną w naprawę DNA. Choroba ujawnia się zwykle we wczesnym dzieciństwie, a do jej cech charakterystycznych należą ataksja mózdkowa, teleangiektazje na skórze i gąłkach ocznych, niedobór odporności oraz zwiększone ryzyko (25%) rozwoju nowotworów. Wśród nich występują głównie chłoniaki nieziarnicze, ostra białaczka limfoblastyczna T-komórkowa i chłoniak Hodgkina.

Przedstawiamy czterech chłopców z AT, u których zdiagnozowano nowotwory układu krwiotwórczego lub chłonnego. Dzieci były leczone w Klinice Hematologii, Onkologii i Transplantologii Dziecięcej w latach 2004-2019.

Trzech pacjentów zachorowało na ostrą białaczkę limfoblastyczną T-komórkową. Dwóch z nich miało potwierdzoną mutację genu ATM przed chorobą. Dzieci leczone były zgodnie z programem terapeutycznym ALLIC-BFM 2009, pierwszy terapią standardową dla swojej grupy ryzyka, drugi zmodyfikowaną ze względu na stan kliniczny. U trzeciego pacjenta zespół genetyczny rozpoznano w czasie diagnozy białaczki. Podjęto leczenie protokołem ALLIC-BFM 2002 bez modyfikacji. Opisana trójka znajduje się w remisji onkologicznej. Najczęściej występującymi powikłaniami terapii były infekcje, polineuropatia, leukoneutropenia i zaburzenia krzepnięcia. U poszczególnych dzieci wystąpiły dodatkowo napad drgawkowy i martwicze zapalenie jelita ślepego.

Czwarty pacjent miał zdiagnozowany zespół AT po przyjęciu do kliniki, gdzie chłopiec trafił z powodu zaawansowanego chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL). Chłopca zakwalifikowano do leczenia blokami CHOP. Pacjent dość dobrze tolerował leczenie. Poważnym powikłaniem była jedynie zakrzepica żyły szyjnej wewnętrznej. Po początkowo dobrej odpowiedzi na leczenie, po IV cyklu nastąpiła szybka progresja choroby, chłopiec zmarł.

Ze względu na przynależność zespołu do niedoborów odporności związanych z zaburzeniami naprawy DNA chorzy poddawani chemioterapii są narażeni na większe ryzyko wystąpienia ciężkich powikłań lub wtórnego nowotworu. Obecnie nie ma osobnych protokołów dla tej grupy dzieci. W celu zmniejszenia toksyczności możliwa jest redukcja dawek poszczególnych cytostatyków. Konieczne jest indywidualne podejście do każdego pacjenta w celu ustalenia optymalnego planu leczenia.

### Bibliografia:

1. Schoenaker M.H., Suarez F., Szczepanski T., Mahlaoui N., Loeffen J.L., Treatment of acute leukemia in children with ataxia telangiectasia (A-T), „European Journal of Medical Genetics” 2016, nr 59(12), s. 641–646.

2. Szudy A., Litak J., Zawitkowska J., Kowalczyk J., Choroba rozrostowa układu krwiotwórczego u dzieci z zespołem ataksja–teleangiectazja (AT)–trudny problem kliniczny, „Acta Haematologica Polonica” 2012, nr 43(3), s. 291–295.
3. Kratz C.P., Stanulla M., Cavé H., Genetic predisposition to acute lymphoblastic leukemia: overview on behalf of the I-BFM ALL Host Genetic Variation Working Group, „European journal of medical genetics” 2016, nr 59(3), s. 111–115.



# Wykorzystanie mikromacierzy w diagnostyce fuzji genowych

Kinga Zawadzka<sup>1</sup>, Karolina Włodarczyk<sup>1</sup>, Natalia Woś<sup>1</sup>, Monika Lejman<sup>2</sup>

1. Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Wydział Lekarski, Studenckie Koło Naukowe przy Pracowni Diagnostyki Genetycznej II Katedry Pediatrii UM w Lublinie, Kierunek lekarski, IV rok

2. Pracownia Diagnostyki Genetycznej II Katedry Pediatrii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

e-mail: k.k.zawadzka@gmail.com

słowa kluczowe: mikromacierze, CRLF2, ALL

Ostra białaczka limfoblastyczna z komórek prekursorowych limfocytów B (BCP-ALL) należy do heterogennych biologicznie nowotworów u podłoża, której leżą specyficzne zmiany genetyczne powodujące zaburzenia różnicowania i proliferacji limfoidalnej komórki prekursorowej. Jednym z ostatnio odkrytych czynników wpływających na gorsze rokowanie pacjentów z BCP-ALL jest nadekspresja genu CRLF2. Znajduje się on w pseudoautosomalnym regionie PAR1 chromosomów płci Xp22.3/Yp11.3 i wraz z białkiem IL7Ra tworzy receptor dla limfopoetyny zrębu grasicy (TSLP). Wykazano, że zwiększenie ekspresji genu CRLF2 jest związane między innymi z jego fuzją z IGH lub P2RY8 czy dodatkowym chromosomem X. Skutkuje to uszkodzeniem szlaku JAK/STAT oraz często jest powiązane z mutacjami genu IKZF1. Koreluje to z profilem białaczki BCR/ABL1-like a tym samym z gorszym rokowaniem.

Przeprowadzono diagnostykę trzech pacjentów z BCP ALL zakwalifikowanych do leczenia według protokołu AIEOP BFM ALL 2017. U wszystkich wykonano klasyczne badanie kariotypu z barwieniem prążkowym GTG. W jednym przypadku wykryto kariotyp somatyczny o charakterze mozaiki, w której wystąpiła trisomia chromosomu X. Badania techniką FISH z wykorzystaniem sond molekularnych: BCR/ABL1, KMT2A, ETV6/RUNX1, TCF3 (Vysis, Abbott Molecular) nie wykazały istnienia znanych fuzji genowych. U wszystkich pacjentów wykonano badanie z wykorzystaniem mikromacierzy CytoScan HD (Thermo Fisher Scientific), które wykazało istnienie interstycjalnej delecji w regionie PAR1 obejmującej delecję: od 3 eksonu 5' genu CRLF2, całych genów CSF2RA i ILRA oraz ostatni ekson genu P2RY8. Stwierdzona delecja może prowadzić do fuzji genowej CRLF2/P2RY8 powodującej nadekspresję CRLF2. Badanie to potwierdzono z wykorzystaniem sond FISH na CRLF2 oraz P2RY8 (Vysis, Abbott Molecular).

Obecnie nie istnieją wytyczne dotyczące diagnostyki ALL-Phlike. Stosowana jest wielopoziomową diagnostykę obejmującą klasyczne badania kariotypu, FISH oraz mikromacierze. Dwie pierwsze techniki są rutynowo wdrażane bez względu na przypadek, zaś mikromacierze po wykluczeniu obecności znanych rearanżacji chromosomowych w celu odkrycia ewentualnej hypodiploidii oraz określenia statusu IKZF1<sup>plus</sup>. Zaletą mikromacierzy jest wykrywanie niezrównoważonych rearanżacji takich jak mikrodelecje skutkujące fuzją genów CRLF2/P2RY8 lub CRLF2/IGH. Obecność fuzji istotnie wpływa na prognozę przebiegu choroby oraz pozwala na zastosowanie terapii celowanej.

## Bibliografia:

1. Anagnostou T, Knudson RA, Pearce KE, Meyer RG, Pitel BA, Peterson JF, Clinical utility of fluorescence in situ hybridization-based diagnosis of BCR-ABL1 like (Philadelphia chromosome like) B-acute lymphoblastic leukemia. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ajh.25729> 01.03.2020
2. Lejman M, Zawitkowska J, Styka B, Babicz M, Winnicka D, Zaucha-Prażmo A, Pastorczak A, Taha J, Młynarski W, Kowalczyk JR. Microarray testing as an efficient tool to redefine hyperdiploid paediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia patients. 01.03.2020

3. S.Chiaretti, F.Brugnoletti, M.Messina, F.Paoloni, A.L. Fedullo, A.Piciocchi, L. Elia, A. Vitale, E.Mauro, F. Ferrara, P. De Fabritiis, M. Luppi, F. Ronco, M.S. De propriis, S.Raponi, G. Kronnie, M. Vignetti, A. Guarini, R. Foa CRLF2 overexpression identifies an unfavourable subgroup of adult B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia lacking recurrent genetic abnormalities, <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2015.11.018>

# Rak jajnika w przebiegu zapalenia skórno - mięśniowego

Aleksandra Szymczyk, Danuta Krasowska

Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Wydział Lekarski, Klinika Dermatologii, Wenerologii i Dermatologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Kierunek lekarski, IV rok studiów jednolitych mgr

aszymczyk44@gmail.com

Słowa kluczowe: zapalenie skórno-mięśniowe, rak jajnika, zespół paraneoplastyczny

Zapalenie skórno - mięśniowe (ang. DM – dermatomyositis) zaliczane jest do grupy układowych chorób tkanki łącznej, w przebiegu którego dochodzi do objęcia procesem chorobowym skóry i mięśni. Choroba przeważnie występuje między 4. a 6. dekadą życia, częściej u kobiet niż mężczyzn. U osób dorosłych uważana jest za zespół paraneoplastyczny. U większości pacjentów zapalenie skórno-mięśniowe wyprzedza proces rozrostowy, który jest stwierdzany w późniejszym okresie. Zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia nowotworu wiąże się z obecnością przeciwciał anti-p155/140 i anti-(TIF)-1 $\gamma$  oraz rozwojem zapalenia skórno-mięśniowego po 60 r.ż.

Celem pracy jest prezentacja przypadku klinicznego pacjentki z zapaleniem skórno-mięśniowym, u której rozpoznano raka jajnika.

Pacjentka 71 – letnia z utrzymującymi się od 3 miesięcy bólem i znacznym osłabieniem mięśni obręczy barkowej i biodrowej, utrudniającymi poruszanie oraz ze zmianami rumieniowymi na dekolcie, twarzy i kończynach została przyjęta do Kliniki Dermatologii. W oparciu o obraz kliniczny i wyniki badań dodatkowych rozpoznano zapalenie skórno- mięśniowe. U chorej przeprowadzono screening w kierunku nowotworów, stwierdzając obecność raka jajnika. Po operacji usunięcia nowotworu obserwowano poprawę stanu miejscowego, ustąpienie zmian skórnych oraz dolegliwości mięśniowych.

Podsumowując, dane z piśmiennictwa wskazują, że u kobiet najczęstszym nowotworem w przebiegu zapalenia skórno - mięśniowego jest rak jajnika, którego częstość występowania waha się od 13,3-26%. Prezentowany przypadek zwraca uwagę na konieczność zachowania czujności onkologicznej u chorych z zapaleniem skórno-mięśniowym.

## Bibliografia:

1. Hashimoto M, Yoshifuji H, Mimori T. [A case of dermatomyositis associated with different types of cancers at intervals of six years]. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*. 2004 Dec;27(6):427-30. Japanese. doi: 10.2177/jsci.27.427. PMID: 15678898.
2. Yu X, Qin D, Ma D, Yao Q. Adult dermatomyositis associated with benign ovarian teratoma: A case report. *Oncol Lett*. 2016 Apr;11(4):2611-2614. doi: 10.3892/ol.2016.4251. Epub 2016 Feb 19. PMID: 27073526; PMCID: PMC4812384.
3. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts) *N Engl J Med*. 1975;292:344–347. doi: 10.1056/NEJM197502202920807.
4. Alisa N Femia, Ruth Ann Vleugels, Jeffrey P Callen. *Dermatomyositis*. Sep 26, 2018
5. LC. Pelosof, DE. Gerber. Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. „*Mayo Clin Proc*”. 85 (9), s. 838-54, Sep 2010.
6. D. Di Rollo, D. Abeni, M. Tracanna, A. Capo i inni. Cancer risk in dermatomyositis: a systematic review of the literature. „*G Ital Dermatol Venereol*”. 149 (5), s. 525-37, Oct 2014. PMID: 24975953

7. JM. Olazagasti, PJ. Baez, DA. Wetter, FC. Ernste. Cancer risk in dermatomyositis: a meta-analysis of cohort studies. „Am J Clin Dermatol”. 16 (2), s. 89-98, Apr 2015. DOI: 10.1007/s40257-015-0120-1. PMID: 25721032
8. U. Marvi, L. Chung, DF. Fiorentino. Clinical presentation and evaluation of dermatomyositis. „Indian J Dermatol”. 57 (5), s. 375-81, Sep 2012. DOI: 10.4103/0019-5154.100486. PMID: 23112358
9. Hong MK, Lee MH, Ding DC, Chu SC, Chu TY. High grade serous ovarian carcinoma with serous tubal intraepithelial carcinoma in a case presented with atypical glandular cell favor neoplasm cervical cytology and dermatomyositis. Taiwan J Obstet Gynecol. 2015 Apr;54(2):183-6. doi: 10.1016/j.tjog.2013.07.004. PMID: 25951725

## Czerniak i co dalej? - seria 3 przypadków

Autorzy: Danuta Krasowska<sup>(1)</sup>, Aleksandra Szymczyk<sup>(1)</sup>, Jakub Pielarz<sup>(2)</sup>,  
Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Klinice Dermatologii, Wenerologii i Dermatologii  
Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Opiekun pracy: dr n. med. Agnieszka  
Gerkowicz

<sup>(1)</sup> lekarski, IV rok, jednolite magisterskie

<sup>(2)</sup> lekarski, V rok, jednolite magisterskie

adres mailowy: dana.krasowska@gmail.com

Słowa kluczowe: czerniak, diagnostyka, terapia

Czerniak to nowotwór złośliwy wywodzący się z melanocytów skóry. Występuje głównie u osób rasy białej, ze szczytem zachorowań między 5 i 7 dekadą życia. W Polsce w ciągu ostatnich lat obserwuje się znaczny wzrost zachorowań na ten nowotwór. Czerniaki posiadają wysoki stopień złośliwości - szybko się rozwijają i wczesnie dają przerzuty. Za istotne czynniki zwiększonego ryzyka zachorowania uznaje się: promieniowanie ultrafioletowe, niską zawartość barwnika w skórze oraz predyspozycje genetyczne. Wczesna identyfikacja ogniska pierwotnego i wykonanie biopsji wycinającej stwarza unikalną możliwość wyleczenia czerniaka skóry. Natomiast dalsze postępowanie uzależnione jest od zaawansowania procesu nowotworowego.

Celem pracy jest omówienie 3 przypadków klinicznych z rozpoznaniem czerniaka o różnym stopniu zaawansowania oraz prezentacja dalszego postępowania z pacjentem.

Pacjentka 59-letnia z lekko wyniosłym znamieniem barwnikowym na powierzchni lewego ramienia, została przyjęta do Kliniki Dermatologii w celu diagnostyki dermoskopowej. W oparciu o charakterystyczny obraz dermoskopowy wykonano biopsję wycinającą. U pacjentki rozpoznano czerniaka szerzącego się powierzchownie i skierowano na poszarzenie granic wycięcia zmiany pierwotnej oraz diagnostykę w kierunku nowotworu piersi.

Pacjent 34-letni ze znamieniem barwnikowym w okolicy przykregostupowej, utrzymującym się od kilku lat został skierowany na biopsję wycinającą. Ze względu na grubość nacieku czerniaka >0,8mm pacjenta zakwalifikowano do biopsji węzła wartownika i dalszej diagnostyki.

Pacjent 59-letni z podejrzanym znamieniem barwnikowym na skórze uda zgłosił się do Kliniki Dermatologii w celu diagnostyki. Wykonano biopsję wycinającą zmiany, rozpoznano czerniaka in situ. Pacjenta skierowano na radykalne wycięcie blizny po biopsji wycinającej.

Podsumowując. Biopsja wycinająca podejrzanym zmian barwnikowych, ma istotne znaczenie dla rozpoznania i ustalenia najważniejszych czynników rokowniczych, Dalsze postępowanie lecznicze zależy od grubości nacieku zmiany. W związku z wysokim stopniem złośliwości czerniaka, konieczne jest przeprowadzenie szeregu badań, aby wykluczyć potencjalne przerzuty.

### **Bibliografia:**

1. Rutkowski P, Wysocki PJ, Nasierowska-Guttmejer A et al. Cutaneous melanoma- diagnostic and therapeutic guidelines in 2016. *Oncol Clin Pract* 2015; 11: 216-231.

2. Dummer R., Hauschild A., Lindenblatt N., Pentheroudakis G., Keilholz U.; on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2015; 26 (supl. 5): v126–132.
3. Goldsmith SM. A unifying approach to the clinical diagnosis of melanoma including "D" for "Dark" in the ABCDE criteria. *Dermatol Pract Concept.* 2014;4(4):75 - 78. Published 2014 Oct 31.

## **Ból głowy i napady padaczkowe jako niespecyficzne objawy oponiaka rynienki węchowej- opis przypadku**

Maciej Kamiński, Natalia Wolanin, Piotr Jarosz, Kamil Kośmider, Izabela Kobiałka  
Klinika Neurologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie  
kierunek lekarski, V rok  
mkamiński70@gmail.com  
Słowa kluczowe: oponiak rynienki węchowej, ból głowy, napad padaczkowy

Oponiaki są najczęstszymi łagodnymi guzami wewnątrzczaszkowymi. Stanowią niemal 40% wszystkich pierwotnych guzów wewnątrzczaszkowych i najczęściej dotyczą kobiet w podeszłym wieku. Lokalizują się przede wszystkim w okolicy czołowej. Rosną dość długo, zaś objawy pojawiają się zazwyczaj późno i mogą być niespecyficzne. Szczególnym i stosunkowo rzadkim przykładem są oponiaki rynienki węchowej, których nadmierna ekspansja w kierunku kory czołowej skutkuje wieloma zaburzeniami poznawczymi i psychoruchowymi.

Praca prezentuje przypadek 51-letniej kobiety przyjętej do Kliniki Neurologii z powodu wystąpienia w dniu przyjęcia trzech napadów padaczkowych, mimo systematycznego przyjmowania leków przeciwpadaczkowych. W badaniu neurologicznym stwierdzono spowolnienie psychoruchowe oraz zaburzenia węchu. Ponadto pacjentka uskarżała się na bóle głowy od kilku lat, a według otoczenia od wielu lat pogłębiały się zaburzenia poznawcze. W badaniu MR głowy stwierdzono niemal trzycentymetrowy guz u podstaw obu płatów czołowych. Zdiagnozowany został oponiak rynienki węchowej. Pacjentka została zakwalifikowana do leczenia operacyjnego.

Objawy nowotworów mózgu często wynikają z nie tyle nacieczenia struktur centralnego układu nerwowego, co ich ucisku, przez co pojawiają się dosyć późno i mogą być wyjątkowo niespecyficzne. W wielu przypadkach także guzów łagodnych mówi się o ich „klinicznej złośliwości” uwarunkowanej lokalizacją. Podczas gdy operacja jest często najlepszą metodą leczenia a rokowanie zależy od lokalizacji i możliwości dostępu operacyjnego, bardzo ważna jest wczesna i trafna diagnostyka tego typu guzów.

### Bibliografia:

1. Talarowska M., Zaburzenia funkcji poznawczych po usunięciu oponiaka rynienki węchowej - opis przypadku, „Neuropsychiatria i Neuropsychologia” 2010, nr 5, 2, s. 95-101.
2. Tella O. I. Jr, Paiva Neto M. A., Herculano M. A., Faedo Neto A., Meningeoma da goiteira olfatória [Olfactory groove meningioma], „Arq Neuropsiquiatr” 2006, nr 64(1), s. 83 - 87.
3. Welge-Luessen A., Temmel A., Quint C., Moll B., Wolf S., Hummel T., Olfactory function in patients with olfactory groove meningioma, „J Neurol Neurosurg Psychiatry” 2001, nr 70(2), s. 218 - 221.



# SESJA 3

## OGÓLNO MEDYCZNA

1. DNA wirusa brodawczaka ludzkiego w ślinie jako marker raka płaskonabłonkowego jamy ustnej i gardła.
2. Endokrynologiczne działania niepożądane w wyniku zastosowania inhibitorów immunologicznych punktów kontroli w onkologii.
3. Świadomość społeczeństwa na temat profilaktyki czerniaka.
4. Choroba nowotworowa czynnikiem pogarszającym przebieg i rokowanie pacjentów chorych na COVID-19.
5. Ocena wybranych wskaźników hematologicznych we krwi chorych na raka żołądka.
6. Wykorzystanie wirtualnej rzeczywistości z zmniejszaniem negatywnych skutków chemioterapii.
7. Nadzieja pacjentów w terminalnej fazie choroby nowotworowej a stopień zadowolenia z życia.
8. Analiza profilu bakteryjnego płynu torbieli trzustki.
9. Przeciwciała onkoneuronalne w paraneoplastycznym zapaleniu układu limbicznego.
10. Zastosowanie techniki nieodwracalnej elektroporacji w leczeniu zaawansowanego miejscowo raka trzustki.
11. Rozszerzona limfadenektomia w skojarzonym leczeniu chorych na zaawansowanego raka żołądka – nowa nadzieja?



## DNA wirusa brodawczaka ludzkiego w ślinie jako marker raka płaskonabłonkowego jamy ustnej i gardła

Arkadiusz Standyło, Aleksandra Obuchowska, Justyna Wójcik, Alicja Ozga, Karolina Obuchowska  
Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Wydział Lekarski,  
Studenckie Koło Naukowe przy Zakładzie Genetyki Nowotworów z Pracownią  
Cytogenetyczną, Katedra Genetyki Medycznej  
Kierunek Lekarski, V rok  
e-mail: a.standylo@gmail.com

Słowa kluczowe: HPV, rak płaskonabłonkowy jamy ustnej i gardła, badania przesiewowe

Wirus brodawczaka ludzkiego typu 16 (HPV-16) jest głównym czynnikiem sprawczym raka płaskonabłonkowego jamy ustnej i gardła (OPSCC). Występuje u ok. 60% pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi. Pacjenci z guzami i nadekspresją HPV-16 dobrze reagują na leczenie, a szybkie wykrycie HPV, zwłaszcza podtypu wysokiego ryzyka, może przyspieszyć terapię. Pobieranie próbek śliny z popłuczyn jamy ustnej stanowi cenny materiał diagnostyczny do wykrywania DNA wirusa HPV. Obecnie nie ma wiarygodnych testów przesiewowych HPV u pacjentów z OPSCC. Nieinwazyjna i opłacalna alternatywa dla biopsji jest zatem pożądana w przypadku wykrywania HPV-16 w celu badania osób z grupy ryzyka.

Celem pracy jest określenie możliwości wykrywania DNA HPV-16 w ślinie przed leczeniem i po leczeniu oraz jego potencjalna rola jako markera rokowniczego.

Według doniesień literaturowych dodatni wynik testu na HPV ze śliny był w 100% specyficzny i miał 100% pozytywną wartość predykcyjną dla guzów p16 dodatnich powstających w części ustnej gardła. Pacjenci, u których wynik testu na obecność HPV był dodatni, częściej mieli guz w jamie ustnej i gardle. Test oparty na ślinie wykrywa DNA HPV obecne w dowolnym miejscu jamy ustnej lub ustnej części gardła. Czas od ostatniego posiłku, palenia, picia alkoholu i ćwiczeń fizycznych nie ma wpływu na jakość badania i wyniki.

Badanie śliny jest obiecującym testem do wykrywania HPV u pacjentów z OPSCC. Pozytywny wynik pozwoli uniknąć konieczności wykonywania biopsji chirurgicznych, a tym samym obniży koszty i przyspieszy leczenie. Test może być testem przesiewowym w kierunku wczesnego raka jamy ustnej i gardła, gdyż jest narzędziem nieinwazyjnym, niedrogim i szybkim. Badanie może identyfikować pacjentów na wcześniejszym etapie pierwotnego guza oraz kontrolować ryzyko nawrotu po zakończonym leczeniu.

Bibliografia:

1. Wasserman, J. K., Rourke, R., Purgina, B. et al. HPV DNA in saliva from patients with SCC of the head and neck is specific for p16-positive oropharyngeal tumours. *Journal of Otolaryngology - Head & Neck Surgery*, 46(1)
2. Kai Dun Tanget et al. High-risk human papillomavirus detection in oropharyngeal cancers: Comparison of saliva sampling methods. *Head & Neck*. 2018;1–6
3. Rosenthal M, Huang B, Katabi N et al., Detection of HPV related oropharyngeal cancer in oral rinse specimens. *Oncotarget*. 2017; 8:109393-109401

4. Chuang, A. Y, Chuang T. C., Chang, S et al. Presence of HPV DNA in convalescent salivary rinses is an adverse prognostic marker in head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncology*, 44(10), 915–919
5. Ahn, S. M., Chan, J. Y. K., Zhang, Z. et al. Saliva and Plasma Quantitative Polymerase Chain Reaction–Based Detection and Surveillance of Human Papillomavirus–Related Head and Neck Cancer. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, 140(9)
6. Mahnaz SahebJamee , Marzieh Boorghani, Saeed-Reza Ghaffari et al. Human papillomavirus in saliva of patients with oral squamous cell carcinoma. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2009 Oct 1;14 (10):e525-8.
7. Turner, D. O., Williams-Cocks, S. J., Bullen, R et al. High-risk human papillomavirus (HPV) screening and detection in healthy patient saliva samples: a pilot study. *BMC Oral Health*, 11(1)

## **Endokrynologiczne działania niepożądane w wyniku zastosowania inhibitorów immunologicznych punktów kontroli w onkologii**

Marcela Maksymowicz, Piotr Machowiec, Edyta Śliwak, Dominik Niemirski, Tomasz Tęсны  
Opiekun naukowy: dr n. med. Ewa Obel  
Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Wydział Lekarski, Studenckie Koło Naukowe przy  
Katedrze i Klinice Endokrynologii  
Kierunek lekarski, IV rok studiów jednolitych magisterskich  
marcela.maksymowicz@gmail.com

Słowa kluczowe: immunoterapia, powikłania endokrynologiczne, ICIs

Zastosowanie immunoterapii z wykorzystaniem inhibitorów immunologicznych punktów kontroli (ICIs) stanowiło przełom w leczeniu nowotworów takich jak rak nerki, niedrobnokomórkowy rak płuca czy czerniak. Przeciwciała monoklonalne, blokując CTLA-4, PD-1/PD-L1, wzmacniają działanie układu odpornościowego, co powoduje unieczynnianie komórek nowotworu i poprawę wskaźników odpowiedzi na leczenie. ICIs mogą jednak powodować działania niepożądane związane z immunoterapią (irAEs), często w układzie endokrynologicznym.

Do hormonalnych powikłań immunoterapii najczęściej należy zapalenie przysadki, niedoczynność tarczycy oraz niewydolność nadnerczy. Zaburzenia te często przejawiają się w postaci nudności, bólu głowy, zmęczenia – niespecyficznym objawów, co może w konsekwencji opóźnić rozpoznanie. Znacznie rzadziej jako powikłanie odnotowuje się cukrzycę typu 1.

Skutkiem zapalenia przysadki jest jej obrzęk i powiększenie widoczne na obrazie MRI, a także wtórny niedobór hormonów tarczycy, gonad oraz nadnerczy. Wtórna niewydolność nadnerczy, zazwyczaj nieodwracalna, może powodować kryzys adrenergiczny i stanowić zagrożenie życia. Ryzyko zapalenia tarczycy, będącego działaniem niepożądanym immunoterapii, zwiększają autoprzeciwciała przeciw-tarczycowe obecne u pacjenta przed rozpoczęciem immunoterapii, dlatego uznawane są za potencjalne biomarkery powikłania terapii. Pacjenci z niedoczynnością tarczycy wymagają substytucji hormonów tarczycy, natomiast w przypadku wystąpienia tyreotoksykozy konieczne jest stosowanie beta-adrenolityków w celu opanowania tachykardii czy drżenia. Uważa się, że oddziaływanie receptora PD-1 z PD-L1 poprzez hamowanie aktywacji autoreaktywnych limfocytów T odgrywa ochronną rolę przed cukrzycą autoimmunologiczną, a przeciwciała anti-PD-1/PD-L1 mogą przyczyniać się do jej rozwoju i konieczności stosowania insuliny.

W leczeniu endokrynologicznych irAEs stosuje się hormonalną terapię zastępczą oraz leczenie objawowe, natomiast w cięższych przypadkach konieczne jest przerwanie immunoterapii. Wywołane działaniem ICIs endokrynopatie zazwyczaj nie reagują na leczenie z użyciem GKS w przeciwieństwie do innych irAEs.

Zastosowanie immunoterapii z ICIs cechuje się wysoką skutecznością w leczeniu nowotworów, ale może wywoływać endokrynologiczne działania niepożądane. Pomimo obecnych zaleceń postępowania w ich leczeniu, konieczne są dalsze badania nad patogenezą oraz identyfikacją biomarkerów, co umożliwi opracowanie odpowiednich strategii zapobiegania i leczenia powikłań terapii z ICIs.

## **Bibliografia:**

1. Agrawal L., Meah F., Autoimmune complications of immunotherapy: pathophysiology and management, „Postgrad Med” 2020, nr 132, s. 206–214.
2. Del Rivero J., Cordes LM., et al., Endocrine-Related Adverse Events Related to Immune Checkpoint Inhibitors: Proposed Algorithms for Management, „Oncologist” 2020, nr 25, s. 290–300.
- 3.
4. Kurimoto C., Inaba H., et al., Predictive and sensitive biomarkers for thyroid dysfunctions during treatment with immune-checkpoint inhibitors, <https://doi.org/10.1111/cas.14363>
5. Elia G. et al., New insight in endocrine-related adverse events associated to immune checkpoint blockade, *Best Practice&Research Clinical Endocrinology&Metabolism*, <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101370>

# Choroba nowotworowa czynnikiem pogarszającym przebieg i rokowanie pacjentów chorych na COVID-19

Michalina Pytka, Aleksandra Żywicka, Piotr Jarosz, Paweł Oszczyński

Opiekun dydaktyczny, prof. dr hab. n. med. Barbara Jodłowska-Jędrzych

1. Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Histologii, Embriologii i Cytofizjologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

2. Katedra i Zakład Histologii, Embriologii i Cytofizjologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Kierunek lekarski, II rok

michalinapytka@gmail.com

**Słowa kluczowe:** COVID-19, koronawirus, nowotwór, pacjent onkologiczny

Od listopada 2019 roku, świat boryka się z nowym zagrożeniem epidemiologicznym, którym jest zakażenie SARS-CoV-2. Choroba koronawirusowa 2019 (COVID-19) jest terminem wprowadzonym przez WHO, określającym jednostkę chorobową, w przebiegu zakażenia wspomnianym wcześniej patogenem. Grupą ryzyka, która budzi szczególnie niepokój, w ujęciu zwiększonej zapadalności na SARS-CoV-2, są pacjenci onkologiczni. Powodem tego jest stan immunosupresji, dotyczący zwłaszcza osób chorych na nowotwory złośliwe oraz leczonych chemioterapeutycznie, co doprowadzić może do upośledzenia odpowiedzi immunologicznej w kontakcie z czynnikami zakaźnymi.

Celem tej pracy jest przedstawienie wpływu choroby nowotworowej na przebieg i rokowanie pacjentów zakażonych COVID-19 na podstawie najnowszej literatury z 2020r. dostępnej na platformie PubMed.

Spektrum problemów związanych z COVID-19 u osób z nowotworami obejmuje: rozwijanie cięższego przebiegu choroby (u ponad 50%) w ponad trzykrotnie krótszym czasie oraz dziesięciokrotnie wyższą umieralność w porównaniu do pacjentów nieonkologicznych.

Dodatkowe problemy dotyczą pacjentów z ubogich rejonów, co jest wynikiem sytuacji polityczno-ekonomicznej, czego skutkiem jest brak wykwalifikowanej kadry, podstawowych środków ochrony osobistej, leków (w tym przeciwnowotworowych nowszej generacji). Pacjenci rozwijający ciężkie stany są często pozbawieni szans na leczenie, przez ograniczony dostęp do opieki i aparatury medycznej, co przyczynia się do zwiększenia śmiertelności w przebiegu chorób nowotworowych.

Ta praca rzuca światło na istotę wdrożenia specjalnych procedur, zwłaszcza badawczych, szczególnej opieki i zwiększonej ochrony pacjentów onkologicznych. Izolacja chorych, wiążąca się niekiedy z odroczeniem terapii przeciwnowotworowej lub leczenia operacyjnego, może być niezbędna.

## **Bibliografia:**

1. Liang, Wenhua et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *The Lancet. Oncology* vol. 21,3 (2020): 335-337. doi:10.1016/S1470-2045(20)30096-6
2. Oh, W K. COVID-19 infection in cancer patients: early observations and unanswered questions. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, S0923-7534(20)36384-5. 31 Mar. 2020, doi:10.1016/j.annonc.2020.03.297
3. AlWaheidi, Shaymaa et al. Additional challenges faced by cancer patients in Gaza due to COVID-19. *Ecancermedicalscience* vol. 14 ed100. 22 Apr. 2020, doi:10.3332/ecancer.2020.ed100
4. He, Wenjuan et al. COVID-19 in persons with haematological cancers. *Leukemia*, 1–9. 24 Apr. 2020, doi:10.1038/s41375-020-0836-7

5. Sereno, María et al. A favorable outcome of pneumonia COVID 19 in an advanced lung cancer patient with severe neutropenia: Is immunosuppression a risk factor for SARS-COV2 infection?. Lung cancer (Amsterdam, Netherlands), S0169-5002(20)30399-8. 4 May. 2020, doi:10.1016/j.lungcan.2020.04.029
6. Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report – 10, Światowa Organizacja Zdrowia (WHO)

# Ocena wybranych wskaźników hematologicznych we krwi chorych na raka żołądka

Autorzy: Adrianna Dobroszewska, Anastasia Gabiga, Konrad Dorecki, Kamila Kurkiewicz, Aleksandra Sandelewska

Opiekun pracy: Dr n. med. Robert Partyka

Afiliacja: Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Katedra Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Medycyny Ratunkowej, Oddział Kliniczny Anestezjologii i Intensywnej Terapii

Kierunek Lekarski, V rok studiów, jednolite magisterskie

Adres e-mailowy: STN.onko.sum@gmail.com

**Słowa kluczowe:** rak żołądka, NLR, stan zapalny

**Wstęp:** Jednym z istotnych czynników nowotworzenia jest stan zapalny. Jako pierwszy związek między stanem zapalnym i jego wpływem na inicjowanie procesu karcynogenezy zobrazował i opisał Rudolf Virchow już w 1863r. Stwierdził on obecność leukocytów w obrębie utkania guza złośliwego. Przegląd aktualnego piśmiennictwa wskazuje na duże zainteresowanie badaczy wpływem przewlekłego procesu zapalnego na powstawanie nowotworów, szczególnie przewodu pokarmowego. Klasycznym, podstawowym wskaźnikiem procesu zapalnego we krwi jest wzrost liczby leukocytów we krwi obwodowej. Najczęściej obserwuje się wzrost neutrofilów przy jednoczesnym zmniejszeniu liczby limfocytów. Te spostrzeżenia pozwoliły na wprowadzenie do diagnostyki chorych wskaźnika, będącego ilorazem liczby neutrofilów do limfocytów - NLR. Podjęto badania, w których oceniano przydatność NLR w diagnostyce chorych na nowotwory. W wielośrodkowych badaniach wykazano przydatność oceny NLR u chorych na różne nowotwory złośliwe.

**Cel pracy:** Celem pracy jest ocena wskaźnika oceny liczby neutrofilów do limfocytów we krwi chorych z potwierdzonym rakiem żołądka.

**Materiał i metodyka:** Badaniem objęto 31 chorych z potwierdzonym histopatologicznie gruczolowym i gruczolowo-śluzowym rakiem żołądka, w drugim i trzecim stopniu zaawansowania klinicznego. Krew do badań w ilości 2cm<sup>3</sup> pobrano z żyły łokciowej na dzień przed zabiegiem operacyjnym. Morfologię krwi obwodowej wykonano metodą cytometrii przepływowej z użyciem lasera półprzewodnikowego na aparacie firmy Sysmex XN 1000, co umożliwia automatyczny standaryzowany rozdział leukocytów na frakcje w tym neutrofile i limfocyty. Wyniki opracowano statystycznie.

**Wyniki:** Wartość NLR u badanych chorych zawierały się w przedziale od 1,48 do 27,8. Średnia wartość 8,82. Stwierdzono że wysokie wartości NLR związane były z krótkim okresem przeżycia chorych: 1- 2 lata.

Natomiast niski, poniżej 3, wskaźnik NLR charakteryzował chorych bez wznowy procesu nowotworzenia.

**Wnioski:** NLR jest przydatny dla chorych na raka żołądka i ma wartość rokowniczą.

**Bibliografia:**

1. Gupta D., Lis C.G.: Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: a systematic review of the epidemiological literature. *Nutr J.*, 2010; 9: 69.
2. Paramanathan A., Saxena A., Morris D.L.: A systematic review and meta-analysis on the impact of pre-operative neutrophil lymphocyte ratio on long term outcomes after curative intent resection of solid tumours. *Surg Oncol.*, 2014; 23 (1): 31-39.
3. Balkwill F., Mantovani A.: Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet*, 2001, 357 (9255): 539-545.



# Wykorzystanie wirtualnej rzeczywistości w zmniejszaniu negatywnych skutków chemioterapii

Adrianna Gorecka<sup>1</sup>, Weronika Tuszyńska<sup>2</sup>, Agnieszka Kaczyńska<sup>2</sup>, Mateusz Komisarczuk<sup>2</sup>, Karolina Maliszewska<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Psychologii Stosowanej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, kierunek lekarski, III rok

<sup>2</sup>Studenckie Koło Epidemiologii i Metodologii Badań Klinicznych, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, kierunek lekarski, II, III i IV rok

<sup>3</sup>Studenckie Koło Naukowe Genetyki Nowotworów, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, kierunek lekarski, III rok  
gorecka.adrianna@wp.pl

**Słowa kluczowe:** chemioterapia, wirtualna rzeczywistość, distress

Wirtualna rzeczywistość (ang. virtual reality – VR) jest zaawansowaną technologią pozwalającą użytkującym „zanurzyć się” w trójwymiarowym świecie wygenerowanym komputerowo. Za pomocą specjalnych urządzeń, takich jak okulary, słuchawki czy rękawice wyposażone w sensory, generowany jest alternatywny świat, bogaty we wrażenia wzrokowe, słuchowe, dotykowe. Urządzenia mają zdolność „odczuwania” aktywności użytkownika i odpowiedniego dostosowania się do nich, co daje uczucie przebywania i działania w wykreowanym przez komputer środowisku.

VR, pierwotnie używana do trenowania żołnierzy oraz do celów rozrywkowych, w ciągu ostatnich lat znalazła zastosowanie również w medycynie. Używa się jej do leczenia fobii, zaburzeń lękowych, w rehabilitacji, a ostatnie doniesienia mówią również o pozytywnym wpływie na pacjentów poddawanych chemioterapii. Celem pracy jest przegląd badań na ten temat na podstawie literatury opublikowanej w bazie PubMed.

Badania wykazały znaczące zmniejszenie poziomu distressu, zarówno u dzieci jak i dorosłych z różnymi typami nowotworów. W jednym z badań zaobserwowano również zmniejszenie ilości wymiotów po zastosowaniu VR w porównaniu do próby kontrolnej. Ponadto pacjenci mieli poczucie, iż terapia trwała krócej niż w rzeczywistości, co dowodzi zdolności VR do odwracania uwagi. Efekt ten zaobserwowano szczególnie u pacjentów z rakiem piersi i okrężnicy, natomiast niewielka różnica występowała między czasem rzeczywistym a tym oszacowanym przez pacjenta chorego na raka płuc, który daje silniejsze objawy, co może sugerować, że VR ma lepsze zastosowanie przy mniej objawowych typach nowotworów. Wykazano również wpływ VR na odczuwanie bólu u pacjentów.

Nie zaobserwowano skutków ubocznych stosowanie VR, z wyjątkiem bólu głowy u kilkorga pacjentów. Jednak wszystkie badania angażowały małą grupę pacjentów i nie były zaślepione, stąd konieczność dalszych prac. Mimo tego, rola VR w uśmierzaniu dolegliwości pacjenta związanych z chemioterapią daje obiecujące rezultaty, pozwala to na zwiększenie tolerancji na terapię przeciwnowotworową oraz wzrost motywacji i zaangażowania pacjenta w proces terapeutyczny w stosunku do metod konwencjonalnych. Wraz z rozwojem i dostępnością nowoczesnych technologii, jej rola z pewnością wzrośnie.

**Bibliografia:**

1. Williams CL, Kovtun KA. The Future of Virtual Reality in Radiation Oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018 Nov 15;102(4):1162-1164
2. Chirico A, Lucidi F, De Laurentiis M et al. Virtual reality in health system: Beyond entertainment. A mini-review on the efficacy of vr during cancer treatment. *J Cell Physiol* 2016; 231: 275-287
3. Indovina P, Barone D, Gallo L, Chirico A, De Pietro G, Giordano A. Virtual Reality as a Distraction Intervention to Relieve Pain and Distress During Medical Procedures: A Comprehensive Literature Review. *Clin J Pain.* 2018 Sep;34(9):858-877

# Nadzieja pacjentów w terminalnej fazie choroby nowotworowej a stopień zadowolenia z życia

Anita Puczkowska (1), Dr n. med. Bożena Baczevska(2)

(1)Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Wydział Nauk o Zdrowiu, Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze Interny z Zakładem Pielęgniarstwa Internistycznego  
Pielęgniarstwo, II rok II stopnia  
e – mail: anitapuczkowska@gmail.com

(2)Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Wydział Nauk o Zdrowiu, Katedra Interny i Zakład Pielęgniarstwa Internistycznego

**Słowa kluczowe:** nadzieja, nieuleczalny nowotwór, zadowolenie z życia

Celem pracy jest próba ukazania wpływu nadziei na stopień zadowolenia z życia u osób zmagających się z nieuleczalną chorobą nowotworową.

Nadzieja jest pojęciem trudnym do zdefiniowania. Pojawia się u każdego człowieka, w różnych sytuacjach życiowych, bez względu na wiek, pochodzenie czy wyznawaną religię. Nadzieja u osób terminalnie chorych jest takim spojrzeniem w przyszłość, gdzie nie ma bólu, bezsilności. Dzięki temu pacjent nie wyczekuje śmierci pełnej samotności, niewiadomych ale odnajduje sens swojego dotychczasowego życia.

Przebadano 303 pacjentów w terminalnej fazie choroby, z czego większość stanowiły kobiety (n=194; 64,03%). Średni wiek badanych wyniósł  $58,53 \pm 14,43$  lata. Najmłodsza osoba miała 18 lat, a najstarsza 94 lata. Wykorzystane narzędzie badawcze to test NCN-36 B. Blocka. Porównując wyniki wykorzystano następujące testy statystyczne: korelację Spearmana oraz test Kruskala-Wallisa. Istotność różnic i zależności stwierdzono przy  $p < 0,05$ .

Średni poziom zadowolenia pacjentów z własnego życia wyniósł  $6,50 \pm 2,81$ . Ogólna nadzieja badanych o niskim poziomie zadowolenia z życia wyniosła  $4,03 \pm 1,02$ . Respondenci o średnim poziomie zadowolenia z życia uzyskali  $4,29 \pm 0,90$  ogólnej nadziei. Natomiast chorzy o wysokim poziomie zadowolenia z życia osiągnęli wynik  $4,85 \pm 0,77$  ogólnej nadziei.

Analiza statystyczna wykazała istotny związek pomiędzy poziomem zadowolenia z własnego życia a poziomem nadziei w wymiarach: sytuacyjnym, telicznie – temporalnym, duchowo-religijnym, afektywnym oraz poziomem nadziei w ujęciu ogólnym. Wykazane korelacje wskazywały na to, że wraz ze wzrostem poziomu zadowolenia z życia, wzrasta poziom nadziei. Siła wykazanych związków była w przypadku wymiaru sytuacyjnego nadziei niska, natomiast w pozostałych wymiarach nadziei i ogólnym poziomie nadziei była to zależność o umiarkowanej sile.

## Bibliografia:

1. Baczevska B., Block B., Jędrych M., Kropornicka B., Drop B., Zwolak A.: Hope of patients in the terminal phase of cancer and place of residence. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 2019, 26, 4, s. 636 – 643.
2. de Walden-Gałuszko K.: U kresu. Opieka psycho-paliatywna, czyli jak pomóc choremu, rodzinie i personelowi środkami psychologicznymi, Gdańsk: MAKmed. 1996.
3. Ocalewski J., Izdebski P.: Doświadczenie choroby nowotworowej wśród osób w późnej starości. *Przegląd badań. Gerontologia Polska* 2016;24, s. 251-258.
4. Snyder C.R., Rand K.L., Sigmon D.R.: Hope theory: A member of the positive psychology family, [w:] *Handbook of positive psychology*, red. C.R. Snyder, S.J. Lopez, New York 2002, s. 257.

5. Trzebiński J. (2001a). Podstawowa nadzieja a wskaźniki zdrowia psychicznego. Niepublikowany raport z badań. Warszawa: SWPS, s. 13.
6. Uchmanowicz E.: Potrzeby duchowe i wsparcie psychologiczne ludzi będących u kresu życia w kontekście opieki hospicyjnej. Piel. Zdr. Publ. 2012, 2, 1, s 63 – 70.

## Analiza profilu bakteryjnego płynu torbieli trzustki

Patrycja Cybula, Karolina Skubisz

Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Katedra i Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Onkologii Klinicznej

Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowy Instytut Badawczy, Zakład Genetyki

Wspólna Szkoła Doktorska Medycyny Translacyjnej, Nauki medyczne, I rok studiów III stopnia

pcybula@cmkp.edu.pl

**Słowa kluczowe:** torbiele trzustki, mikrobiom, 16S rRNA, sekwencjonowanie następnej generacji

Torbiele trzustki stanowią ograniczoną przestrzeń wypełnioną płynem, tworząc specyficzne mikrośrodowisko dla rozwoju bakterii. Wyróżniamy torbiele nowotworowe, w tym IPMN (ang. intraductal papillary mucinous neoplasms), MCN (ang. mucinous cystic neoplasm) i SCN (ang. serous cystic neoplasm) oraz pseudotorbiele. Obecność torbieli nowotworowych, IPMN lub MCN, znacząco zwiększa ryzyko rozwoju raka trzustki. Jednakże skuteczność współczesnej diagnostyki obrazowej, z użyciem tomografii komputerowej, rezonansu magnetycznego i/lub endosonografii, jest nadal niezadowalająca.

Celem pracy było zdefiniowanie składu mikrobiomu płynu torbieli trzustki w poszukiwaniu biomarkerów bakteryjnych powiązanych ze zwiększonym ryzykiem złośliwienia torbieli.

Materiał stanowił płyn z torbieli trzustki, pobrany od 47 pacjentów podczas diagnostycznej endosonografii. Analizie poddano następujące typy torbieli: pseudocysty - 15 (32%), IPMN - 11 (23%), MCN - 8 (17%) oraz SCN - 8 (17%). Identyfikacji składu bakteryjnego dokonano z użyciem masowego sekwencjonowania hiperzmiennych regionów genu 16S rRNA w technologii ION Torrent.

Bakterie zostały zidentyfikowane w każdej z badanych próbek. W wyniku analiz uzyskano charakterystyczne profile bakteryjne dla poszczególnych typów torbieli oraz wykazano różnice istotne statystycznie wśród 118 rodzajów bakterii w porównaniu torbieli śluzowych (IPMN, MCN) i nieśluzowych (pseudocysty, SCN). Zidentyfikowano 86 rodzajów bakterii znamienne statystycznie różnicujących torbiele IPMN i MCN w stosunku do pozostałych. Stwierdzono znaczący wzrost bakterii gatunku *Caldibacillus* (p-value = 2,01E-06) i *Monoglobus* (p-value = 5,14E-05) oraz zmniejszenie ilości gatunku *Bibersteinia* (p-value = 2,69E-05) i *Paludibacteraceae* (p-value = 1,89E-05).

Określony typ torbieli posiada unikatowy profil bakteryjny. Dalsze badania powinny odpowiedzieć na pytanie czy skład mikrobiomu płynu z torbieli trzustki koreluje ze zwiększonym potencjałem ich złośliwienia.

### Bibliografia:

1. Li S, Fuhler GM, Bn N, Jose T, Bruno MJ, Peppelenbosch MP, i in. Pancreatic cyst fluid harbors a unique microbiome. *Microbiome*. 09 2017;5(1):147.
2. Thomas RM, Jobin C. Microbiota in pancreatic health and disease: the next frontier in microbiome research. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. styczeń 2020;17(1):53–64.
3. Gaiser RA, Halimi A, Alkharaan H, Lu L, Davanian H, Healy K, i in. Enrichment of oral microbiota in early cystic precursors to invasive pancreatic cancer. *Gut*. grudzień 2019;68(12):2186–94.

## Przeciwciała onkoneuralne w paraneoplastycznym zapaleniu układu limbicznego

Autorzy: Milena Leziak (1), Sylwiusz Niedobylski (1), Klaudia Żak (1), Michał Piwoński (1), Katarzyna Laszczak (1), dr n. med. Katarzyna Skórzyńska-Dziduszko (2)

Afilacje: (1) Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Fizjologii Człowieka Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, (2) Katedra i Zakład Fizjologii Człowieka Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Kierunek studiów: 3 rok kierunku lekarskiego, jednolite studia magisterskie

e-mail: milena.leziak@wp.pl

**Słowa kluczowe:** paraneoplastyczne zapalenie układu limbicznego, przeciwciała onkoneuralne, zespół paraneoplastyczny

**Wstęp.** Neurologiczne zespoły paraneoplastyczne to zaburzenia funkcjonowania układu nerwowego, występujące u pacjentów z nowotworem umiejscowionym poza układem nerwowym, niezwiązane z przerzutami, ani miejscowym działaniem guza. Należy do nich między innymi paranowotworowe zapalenie układu limbicznego. Jest ono związane najczęściej z rakiem drobnokomórkowym płuc. Przeciwciała onkoneuralne wykrywane w przebiegu paraneoplastycznego zapalenia układu limbicznego, wcześniej uważane jedynie za marker diagnostyczny, mogą brać udział w patofizjologii tego schorzenia.

**Materiał i metoda.** W celu przeglądu najnowszych doniesień odnośnie roli przeciwciał w paraneoplastycznym zapaleniu układu limbicznego dokonano przeglądu literatury wykorzystując bazę PubMed.

**Wyniki.** Zapalenie układu limbicznego może być wywołane przez infekcję lub przez proces autoimmunologiczny. Przeciwciała onkoneuralne, czyli takie które wiążą się z antygenami na tkance neuroektodermalnej i antygenami guza, są wykrywane u około 60% pacjentów z paraneoplastycznym zapaleniem układu limbicznego. Badania wskazują, że procent ten może być znacznie większy. Najczęściej spotykane przeciwciała to anty-Hu, anty-Ma2, anty-amfifizyna i anty-CRMP5. Są to przeciwciała wiążące się z antygenem wewnątrzkomórkowym. Drugą grupą są przeciwciała wiążące się z antygenem na błonie komórkowej. Są to takie antygeny jak kompleks VGKC, NMDAR, AMPAR, GABABR, receptor dla mGluR5. Kolejnymi przeciwciałami związanymi z tym zapaleniem układu limbicznego są przeciwciała anty-GAD 65. W zależności od wykrywanych przeciwciał, objawy kliniczne zapalenia układu limbicznego, jego etiologia oraz odpowiedź na leczenie mogą być różne. Obecność przeciwciał skierowanych przeciwko antygenom wewnątrzkomórkowym, niemal zawsze wiąże się ze współwystępującym nowotworem. Przeciwciała skierowane przeciwko receptorom na powierzchni komórki czy kanałom jonowym zdają się raczej brać udział w rozwoju zapalenia układu limbicznego niż wskazywać na nowotwór.

**Wnioski.** Przeciwciała onkoneuralne mogą wskazywać na rodzaj nowotworu towarzyszącego paraneoplastycznemu zapaleniu układu limbicznego. Mogą również brać udział w patofizjologii tego schorzenia. Dalsze badania na ten temat mogą przyczynić się do lepszej diagnostyki i doboru odpowiedniej terapii.

**Bibliografia:**

1. Zhang H, Zhou C, Wu L, Ni F, Zhu J, Jin T. Are Onconeural Antibodies a Clinical Phenomenology in Paraneoplastic Limbic Encephalitis? *Mediators Inflamm* 2013;2013:172986. <https://doi.org/10.1155/2013/172986>.
2. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol* 2016;15:391–404. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00401-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00401-9).
3. Malter MP, Helmstaedter C, Urbach H, Vincent A, Bien CG. Antibodies to glutamic acid decarboxylase define a form of limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2010;67:470–8. <https://doi.org/10.1002/ana.21917>.

# Zastosowanie techniki nieodwracalnej elektroporacji w leczeniu zaawansowanego miejscowo raka trzustki

**Afiliacja:** Krzysztof Smoluchowski, Adrian Undziakiewicz, Blanka Świerczyńska, Michał Sekuła, Magdalena Suchodolska

Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Epidemiologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie. Opiekun: dr n. med. Halina Pieciewicz-Szczęśna

Kierunek lekarski, V rok, jednolite magisterskie

e-mail: ksmoluchowski@gmail.com

**Słowa kluczowe:** nieodwracalna elektroporacja, miejscowo zaawansowany rak trzustki, IRE, LAPC

Rak trzustki jest siódmą najczęstszą przyczyną zgonów wśród chorób nowotworowych na świecie. W momencie rozpoznania jedynie 15-20% pacjentów kwalifikuje się do resekcji, a u 40% wykrywa się przerzuty odległe. U pozostałych pacjentów choroba jest w stadium miejscowego zaawansowania, co wiąże się ze średnią przeżywalnością na poziomie 6-11 miesięcy. Z tego powodu nieustannie trwają prace nad nowatorskimi sposobami leczenia. Nieodwracalna elektroporacja (IRE) to relatywnie nowa technika ablacji, która w przeciwieństwie do metod termicznych, pozwala na uśmiercenie komórek nowotworowych bez uszkodzenia sąsiadujących naczyń oraz nerwów.

Celem niniejszej pracy jest analiza użyteczności i bezpieczeństwa techniki nieodwracalnej elektroporacji w leczeniu zaawansowanego miejscowo raka trzustki (LAPC) na podstawie dostępnej literatury.

Dokonano przeglądu literatury w bazie Pubmed, biorąc pod uwagę badania kliniczne z lat 2010-2020, przy użyciu słów kluczowych: nieodwracalna elektroporacja i rak trzustki. Analiza publikacji została przeprowadzona w oparciu o protokół PRISMA.

Z opublikowanych danych wynika, że nieodwracalna elektroporacja może być użyteczną formą leczenia LAPC. Mediana ogólnej przeżywalności (OS) od momentu diagnozy po zastosowaniu IRE waha się w granicach 17-27 miesięcy, co w zestawieniu z efektami konwencjonalnych metod leczenia wydaje się być obiecującym wynikiem. Rezultaty opracowywanych badań wskazują na to, że procedura jest względnie bezpieczna, mimo że odsetek ciężkich powikłań (III i IV w skali Clavien-Dindo) sięga nawet 30%.

Z drugiej strony, należy również przeanalizować ograniczenia dotyczące IRE. Bezpieczne przeprowadzenie tej procedury wymaga doświadczonego personelu. W dodatku brakuje jednej, standaryzowanej metody jej wykonywania. Dostępne badania opierają się jedynie na niewielkich grupach pacjentów, którzy przed zakwalifikowaniem do IRE byli leczeni według różnych schematów terapii - co mogło istotnie wpłynąć na ich przeżywalność.

Podsumowując, IRE może przyczynić się do poprawy rokowania pacjentów z LAPC. Konieczna jest jednak standaryzacja metody oraz wskazań do jej wykonywania. Należy również przeprowadzić randomizowane badania na większych grupach pacjentów, aby porównać zalety stosowania IRE w stosunku do chemioterapii.



## Bibliografia:

1. Sugimoto, K., Moriyasu, F., Tsuchiya, T., Nagakawa, Y., Hosokawa, Y., Saito, K., ... Itoi, T. (2018). Irreversible Electroporation for Nonthermal Tumor Ablation in Patients with Locally Advanced Pancreatic Cancer: Initial Clinical Experience in Japan. *Internal Medicine*, 57(22), 3225–3231.
2. Kluger, M. D., Epelboym, I., Schrope, B. A., Mahendraraj, K., Hecht, E. M., Susman, J., ... Chabot, J. A. (2015). Single-Institution Experience with Irreversible Electroporation for T4 Pancreatic Cancer: First 50 Patients. *Annals of Surgical Oncology*, 23(5), 1736–1743.
3. Scheffer, H., Vroomen, L., Zonderhuis, B., Daams, F., Vogel, J., Besselink, M., ... Meijerink, M. (2016). Ablation of locally advanced pancreatic carcinoma by percutaneous irreversible electroporation: Results of the phase I/II PANFIRE-study. *Hpb*, 18.
4. Belfiore, M. P., Ronza, F. M., Romano, F., Ianniello, G. P., Lucia, G. D., Gallo, C., ... Belfiore, G. (2015). Percutaneous CT-guided irreversible electroporation followed by chemotherapy as a novel neoadjuvant protocol in locally advanced pancreatic cancer: Our preliminary experience. *International Journal of Surgery*, 21.
5. Flak, R. V., Stender, M. T., Jensen, T. M., Andersen, K. L., Henriksen, S. D., Mortensen, P. B., ... Thorlacius-Ussing, O. (2019). Treatment of locally advanced pancreatic cancer with irreversible electroporation – a Danish single center study of safety and feasibility. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 54(2), 252–258.
6. Lin, M., Liang, S., Wang, X., Liang, Y., Zhang, M., Chen, J., ... Xu, K. (2017). Percutaneous irreversible electroporation combined with allogeneic natural killer cell immunotherapy for patients with unresectable (stage III/IV) pancreatic cancer: a promising treatment. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 143(12), 2607–2618.
7. Martin, R. C., Mcfarland, K., Ellis, S., & Velanovich, V. (2012). Irreversible Electroporation Therapy in the Management of Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma. *Journal of the American College of Surgeons*, 215(3), 361–369.
8. Narayanan, G., Hosein, P. J., Beulaygue, I. C., Froud, T., Scheffer, H. J., Venkat, S. R., ... Lencioni, R. (2017). Percutaneous Image-Guided Irreversible Electroporation for the Treatment of Unresectable, Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 28(3), 342–348.
9. Martin, R. C. G., Kwon, D., Chalikonda, S., Sellers, M., Kotz, E., Scoggins, C., ... Watkins, K. (2015). Treatment of 200 Locally Advanced (Stage III) Pancreatic Adenocarcinoma Patients With Irreversible Electroporation. *Annals of Surgery*, 262(3), 486–494.
10. Ruarus, A., Vroomen, L., Puijk, R., Scheffer, H., & Meijerink, M. (2018). Locally Advanced Pancreatic Cancer: A Review of Local Ablative Therapies. *Cancers*, 10(1), 16.

## Rozszerzona limfadenektomia w skojarzonym leczeniu chorych na zaawansowanego raka żołądka – nowa nadzieja?

**Afiliacja:** Michał Sekuła, Blanka Świerczyńska, Adrian Undziakiewicz, Krzysztof Smoluchowski

Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Chirurgii Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie. Opiekun: dr. n. med. Karol Rawicz-Pruszyński  
kierunek lekarski, V rok, jednolite magisterskie  
e-mail: [michalsekula061996@gmail.com](mailto:michalsekula061996@gmail.com)

**Słowa kluczowe:** PAN, limfadenektomia D2+PAND, chemioterapia neoadjuwantowa

Śmiertelność u chorych na zaawansowanego raka żołądka (RŻ) pozostaje wysoka. Przerzuty do regionalnych (N+) i pozaregionalnych (okołoortalnych) węzłów chłonnych (M1) są dodatkowym, niekorzystnym czynnikiem rokowniczym. Wyniki randomizowanego badania JCOG950, porównującego standardową limfadenektomię D2 do limfadenektomii rozszerzonej o wycięcie węzłów okołoortalnych (para-aortic lymph nodes dissection, PAND) – D2 + PAND, nie wykazały istotnej różnicy w przeżyciach całkowitych. Jednakże, zastosowanie chemioterapii neoadjuwantowej w skojarzeniu z rozszerzoną limfadenektomią D2+PAND może poprawić wyniki leczenia u wybranych chorych na zaawansowanego RŻ.

Dokonano przeglądu literatury w bazach Pubmed, Embase, Cochrane z lat 2010-2020, uwzględniającego skuteczność zastosowania przedoperacyjnej chemioterapii w połączeniu z gastrektomią i limfadenektomią D2+PAND u chorych na zaawansowanego RŻ z przerzutami do (poza)regionalnych węzłów chłonnych. Analiza publikacji została przeprowadzona w oparciu o protokół PRISMA.

W badaniu Katsunobu Oyama i wsp. zidentyfikowano 44 pacjentów z zajęciem PAN, 16 z nich zostało poddanych przedoperacyjnej chemioterapii złożonej z 2 cykli. 2 letnie przeżycie OS (overall survival) u pacjentów poddanych chemioterapii wynosiło 93,8% w porównaniu do 32,9% u pacjentów bez przedoperacyjnej chemioterapii.

W kolejnym badaniu Yoshiyuki Fujiwara i wsp., wśród 20 chorych na RŻ z przerzutami do pozaregionalnych węzłów chłonnych, poddanych przedoperacyjnej chemioterapii i rozszerzonemu leczeniu operacyjnemu, wskaźniki przeżycia 3- i 5-letniego wynosiły odpowiednio 72% i 65%.

W badaniu A.Tsuburaya i wsp. 49 chorych zostało poddanych chemioterapii neoadjuwantowej i gastrektomii, z czego u 40 wykonano limfadenektomię D2+PAND. Wśród wszystkich zakwalifikowanych chorych uzyskano całkowity wskaźnik przeżycia 3 i 5-letniego na poziomie odpowiednio 59% i 53 %.

Chemioterapia neoadjuwantowa z gastrektomią D2+PAND wydaje się być obiecującą formą leczenia dla chorych z zaawansowanym RŻ z przerzutami do (poza)regionalnych węzłów chłonnych. Perspektywne badania randomizowane pozwolą na weryfikację wstępnych danych.

### **Bibliografia:**

1) Efficacy of pre - operative chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and S - 1 (DCS therapy) and curative resection for gastric cancer with pathologically positive para - aortic lymph nodes

Oyama K, Fushida S, Kinoshita J, Makino I, Nakamura K, Hayashi H, Nakagawara H, Tajima H, Fujita H, Takamura H, Ninomiya I, Kitagawa H, Tani T, Fujimura T, Ohta T.

J Surg Oncol. 2012 May;105(6):535-41. doi: 10.1002/jso.22125. Epub 2011 Oct 17.

2) A Multidisciplinary Approach for Advanced Gastric Cancer with Paraaortic Lymph Node Metastasis

Fujiwara Y, Omori T, Demura K, Miyata H, Sugimura K, Ohue M, Kobayashi S, Takahashi H, Doki Y, Yano M.

Anticancer Res. 2015 Dec;35(12):6739-45.

3) Neoadjuvant chemotherapy with S-1 and cisplatin followed by D2 gastrectomy with para-aortic lymph node dissection for gastric cancer with extensive lymph node metastasis.

Tsuburaya A, Mizusawa J, Tanaka Y, Fukushima N, Nashimoto A, Sasako M; Stomach Cancer Study Group of the Japan Clinical Oncology Group.

Br J Surg. 2014 May;101(6):653-60. doi: 10.1002/bjs.9484. Epub 2014 Mar 25.

4) Phase II trial of preoperative S-1 plus cisplatin followed by surgery for initially unresectable locally advanced gastric cancer.

Inoue K, Nakane Y, Kogire M, Fujitani K, Kimura Y, Imamura H, Tamura S, Okano S, Kwon AH, Kurokawa Y, Shimokawa T, Takiuchi H, Tsujinaka T, Furukawa H.

Eur J Surg Oncol. 2012 Feb;38(2):143-9. doi: 10.1016/j.ejso.2011.11.009. Epub 2011 Dec 9.

5) D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer.

Sasako M, Sano T, Yamamoto S, Kurokawa Y, Nashimoto A, Kurita A, Hiratsuka M, Tsujinaka T, Kinoshita T, Arai K, Yamamura Y, Okajima K; Japan Clinical Oncology Group.

N Engl J Med. 2008 Jul 31;359(5):453-62. doi: 10.1056/NEJMoa0707035.



# SESJA 4

## PLAKATY

1. Molekularne twarze craniopharyngioma.
2. Zachorowania na międzybłoniaka opłucnej w Polsce.
3. Wgłobienie jelita u dziecka jako pierwszy objaw chłoniaka Burkitta
4. Interakcje między komórkami nowotworowymi a neuronami.
5. Nowe metody diagnostyki i prognostyki nowotworów oparte na płynnej biopsji krwi obwodowej.
6. Zamaskowana hipodiploidia w disomii jednorodzicielskiej.
7. Czy adipokiny mogą mieć wpływ na powstawanie mięśniaków macicy?
8. Nowoczesne techniki wizualizacji w zmiennościach anatomicznych – zieleń indocyjaninowa w chirurgii onkologicznej.
9. W jaki sposób zaburzenia mikroflory jelitowej wpływają na rozwój raka tarczycy?
10. Czy zakażenie przywrą *Opisthorchis viverrini* jest istotnym czynnikiem w kancerogenezie raka przewodów żółciowych?
11. Znaczenie kliniczne desmoplazji i mikrośrodowiska guza w terapii PDAC
12. Rola mieloidalnych komórek supresorowych w terapii raka płuc.
13. Zastosowanie metody CRISPR/Cas9 w terapii genowej raka żołądka.
14. Mechanizm stymulacji wiązania czynników transkrypcyjnych do DNA przez ludzkie białko naprawcze apurynową/apirymidynową endonukleazę 1, APE1 – nowy model regulacji ekspresji białek zaangażowanych w nowotworzenie, oporność na leczenie i inne schorzenia.
15. Terapia adjuwantowa metforminą (TAM) jako obiecująca opcja leczenia pacjentów z rakiem trzustki.
16. Rola witaminy D w raku jajnika.
17. Bezpieczeństwo stosowania Blinatumomabu u pacjentów pediatrycznych na podstawie własnego doświadczenia.
18. Zastosowanie inhibitorów HDAC w leczeniu nowotworów hematologicznych.

## Molekularne twarze craniopharyngioma

Klaudia Żak (1), Michał Piwoński (1), Sylwiusz Niedobylski (1), Milena Leziak (1),  
Katarzyna Laszczak (1), Katarzyna Skórzyńska-Dziduszko (2)

(1) Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Fizjologii Człowieka Uniwersytetu  
Medycznego w Lublinie

(2) Katedra i Zakład Fizjologii Człowieka Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Autor prezentujący: Klaudia Żak, kierunek lekarski, rok II, jednolite studia magisterskie,  
adres mailowy: zakklaudia3@gmail.com

**Słowa kluczowe:** czaszkogardlak, szkliwiak, WNT pathway

Craniopharyngioma, czyli czaszkogardlak jest nowotworem łagodnym wywodzącym się z nabłonka płaskiego pierwotnej kieszonki Rathkego i stanowi 5-10% wszystkich guzów mózgu występujących u dzieci oraz 1-4 % nowotworów mózgu u dorosłych. Objawy, które wywołuje, nie dotyczą wyłącznie strony neurologicznej, ale również mogą obejmować zaburzenia endokrynologiczne, problemy z widzeniem, deficyty poznawcze i społeczne, które znacznie pogarszają jakość życia pacjentów. Aktualnie, pojawiają się nowe doniesienia na temat patologii molekularnej guza, których wykorzystanie w leczeniu pozwoliłoby na uniknięcie niektórych objawów niepożądanych oraz usprawniły leczenie.

Wyróżnia się dwa histologiczne podtypy craniopharyngioma: szkliwiakowaty (ACP, adamantinomatous craniopharyngioma) - znacznie częstszy u dzieci oraz brodawkowaty (PCP, papillary craniopharyngioma). ACP są powodowane głównie poprzez mutację genu CTNNB1 szlaku Wingless (WNT pathway) kodującego  $\beta$ -kateninę. Na skutek tego dochodzi do transportu  $\beta$ -kateniny z cytoplazmy do jąder komórkowych i zwiększenia aktywności czynnika transkrypcyjnego komórek T (TCF), który ma wpływ na procesy takie, jak embriogeneza, różnicowanie, przeżywalność i proliferacja komórek. Dodatkowo, najprawdopodobniej dochodzi również do aktywacji szlaku kinaz aktywowanych mitogenami (MAPK, mitogen-activated protein kinases), który również ma wpływ na ekspresję genów, podziały i apoptozę komórek. W podtypie PCP mutacją wykrytą w 90% przypadków była mutacja BRAF V600E, która jest obecna w 7% wszystkich ludzkich nowotworów. BRAF jest protoonkogenem kodującym kinazę serynowo-treoninową zaangażowaną w sygnalizację i regulację czynników wzrostu, w związku z jego aktywacją dochodzi do nadmiernej proliferacji komórek. Istnieją badania, w których wykazano zmniejszenie wielkości guza za pomocą dabrafenibu (inhibitor BRAF) podawanego w monoterapii.

Podczas gdy leki ukierunkowane na szlak WNT są jeszcze w trakcie badań, inhibitory BRAF, takie jak wemurafenib i dabrafenib są dostępne. Dlatego też, po przeprowadzeniu dalszych badań, należy rozważyć czy włączenie tej grupy leków, nie wpłynęłoby, dzięki zmniejszeniu wielkości guza na zmniejszenie ilości objawów niepożądanych oraz poprawienie komfortu życia pacjentów.

# Zachorowania na międzybłoniaka opłucnej w Polsce

Monika Szmigiel

Collegium Medicum Uniwersytetu Warmińsko – Mazurskiego w Olsztynie  
Wydział Lekarski  
Kierunek lekarski, V rok, studia jednolite magisterskie  
monika.anna.szmigiel@gmail.com

**Słowa kluczowe:** międzybłoniak opłucnej, zachorowania, azbest

Międzybłoniaki są nowotworami rozwijającymi się z komórek wyścielających opłucną, rzadziej osierdzie i otrzewną. Ze względu na brak wczesnych objawów nowotwory te rozpoznawane są zwykle w stadium znacznego zaawansowania.

Celem pracy była analiza zachorowań na międzybłoniaka opłucnej w populacji Polski.

Materiał do analizy stanowiły dane uzyskane z Krajowego Rejestru Nowotworów obejmujące lata 1999-2017 oraz programu badań profilaktycznych pracowników byłych zakładów przetwórstwa azbestu w Polsce – Amiantus.

Międzybłoniaki są nowotworami występującymi rzadko, chociaż w ostatnich latach obserwowany jest systematyczny wzrost liczby nowych zachorowań. W Polsce w latach 1999-2017 rozpoznano 4311 międzybłoniaków opłucnej. Największy standaryzowany współczynnik zachorowań wśród mężczyzn zaobserwowano w województwach: pomorskim ( $1,46/10^5$ ), śląskim ( $1,39/10^5$ ) i małopolskim ( $1,37/10^5$ ), a najmniejszy w lubuskim ( $0,33/10^5$ ) oraz podlaskim ( $0,32/10^5$ ). U kobiet dominowały województwa: małopolskie ( $0,63/10^5$ ), świętokrzyskie ( $0,55/10^5$ ) oraz śląskie ( $0,51/10^5$ ), najmniej rozpoznano w podlaskim ( $0,15/10^5$ ) i łódzkim ( $0,15/10^5$ ). Chorują głównie mężczyźni w wieku 60-69 lat.

Liczba zachorowań wzrasta po 50 roku życia, osiągając maksimum zarówno u kobiet, jak i mężczyzn w siódmej dekadzie życia. Międzybłoniak opłucnej charakteryzuje się wysoką śmiertelnością. W latach 1999-2017 z tego powodu zmarło 3245 osób. Szanse na wyleczenie ściśle zależą od stopnia zaawansowania choroby w chwili rozpoznania.

Najbardziej narażone na rozwój tego nowotworu są osoby ekspozowane na azbest. Wyniki programu Amiantus wykazały, iż w grupie 8049 badanych osób w latach 2000-2017 rozpoznano 74 przypadki międzybłoniaka opłucnej. Największa liczba zachorowań występowała po około 45 latach od narażenia.

Pomimo zakazu stosowania azbestu w Polsce obserwujemy stały wzrost zachorowań i zgonów z powodu międzybłoniaka opłucnej, związany z bardzo długim czasem latencji nowotworu, wynoszącym około 30-40 lat.

## Bibliografia:

1. Szeszenia-Dąbrowska N., Świątkowska B. „Azbest w Polsce. Zanieczyszczenie środowiska, skutki zdrowotne, zasady bezpiecznego postępowania z azbestem” IMP, Łódź 2016
2. Moore AJ, Parker RJ, Wiggins J. Malignant mesothelioma. Orphanet J Rare Dis. 2008;3:34. Published 2008 Dec 19. doi:10.1186/1750-1172-3-34
3. Yang H, Testa JR, Carbone M. Mesothelioma epidemiology, carcinogenesis, and pathogenesis. Curr Treat Options Oncol. 2008;9(2-3):147 - 157. doi:10.1007/s11864-008-0067-z

## Wgłobienie jelita u dziecka jako pierwszy objaw chłoniaka Burkita

Monika Zbroja<sup>1</sup>, Weronika Cyranka<sup>1</sup>, Agnieszka Brodzisz<sup>2</sup>, Magdalena Maria Woźniak<sup>2</sup>

1. Studenckie Koło Naukowe Przy Zakładzie Radiologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

2. Zakład Radiologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Lekarski, III rok

m.zbroja8888@gmail.com

**Słowa kluczowe:** chłoniak nieziarniczy, wgłobienie jelita, USG

**Wstęp:** Chłoniak Burkitta jest to wyjątkowo agresywny, nieziarniczy chłoniak (współczynnik proliferacji Ki-67 100%) z dojrzałych komórek B, często związany z infekcją wirusem EBV. Jest to również najczęściej diagnozowany nowotwór żołądkowo-jelitowy u dzieci, który zwykle wpływa na przewód pokarmowy. Jeśli szybko się rozwija oraz powiększa swoją masę, może doprowadzić do wgłobienia jelita i niedrożności lub nawet perforacji. W tych sytuacjach u dziecka wystąpią nagle objawy tzw. „ostrego brzucha”.

**Materiał i Metody:** Analizie poddano 11 dzieci (6 dziewczynek i 5 chłopców) w wieku powyżej 5 lat (średnia wieku pacjentów wynosiła 9,5 roku). Pacjenci zgłosili się z silnymi dolegliwościami bólowymi jamy brzusznej zlokalizowanymi głównie w prawym dole biodrowym. Wykonano badanie USG jamy brzusznej oraz przewodu pokarmowego za pomocą aparatu Siemens przy użyciu sondy konweksowej 3,5-5 MHz i sondy liniowej L4 - 7,5 MHz.

**Wyniki:** W analizowanej grupie 11 dzieci w badaniu ultrasonograficznym każdemu towarzyszył objaw wgłobienia jelita w okolicy krętniczko-kątniczej. U wszystkich pacjentów została uwidoczniła niskoechogeniczna, znacznie pogrubiała ściana jelita; u 4 dzieci z poszerzonym światłem jelita; u 7 z zaciśniętym światłem. W opcji kolor Doppler u wszystkich badanych widoczne były umiarkowane sygnały przepływu naczyniowego. Dodatkowo, obecne były powiększone sąsiednie węzły chłonne. U 5 badanych obecny był płyn między pętlami jelitowymi. Z uwagi na znaczne pogrubienie ściany zmienionego jelita wysunięto podejrzenie chłoniaka Burkitta. Wykonano badania laboratoryjne, ocenę szpiku kostnego oraz MR /TK jamy brzusznej i miednicy mniejszej, które potwierdziły wstępne rozpoznanie.

**Wnioski:** U każdego dziecka z dolegliwościami ze strony jamy brzusznej w pierwszej kolejności wykonuje się badanie USG jamy brzusznej z oceną przewodu pokarmowego. U pacjentów powyżej 5 roku życia stwierdzenie w badaniu USG wgłobienia jelita może nasuwać podejrzenie obecności patologicznej masy nowotworowej, która u dzieci jest najczęściej chłoniakiem Burkita.

### Bibliografia:

1. Molyneux EM., Rochford R., Griffin B., et al. Burkitt's Lymphoma, „Lancet.” 2012, 379(9822):1234-44.
2. Derinkuyu B.E., Boyunağa Ö., Öztunalı Ç., et al. Imaging Features of Burkitt Lymphoma in Pediatric Patients, „Diagn Interv Radiol.” 2016, 22(1):95-100.
3. Satishchandra H., Sridhar AS., Pooja BP., Imaging of Burkitt's Lymphoma-Abdominal Manifestations, „J Cancer Res Ther.” 2013, 9(1):128-30.

# Interakcje między komórkami nowotworowymi a neuronami

Paulina Smoleń

Studenckie Koło Naukowe Biochemików, Wydział Biologii i Biotechnologii, Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie  
Biotechnologia, III rok I stopień  
paulinasmolen912@gmail.com

**Słowa kluczowe:** neoneurogeneza, neurony, synapsy, połączenia nowotworowo-nerwowe

Nowotwory stanowią grupę silnie inwazyjnych schorzeń charakteryzujących się wysokim stopniem śmiertelności. Komórki nowotworowe w stanie braku dostępu do tlenu i substancji odżywczych narażone są na śmierć komórkową. Dzięki nagromadzonym mutacjom są w stanie wykorzystywać mechanizmy umożliwiające im przeżycie. Jednym z takich mechanizmów jest przechwytywanie sieci nerwowych przez wydzielanie czynników neurotroficznycy i tworzenie połączeń synaptycznych z neuronami (ang. TNC-Tumor-Nervous Connections). Proces ten obserwowany jest w różnych typach nowotworów, między innymi w przypadku raka jelita grubego, żołądka, prostaty, czy również płuc.

Proces neoneurogenezy często ma miejsce równolegle z neoangiogenezą- procesem tworzenia nowych naczyń krwionośnych w obrębie tkanki nowotworowej. Komórki nowotworowe uwalniają czynniki wzrostu neuronów (ang. NGF- Nerve Growth Factor). W procesie tym stymulowany jest wzrost wydłużeniowy aksonów, które wkrótce zaczynają unerwiać strukturę guza. Uzyskana korelacja umożliwia komórkom nowotworowym przechwytywanie neurotransmiterów, które dostarczają nowotworom impulsów stymulujących ich wzrost oraz przerzutowość.

Przyjmuje się, że interakcja między komórkami nowotworowymi a neuronami odgrywa kluczową rolę w progresji nowotworów. Badanie czynników indukujących proces neoneurogenezy oraz efektów towarzyszących stanowi jedną z szans opracowywania nowych terapii przeciwnowotworowych. Za cel tego rodzaju terapii uważa się odnalezienie cząsteczek chemicznych umożliwiających inhibicję neoneurogenezy. Co więcej badania nad procesem neoneurogenezy mogą przyczynić się do znalezienia nowych metod zapobiegania i leczenia chorób neurodegeneracyjnych.

## **Bibliografia:**

- M. Arese, F. Bussolino, M. Pergolizzi, L. Bizzozero, D. Pascal (2018). Tumor progression: the neuronal input, *Annals of Translation Medicine*, 6(59), 89
- R. Lu, C.. Fan, W. Shangguan, Y.Liu, Y. Li. Y. Shang, D. Yin, S. Zhang, Q. Huang, X. Li, W. Meng, H. Xu, Z. Zhou, J. Hu, W. Li, L. Liu, X. Mo (2017). Neurons generated from carcinoma stem cells support cancer progression, *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2, nr 16036
- P. Jobling , J. Pundavela , S.M. Oliveira, S. Roselli , M. M. Walker, H. Hondermarck (2015). Nerve-cancer cell cross-talk: a novel promoter of tumor progression. *Cancer Research*, 75, 1777–1781.
- E. Dolgin (2020). Cancer–neuronal crosstalk and the startups working to silence it. *Nature Biotechnology*, 38, 115-117
- K. Servick, How the body’s nerves become accomplices in the spread of cancer, *Science*

<https://www.sciencemag.org/news/2019/09/how-body-s-nerves-become-accomplices-spread-cancer#>



# Nowe metody diagnostyki i prognostyki nowotworów oparte na płynnej biopsji krwi obwodowej

Paweł Oszczędłowski<sup>1</sup> Justyna Nowaczek<sup>1</sup> Oliwia Nycz<sup>1</sup> Piotr M. Jarosz<sup>1</sup> Michalina Pytko<sup>1</sup>  
Opiekun dydaktyczny: prof. dr hab. n. med. Barbara Jodłowska-Jędrych<sup>2</sup>

1. Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Histologii, Embriologii i Cytofizjologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

2. Katedra i Zakład Histologii, Embriologii i Cytofizjologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Adres e-mailowy- [pawelosz99@gmail.com](mailto:pawelosz99@gmail.com)

**Słowa kluczowe:** płynna biopsja, ctDNA, CTC, diagnostyka nowotworów

Choroby nowotworowe są jedną z wiodących przyczyn umieralności na świecie. Według raportu WHO z 2020 roku, co 6 zgon spowodowany jest nowotworem. Wczesna diagnoza choroby onkologicznej daje lepsze efekty terapeutyczne. Kolejną ważną kwestią jest umiejętnie dobrane leczenie- ze względu na dużą zmienność genetyczną komórek neoplazmatycznych, coraz częściej, zwłaszcza w zaawansowanych przypadkach, stosowane jest leczenie ukierunkowane molekularnie, tzw. terapia celowana lub immunoterapia. Celem tej pracy jest przedstawienie nowych metod diagnostyki nowotworów opartych na płynnej biopsji krwi obwodowej. Mają one zastosowanie zarówno przy wczesnym wykrywaniu nowotworu, jak i zdobywaniu informacji o występujących w jego komórkach mutacjach.

Metody zastosowane podczas pisania tej pracy przeglądowej to analiza literatury z lat 2018-2020 dostępnej na platformie PubMed, na podstawie której dokonano syntezy wniosków.

Uzyskane w opisywanych badaniach wyniki wskazują na użyteczność materiału pozyskiwanego z krwi - ctDNA oraz CTC- do badań analitycznych. Dla niektórych nowotworów w określonym stadium zaawansowania wartość czułości diagnostycznej testów sięga 98%. Wyniki mogą także pomóc w ustalaniu rokowania oraz mają wartość predykcyjną dla pacjenta. Na podstawie uzyskanego profilu molekularnego, określeniu receptorów i białek specyficznych dla zmiany nowotworowej, możliwe jest precyzyjne ukierunkowanie terapii.

Wykrycie nowotworu we wczesnej fazie jego rozwoju w większości przypadków zwiększa szanse pacjenta na przeżycie. Dzięki zastosowaniu nowych metod diagnostycznych, w tym badań molekularnych takich jak analiza ctDNA oraz już sprawdzonych: NGS, PCR, możliwe jest ograniczenie liczby zgonów spowodowanych nowotworami, która według prognoz WHO ma znacznie wzrosnąć w kolejnych latach. Testy przesiewowe wykonywane z płynnej biopsji krwi obwodowej w znacznym stopniu mogą ułatwić diagnostykę osób, zwłaszcza z grup ryzyka zachorowania na nowotwory. Dzięki tym testom, w łatwy i mało inwazyjny sposób, możliwe jest wykrycie określonych mutacji i nakierunkowanie pacjenta onkologicznego we właściwy tor terapeutyczny.

Bibliografia:

1. Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. Joshua D. Cohen et al., Science 2018
2. Clinical Significance of Circulating Tumor Cells in Gastrointestinal Carcinomas. Leonie Konczalla et al., Diagnostics .2020
3. Circulating tumor DNA in blood: Future genomic biomarkers for cancer detection. Sumbal Sumbal et al., Experimental Hematology 2018

4. Spectrum of Driver Mutations and Clinical Impact of Circulating Tumor DNA Analysis in Non-Small Cell Lung Cancer: Analysis of Over 8000 Cases.  
Philip C. Mack et al., Cancer .2020
5. Diagnostic value of various liquid biopsy methods for pancreatic cancer- A systematic review and meta-analysis. Zhu, Yuzhou et al., Medicine (Baltimore) 2020
6. WHO report on cancer: setting priorities, investing wisely and providing care for all, 03.02.2020

## Zamaskowana hipodiploidia w disomii jednorodzicielskiej

Sylwia Grosman<sup>1</sup>, Anna Przysucha<sup>1</sup> Monika Lejman<sup>2</sup>

1. Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Wydział Lekarski, Studenckie Koło Naukowe przy Pracowni Diagnostyki Genetycznej II Katedry Pediatrii UM w Lublinie, Kierunek lekarski, IV rok

2. Pracownia Diagnostyki Genetycznej II Katedry Pediatrii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

e-mail: s.grosman@op.pl

**słowa kluczowe:** hipodiploidia, B-ALL, disomia jednorodzicielska

**Wstęp:** Charakterystyczna dla ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych limfocytów B jest obecność somatycznych rearanżacji genowych liczbowych oraz strukturalnych. Prognozy terapeutyczne są uzależnione od skutecznej diagnostyki genetycznej, błędna skutkuje ryzykiem niepowodzenia leczenia. Hiperdiploidia (>50 chromosomów) jest zazwyczaj związana z korzystnym rokowaniem. Kariotyp hipodiploidalny (< 44 chromosomów) jest zjawiskiem rzadkim, występuje u ok. 2% u dzieci z ALL i związany jest z niekorzystną prognozą. Czasami hipodiploidia jest „maskowana”. Dochodzi do tego, kiedy hipodiploidalny genom ulega endoduplikacji, przez co pacjenci nie mają widocznego kariotypowo klonu hipodiploidalnego, a całkowita liczba chromosomów wydaje się pozornie hiperdiploidalna.

**Materiały i metody:** Przedstawiamy przypadek 4-letniej pacjentki z rozpoznaniem BCP ALL. Pacjentka hospitalizowana z powodu wybroczyn, niedokrwistości oraz neutropenii. W badaniu fizykalnym stwierdzono powiększone węzły chłonne, hepatosplenomegalię. Badania laboratoryjne krwi obwodowej wykazały: 62% blastów, liczbę białych krwinek 7750, liczbę płytek 9000 i Hb= 4g/dL. Szpik kostny był bogatokomórkowy i prezentował 98% blastów. Badania cytogenetyczne wykonano na 24 godzinnej, niestymulowanej hodowli komórkowej in vitro komórek szpiku pacjenta wykorzystując barwienie prążkowe GTG oraz technikę FISH z wykorzystaniem sond BCR/ABL, KMT2A, ETV6/RUNX1 oraz TCF3.

**Wyniki:** W hodowli komórkowej nie stwierdzono podziałów mitotycznych oraz rearanżacji genu KMT2A, TCF3, fuzji genów BCR/ABL1 oraz ETV6/RUNX1. Stwierdzono obecność trzech klonów komórek: nieprawidłowego z dwoma kopiami genu ETV6 i czterema kopiami genu RUNX1 (48%), nieprawidłowego z dwoma kopiami genu ETV6 i trzema kopiami RUNX1 (28%) oraz prawidłowego (24%). Pacjentka została zakwalifikowana do terapii protokołem AIEOP BFM ALL 2017 i uzyskała późniejszą remisję w 39 dobie. Badanie CytoScan HD wykazało istnienie kariotypu hiperdiploidalnego: arr(10)x4,(14)x3,(18,21)x4. Ponadto zaobserwowano utratę heterozygotyczności wielu chromosomów.

**Wnioski:** Korzyści z analizy mikromacierzy są niekwestionowane w aspekcie ograniczeń metody cytogenetycznej analizy GTG oraz licznych niepowodzeń w hodowli komórkowych szpiku kostnego. Metoda mikromacierzy może pozwolić na redefiniowanie rokowania dla pacjentów z hiperdiploidią. W opisanym przypadku mamy do czynienia z pacjentką z BCP-ALL, której towarzyszy utrata heterozygotyczności jako zjawisko disomii jednorodzicielskiej.

**Bibliografia:**

Papenhausen P, Schwartz S, Risheg H, Keitges E, Gadi I, Burnside RD, Jaswaney V, Pappas J, Pasion R, Friedman K, Tepperberg J. 2011. UPD Detection Using Homozygosity Profiling With a SNP Genotyping Microarray. *Am J Med Genet Part A* 155:757–768.

Holmfeldt, L., Wei, L., Diaz-Flores, E. et al. The genomic landscape of hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 45, 242–252 (2013).

Ching-Hon Pui, Paola Rebora, Martin Schrappe, Andishe Attarbaschi, Andre Baruchel, Giuseppe Basso, Hélène Cavé, Sarah Elitzur, Katsuyoshi Koh, Hsi-Che Liu, Kajsa Paulsson, Rob Pieters, Lewis B. Silverman, Jan Sary, Ajay Vora, Allen Yeoh, Christine J. Harrison, Maria Grazia Valsecchi, and on behalf of the Ponte di Legno Childhood ALL Working Group. Outcome of Children With Hypodiploid Acute Lymphoblastic Leukemia: A Retrospective Multinational Study. *Journal of Clinical Oncology* 2019 37:10, 770-779

Setareh Safavi, Kajsa Paulsson; Near-haploid and low-hypodiploid acute lymphoblastic leukemia: two distinct subtypes with consistently poor prognosis. *Blood* 2017; 129 (4): 420–423.

Stefanie Groeneveld - Krentz Michael P. Schroeder Michael Reiter Malwine J. Pogodzinski Helia J. Pimentel - Gutiérrez Renia Vagkopoulou Jana Hof, Aneuploidy in children with relapsed B - cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: clinical importance of detecting a hypodiploid origin of relapse, *British Journal of Haematology* 2019; 185(2): 266-283

## Czy adipokiny mogą mieć wpływ na powstawanie mięśniaków macicy?

Bogumiła Strzałkowska, Miriam Dawidowicz, dr hab.n.med. Elżbieta Świętochowska  
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Katedra  
i Zakład Biologii Medycznej i Molekularnej  
Kierunek lekarski, I rok studiów  
bogumilastrzal@gmail.com

**Słowa kluczowe:** mięśniaki macicy, adipokiny, leptyna, adiponektyna, TNF-

Mięśniaki macicy to łagodne nowotwory macicy dotykające nawet 70% kobiet przed 50 rokiem życia. Wciąż nie jest znany dokładny mechanizm odpowiadający za powstawanie mięśniaków macicy. Liczne badania dowodzą, że obecność tkanki tłuszczowej trzewnej jest powiązana ze zwiększonym występowaniem mięśniaków macicy, co może wskazywać na potencjalną rolę wytwarzanych przez komórki tkanki tłuszczowej adipokin w patogenezie tego schorzenia.

Celem pracy było podsumowanie badań na temat wpływu adipokin na powstawanie mięśniaków macicy. W literaturze dostępne są jedynie badania dotyczące leptyny, adiponektyny oraz czynnika martwicy nowotworów (TNF-). Wyniki badań przeprowadzonych w tym obszarze są często niejednoznaczne, ale wiele z nich wskazuje na istnienie powiązań między nieprawidłowymi stężeniami adipokin w organizmie, a występowaniem mięśniaków macicy.

Badania dotyczące stężeń leptyny w tkance mięśniaka oraz w surowicy dawały niejednoznaczne wyniki. Zwracano także uwagę na różne źródła pochodzenia tej adipokiny w tkance mięśniaków.

Niewiele zostało przeprowadzonych badań dotyczących wpływu adiponektyny na powstawanie mięśniaków, ale ich wyniki wskazują, że może ona działać hamująco na powstawanie mięśniaków macicy, a jej niedobór może się przyczyniać do ich powstawania.

Najlepiej przebadaną pod względem wpływu na mięśniaki macicy adipokiną jest TNF-. Większość badań wskazuje, że ma on istotny wpływ na powstawanie mięśniaków macicy.

Wyniki badań są niejednoznaczne, co może wynikać z odmiennej metodologii. Niemniej jednak adipokiny zdają się mieć znaczący wpływ na rozwój mięśniaków macicy. Dalsze badania w tym zakresie mogłyby przyczynić się do lepszego zrozumienia mechanizmów patogenezy mięśniaków macicy oraz odkrycia nowych metod terapeutycznych.

### **Bibliografia:**

1. Nair, Sangeeta; Al-Hendy, Ayman, Adipocytes enhance the proliferation of human leiomyoma cells via TNF- $\alpha$  proinflammatory cytokine, „Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif.)” 2011, nr 18 (12), s. 1186–1192.
2. Ribatti, Domenico; Belloni, Anna S.; Nico, Beatrice; Salà, Giorgia; Longo, Vito; Mangieri, Domenica i wsp., Tryptase- and leptin-positive mast cells correlate with vascular density in uterine leiomyomas, „American journal of obstetrics and gynecology” 2007, nr 196 (5), s. 470.e1–470.e7
3. Wakabayashi, Atsuko; Takeda, Takashi; Tsuiji, Kenji; Li, Bin; Sakata, Masahiro; Morishige, Ken-ichirou i wsp., Antiproliferative effect of adiponectin on rat uterine leiomyoma ELT-3 cells, „Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology” 2011, nr 27 (1), s. 33–38
4. Ciebiera, Michał; Włodarczyk, Marta; Wrzosek, Małgorzata; Wojtyła, Cezary; Błażej, Męczekalski; Nowicka, Grażyna i wsp., TNF- $\alpha$  serum levels are elevated in women with clinically symptomatic uterine fibroids, „International journal of immunopathology and pharmacology” 2018, nr 32 (5)
5. Protic, Olga; Toti, Paolo; Islam, Md Soriful; Occhini, Rossella; Giannubilo, Stefano Raffaele; Catherino, William H. i wsp., Possible involvement of inflammatory/reparative processes in the development of uterine fibroids, „Cell and tissue research” 2016, nr 364 (2), s. 415–427

6. Sun, Kejuan; Xie, Ying; Zhao, Na; Li, Zengning, A case-control study of the relationship between visceral fat and development of uterine fibroids, „Experimental and therapeutic medicine” 2019, nr 18 (1), s. 404–410

## Nowoczesne techniki wizualizacji w zmiennościach anatomicznych – zieleń indocyjaninowa w chirurgii onkologicznej

Marcelina Podleśna, Maksymilian Podleśny, Aneta Olszyńska  
Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Chirurgii Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Kierunek lekarski, rok VI, I, VI

marcelina.podlesna@o2.pl

zielen indocyjaninowa, resekcja wątroby, resekcja laparoskopowa

Odpowiednie przygotowanie do operacji jest podstawą pomyślnego jej przebiegu oraz bezpieczeństwa pacjenta z uwagi na możliwe do wystąpienia komplikacje. W przypadku ewentualnych zmienności anatomicznych naczyń zaopatrujących narządy bardzo ważna jest ich wcześniejsza lokalizacja i określenie unaczynionego przez nie obszaru tak, aby w przypadku ich ligacji nie doszło do przypadkowego zamknięcia ważnych tętnic. Dzięki nowej technice z zastosowaniem zieleni indocyjaninowej jako markera chirurg może w czasie rzeczywistym obserwować przebieg i zakres unaczynienia oraz interesujące go struktury anatomiczne.

Pacjent w wieku 53 lat został przyjęty do oddziału Kliniki Chirurgii Onkologicznej celem planowej resekcji zmiany nowotworowej w lewym płacie wątroby. Przed operacją dokonano opracowania graficznego operowanej okolicy i jej unaczynienia, co ukazało dodatkowe naczynie odchodzące od lewej tętnicy żołądkowej biegnące bezpośrednio do masy nowotworowej i lewego płata. Na 2 dni przed właściwą operacją, pacjentowi podano dożylnie roztwór zieleni indocyjaninowej. Podczas operacji laparoskopowej zastosowano filtr fluorescencyjny, który zwizualizował koncentrację barwnika w zmianie nowotworowej. Po ligacji naczynia biegnącego do lewego płata wątroby podano kolejną dawkę markera i obserwowano zakres unaczynienia wątroby po zamknięciu naczynia. Na podstawie pojawiającej się linii demarkacyjnej ukrwienia w wątrobie przeprowadzono resekcję lewego płata z zachowaniem marginesu.

Zieleń indocyjaninowa jest bezpiecznym i łatwym w zastosowaniu markerem pomocnym w obrazowaniu unaczynienia i struktur, nawet w czasie rzeczywistym podczas operacji. Znajduje ona zastosowanie również w innych operacjach takich jak ocena unaczynienia wykonanych zespołów jelitowych lub resekcja węzłów chłonnych. Umożliwia to dokładniejszą ocenę anatomiczną, co przekłada się na bezpieczeństwo operacji i zmniejszoną szansę na ewentualne powikłania.

### Bibliografia:

1. Michels, NA. Newer anatomy of the liver and its variant blood supply and collateral circulation. *s.l. : Am J Surg.* 1966 Sep;112(3):337-47.
2. Kim J, Kim SM, Seo JE, et al. Should an Aberrant Left Hepatic Artery Arising from the Left Gastric Artery Be Preserved during Laparoscopic Gastrectomy for Early Gastric Cancer Treatment?. *J Gastric Cancer.* 2016 and doi:10.5230/jgc.2016.16.2.72, 16(2):72–77.
3. Baiocchi GL, Diana M, Boni L. Indocyanine green-based fluorescence imaging in visceral and hepatobiliary and pancreatic surgery: State of the art and future directions. *World J Gastroenterol.* 2018 and doi:10.3748/wjg.v24.i27.2921, 24(27):2921–2930.
4. Jun, Ishizawa T et al. Real-time identification of liver cancers by using indocyanine green fluorescent imaging. *Cancer.* 2009 and doi:10.1002/cncr.24291, 115(11):2491-504.
5. Baiocchi GL, Diana M, Boni L. Indocyanine green-based fluorescence imaging in visceral and hepatobiliary and pancreatic surgery: State of the art and future directions. *World J Gastroenterol.* 2018 and doi:10.3748/wjg.v24.i27.2921, 24(27):2921–2930.

## **W jaki sposób zaburzenia mikroflory jelitowej wpływają na rozwój raka tarczycy?**

1Agnieszka Brzezińska, 2prof. dr hab. Agata Filip

1 Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Katedra Genetyki Medycznej, Studenckie Koło Naukowe Genetyki Nowotworów przy Zakładzie Genetyki Nowotworów z Pracownią Cytogenetyczną Katedry Genetyki Medycznej

2Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Katedra Genetyki Medycznej, Zakład Genetyki Nowotworów z Pracownią Cytogenetyczną Katedry Genetyki Medycznej

1Lekarski, 2 rok, jednolite magisterskie

1brzezinska2agnieszka@gmail.com

**Słowa kluczowe:** cancer thyroid, gut microbiota, gut dysbiosis

W ostatnich latach pojawiło się wiele badań na temat ludzkiej mikrobioty i jej wpływie na kondycję fizyczną oraz psychiczną człowieka. Udowodniono, że prawidłowe jej funkcjonowanie oraz poziom jej metabolitów przekłada się na stan zdrowia pacjenta. Istnieją badania ukazujące wpływ zaburzeń mikrobioty na homeostazę gruczołu tarczycy, gospodarkę jodu w organizmie czy powstawanie chorób autoimmunologicznych, natomiast nie badano dotychczas bezpośredniego związku pomiędzy mikrobiomem a rakiem czy guzami gruczołu tarczowego. Rak tarczycy jest piątym co do częstości rodzajem diagnozowanego nowotworu złośliwego u kobiet. Naukowcy szacują, że do 2030 roku będzie on czwartym najczęstszym nowotworem w Stanach Zjednoczonych. Współczesne leczenie opiera się na metodzie inwazyjnej jaką jest resekcja tego gruczołu, po której włączane jest podawanie radioaktywnego jodu. Badanie z 2019 roku ukazuje wzrost liczebności bakterii z rodziny Enterobacteriaceae u chorych na raka tarczycy, które produkują cząsteczki PAMP (ang. pathogen associated molecular patterns), stymulujące procesy zapalne u chorych. Obecność bakterii z rodzaju *Klebsiella* (z rodziny Enterobacteriaceae) wiąże się z wytwarzaniem przez nie dodatkowo innych substancji prozapalnych mających udział w onkogenezie takich jak receptor alfa interleukiny 1, czynnik hamujący migrację makrofagów czy GRO (ang. growth regulated oncogene). Ponadto u tych pacjentów potwierdzono spadek liczebności bakterii z rodzaju *Bacteroides*, *Megamonas*, *Lachnospiriceae*, co powiązano ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka jelita grubego. Powyższe doniesienia mogą przyczynić się do opracowania probiotyków potencjalnie skutecznych w leczeniu nowotworów tarczycy. Nie wiadomo natomiast czy zaburzenia w homeostazie tarczycy i zaburzenia flory bakteryjnej wpływają na siebie wzajemnie. W związku z tym, dalsze badania są wymagane do poznania interakcji pomiędzy mikrobiotą a schorzeniami tego gruczołu.

### **Bibliografia:**

1. Cabanillas ME, McFadden DG, Durante C. Thyroid cancer. *Lancet*. 2016;388(10061):2783–2795.
2. Zhang J, Zhang F, Zhao C, et al. Dysbiosis of the gut microbiome is associated with thyroid cancer and thyroid nodules and correlated with clinical index of thyroid



function. *Endocrine*. 2019;64(3):564–574.

3. Virili C, Centanni M. "With a little help from my friends" - The role of microbiota in thyroid hormone metabolism and enterohepatic recycling. *Mol Cell Endocrinol*. 2017;458:39–43.

4. Virili C, Centanni M. Does microbiota composition affect thyroid homeostasis?. *Endocrine*. 2015;49(3):583–587.

5. Virili C, Fallahi P, Antonelli A, Benvenga S, Centanni M. Gut microbiota and Hashimoto's thyroiditis. *Rev Endocr Metab Disord*. 2018;19(4):293–300.

6. Feng J, Zhao F, Sun J, et al. Alterations in the gut microbiota and metabolite profiles of thyroid carcinoma patients. *Int J Cancer*. 2019;144(11):2728–2745.

## **Czy zakażenie przywrą *Opisthorchis viverrini* jest istotnym czynnikiem w kancerogenezie raka przewodów żółciowych?**

Autorzy: Agnieszka Kaczyńska, Małgorzata Wieteska, Paweł Stanicki, Adrianna Gorecka, Piotr Wójcik

Kierunek Lekarski, III rok studiów jednolitych magisterskich

E-mail: agaagnieszkakk@gmail.com

Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Epidemiologii i Metodologii Badań Klinicznych, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Opiekun Naukowy: dr n.med. Halina Pieciewicz-Szczęśna

**Słowa kluczowe:** rak przewodów żółciowych, *Opisthorchis viverrini*, zapalenie przewodów żółciowych, przywry, pasożytniczy czynnik wzrostu

Rak przewodów żółciowych jest nowotworem pochodzenia nabłonkowego wywodzącym się z błony śluzowej przewodów żółciowych. Jest to stosunkowo rzadki nowotwór występujący najczęściej u mężczyzn po 40 roku życia. Etiopatogeneza procesu nowotworzenia jest złożona, a za najważniejsze czynniki rozpoczynające kancerogenezę uznaje się przewlekłe zapalenie oraz obstrukcję przewodów żółciowych. Wykazano, że nowotwór występuje częściej u osób, które przebyły zakażenie przywrą *Opisthorchis viverrini*. Rolę w nowotworzeniu przypisuje się także mutacjom w onkogenach K-ras, c-myc, c-neu i genach supresorowych TP53 oraz bcl-2.

Przygotowując pracę korzystano z aktualnych doniesień literaturowych dotyczących związku pomiędzy występowaniem raka przewodów żółciowych, a zakażeniami *Opisthorchis viverrini*.

Zachorowania na raka przewodów żółciowych obserwuje się głównie na Dalekim Wschodzie - w rejonie endemicznym dla *Opisthorchis viverrini*. Pasożyt żerując na nabłonkach, uszkadza je mechanicznie. Ponadto uwalniane przez przywrę metabolity są toksyczne dla komórek. Procesy te prowadzą do przewlekłego zapalenia przewodów żółciowych, a co za tym idzie do złośliwej transformacji komórek. Pasożytniczy czynnik wzrostu (Ov-GRN-1) powoduje niekontrolowaną proliferację komórek nabłonka i uszkodzenia DNA. Prowadzi to do metaplazji i dysplazji. Zakażenie przywrą może również zwiększyć wytwarzanie endogennego tlenu azotu, co promuje transformację nowotworową. Dodatkowo *O.viverrini* wytwarza homologiczne z ludzkimi białka antyapoptotyczne, przez co wzrasta wskaźnik przeżycia komórek nowotworowych. Badania

donoszą, że w Tajlandii zachorowalność na cholangiocarcinoma wśród osób po 35 roku życia jest najwyższa na świecie (93,8-317,6/100 000 osób). Dane te zbiegają się z najwyższą częstością zakażeń *O.viverrini*. Uważa się także, że przeżycie u pacjentów zdiagnozowanych z przebytą opistorchozą jest krótsze niż u innych chorych (zgon około rok od postawienia diagnozy).

Wnioskując uważa się, że infekcja przywrą *Opisthorchis viverrini* jest niezaprzeczalnym czynnikiem etiopatogenetycznym w kancerogenezie raka przewodów żółciowych.

**Bibliografia:**

1. Surapaitoon A, Suttiaprapa S, Mairiang E, et al. Subsets of Inflammatory Cytokine Gene Polymorphisms are Associated with Risk of Carcinogenic Liver Fluke *Opisthorchis viverrini*-Associated Advanced Periductal Fibrosis and Cholangiocarcinoma. *Korean J Parasitol*. 2017;55(3):295–304. doi:10.3347/kjp.2017.55.3.29
2. Steele JA, Richter CH, Echaubard P, et al. Thinking beyond *Opisthorchis viverrini* for risk of cholangiocarcinoma in the lower Mekong region: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis Poverty*. 2018;7(1):44. Published 2018 May 17. doi:10.1186/s40249-018-0434-3
3. Krasinskas, Alyssa M. Cholangiocarcinoma *Surgical Pathology Clinics*, Volume 11, Issue 2, 403 - 429
4. Rizvi S, Khan SA, Hallemeier CL, Kelley RK, Gores GJ. Cholangiocarcinoma - evolving concepts and therapeutic strategies. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(2):95–111. doi:10.1038/nrclinonc.2017.157

# Znaczenie kliniczne desmoplazji i mikrośrodowiska guza w terapii PDAC

Jędrzej Borowczak\*, Krzysztof Szczerbowski

Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Klinika i Zakład Patomorfologii Klinicznej CM UMK

Studenckie Koło Naukowe Patomorfologii Klinicznej

Wydział: lekarski; kierunek: lekarski; studia: jednolite magisterskie; rok: IV

e-mail: jedrzej.borowczak@gmail.com

Opiekun naukowy: dr hab. n. med. Łukasz Szyłberg; prof. UMK

**Słowa kluczowe:** PDAC; desmoplazja; immunomodulacja; mikrośrodowisko; rokowanie

## Abstrakt

Gruczolakorak przewodowy trzustki (PDAC) jest nowotworem o wzrastającym współczynniku zachorowalności, a jego 5-letnie przeżycie sięga jedynie 9%. Większość pacjentów zdiagnozowana jest w zaawansowanym stadium choroby i nie podlega leczeniu chirurgicznemu. Silnie desmoplastyczny zrąb i potencjalnie immunosupresyjne mikrośrodowisko sprawiają, że pomimo znacznych postępów w immunoterapii PDAC jest nadal traktowany jako nieimmunogeny i oporny na radiochemioterapię.

Wbrew pierwotnym założeniom, mechaniczne lub farmakologiczne usunięcie desmoplastycznego zrębu guza, stanowiącego mechaniczną barierę dla podaży leków, prowadziło do szybszej progresji choroby oraz powodowało spadek przeżywalności chorych. W badaniach wykazano, że większa gęstość zrębu korelowała z wydłużonym czasem przeżycia u chorych z PDAC w stadium T1/T2, natomiast skróconym czasem przeżycia w stadium T3/T4. Udowodniono, że silna reakcja desmoplastyczna może zapobiegać powstawaniu mikroprzerzutów

w początkowych fazach choroby i szybkiej progresji bezpośrednio związanej ze zmianą immunofenotypu mikrośrodowiska PDAC, które zaczyna pełnić funkcje immunomodulacyjne. Mechanizm ten warunkują związane z guzem makrofagi (TAM), wywołujące supresję limfocytów CD4+, CD8+ i komórek NK. Powstające immunosupresyjne mikrośrodowisko guza (TME) reguluje angiogenezę oraz stymuluje ucieczkę nowotworu spod nadzoru immunologicznego, co skutkuje postępem choroby. Znaleziono wiele parametrów pozwalających określić immunospecyfikę TME, które okazały się niezależnymi markerami rokowniczymi, a szlaki regulujące ich ekspresję mogą stanowić potencjalne cele terapeutyczne. Bardzo obiecujące wydają się próby kliniczne z zastosowaniem limfocytów T CAR skierowanych przeciw mezotelinie oraz glikoproteinie MUC-1.

Znaczenie rokownicze desmoplazji jest nadal niejednoznaczne i wiąże się z dużą heterogennością guza, późnym rozpoznaniem w zaawansowanym stadium i wielopłaszczyznowością procesów wpływających na jego rozwój. Najnowsze badania kliniczne przykładają coraz większą wagę do immunostymulacji TME, a stopniowo zarzucają pomysł chirurgicznego usunięcia zrębu, które miałyby wspomagać leczenie systemowe. Jednak mimo kolejnych doniesień o skuteczności takiego postępowania, dalsze próby kliniczne są niezbędne, by w pełni wyjaśnić i wykorzystać w praktyce znaczenie desmoplazji w rozwoju PDAC.

## Bibliografia:

1. Looi CK, Chung FFL, Leong CO, Wong SF, Rosli R, Mai CW. Therapeutic challenges and current immunomodulatory strategies in targeting the immunosuppressive pancreatic tumor microenvironment.

- J Exp Clin Cancer Res. 2019;38(1):1-23. doi:10.1186/s13046-019-1153-8
2. Institute NNC. Cancer Facts & Figures 2020. CA Cancer J Clin. 2020:1-76.
  3. Zhang Y-F, Jiang S-H, Hu L-P, et al. Targeting the tumor microenvironment for pancreatic ductal adenocarcinoma therapy. Chinese Clin Oncol. 2019;8(2):18-18. doi:10.21037/cco.2019.03.02
  4. Provenzano PP, Cuevas C, Chang AE, Goel VK, Von Hoff DD, Hingorani SR. Enzymatic Targeting of the Stroma Ablates Physical Barriers to Treatment of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. Cancer Cell. 2012;21(3):418-429. doi:10.1016/j.ccr.2012.01.007
  5. Maimela NR, Liu S, Zhang Y. Fates of CD8+ T cells in Tumor Microenvironment. Comput Struct Biotechnol J. 2019;17:1-13. doi:10.1016/j.csbj.2018.11.004
  6. Marks EI. Immunotherapeutic approaches in biliary tract carcinoma: Current status and emerging strategies. World J Gastrointest Oncol. 2015;7(11):338. doi:10.4251/wjgo.v7.i11.338

## **Rola mieloidalnych komórek supresorowych w terapii raka płuc**

Autorzy: Magdalena Próchnicka, Michał Siwek, Wiktoria Sielwanowska, Bartłomiej Syzdoł, Weronika Tuszyńska.

Afiliacja: Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Wydział Lekarski, Studenckie Koło Naukowe przy Zakładzie Psychologii Stosowanej UMłub

Kierunek studiów: Lekarski, studia jednolite magisterskie, 2 rok  
maadiii1210@gmail.com

**Słowa kluczowe:** mieloidalne komórki supresorowe, rak płuc, terapia.

Mieloidalne komórki supresorowe (MDSC) to heterogeniczna populacja komórek, która składa się ze szpikowych komórek progenitorowych, niedojrzałych granulocytów, niedojrzałych makrofagów i niedojrzałych komórek dendrytycznych. MDSC u pacjentów z chorobą nowotworową mogą silnie hamować przeciwnowotworowe odpowiedzi immunologiczne organizmu i powodować progresję nowotworu.

Prowadzono badania sprawdzające związek liczby MDSC z etapem nowotworu. Udowodniły one, że wzrost liczby nowych subpopulacji MDSC u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc wiąże się z ich słabą odpowiedzią na chemioterapię oraz zmniejszonym przeżyciem. Kolejne badania wykazały, że u pacjentów z zaawansowanym NDRP, którym podano bevacizumab, znacząco zmniejszył się udział procentowy granulocytarnych MDSC, co wskazuje na skuteczność tej terapii.

Następną badaną terapią przeciwko mieloidalnym komórkom supresorowym jest promowanie ich różnicowania do komórek szpikowych. Substancją wykorzystywaną w tym sposobie leczenia jest kwas retinowy, który może stymulować przekształcanie szpikowych komórek progenitorowych do komórek dendrytycznych lub makrofagów. Zastosowano tę metodę u pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuc, u których ilość MDSC zmniejszyła się ponad dwukrotnie.

Kolejnym rodzajem terapii jest hamowanie ekspresji COX2 w MDSC. Udowodniono, że zmniejsza to uwalnianie argininy, promując w ten sposób przeciwnowotworową odpowiedź immunologiczną organizmu i wzmacniając efekt terapii immunologicznej.

Podsumowując - mieloidalne komórki supresorowe oraz leczenie skierowane przeciwko nim odgrywa ważną rolę w hamowaniu rozwoju raka płuc oraz poprawia odpowiedź pacjentów na chemioterapię.

### **Bibliografia:**

1. Jie Ma, Huaxi Xu, Shengjun Wang „Immunosuppressive Role of Myeloid-Derived Suppressor Cells and Therapeutic Targeting in Lung Cancer”, „Journal of immunology research” 2018
2. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. „Cancer statistics”, 2015, „Cancer Journal for Clinicians” 2015; 65(1):5–29
3. Gabrilovich D.I., Nagaraj S. „Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system”, „Nature Reviews Immunology” 2009; 9(3):162–174

## Zastosowanie metody CRISPR/Cas9 w terapii genowej raka żołądka

Zuzanna Chilimoniuk, Aleksandra Chałupnik, Maciej Dobosz, Anna Sobstyl, Aleksandra Borkowska

Uniwersytet Medyczny w Lublinie, I Wydział Lekarski z Oddziałem Stomatologicznym  
Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Epidemiologii

Lekarski, 3 rok studiów jednolitych magisterskich

zuzia.chil@gmail.com

**Słowa kluczowe:** rak żołądka, terapia genowa, CRISPR/Cas9

Według bazy GLOBOCAN 2018, rak żołądka (GC) jest piątym najczęściej diagnozowanym rakiem i trzecią najczęstszą przyczyną zgonów z powodu raka na świecie. GC jest chorobą wieloczynnikową, której rozwój zależy zarówno od czynników genetycznych, jak i środowiskowych, a także od zakażenia *Helicobacter pylori* czy wirusem Epstein-Barr. Do tej pory gastrektomia i chemioterapia były jedynymi opcjami terapeutycznymi dla tych pacjentów. Wykorzystanie spersonalizowanej terapii genowej z zastosowaniem metody CRISPR/Cas9 może stanowić obiecującą alternatywę w leczeniu GC, szczególnie w obliczu występowania oporności na dotychczas stosowane środki chemioterapeutyczne.

Celem pracy jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat wykorzystania metody CRISPR/Cas9 w terapii genowej raka żołądka. Analizowane dane przedstawiono w oparciu o przegląd piśmiennictwa oraz publikacji z lat 2016-2019 zamieszczonych na platformach: PubMed i Google Scholar.

Zespół Y. Zhang skupił się na czynniku PDEF (prostate-derived Ets factor), odgrywającym istotną rolę w nowotworzeniu. CRISPR został wykorzystany do stabilnego wyłączenia czynnika PDEF w linii komórkowej AGS, co spowodowało zahamowanie proliferacji, migracji i inwazyjności komórek. Jednocześnie wykazano, że gen PDEF może być zaangażowany w inicjację i rozwój GC, a zatem może być uważany za możliwy cel terapeutyczny. Ponadto zespół Garcia-Bloj wykorzystując system CRISPR wytworzył nieaktywną formę Cas9, która może być połączona z różnymi domenami efektorowymi w celu aktywacji genów. Mechanizm ten pozwolił na reaktywowanie uśpionych genów supresorowych klasy II: MASPIN i REPRIMO. CRISPR można również wykorzystać do wzmocnienia działania pierwotnych komórek T, zaburzając ekspresję PD-1, zwiększając regulację produkcji cytokin i zwiększając cytotoxycywność. Miałoby to zastosowanie w immunoterapii cytotoxycznych limfocytów T aktywowanych przez CRISPR w połączeniu ze standardową radioterapią.

Główną przyczyną niepowodzenia leczenia przy zastosowaniu gastrektomii i chemioterapii jest oporność na leki. Pojawiające się technologie edycji genomu, które są coraz bardziej precyzyjne i szybsze w użyciu, umożliwiają projektowanie spersonalizowanych terapii przeciwnowotworowych. Zastosowanie terapii genowej przy użyciu metody CRISPR/Cas9 w leczeniu GC stanowi obiecującą alternatywę dla dotąd stosowanych metod.

### **Bibliografia:**

1. Gao Q. i in., Therapeutic potential of CRISPR/Cas9 gene editing in engineered T-cell therapy, „Cancer Med” 2019, t. 8, nr 9, s. 4254–4264, 2019, doi: 10.1002/cam4.2257.
2. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R. L., Torre L.A., i Jemal A., Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and

- mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries, „CA Cancer J Clin" 2018, t. 68, nr 6, s. 394–424, doi: 10.3322/caac.21492.
3. Chen J., Bell J., Lau B. T., Whittaker T., Stapleton D., i Ji H.P., A functional CRISPR/Cas9 screen identifies kinases that modulate FGFR inhibitor response in gastric cancer, „Oncogenesis" 2019, t. 8, nr 5, s. 33, doi: 10.1038/s41389-019-0145-z.
  4. Kanda T., Furuse Y., Oshitani H., i Kiyono T., Highly Efficient CRISPR/Cas9-Mediated Cloning and Functional Characterization of Gastric Cancer-Derived Epstein-Barr Virus Strains, „J. Virol." 2016, t. 90, nr 9, s. 4383–4393, doi: 10.1128/JVI.00060-16.
  5. Zhang Y.Q. i in., CRISPR/Cas9-mediated knockout of the PDEF gene inhibits migration and invasion of human gastric cancer AGS cells, „Biomed. Pharmacother." 2019, t. 111, s. 76–85, , doi: 10.1016/j.biopha.2018.12.048.
  6. Biagioni A. i in., Update on gastric cancer treatments and gene therapies, „Cancer Metastasis Rev". 2019, t. 38, nr 3, s. 537–548, doi: 10.1007/s10555-019-09803-7.
  7. Garcia-Bloj B. i in., Waking up dormant tumor suppressor genes with zinc fingers, TALEs and the CRISPR/dCas9 system, „Oncotarget," 2016, t. 7, nr 37, s. 60535–60554, doi: 10.18632/oncotarget.11142.
  8. Su S. i in., CRISPR-Cas9-mediated disruption of PD-1 on human T cells for adoptive cellular therapies of EBV positive gastric cancer, „Oncoimmunology" 2017, t. 6, nr 1, s. e1249558, doi: 10.1080/2162402X.2016.1249558.



## **Mechanizm stymulacji wiązania czynników transkrypcyjnych do DNA przez ludzkie białko naprawcze apurynową/apirymidynową endonukleazę 1, APE1 – nowy model regulacji ekspresji białek zaangażowanych w nowotworzenie, oporność na leczenie i inne schorzenia**

Dominika Zembrzuska

Uniwersytet Warszawski, Wydział Biologii, Instytut Genetyki i Biotechnologii, Zakład Biologii Molekularnej,  
Biotechnologia, absolwentka studiów II stopnia – niedawno po obronie  
d.a.zembrzuska@gmail.com

**Słowa kluczowe** : ludzka apurynowa/apirymidynowa endonukleaza 1, APE1; czynniki transkrypcyjne; regulacja transkrypcji; nowotworzenie

Przeprowadzono badanie przedstawiające nowy mechanizm stymulacji przyłączenia czynników transkrypcyjnych AP-1 i NF- $\kappa$ B do DNA, co umożliwia ekspresję tych genów, dzięki aktywności wielofunkcyjnej, głównej ludzkiej apurynowej/apirymidynowej endonukleazy APE1. Endonukleaza APE1 łączy naprawę DNA na ścieżce naprawy przez wycięcie zasady (BER) i naprawy przez nacięcie nukleotydu (NIR), z regulacją transkrypcji. Zebrano dowody przeczące poprzedniej powszechnej hipotezie, mówiącej o tym, że APE1 stymuluje przyłączenie czynników transkrypcyjnych (TFs) do DNA przez redukcję reszt cysteinowych - wiązań dwusiarczkowych w domenach wiążących DNA czynników transkrypcyjnych. Ustalono, że APE1 stymuluje przyłączenie TFs do DNA niezależne od stanu redoks TFs. W nowym modelu zaproponowano, że APE1 stymuluje wiązanie TFs do DNA przez przejściową oligomeryzację APE1 wzdłuż DNA i zmianę konformacji helisy DNA. APE1 polimeryzuje wzdłuż DNA, w miejscu pęknięć nici oraz w miejscu wewnętrznych zakrzywień dupleksów DNA. Polimeryzacja APE1 wzdłuż DNA nasila wcześniej istniejące zniekształcenia w DNA i umożliwia zachodzenie zarówno ścieżki naprawy NIR oraz wiązanie do DNA utlenionych i zredukowanych TFs. Polimeryzacja białka APE1 wzdłuż dupleksu DNA pozwala na skanowanie uszkodzeń zasad i promuje zakrzywienie się DNA, co ułatwia wiązanie się TFs do ich pokrewnych miejsc w DNA. Badania przeprowadzono techniką EMSA, metodą UV-crosslinków, testem naprawy DNA, techniką mikroskopii elektronowej i za pomocą komputerowego modelowania struktury białek.

Wiedza ta może być wykorzystana do stworzenia m.in. nowych terapii przeciwnowotworowych. Wiedząc w jaki sposób APE1 stymuluje wiązanie TFs (AP-1 i NF- $\kappa$ B) do DNA można precyzyjniej regulować transkrypcję tych TFs, hamować ich ekspresję. Czynniki transkrypcyjne AP-1 i NF- $\kappa$ B są nadekspresjonowane w wielu typach nowotworów, regulują geny zaangażowane w procesy komórkowe tj. proliferacja, różnicowanie, supresja apoptozy, migracja, angiogeneza, transformacja, przeżutowanie, stany zapalne, naprawa DNA. Kontrolują geny odpowiedzialne za przeżycie komórek nowotworowych i oporność na leki. Hamowanie stymulacji wiązania AP-1 i NF- $\kappa$ B do DNA przez APE1 hamowałoby funkcje komórki prowadzące do progresji guza a także do powstania oporności na leczenie chemioterapeutyczne, fotodynamiczne.

**Bibliografia:**

1. Bazlekowa-Karaban M. et. al Mechanism of stimulation of DNA binding of the transcription factors by human apurinic/aprimidinic endonuclease 1, APE1. *DNA Repair* 2019, nr 82, 102698
2. Popov.A, et al., Reading Targeted DNA Damage in the Active Demethylation Pathway: Role of Accessory Domains of Eukaryotic AP Endonucleases and Thymine-DNA Glycosylase. *Journal of Molecular Biology* 2020, Volume 432, Issue 6, s. 1747-1768
3. Baud V., Karin M., Is NF- $\kappa$ B a good target for cancer therapy? Hopes and pitfalls. *Nat Rev Drug Discov.* 2009, 8(1) s. 33–40.
4. Shah F. et al., Exploiting the Ref-1-APE1 node in cancer signaling and other diseases: from bench to clinic. *NPJ Precision Oncology* 2017, volume 1, nr 19

## **Terapia adjuwantowa metforminą (TAM) jako obiecująca opcja leczenia pacjentów z rakiem trzustki**

Joanna Kobak, Oliwia Lulko

Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Wydział Lekarski, Studenckie Koło Naukowe przy II Katedrze i Klinice Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Nowotworów Układu Pokarmowego, opiekun naukowy: prof. dr hab. n. med. Andrzej Dąbrowski, Lek. Norbert Nowak

Kierunek lekarski, III rok studiów jednolitych magisterskich

kobak.joannaelzbieta@gmail.com

**Słowa kluczowe:** rak trzustki, metformina, terapia adjuwantowa

Gruzołakorak przewodowy trzustki jest coraz częściej występującym, bardzo agresywnym nowotworem z prognostycznym 5-letnim współczynnikiem przeżycia mniejszym niż 5%. Średni czas przeżycia od rozpoznania choroby wynosi 6 miesięcy. Nadzieją na osiągnięcie wyższych wskaźników przeżywalności wśród pacjentów wydaje się być terapia adjuwantowa metforminą- popularnym lekiem, stosowanym u pacjentów z cukrzycą typu 2.

Dokładny mechanizm działania metforminy nie został w pełni poznany. Prawdopodobnie polega on na hamowaniu mitochondrialnego kompleksu I łańcucha oddechowego z następującą aktywacją szlaku LKB1 (wątrobową kinazą B1)-AMPK (kinaza białkowa aktywowana AMP).

Aktywacja AMPK hamuje aktywność kinazy mTOR (tzw. ssaczego celu rapamycyny), aktywuje białko p53, hamuje szlaki sygnałowe związane z receptorem kinazy tyrozynowej oraz ścieżkę kinaz PI3K/Akt/mTOR. Metformina unieczynnia również kinazę mTOR drogami niezależnymi od aktywacji AMPK. Wynikiem powyższych oddziaływań metforminy na komórkę nowotworową jest upośledzenie translacji białek, wstrzymanie cyklu komórkowego, zahamowanie proliferacji komórek, stymulacja autofagii i apoptozy.

Według nowych teorii metformina oddziałuje także na nowotworowe komórki macierzyste (CSCs). Odpowiadają one za inicjację nowotworzenia, tworzenie przerzutów, wznowę po leczeniu oraz indukcję oporności na stosowane leki.

Metformina wpływa negatywnie na samoodnawianie, różnicowanie i przeżycie CSCs, poprzez oddziaływanie na wiele ścieżek sygnałowych. Hamuje ona także ekspresję markerów CSCs: CD44, enzymu EZH2, EpCAM (cząstki adhezyjnej komórek nabłonkowych).

Wstępne wyniki badań pokazują, iż w grupie pacjentów stosujących metforminę w połączeniu z klasycznymi strategiami terapeutycznymi: leczeniem chirurgicznym, niektórymi schematami chemioterapii, radioterapią czy leczeniem skojarzonym, wskaźnik śmiertelności z powodu raka trzustki jest znacząco niższy niż w grupie pacjentów nie przyjmujących metforminy. Dodatkowo TAM daje możliwość zmniejszenia dawek niektórych leków stosowanych w chemioterapii, utrzymując ich skuteczność i zmniejszając toksyczność.

TAM stanowi bardzo obiecującą opcję leczenia raka trzustki. Niezbędne są jednak dalsze badania kliniczne, szczególnie należy pochylić się nad optymalnym łączeniem strategii terapeutycznych w różnych stadiach zaawansowania choroby.

Interesującą kwestią pozostaje także odpowiednie dawkowanie metforminy w terapii adjuwantowej łącznie z innymi lekami, bilansujące wszelkie korzyści i ryzyko dla pacjenta.

### **Bibliografia:**

1. Saini N., Yang X., Metformin as an anti-cancer agent: actions and mechanisms targeting cancer stem cells, "Acta Biochimica et Biophysica Sinica" 2018, nr 50, s.133-143
2. Candido S., Abrams S.L., Steelman L., Lertpiriyapong K., Martelli A.M., Cocco L., Ratti S., Follo M.Y., Murata R.M., Rosalen P.L., Lombardi P., Montalto G., Cervello M., Gizak A., Rakus D., Suh

- P.G., Libra M., McCubrey J.A., Metformin influences drug sensitivity in pancreatic cancer cells, "Advances in Biological Regulation" 2018, nr 68, s.13-30
3. Guoxing W., Xue S., Fang L., Xuanbin W., Chen L., Hongliang L., Xianjun Y., Fengjun C., Survival Benefit of Metformin Adjuvant Treatment For Pancreatic Cancer Patients: a Systematic Review and Meta-Analysis, "Cellular Physiology and Biochemistry" 2018, nr 49, s.837-847
  4. Wieczorek K., Niewiarowska J., Nowotworowe komórki macierzyste, „Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej” 2012, nr 66, s.629-636
  5. Sarnowska E., Balcerak A., Olszyna-Serementa M., Kotlarek D., Sarnowski T.J., Siedlecki J.A., Kinaza białkowa aktywowana przez AMP (AMPK) jako cel terapeutyczny, „Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej” 2013, nr 67, s.750-760

## Rola witaminy D w raku jajnika

Aleksandra Chałupnik, Zuzanna Chilimoniuk, Maciej Dobosz, Anna Sobstyl, Aleksandra Borkowska

Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Wydział Lekarski, Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Epidemiologii i Metodologii Badań Klinicznych

Lekarski, 3 rok studiów jednolitych magisterskich

olachalupnik@op.pl

**Słowa kluczowe:** vitamin D, ovarian cancer, calcitriol

Rak jajnika jest ósmym najczęściej rozpoznawalnym nowotworem wśród kobiet na całym świecie. We wczesnym stadium mało charakterystyczne objawy utrudniają wykrycie i szybką diagnozę. Dlatego też, profilaktyka odgrywa kluczową rolę w kontrolowaniu raka jajnika. W ostatniej dekadzie przeprowadzono wiele badań nad potencjalnym związkiem między poziomem witaminy D a ryzykiem rozwoju różnych nowotworów.

Badania wykazały, że witamina D może hamować proliferację komórek rakowych. Kalcitriol reguluje wzrost guza poprzez zatrzymanie różnych etapów cyklu komórkowego. Komórki raka jajnika można zatrzymać w punkcie kontrolnym G1/S poprzez działanie kalcitriolu na inhibitory kinazy zależnej od cykliny(CDK) P21 i P27. Może on też indukować zatrzymanie punktu kontrolnego G2/M poprzez oddziaływanie na GADD45. Coraz więcej danych wskazuje, że witamina D ma potencjalną rolę w hamowaniu angiogenezy guza. Badanie Chunga i in. przeprowadzone na myszach wykazało, że utrata genu kodującego receptor dla witaminy D spowodowała wzrost poziomu HIF-1 $\alpha$ , VEGF, angiopoetyny 1. Ponadto wydaje się, że kalcitriol odgrywa rolę w przejściu nabłonkowo-mezenchymalnym. Wyniki wskazują, że hamuje on migrację i inwazję komórek raka jajnika poprzez hamowanie EMT, co może stanowić potencjalny środek terapeutyczny w leczeniu raka jajnika. Kalcitriol jest także powiązany z mechanizmami pobudzającymi apoptozę komórek poprzez obniżenie poziomu telomerazy w komórkach raka jajnika. Wykazano również, że witamina D odgrywa rolę w procesach przeciwzapalnych w raku jajnika. Co więcej, doniesiono, że witamina D ma wpływ na metabolizm kwasów tłuszczowych i glukozy w komórkach rakowych.

Obszerna liczba badań sugeruje, że suplementacja witaminy D może mieć potencjalnie pozytywny wpływ na zmniejszenie ryzyka zachorowania na raka jajnika. Natomiast poziom witaminy D może być w przyszłości wykorzystany jako czynnik prognostyczny u pacjentów z rakiem jajnika. Jednakże potrzebna jest większa liczba badań aby potwierdzić rolę witaminy D w etiologii raka jajnika.

### **Bibliografia:**

1. Andraž Dovnik , Nina Fokter Dovnik. Vitamin D and Ovarian Cancer: Systematic Review of the Literature With a Focus on Molecular Mechanisms. *Cells*. 2020 Feb 1;9(2):335.
2. Kevin L'Espérance, Geetanjali D Datta, Samia Qureshi, Anita Koushik. Vitamin D Exposure and Ovarian Cancer Risk and Prognosis. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Feb 12;17(4):1168.
3. Hui Guo, Jing Guo, Wenli Xie, Lingqin Yuan, Xiugui Sheng. The Role of Vitamin D in Ovarian Cancer: Epidemiology, Molecular Mechanism and Prevention. *J Ovarian Res*. 2018 Aug 29;11(1):71.
4. Ivy Chung, Guangzhou Han, Mukund Seshadri, Bryan M. Gillard, Wei-dong Yu, Barbara A. Foster, Donald L. Trump and Candace S. Johnson. Role of VDR in anti-proliferative effects of calcitriol in tumor-derived endothelial cells and tumor angiogenesis in vivo. *Cancer Res*. 2009 Feb 1; 69(3): 967–975.

5. Yong-Feng Hou, Si-Hai Gao, Ping Wang, He-Mei Zhang, Li-Zhi Liu, Meng-Xuan Ye, Guang-Ming Zhou, Zeng-Li Zhang and Bing-Yan Li.  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  Suppresses the Migration of Ovarian Cancer SKOV-3 Cells through the Inhibition of Epithelial–Mesenchymal Transition. *Int J Mol Sci.* 2016 Aug; 17(8): 1285.

## **Bezpieczeństwo stosowania Blinatumomabu u pacjentów pediatrycznych na podstawie własnego doświadczenia**

Joanna Borowik, Michał Sekuła, Blanka Świerczyńska, Adrian Undziakiewicz, Krzysztof Smoluchowski  
Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Wydział Lekarski,  
Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Hematologii, Onkologii i Transplantologii Dziecięcej,  
Kierunek lekarski, V rok studiów jednolitych magisterskich  
joanna.borowik@gmail.com

**Słowa kluczowe:** blinatumomab, ALL, pacjenci pediatryczni, bezpieczeństwo

**Wprowadzenie:** Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL) to najczęstsza postać białaczek u dzieci. Blinatumomab wprowadzany jest w grupie chorych z ALL pre-B bez chromosomu Philadelphia i ekspresją antygenu CD19 nietolerujących leczenia cytotoksycznego oraz z nawrotową/oporną na leczenie białaczką.

**Cel:** Podejmujemy dyskusję na temat bezpieczeństwa stosowania Blinatumomabu u pacjentów pediatrycznych.

**Materiał i metody:** W lutym 2020 dokonaliśmy przeglądu historii choroby dwójki pacjentów ze zdiagnozowaną ALL pre-B, u których do terapii włączono Blinatumomab. Na wykorzystanie danych w celach naukowych uzyskaliśmy zgodę opiekunów prawnych.

**Opis przypadku:** Wskazaniem do podania Blinatumomabu u 11-letniego pacjenta był kolejny nawrót ALL. Chłopiec otrzymał pierwszy wlew Blinatumomabu po drugiej wznowie choroby. W jego historii odnotowano także wczesny pierwszy nawrót ALL i ciężką toksyczność chemioterapii dotyczącą szpiku oraz układu pokarmowego. W ciągu wlewu pojawiła się gorączka. Pacjent obudził się przestraszony, dezorientowany. Stwierdzono afazję, a w badaniu fizykalnym niedowład połowiczy prawostronny. Z tego względu przerwano wlew. Po zastosowaniu deksametazonu i mannitolu objawy ustąpiły. Kontynuowano wlew Blinatumomabu w zredukowanej dawce już bez powikłań. W czerwcu i lipcu 2018 podano kolejne dawki Blinatumomabu. We wrześniu chłopiec przeszedł drugi przeszczep szpiku, a w kwietniu 2019 doszło do trzeciej wznowy. Po siedmiu miesiącach pacjent zmarł. Dugi przypadek dotyczy 6-letniej dziewczynki, u której Blinatumomab został wprowadzony do terapii po pierwszej wznowie choroby. Zastosowana w pierwszej linii leczenia chemioterapia powikłana była ostrym martwiczym zapaleniem trzustki, zaś wprowadzona po wznowie spowodowała aplazję szpiku. Dziewczynka dobrze tolerowała Blinatumomab. Nie wystąpiły u niej żadne objawy neurologiczne. Po HSCD do dnia dzisiejszego czuje się dobrze.

**Wnioski:** Blinatumomab stanowi szansę dla pacjentów pediatrycznych z nawrotową/oporną na leczenie ALL pre-B oraz w przypadku silnie toksycznego wpływu chemioterapii. Mimo neurologicznych działań niepożądanych należy prowadzić badania kliniczne w celu dalszej oceny bezpieczeństwa stosowania u pacjentów pediatrycznych. Nie jest wiadome, czy objawy neurologiczne zaobserwowane u chłopca wynikały jedynie z zastosowania Blinatumomabu, czy też z zaawansowania choroby.

**Bibliografia:**

1. Elitzur S., Arad-Cohen N., Barzilai-Birenboim S. i wsp. Blinatumomab as a bridge to further therapy in cases of overwhelming toxicity in pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: Report from the Israeli Study Group of Childhood Leukemia, "Pediatric Blood Cancer" 2019, nr 66(10), s. 27898. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/pbc.27898>
2. Roboz G.J., Jabbour E.J., Faderl S. i wsp., Advances in the treatment of relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: a case study compendium, "Clinical advances in hematology & oncology: H&O."2014,nr12(20)s.8-18  
[https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25768269/?from\\_term=blinatumomab+pediatric&from\\_filter=pubt.casereports&from\\_pos=6](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25768269/?from_term=blinatumomab+pediatric&from_filter=pubt.casereports&from_pos=6)
3. Gore L., Locatelli F., Zugmaier G. i wsp., Survival after blinatumomab treatment in pediatric patients with relapsed/refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia, "Blood Cancer Journal" 2018, nr 8(9) s. 80.  
[https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30190453/?from\\_term=blinatumomab+pediatric&from\\_pos=2](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30190453/?from_term=blinatumomab+pediatric&from_pos=2)



## Inhibitory HDAC w hematologii

<sup>1</sup>Dominika Psiuk, <sup>1</sup>Agata Rocka, <sup>1</sup>Klaudia Żak, <sup>1</sup>Żaklina Tomczyk, <sup>2</sup>Agata Filip

<sup>1</sup>SKN Genetyki Nowotworów przy Zakładzie Genetyki Nowotworów z Pracownią Cytogenetyczną Katedry Genetyki Medycznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

<sup>2</sup>Zakład Genetyki Nowotworów z Pracownią Cytogenetyczną Katedry Genetyki Medycznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie  
dominika.psiuk@gmail.com

**Słowa kluczowe:** inhibitory, HDAC, nowotwory, hematologia, epigenetyka

**Wstęp:** Inhibitory deacetylaz histonów (HDACi) reprezentują grupę enzymów, które poprzez modyfikację białek histonowych i niehistonowych oddziałują na ekspresję genów. Związek z ich działaniem w kancerogenezie został udowodniony w ciągu ostatnich dziesięcioleci, dlatego inhibitory HDAC są uważane za potencjalne leki w leczeniu nowotworów. Jak dotąd, jako leki przeciwnowotworowe w terapii nowotworów hematologicznych zostały zatwierdzone romidepsin, belinostat, worinostat, panobinostat i chidamid. Obecnie prowadzone są badania nad skutecznością pozostałych preparatów.

**Metoda:** Analizowano bazę danych PubMed, wyszukując artykuły z ostatnich 10 lat, wpisując hasła „HDAC inhibitor cancer hematology”. Wyszukano 805 artykułów, spośród których 97 badań było badaniami klinicznymi.

**Wyniki:** Zastosowanie panobinostatu w politerapii szpiczaka mnogiego wydłuża czas bez progresji choroby po zakończonym leczeniu (PFS) o niemal 4 miesiące. Skuteczność panobinostatu została wykazana również w leczeniu chłoniaka Hodgkina. Pacjenci przyjmujący panobinostat w połączeniu z chemioterapią wykazali lepszą odpowiedź na leczenie niż przyjmujący chemioterapię bez HDACi. Badania wykazały trwałą poprawę zmian skórnych i znaczącą redukcję świądu u pacjentów z chłoniakiem T-komórkowym skóry przyjmujących quisinostat. W pracy badającej zastosowanie givinostatu w politerapii czerwienicy prawdziwej zaobserwowano całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie oraz redukcję świądu.

**Wnioski:** Włączenie inhibitorów HDAC do terapii nowotworów hematologicznych może przynieść korzyści dla pacjentów, szczególnie w zaawansowanym stadium nawracającej, odpornej na leczenie choroby. Konieczne jest wykonanie większej ilości badań w celu potwierdzenia skuteczności enzymów i ujawnienia ich działań niepożądanych.

### Bibliografia:

- 1.Ropero S, Esteller M. The role of histone deacetylases (HDACs) in human cancer. *Mol Oncol.* 2007;1(1):19-25.
- 2.Li Y, Seto E. HDACs and HDAC Inhibitors in Cancer Development and Therapy. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2016;6(10).
- 3.San-Miguel JF, Hungria VTM, Yoon SS, Beksac M, Dimopoulos MA, Elghandour A et al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: A multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(11):1195-1206.

4. Hu B, Younes A, Westin JR, Turturro F, Claret L, Feng L et al. Phase-I and randomized phase-II trial of panobinostat in combination with ICE (Ifosfamide, carboplatin, etoposide) in relapsed or refractory classical hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2018;59(4):863-870.
5. Child F, Ortiz-Romero PL, Alvarez R, Bagot M, Stadler R, Weichenthal M et al. Phase II multicentre trial of oral quisinostat, a histone deacetylase inhibitor, in patients with previously treated stage IB–IVA mycosis fungoides/Sézary syndrome. *Br J Dermatol*. 2016;175(1):80-88.
6. Finazzi G, Vannucchi AM, Martinelli V, Ruggeri M, Nobile F, Specchia G et al. A phase II study of Givinostat in combination with hydroxycarbamide in patients with polycythaemia vera unresponsive to hydroxycarbamide monotherapy. *Br J Haematol*. 2013 Jun;161(5):688-94. doi: 10.1111/bjh.12332