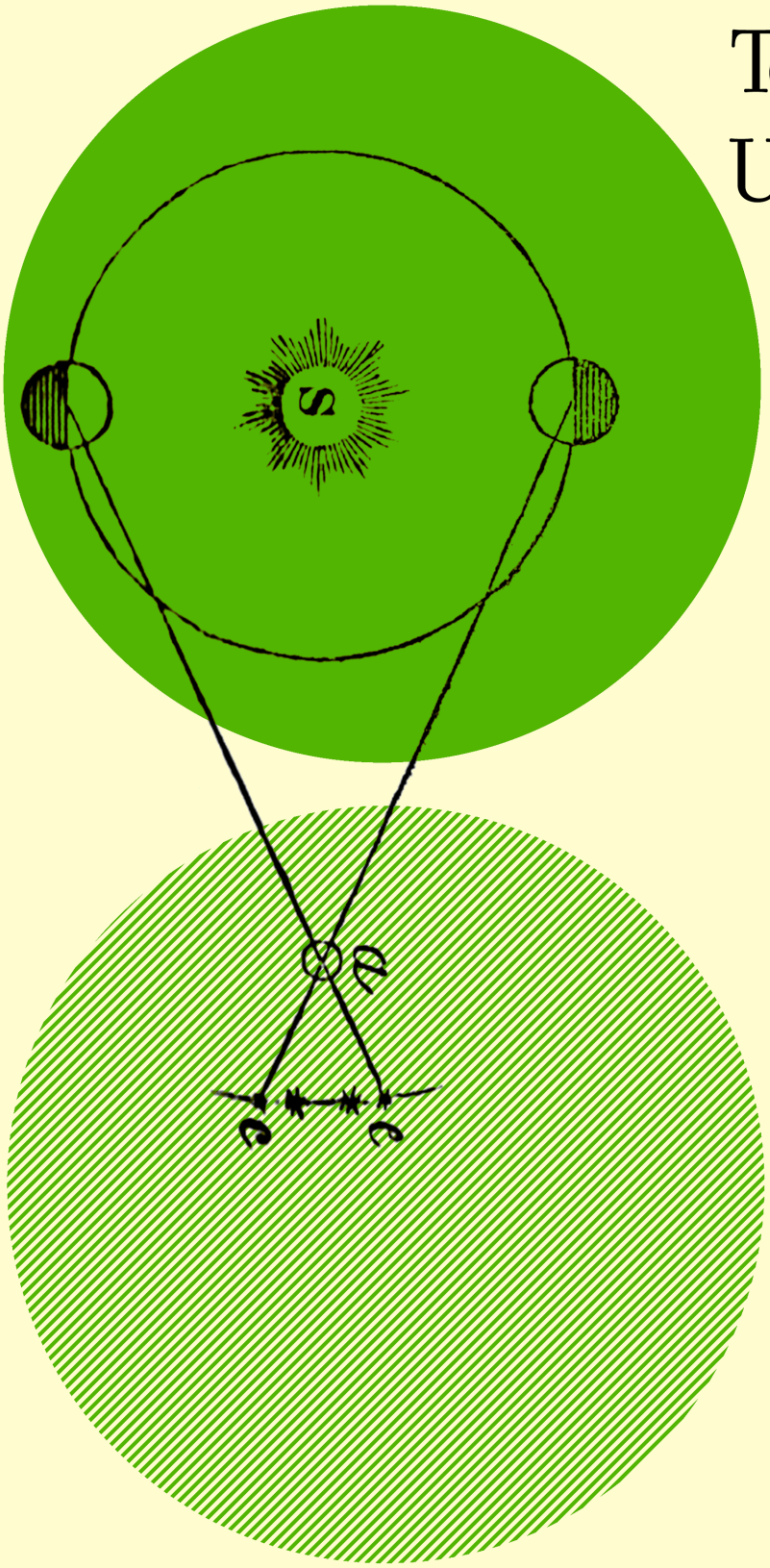
# Zeszyty Naukowe

Numer 2 (1/2011)

## Towarzystwa Doktorantów Uniwersytetu Jagiellońskiego



Materiały z konferencji naukowej doktorantów Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum UJ

Kraków, 18 maja 2011 r.

UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM MEDICUM

Kraków 2011

## Rada Naukowa

Prof. dr hab. Karol Musioł
Rektor Uniwersytetu Jagiellońskiego

Prof. dr hab. Andrzej Mania
Prorektor Uniwersytetu Jagiellońskiego ds. dydaktyki

Prof. dr hab. Maria Flis
Dziekan Wydziału Filozoficznego UJ

Prof. dr hab. Bogdan Szlachta
Dziekan Wydziału Stosunków Międzynarodowych i Politycznych UJ

Prof. dr hab. Katarzyna Kieć-Kononowicz
Wydział Farmaceutyczny, UJ Collegium Medicum, kierownik studiów doktoranckich

Prof. dr hab. Jacek Składzień
Wydział Lekarski, UJ Collegium Medicum, kierownik studiów doktoranckich

Dr hab. Leszek Sosnowski
Wydział Filozoficzny UJ

# Zeszyty Naukowe

## Towarzystwa Doktorantów Uniwersytetu Jagiellońskiego

Numer 2 (1/2011)

# Nauki Ścisłe

Materiały z konferencji naukowej doktorantów Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum UJ

Kraków, 18 maja 2011 r.

Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum

Kraków 2011

Zeszyty Naukowe Towarzystwa Doktorantów UJ
Ul. Straszewskiego 25/3
31-113 Kraków

Redaktor naczelna:
Paulina Tendera

Zastępca redaktor naczelnej:
Marcin Lubecki

Sekretarz redakcji:
Rafał Opulski

Redakcja numeru specjalnego:
Anna Bogdali

Komitet naukowy konferencji:
Prof. dr hab. Tomasz Guzik,
Prof. dr hab. Jacek Składzień

Komitet organizacyjny konferencji:
Bartłomiej Jałocha, Dorota Kwapisz,
Anna Bogdali, Katarzyna Piotrowicz-Wójcik,
Marcin Surmiak, Katarzyna Wójcik

Redakcja językowa i korekta:
Marcin Lubecki (red. prowadzący),
Katarzyna Migdał

Skład:
Marcin Lubecki

Projekt okładki:
Szymon Drobniak

Druk i oprawa:
Sowa – druk na życzenie®
www.sowadruk.pl
Tel. 022 431-81-40

Publikacja finansowana ze środków
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

---

© Copyright by Zeszyty Naukowe Towarzystwa Doktorantów UJ
All rights reserved
Wydanie I, Kraków 2011
Nakład: 80 egz.

ISSN 2082-3827

# SPIS TREŚCI

## WYKŁADY INAUGURACYJNE

M. NOWAKOWSKA, K. SZCZUBIAŁKA, SZ. ZAPOTOCZNY, A. KAREWICZ, M. KEPCZYŃSKI, J. LEWANDOWSKA ..... 15

MATERIAŁY POLIMEROWE I HYBRYDOWE W NANOMEDYCYNIE

T.J. GUZIK ..... 18

MEDYCYNA TRANSLACYJNA – CZYLI O TYM, CO NAJWAŻNIEJSZE W BADANIACH BIOMEDYCZNYCH

## ABSTRAKTY

A. BIEDROŃ, M. KACIŃSKI ..... 27

WPŁYW STYMULACJI WZROKOWEJ NA PARAMETRY PRZEPŁYWU MÓZGOWEGO U DZIECI Z MIGRENĄ Z AURĄ

K. DUBAS ..... 29

OCENA EFEKTYWNOŚCI FUNKCJONOWANIA LECZNICTWA STACJONARNEGO W WOJEWÓDZTWIE MAŁOPOLSKIM

M. WALAS, A. GALBARCZYK, I. NENKO, G. JASIEŃSKA ..... 31

INDEKS DŁUGOŚCI PALCÓW 2D:4D JAKO MARKER KONDYCJI BIOLOGICZNEJ MĘŻCZYZN Z OBSZARU BESKIDU WYSPOWEGO

K. PIOTROWICZ-WÓJCIK ..... 33

TEST AKTYWACJI BAZOFILÓW W DIAGNOSTYCE NADWRAŻLIWOŚCI NA NIESTEROIDOWE LEKI PRZECIWZAPALNE

K. POŚPIECH-GĄSIOR, A. REROŃ ..... 35

WPŁYW MIĘŚNIAKÓW MACICY NA PRZEBIEG CIĄŻY, PORODU ORAZ POŁOGU

A. MURZYN ..... 37

DOŚWIADCZENIE WCZESNODZIECIĘCEJ TRAUMY JAKO PREDYKTOR WYNIKU LECZENIA PACJENTÓW Z ZABURZENIAMI NERWICOWYMI I OSOBOWOŚCI

M. SUSKI, R. KORBUT ..... 39

ZMIANY W PROTEOMIE MITOCHONDRIÓW WĄTROBY I NEREK W MIAŻDŻYCY – BADANIA Z UŻYCIEM MYSIEGO MODELU APOE-*KNOCKOUT*

A. DYRKA, A. ZĄBEK-ADAMSKA, R. DROŻDŻ ..... 41

OCENA TESTU FREELITE® – ILOŚCIOWEGO OZNACZENIA WOLNYCH ŁAŃCUCHÓW LEKKICH IMMUNOGLOBULIN DO WYKRYWANIA I MONITOROWANIA GAMMAPATII MONOKLONALNYCH W PORÓWNANIU Z METODAMI ELEKTROFORETYCZNYMI U PACJENTÓW ZE SZPICZAKIEM MNOGIM

T. Książek, K. Szewczyk, G. Wątor, J.J. Pietrzyk, W. Balwierz, M. Matysiak, B. Sikorska-Fic, A. Balcerska, L. Maciejka-Kapuścińska, T. Szczepański, R. Tomaszewska, J. Kowalczyk, B. Wójcik, M. Krawczuk-Rybak, K. Muszyńska-Rosłan, W. Młynarski, A. Jasińska, T. Urasiński, E. Kamieńska, G. Sobol, A. Mizia-Malarz, M. Wieczorek, I. Karpińska-Derda, G. Karolczyk, J. Podhorecka, M. Wysocki, S. Kołtan, A. Chybicka, J. Wachowiak ..... 43

Częstość występowania i znaczenie prognostyczne wewnętrznej tandemowej duplikacji w genie *FLT3* u dzieci z ostrą białaczką szpikową (AML) w Polsce

K. Szewczyk, W. Balwierz, G. Drabik, K. Bolek-Marzec ..... 45

Identyfikacja amplifikacji genu *N-Myc* metodą I-FISH u dzieci z neuroblastoma: wstępne wyniki

M. Kieć-Klimczak, M. Malczewska-Malec, A. Zdzienicka, A. Gruca, D. Pach, A. Hubalewska-Dydejczyk, A. Dembińska-Kieć ..... 47

Doustne testy tolerancji lipidów (OLTT) i glukozy (OGTT), a wydzielanie inkretyn (GLP-1 i GIP) u pacjentów z zespołem metabolicznym

A. Galbarczyk, G. Jasieńska ..... 49

Polimorfizm genu CYP19 a stężenia 17β-estradiolu u kobiet w wieku rozrodczym

A. Bogdali, G. Antoszczyk, W. Dyga, K. Obtułowicz ..... 51

Wpływ superantygenu *Staphylococcus aureus*, roztoczy kurzu domowego oraz soli niklu na aktywację limfocytów T w teście Elispot u chorych z atopowym zapaleniem skóry

B. Zawiślak ..... 53

Endogenny inhibitor generacji tlenku azotu (asymetryczna dwumetylo-L-arginina) u młodych dorosłych osób z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku wczesnego ujawnienia się choroby niedokrwiennej serca

I. Mojsa ..... 55

Ocena wpływu lornoksykamu zastosowanego metodą analgezji z wyprzedzeniem na natężenie bólu pozabiegowego u pacjentów poddanych chirurgicznej ekstrakcji dolnego zęba mądrości

W. Kleczyńska ..... 57

Zaburzenie równowagi pomiędzy limfocytami Treg i Th17 w toczniu układowym rumieniowatym

Z. Bieniewska, P. Tomasik, Z. Grzenda-Adamek, K. Fyderek, K. Sztefko ..... 59

Ocena osoczowego profilu kwasów tłuszczowych frakcji fosfolipidów u dzieci z celiakią

A. Kryk-Fornagiel ..... 61

Znieczulenie wcześniaków z retinopatią do zabiegu laserokoagulacji. Porównanie znieczulenia wziewnego ze znieczuleniem z ciągłym wlewem remifentanylu

D. LUDEW, K. URBAŃSKI, B. KAPELAK, T. MIKOŁAJCZYK, R. NOSALSKI, R. KORBUT, T.J. GUZIK ..... 63

CHARAKTERYSTYKA LIMFOCYTÓW T NACIEKAJĄCYCH TKANKĘ TŁUSZCZOWĄ OKOŁONACZYNIOWĄ W MIAŻDŻYCY

E. SIKORA ..... 65

STRUKTURA I FUNKCJA CZYNNIKA SUPRESYJNEGO SWOISTEGO DLA NADWRAŻLIWOŚCI KONTAKTOWEJ INDUKOWANEJ PRZEZ OKSAZOLON

J. ROZWADOWSKA ..... 67

OCENA STANU JAMY USTNEJ U PACJENTÓW Z ZABURZENIEM ODŻYWIANIA TYPU *BULIMIA NERVOSA*

K. WOJNAR-GRUSZKA ..... 69

JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTÓW PO AUTOLOGICZNYM PRZESZCZEPIE KOMÓREK KRWIOTWÓRCZYCH W PRZEBIEGU CHOROBY NOWOTWOROWEJ

Ł. MATEUSZUK, M. GAJDA, M. SZAFARZ, J. SZYMURA-OLEKSIAK, T. KHOMICZ, M. FRANCZYK, R. KOSTOGRYS, S. CHŁOPICKI ..... 71

WPŁYW KWASU NIKOTYNOWEGO I JEGO GŁÓWNEGO METABOLITU 1-METYLONIKOTYNAMIDU NA ROZWÓJ MIAŻDŻYCY U MYSZY *APOE/LDLR* $^{-/-}$

M. RUTKOWSKA, M. SIEDLAR ..... 73

PRZEJŚCIOWO PODWYŻSZONA LICZBA KRĄŻĄCYCH LIMFOCYTÓW T REGULATOROWYCH O FENOTYPIE $CD4^{+}CD25^{HIGH}FOXP3^{+}$ JAKO WYRAZ ZABURZEŃ IMMUNOREGULACYJNYCH U PACJENTÓW Z PRZEJŚCIOWĄ HIPOGAMMAGLOBULINEMIĄ WIEKU DZIECIĘCEGO

M. SEKUŁA, K. MIĘKUS, M. MAJKA ..... 75

ROLA RECEPTORA CXCR7 W BIOLOGII KOMÓREK RAKA SZYJKI MACICY

M. KASZUBA, J. KUMIK, G. BOCHENEK, A. GIELICZ, M. ŚWIERCZYŃSKA, A. SZCZEKLIK ..... 77

PROSTAGLANDYNA $D_2$ W KONDENSACIE POWIETRZA WYDYCHANEGO U CHORYCH NA ASTMĘ

O. MILCZAREK ..... 79

URAZY CZASZKOWO-MÓZGOWE U NIELETNICH DOZNANE POD WPŁYWEM ALKOHOLU – WSPÓŁCZESNY PROBLEM NEUROTRAUMATOLOGII DZIECIĘCEJ

P. ROZPONDEK ..... 81

WYSTĘPOWANIE ANTYGENU HLA-G I WYBRANYCH WSKAŹNIKÓW ZAPALNYCH U CHORYCH NA NIESWOISTE ZAPALENIA JELIT

E. BACZYŃSKA ..... 83

OCENA CZĘSTOŚCI WYSTĘPOWANIA GUZÓW NEUROENDOKRYNNYCH UKŁADU POKARMOWEGO W KRAKOWIE I POWIECIE KRAKOWSKIM

A. ŚWIAT ..... 85

OCENA ZABURZEŃ HOMEOSTAZY WAPNIOWO-FOSFORANOWEJ I STANU ODŻYWIENIA U DZIECI Z NOWO ROZPOZNANYMI NIESWOISTYMI CHOROBAMI ZAPALNYMI JELIT

A. STACHOWICZ ..... 87

MITOCHONDRIALNA DEHYDROGENAZA ALDEHYDOWA (ALDH2) JAKO PUNKT UCHWYTU DLA NOWYCH LEKÓW PRZECIWMIAŻDŻYCOWYCH

P. ZIĘBA, K. SZTEFKO ..... 89

STĘŻENIA PROLAKTYNY W SUROWICY KRWI PRZED STRĄCENIEM I PO STRĄCENIU GLIKOLEM ETYLENOWYM U NOWORODKÓW I NIEMOWLĄT

B. ZAPAŁA, M. RUDZIŃSKA, T. STASZEL, I. WYBRAŃSKA, A. SZCZUDLIK, A. DEMBIŃSKA-KIEĆ ..... 91

AKTYWNOŚĆ RÓŻNYCH IZOFORM HUMANINY W CHOROBIE PARKINSONA

U. RAŹNY, Ł. WĄTOR, A. POLUS, G. DYDUCH, R. TOMASZEWSKA, A. DEMBIŃSKA-KIEĆ ..... 93

ANGIOGENEZA W ZESPOLE METABOLICZNYM U MYSZY Z WYŁĄCZONYM GENEM RECEPTORA KWASU RETINOWEGO (RXRα) W HEPATOCYTACH

A. GRABOWSKA, J.J. PIETRZYK ..... 95

ZASTOSOWANIE MIKROCHIMERYZMU PŁODOWO-MATCZYNEGO W NIEINWAZYJNEJ DIAGNOSTYCE PRENATALNEJ

A. NIEPSUJ ..... 97

MECHANIZMY PRZECIWMIAŻDŻYCOWEGO DZIAŁANIA AGMATYNY – BADANIA NA MODELU EKSPERYMENTALNYM MIAŻDŻYCY MYSZY Z WYŁĄCZONYM GENEM DLA APOLIPOPROTEINY E (*APOE-KNOCKOUT MICE*)

A. ŚLIWA, J. GÓRALSKA, U. CZECH, M. AWSIUK, A. DEMBIŃSKA-KIEĆ ..... 99

WPŁYW EGZOGENNYCH KWASÓW TŁUSZCZOWYCH ORAZ ANTYOKSYDANTU KWERCETYNY NA FUNKCJĘ MITOCHONDRIÓW W PREADIPOCYTACH

E. SZCZYGIEŁ ..... 101

CZY POLIMORFIZMY NA CHROMOSOMIE 9P21.3 ZWIĄZANE Z RYZYKIEM ZAWAŁU SERCA MAJĄ WPŁYW NA RYZYKO UDARU NIEDOKRWIENNEGO MÓZGU W POPULACJI POLSKIEJ

K. ŻWAWA, B. OSTROWSKA, P. LAIDLER ..... 103

ROLA INTEGRYN Z PODRODZINY $\beta_1$ W KOMÓRKACH CZERNIAKA LUDZKIEGO

D. WRÓBEL, A. PARTYKA, M. JASTRZĘBSKA-WIĘSEK, P. ZAJDEL, M. PAWŁOWSKI, A.J. BOJARSKI, G. SATAŁA, A. WESOŁOWSKA ..... 105

EFEKTY FUNKCJONALNE NOWYCH SULFONAMIDOWYCH POCHODNYCH 3-CHINOLINY W MYSIM MODELU DEPRESJI

A. MIRCZAK ..... 107

SAMOOCENA STANU ZDROWIA OSÓB STARSZYCH MIESZKAJĄCYCH NA WSI (WYNIKI BADANIA PILOTAŻOWEGO)

E. OTRĘBSKA, J. HANDZLIK, B. MASTEK, S. ALIBERT-FRANCO, J. CHEVALIER, J.-M. PAGÈS, K. KIEĆ-KONONOWICZ ..... 109

AMINOWE POCHODNE 5-ARYLIDENOIMIDAZOLIDYNONU JAKO ŚRODKI W WALCE Z LEKOOPORNOŚCIĄ BAKTERII

J. KARKOWSKA-KULETA, G. BRAŚ, A. KOZIK ..... 111

WPŁYW WYDZIELANYCH ZEWNĄTRZKOMÓRKOWO PROTEINAZ I ADHEZYN POWIERZCHNIOWYCH PATOGENU *CANDIDA ALBICANS* NA SKŁADNIKI LUDZKIEGO WEWNĄTRZPOCHODNEGO UKŁADU KRZEPNIĘCIA KRWI ORAZ UKŁADU FIBRYNOLIZY

J. ŻUK, S. BAZAN-SOCHA, J. MUSIAŁ ..... 113

EKSPRESJA INTEGRYNOWYCH RECEPTORÓW KOLAGENOWYCH NA POWIERZCHNI LIMFOCYTÓW KRWI OBWODOWEJ U CHORYCH NA ASTMĘ OSKRZELOWĄ

M. NASTAŁEK, A. WOJAS-PELC ..... 115

OCENA AKTYWNOŚCI WYBRANYCH CZYNNIKÓW IMMUNOLOGICZNYCH I PARAMETRÓW WŁÓKNIENIA W ROZWOJU BLIZNOWCÓW ORAZ BLIZN PRZYROSŁYCH

M. CEMPA ..... 116

ZOONOZY ZAKAŹNE PRZENOSZONE PRZEZ KLESZCZE NA TERENIE OJCOWA ORAZ OJCOWSKIEGO PARKU NARODOWEGO

P. MAJOR, A. BUDZYŃSKI, M. MATŁOK, SZ. PIETRUSZKA, M. PĘDZIWIATR, M. ZAJĄC, P. MULLER ..... 117

CHIRURGICZNE LECZENIE OTYŁOŚCI OLBRZYMIEJ – WSTĘPNE WYNIKI OPERACJI BARIATRYCZNYCH W II KATEDRZE CHIRURGII UJ CM

P. MAJOR, M. MATŁOK, M. PĘDZIWIATR, SZ. PIETRUSZKA, J. KULAWIK, A. BUDZYŃSKI ..... 119

JAKOŚĆ ŻYCIA CHORYCH PO LAPAROSKOPOWEJ RĘKAWOWEJ RESEKCJI ŻOŁĄDKA OPEROWANYCH Z POWODU OTYŁOŚCI OLBRZYMIEJ

T. WRÓBEL, Ł. MATEUSZUK, S. CHŁOPICKI, M. BARAŃSKA ..... 121

OBRAZOWANIE LIPIDÓW W ZŁOGACH MIAŻDŻYCOWYCH MYSZY APOE/LDLR$^{-/-}$ PRZY UŻYCIU SPEKTROSKOPII FT-IR

M. DULĘBA, M. MAJKA ..... 123

ANALIZA ZMIAN METYLACJI W OBRĘBIE PROMOTORA GENU MET W KOMÓRKACH MIĘSAKA PRĄŻKOWANOKOMÓRKOWEGO

A. FURMAN, P. ROSTOFF, R. RYCHLAK, K. GOLIŃSKA-GRZYBAŁA, M. GOLONKA, J. NESSLER ..... 125

OCENA ZWIĄZKU MIĘDZY OTYŁOŚCIĄ BRZUSZNĄ A WSKAŹNIKAMI PŁYTKOWYMI U PACJENTÓW Z ZESPOŁEM METABOLICZNYM

A. JĘDRZEJCZYK ..... 127

IMMUNOHISTOCHEMICZNA OCENA KOMÓREK ENDOMETRIUM U KOBIET Z ENDOMETRIOZĄ

A. WŁODARCZYK, K. BERUBE, A. UNDAS ..... 129

OCENA TOKSYCZNOŚCI PYŁU PM2.5 NA NABŁONEK PŁUCNY

D. WNĘK ..... 131

NAWYKI ŻYWIENIOWE POLSKICH PACJENTÓW Z ZESPOŁEM METABOLICZNYM

M. GRZYBEK ..... 133

OCENA PRZYDATNOŚCI PROTONOWEJ SPEKTROSKOPII REZONANSU MAGNETYCZNEGO (HMRS) MÓZGOWIA U DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁYMI CHOROBAMI WĄTROBY NA TLE INFEKCJI WIRUSOWYCH, POD KĄTEM ROZPOZNANIA MINIMALNEJ ENCEFALOPATII WĄTROBOWEJ

M. SURMIAK, M. SANAK ..... 135

OCENA AKTYWACJI NEUTROFILÓW POD WPŁYWEM RÓŻNYCH WARIANTÓW ALFA-1-ANTYTRYPSYNY ORAZ JEJ POCHODNYCH W MODELU *IN VITRO*

M. GONTARZ ..... 137

OCENA EKSPRESJI ANTYGENU PROLIFERACYJNEGO KI-67, METALOPROTEINAZY 2 I 9 ORAZ VEGF-C I VEGF-D JAKO POTENCJALNYCH CZYNNIKÓW ROKOWNICZYCH W RAKU PŁASKONABŁONKOWYM JĘZYKA I DNA JAMY USTNEJ

M. MIELIMĄKA ..... 139

WSPARCIE SPOŁECZNE PACJENTÓW LECZONYCH PSYCHOTERAPIĄ GRUPOWĄ Z POWODU ZABURZEŃ NERWICOWYCH I OSOBOWOŚCI

G. JORDAN ..... 141

ZNACZENIE ELEKTROKARDIOGRAFII PŁODOWEJ W NADZORZE OKOŁOPORODOWYM

H. DZIEDZIC, G. KOPEĆ, W. PŁAZAK, P. PODOLEC ..... 143

OCENA PARAMETRÓW SZTYWNOŚCI NACZYŃ U PACJENTÓW Z TOCZNIEM RUMIENIOWATYM UKŁADOWYM

J. TOTOŃ-ŻURAŃSKA ..... 145

BADANIA NAD MOŻLIWOŚCIĄ FARMAKOLOGICZNEGO HAMOWANIA PROGRESJI MIAŻDŻYCY POPRZEZ REGULACJĘ FUNKCJI RECEPTORA DLA ANGIOTENSYNY (1-7)

M. LASOTA, W. BALWIERZ, A. KLEIN ..... 147

ROLA RECEPTORA PŁYTKO-POCHODNEGO CZYNNIKA WZROSTOWEGO W REGULACJI AUTOKRYNNEGO WZROSTU LINII KOMÓREK NOWOTWOROWYCH MIĘSAKA MIĘŚNI POPRZECZNIE PRĄŻKOWANYCH

M. ŻURAWSKI, M. WALEWSKA, T. ADAMUS, M. MAJKA ..... 149

WYTWARZANIE INDUKOWANYCH KOMÓREK PLURIPOTENCJALNYCH Z MEZENCHYMALNYCH I HEMATOPOETYCZNYCH KOMÓREK MACIERZYSTYCH

N. NOWAK ..... 151

OCENA 1,5-ANHYDROGLUCITOLU JAKO MARKERA WYRÓWNANIA GLIKEMII W CIĄŻY POWIKŁANEJ CUKRZYCĄ

W. ZASADA ..... 153

UŻYCIE CEWNIKA BALONOWEGO POKRYWANEGO LEKIEM ANTYMITOTYCZNYM (DEB) W INWAZYJNYM LECZENIU CHOROBY NIEDOKRWIENNEJ SERCA

D. DYKLA ..... 155

WPŁYW UDROŻNIENIA PRZEWLEKLE ZAMKNIĘTYCH NACZYŃ WIEŃCOWYCH NA FUNKCJĘ LEWEJ KOMORY SERCA ORAZ NA PRZEBIEG KLINICZNY U PACJENTÓW Z CHOROBĄ NIEDOKRWIENNĄ SERCA

M. HUBALEWSKA-MAZGAJ, M. SANAK ..... 157

POLIMORFIZM GENU DLA INTERFERONU-λ3 (*IL28B* – RS12979860) U CHORYCH NA ASTMĘ OSKRZELOWĄ

K. IWULSKA, J. ZAPAŁA, G. WYSZYŃSKA-PAWELEC ..... 159

RAK SKÓRY TWARZY W MATERIALE KLINIKI CHIRURGII CZASZKOWO-SZCZĘKOWO-TWARZOWEJ ONKOLOGICZNEJ I REKONSTRUKCYJNEJ IS CM UJ W KRAKOWIE

M. BRZEZIŃSKI ..... 161

OPTYMALNA TECHNIKA WYKONYWANIA ZABIEGÓW ANGIOPLASTYKI WIEŃCOWEJ U CHORYCH ZE ŚWIEŻYM ZAWAŁEM MIĘŚNIA SERCOWEGO ZE ZWĘŻENIAMI ZLOKALIZOWANYMI W ROZGAŁĘZIENIACH TĘTNIC WIEŃCOWYCH

B. CHYRCHEL ..... 163

OPTYMALIZACJA LECZENIA PRZECIWNIEDOKRWIENNEGO U PACJENTÓW Z ZAWAŁEM MIĘŚNIA SERCOWEGO BEZ UNIESIENIA ODCINKA ST

A. KOZIOŁ-KOZAKOWSKA, B. PIÓRECKA, M. SCHLEGEL-ZAWADZKA ..... 165

OCENA STANU ODŻYWIENIA DZIECI W WIEKU 2-7 LAT UCZĘSZCZAJĄCYCH DO PRZEDSZKOLI W KRAKOWIE

A. JARYNOWSKI, F. LILJEROS ..... 167

SIECI SPOŁECZNE I KONTROLA ROZPRZESTRZENIANIA SIĘ MRSA W SZPITALACH

R. GRABOWSKA ..... 168

WPŁYW WIELKOŚCI OOCYTÓW NA JAKOŚĆ ZAPŁODNIENIA POZAUSTROJOWEGO

E. KALEMBKIEWICZ, J. KAROLAK-WOJCIECHOWSKA, K. KIEĆ-KONONOWICZ ..... 169

SYNTEZA I ANALIZA POTENCJALNYCH MONO- I BIWALENTNYCH LIGANDÓW RECEPTORA $A_{2A}$-ADENOZYNOWEGO

# WYKŁADY INAUGURACYJNE

MARIA NOWAKOWSKA, KRZYSZTOF SZCZUBIAŁKA, SZCZEPAN ZAPOTOCZNY,
ANNA KAREWICZ, MARIUSZ KEPCZYŃSKI, JOANNA LEWANDOWSKA

# MATERIAŁY POLIMEROWE I HYBRYDOWE W NANOMEDYCYNIE

Uniwersytet Jagielloński
Wydział Chemii

STRESZCZENIE

W ostatnich latach obserwuje się rosnące zainteresowanie badaniami zmierzającymi do otrzymania dobrze zdefiniowanych, funkcjonalnych materiałów polimerowych i hybrydowych, których strukturę i funkcję zaprojektować można na poziomie molekularnym (nanomateriałów), i ich zastosowaniami w nanomedycynie. Badania te obejmują bardzo szerokie spektrum rozmaitych typów materiałów, metod ich syntezy i obszarów możliwych zastosowań.

W niniejszym wykładzie zarysowane zostaną główne nurty badań z tego zakresu, które realizowane są w zespole naukowym autorów. Dotyczą one:

- nano(mikro)cząstek (kapsuły, sfery) do kontrolowanej gospodarki lekami (dostarczanie-usuwanie);
- fotoaktywnych hybrydowych nanostruktur dla potrzeb terapii fotodynamicznej (PDT);
- nanostrukturalnych polimerowych i hybrydowych rusztowań dla potrzeb inżynierii komórkowej i tkankowej;
- nanopokryć do ochrony, manipulacji i immunoizolacji delikatnych obiektów biologicznych (komórki, tkanki);
- nanocząstek drukowanych molekularnie dla potrzeb bioseparacji i detekcji (biosensory);
- wielofunkcyjnych superparamagnetycznych nanocząstek (USPIO) dla potrzeb obrazowania przy użyciu magnetycznego rezonansu jądrowego (MRI);

- nowych zaawansowanych metod badania subtelnych oddziaływań w układach biologicznych, np. oddziaływań ligand-receptor przy użyciu mikroskopii sił atomowych (AFM) i dynamiki molekularnej.

Szczegółowo omówione zostanie jedno z powyższych zagadnień, a mianowicie zagadnienie kontrolowanego dostarczania substancji terapeutycznych (leków) oraz usuwania ich nadmiaru, na przykładzie heparyny. Wybór heparyny podyktowany jest tym, iż jest ona bardzo często stosowanym lekiem o działaniu przeciwzakrzepowym, a także tym, że ze względu na swą budowę i funkcję pełnić może rolę połączenia modelowego dla wielu substancji biologicznie aktywnych. Heparyna podawana jest pacjentom metodą iniekcji. Metoda ta jest dość uciążliwa, zwłaszcza gdy w przypadku chorób przewlekłych konieczne jest częste i długotrwałe stosowanie tego leku. Ten sposób administrowania heparyny powoduje ponadto skokowe zmiany stężenia leku we krwi pacjenta i relatywnie krótki okres, w którym stężenie to utrzymuje się na pożądanym terapeutycznie poziomie. Celem wyeliminowania tego problemu autorzy podjęli badania nad polisacharydowymi, „inteligentnymi" (termoczułymi) nano/mikrocząstkami hydrożelowymi do dostarczania i kontrolowanego uwalniania heparyny. Sferyczne nano/mikrocząstki alginianowo-chitozanowe o różnych składach i rozmiarach, zawierające zamkniętą w nich heparynę, otrzymano metodą emulsyjną. Badania struktury wnętrza mikrocząstek przeprowadzono metodą mikroskopii fluorescencyjnej po wprowadzeniu niewielkiej ilości alginianu dansylu, pełniącego rolę znacznika fluorescencyjnego. Strukturę i morfologię powierzchni wysuszonych mikrocząstek określono metodą skaningowej mikroskopii elektronowej, zaś zwilżonych wodą – metodą mikroskopii sił atomowych (AFM). Stwierdzono, że powierzchnia nano/mikrocząstek pokryta jest siatką utworzoną z przenikających się łańcuchów polimerowych, tworzących nanopory, o kontrolowanych rozmiarach, w granicach 10-60 nm. Metodą spektrofotometryczną zbadano termoczułość otrzymanych hydrożeli i wyznaczono dolną krytyczną temperaturę rozpuszczalności (LCST). Wyznaczono profile uwalniania heparyny z cząsteczek o różnych składach i ich zależność temperaturową. Stwierdzono, że w profilu uwalniania heparyny można wyróżnić trzy wyraźne etapy, które skorelowano z morfologią mikrocząstek, strukturą ich powierzchni oraz wyznaczonymi metodą dynamicznego rozpraszania światła rozmiarami cząsteczek heparyny. Ustalono, że profil uwalniania może być modyfikowany i optymalizowany poprzez dobór materiału (względnej zawartości alginianu i chitozanu, stopnia usieciowania) oraz temperatury. Sporządzono układy, które w temperaturze 25 C uwalniały heparynę przez okres około 3 tygodni. Zaproponowano mechanizm uwalniania heparyny. Wskazano obszary potencjalnych zastosowań tych układów w bezpo-

średnim administrowaniu leku (doustne lub transdermalne) oraz jako element składowy materiału do konstrukcji rusztowań niezbędnych w inżynierii tkankowej.

Komplementarny, do omówionego powyżej, nurt badawczy związany jest z potrzebą opracowania materiału użytecznego do szybkiej i bezpiecznej neutralizacji nadmiaru heparyny. Jest to szczególnie ważne w przypadku przedawkowania tego leku oraz wtedy, gdy jest on wprowadzony do krwi celem uniknięcia koagulacji, np. w przypadku zabiegów kardiochirurgicznych. Stosowane obecnie antidotum to siarczan protaminy (SP), który obarczony jest istotnymi wadami. Badania autorów wykazały, że kationowo zmodyfikowane polisacharydy (chitozan, dekstran, hydroksypropyloceluloza) mogą stanowić interesującą alternatywę dla SP.

*Autorzy składają podziękowania Panu prof. drowi hab. Ryszardowi Korbutowi i Pani dr Barbarze Lorkowskiej, Katedra Farmakologii Collegium Medium Uniwersytetu Jagiellońskiego, za udział w badaniach nad neutralizacją heparyny przy pomocy zmodyfikowanych polisacharydów. Badania finansowane są przez Fundację na Rzecz Nauki Polskiej z Funduszy Regionalnych UE, Projekt TEAM/2008-2/6.*

TOMASZ J. GUZIK

# MEDYCYNA TRANSLACYJNA – CZYLI O TYM, CO NAJWAŻNIEJSZE W BADANIACH BIOMEDYCZNYCH*

Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Medycyny Wsi
I Oddział Chorób Wewnętrznych i Alergologii, Laboratorium Medycyny Translacyjnej
Szpital Specjalistyczny im. J. Dietla w Krakowie

„Świadomość tego,
Że nasze przekonania i opinie
Mogą być mylne, a rzeczy
Na które najbardziej liczymy
Mogą okazać się niepewne i niestałe
–
oto mądrość".

Gerard Brown

STRESZCZENIE

Motywacja do podjęcia pracy naukowej jest różna niemal u każdego badacza, jednak z czasem cele rozpoczętej drogi stają się coraz bardziej klarowne i jasne. Podstawową zasadą prowadzenia badań naukowych jest dążenie do poznawania prawdy. Poznanie ukrytej dotąd natury badanych przez nas zjawisk jest nie tylko przyczyną, dla której prowadzenie badań naukowych jest wartościowe, ale to właśnie dlatego warto je podejmować. W poszukiwaniu prawdy leży też radość, którą odczuwamy, gdy naszym oczom ukazuje się długo poszukiwa-

* W przygotowaniu niniejszego wykładu wykorzystano fragmenty rozprawy wygłoszonej na jubileuszowym sympozjum Instytutu im. M. Nenckiego Polskiej Akademii Nauk w Warszawie w 2009 roku (rozprawa ukazała się drukiem: T.J. Guzik, „Kosmos" 2010 [1]).

ny mechanizm lub zjawisko. „Podporządkowanie celów i środków nauki poszukiwaniu prawdy jest w pewnym sensie paradygmatem badań naukowych" [1]. „Tymczasem w tradycyjnym hipokratejskim rozumieniu lekarz w każdych okolicznościach powinien służyć chorej osobie, przedkładając jej dobro ponad wszystko. Coraz większe znaczenie nauki w dostarczaniu medycynie klinicznej praktycznych rozwiązań prowadzi do potrzeby stworzenia nowego paradygmatu nauk biomedycznych" [1]. „Nauka medyczna w wymiarze hipokratejskim powinna w pierwszym rzędzie służyć choremu, a poszukiwanie prawdy powinno nie być jej celem, a podstawowym narzędziem. Istota tego stwierdzenia już dawno w pewnym sensie stała się częścią prowadzenia badań biomedycznych. O ile jednak służba choremu jest bezwarunkowo wpisana w misję lekarza, „o tyle droga naukowca do chorego jest bardziej skomplikowana. Często obejmuje swoistą «podróż» i wiedzie z laboratorium do łóżka chorego, jednak tu się nie kończy, prowadząc dalej, często z powrotem do laboratorium. Uporządkowania tej drogi dokonuje właśnie, nazwana niedawno, choć istniejąca od początku badań biomedycznych – medycyna translacyjna" [1].

Medycyna translacyjna w najprostszym rozumieniu tej relatywnie niedawno sformułowanej, lecz praktykowanej od dziesięcioleci części medycyny ma na celu doprowadzenie do skutecznego wykorzystania wiedzy naukowej jako podstawy uzyskania korzyści klinicznych. Mimo iż wydaje się to oczywiste, ostatnie lata wyraźnie wskazują na istotne problemy, które wymagają systemowego podejścia, aby usprawnić proces „ukliniczniania" wyników badań naukowych. Okazuje się bowiem, że zwiększającej się niemal ekspotencjalnie ilości publikowanych danych naukowych nie towarzyszy zadowalający rozwój możliwości diagnostycznych i terapeutycznych w klinice. Co więcej, zaobserwowano nieustannie powiększającą się przepaść pomiędzy nakładami finansowymi na badania naukowe a ich skutecznością, analizowaną jako liczba rejestracji nowych leków.

Przyczyn tego zjawiska upatruje się w kilku faktach. Po pierwsze, codziennie na świecie publikuje się tysiące stron wyników naukowych. Poziom weryfikacji, jakość metod statystycznych oraz słabość stosowanej metodyki w dochodzeniu do wniosków powoduje narastanie tak zwanego „szumu tła", z którego coraz trudniej wyłowić jednoznaczne i ważne obserwacje. Po drugie, pomiędzy odkryciem nowego zjawiska czy mechanizmu a praktycznym wykorzystaniem tego odkrycia w leczeniu chorych istnieje szereg problemów. Jednym z pierwszych jest fakt, iż mechanizmy są odkrywane w badaniach modelowych, które stanowią znacznie uproszczone układy, podczas gdy w organizmie człowieka mamy do czynienia z wieloczynnikowością większości zjawisk i patogenezy schorzeń. „Prowadzi to do braku spójności pomiędzy badaniami podstawowymi (zwanymi często przedklinicznymi) a praktycznym za-

stosowaniem odkryć" [1]. „Różnice te prowadzą do sytuacji, w których odkrycia dotyczące mechanizmów obserwowanych w hodowli komórkowej lub modelach zwierzęcych nie okazują się równie skuteczne u człowieka. Wynika to ze złożoności patofizjologii chorób, podczas gdy istota modeli doświadczalnych umożliwiała badanie jednego z mechanizmów schorzeń człowieka. Takie redukcjonistyczne podejście, kluczowe z punktu widzenia mechanizmów schorzeń, obraca się przeciw badaczom, utrudniając przewidywanie, czy leczenie, które jest skuteczne u zwierząt, będzie skuteczne u człowieka" [1]. „Przykładem takiej obserwacji może być brak skuteczności klinicznej witamin przeciwutleniających w zapobieganiu schorzeniom układu sercowo-naczyniowego. Badania miażdżycy w modelach zwierzęcych (myszy pozbawione genu ApoE oraz LDL-R) wykazywały imponującą zdolność np. witaminy E w zapobieganiu rozwojowi blaszek miażdżycowych. Wzbudziło to ogromny entuzjazm, którego nie potwierdziły jednak żadne z dużych, wieloośrodkowych badań klinicznych, a ostatnio publikowane metaanalizy wskazują na znaczną szkodliwość witamin przeciwutleniających, stosowanych w wysokich dawkach u człowieka" [1].

Inną kluczową przeszkodą w szybkim wprowadzaniu do kliniki wyników odkryć naukowych może być niewystarczająca komunikacja między naukowcami zajmującymi się badaniami podstawowymi a klinicystami i badaczami klinicznymi. Do niedawna forum komunikacji pomiędzy tymi grupami badaczy było minimalne. „Obie grupy naukowców spotykają się na oddzielnych posiedzeniach i kongresach, zasiadają w różnych komitetach naukowych, co powoduje, że wzajemne nakładanie się ich zainteresowań i płaszczyzn wymiany poglądów może być ograniczone" [1]. Mając okazję uczestniczyć w corocznych zamkniętych konferencjach European Molecular Biology Organization, gdzie swe dane prezentują najważniejsi badacze Europy, a wyniki są publikowane niemal wyłącznie w „Science" i „Nature", czasem nie sposób było oprzeć się wrażeniu, iż dla większości z tych uczonych jeszcze do niedawna potrzeba zastosowania klinicznego ich przełomowych odkryć, dokonanych w muszkach *D. melanogaster,* niemal nie istniała. Jednocześnie, uczestnicząc w konferencjach klinicznych, można było dostrzec w pewnym sensie lekceważące podejście klinicystów do wyników badań modelowych i podstawowych, które nie dostarczają od razu tak zwanych „twardych punktów końcowych", jakby zapominali, że zanim zastosowano leczenie prowadzące do zmniejszenia śmiertelności, zjawisko opisywano i weryfikowano przez wiele lat w badaniach naukowych. To rozdarcie wynika właśnie z tak bardzo długiej drogi, dzielącej odkrycie poszczególnego zjawiska od zastosowania klinicznego. Od odkrycia mechanizmów działania angiotensyny II i potencjału inhibitorów konwertazy angiotensyny do ich wprowadzenia do wytycznych postępowania klinicznego upłynęło ponad 20 lat. Fazy badań translacyjnych podsumowano w Tabeli.

„Tak więc badania biomedyczne powinny wytworzyć narzędzia, dzięki którym będzie można stosować modele bardziej odpowiadające sytuacjom klinicznym, a przez to przewidzieć skuteczność nowych technologii w praktyce" [1]. Jedynym sposobem na rozwiązanie tego problemu jest właśnie ścisłe współdziałanie badaczy szeregu obszarów nauk biomedycznych, mające na celu wzajemne zrozumienie ograniczeń, które stoją przed każdą z tych dziedzin, a także celów, które każda z nich sobie stawia. Współdziałanie to nie obejmuje już tylko naukowców klinicznych i podstawowych, ale także przemysł farmaceutyczny, a ponad wszystko kolejny etap łańcucha wprowadzającego wyniki badań podstawowych i klinicznych do praktyki – zdrowie publiczne i organizacje rządowe odpowiedzialne za prowadzenie polityki zdrowotnej.

Dlatego właśnie w pewnym sensie „zinstytucjonalizowano" istniejącą już od dawna dziedzinę medycyny jako medycynę translacyjną. Ma ona stanowić „strukturę, która połączy końcowy efekt, jakim ma być lepsza opieka nad chorymi, z badaniami podstawowymi, prowadzonymi w wiodących instytucjach naukowych. Choć idea ta wydaje się prosta, to wprowadzenie jej w życie jest znacznie trudniejsze, bowiem wymaga zmiany w klasycznym pojmowaniu biomedycznych badań naukowych" [1]. Dlatego większość postępowych uniwersytetów na świecie tworzy obecnie centra i instytuty medycyny translacyjnej, które stają się sercem nowatorskich i odkrywczych badań naukowych będących owocem współpracy.

„Tradycyjny podział na klinicystów i badaczy nauk podstawowych staje się przeżytkiem" [1], tak jak stał się przeżytkiem system nauczania medycyny w blokach klinicznych i przedklinicznych. „Nowoczesny klinicysta, korzystający z bogactwa, jakie dają mu współczesne nauki biomedyczne, musi rozumieć zjawiska molekularne w równym stopniu, jak znać standardy leczenia opracowywane przez klinicystów. To być może dwa razy więcej pracy, ale taka jest cena postępu. Rozumiejąc ten problem, kraje takie jak USA oraz Wielka Brytania w swych najlepszych ośrodkach kształcenia specjalistycznego włączyły w tryb szkolenia okres prowadzenia badań naukowych (w zależności od stopnia zainteresowania naukowego lekarza trwający od roku do trzech lat). W tym czasie klinicysta często dokonuje ciekawych obserwacji naukowych, poszerza horyzonty myślenia i wnioskowania klinicznego. Niestety, brak tego zrozumienia w polskim systemie kształcenia lekarzy specjalistów. Tymczasem zarówno historia polskiej medycyny, jak i medycyna współczesna dostarczają jasnych dowodów, iż najwybitniejszymi klinicystami są często (choć nie wyłącznie) aktywni badacze nauki. Przykładem mogą być profesorowie Uniwersytetu Jagiellońskiego, wielcy interniści, którzy dokonywali równie wielkich odkryć naukowych: Profesor Tadeusz Tempka, jeden z prekursorów interni-

stycznej szkoły krakowskiej, pionier w badaniach hematologicznych i odkrywca między innymi tzw. «pałeczki olbrzymiej» w szpiku kostnym chorych z niedokrwistością złośliwą, czy też bardziej nam współczesny Profesor Andrzej Szczeklik" [1]. Za jednego z pionierów medycyny translacyjnej uznawany jest szwedzki uczony Arvid Carlsson, laureat Nagrody Nobla w dziedzinie fizjologii i medycyny w roku 2000, honorującej odkrycie mechanizmów działania dopaminy, co bardzo szybko znalazło swe odzwierciedlenie w praktyce klinicznej. W swym wykładzie noblowskim Carlsson podkreślał, iż odkrycie to jest przykładem, „w jaki sposób interakcja całkowicie różnych umysłów może prowadzić do ważnego postępu naukowego w medycynie" – odnosząc się do bardzo szybkiego wprowadzenia do kliniki wyników jego badań nad rezerpiną i L-DOPA z końca lat 50. (opublikowanych w 1957 roku) przez innego badacza-klinicystę, Ole Horynkiewicza, który już w początkach lat 60. wykazał niedobory dopaminy w mózgu pacjentów z chorobą Parkinsona, a następnie zainicjował badania kliniczne, które stworzyły podstawy do pierwszego użycia L-DOPA w leczeniu choroby Parkinsona w 1961 roku. Chcielibyśmy, aby i dziś udawało się tak sprawnie i szybko przechodzić przez kolejne etapy translacji odkryć naukowych do medycyny klinicznej.

Podsumowując, najważniejszą zasadą prowadzenia badań naukowych powinno być według liderów współczesnej medycyny klinicznej sir Richarda Peto oraz sir Richarda Dole'a (RP, RD) z Uniwersytetu w Oksfordzie „podejmowanie wyłącznie badań, które pomogą nam odpowiedzieć na ważne pytania biomedyczne". Nie sposób niestety prosto i jasno sformułować recepty na zdefiniowanie „pytań ważnych", choć najprostszą definicją mogą być pytania na które odpowiedź będzie służyła szeroko pojmowanemu „dobru chorego". Co więcej, w tym zadaniu powinniśmy umieć skutecznie wybierać „jedynie techniki w pełni wiarygodne" (RP, RD), pamiętając, że „nie istnieje droga na skróty do miejsca, do którego dojść warto" (*Beverly Sills*). A droga ta będzie skuteczna, tylko jeśli dobrze zrozumiemy konieczność współdziałania klinicystów, badaczy nauk podstawowych, badaczy zdrowia publicznego i instytucji rządowych w tym procesie.

Tab. 1. Podsumowanie faz badań translacyjnych (kluczowe jest skoordynowanie badań podstawowych i klinicznych, a nie prowadzenie ich równolegle)

| | Nauki podstawowe | Nauki kliniczne |
|---|---|---|
| Faza 1 | • badania podstawowe identyfikujące nowe biomarkery lub cele terapeutyczne;<br>• rozwój nowych metod modyfikacji zjawisk biologicznych;<br>• określenie ich celowości, skuteczności w modelach komórkowych i zwierzęcych | • zastosowanie odkryć podstawowych w tworzeniu hipotez klinicznych;<br>• badanie bezpieczeństwa i wstępne określenie skuteczności;<br>• identyfikacja biomarkerów klinicznych w określaniu bezpieczeństwa i skuteczności; *szczególnie ważny cel medycyny translacyjnej dla przemysłu farmaceutycznego* |
| Faza 2 | • dalsze precyzowanie celów terapeutycznych na podstawie wyników obserwacji fazy 1;<br>• badania w modelach hodowli tkankowych człowieka (np. badania molekularne izolowanych naczyń krwionośnych) | • określenie, czy obserwacje z fazy 1 wykazują skuteczność, gdy są zastosowane w praktyce klinicznej (aplikacja nowych technologii w środowisku klinicznym, *patient driven environment*);<br>• dostarczanie informacji o potrzebach terapeutycznych i skuteczności do tworzenia wytycznych leczenia i diagnostyki chorób |
| Faza 3 | wykorzystanie wytycznych leczenia i prewencji w stabilnych systemach ochrony zdrowia, np. przez towarzystwa naukowe przygotowujące w y t y c z n e oraz agendy rządowe finansujące leczenie lub przemysł farmaceutyczny | |

Źródło: Opracowanie własne na podstawie T.J. Guzik, „Kosmos" 2010 [1]

## PROPONOWANA LITERATURA


1. Guzik T.J., *Medycyna translacyjna – czyli z laboratorium do łóżka chorego… i z powrotem*, „Kosmos" 2010, Vol. 59.
2. Fitzgerald G.A., *Clinical pharmacology or translational medicine and therapeutics: reinvent or rebrand and expand?*, "Clinical Pharmacology & Therapeutics" 2007, Vol. 81 (1).
3. Hiss R., *Fundamental issues in translational research. Translational research – two phases of a continuum. From clinical trials to community: the science of translating diabetes and obesity research*, Natcher Conference Center, National Institute of Health, Bethesda, Maryland, USA 2004.
4. Littman B.H., Di Mario L. et al., *What's next in translational medicine?*, "Clinical Science" 2007, Vol. 112 (4).
5. Mankoff S.P., Brander C. et al., *Lost in Translation: Obstacles to Translational Medicine*, "Journal of Translational Medicine" 2004, Vol. 2 (1).
6. Andersen J.K., *Arvid Carlsson: An early pioneer in translational medicine*, "Science Translational Medicine" 2009, Vol. 1 (2).
7. Contopoulos D.G., Alexiou G.A., Gouvias T.C., Ioannidis J.P.A., *Life Cycle of Translational Research for Medical Interventions*, "Science", Vol. 321.

# ABSTRAKTY

AGNIESZKA BIEDROŃ, MAREK KACIŃSKI

# WPŁYW STYMULACJI WZROKOWEJ NA PARAMETRY PRZEPŁYWU MÓZGOWEGO U DZIECI Z MIGRENĄ Z AURĄ

Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum
Katedra Neurologii Dzieci i Młodzieży
Kierownik: prof. zw. dr hab. n. med. Marek Kaciński

STRESZCZENIE

WSTĘP: Migrena jest stosunkowo częstym schorzeniem, jednak jej patofizjologia nadal nie jest znana. Zmiany naczyniowe obserwowane podczas ataku migreny są prawdopodobnie odpowiedzią na pierwotnie występujące zaburzenia neuronalne. Równoczesna ocena aktywności bioelektrycznej kory mózgowej i zmian wywołanych w krążeniu mózgowym umożliwia zbadanie mechanizmów sprzężenia nerwowo-naczyniowego, które prawdopodobnie są zaburzone u pacjentów z migreną.

CEL PRACY: Ocena reaktywności naczyniowej podczas stymulacji wzrokowej (SW) u pacjentów z migreną z aurą oraz zbadanie korelacji pomiędzy parametrami przepływu mózgowego a parametrami wzrokowych potencjałów wywołanych (WPW).

MATERIAŁ I METODY: Badaniem objęto 25 dzieci z migreną z aurą (wzrokową 8, wzrokową i czuciową 9, wzrokową, czuciową i dysfatyczną 8) oraz 25 dzieci z grupy kontrolnej. Parametry przepływu mózgowego zarejestrowano za pomocą dopplera przezczaszkowego w spoczynku, w trakcie SW oraz bezpośrednio po jej zakończeniu. SW przeprowadzono, wykorzystując wzór naprzemiennej czarno-białej szachownicy. Równocześnie rejestrowano WPW. Zbadano korelację pomiędzy zmianami parametrów przepływu mózgowego powstałymi podczas stymulacji a wartościami WPW.

WYNIKI: Po zastosowaniu bodźca wzrokowego stwierdzono istotny wzrost prędkości przepływu mózgowego, który najczęściej występował bezpośrednio po włączeniu stymulacji. Statystycznie wartości te jednakże nie różniły się istotnie pomiędzy grupą kontrolną a badaną. U pacjentów z migreną z aurą stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy różnicami powstałymi w prędkościach przepływu mózgowego w wyniku zadziałania bodźca wzrokowego a amplitudami WPW.

WNIOSKI: Badanie dopplerowskie parametrów przepływu mózgowego w trakcie SW pozwala w sposób nieinwazyjny ocenić mechanizmy sprzężenia neurowaskularnego. Wykazanie istnienia dodatniej korelacji pomiędzy parametrami naczyniowymi i neuronalnymi u pacjentów z migreną z aurą może przemawiać za wzmożonym sprzężeniem nerwowo-naczyniowym u pacjentów w tej grupie.

KATARZYNA DUBAS

# OCENA EFEKTYWNOŚCI FUNKCJONOWANIA LECZNICTWA STACJONARNEGO W WOJEWÓDZTWIE MAŁOPOLSKIM

Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum
Zakład Ekonomiki Zdrowia i Zabezpieczenia Społecznego
Instytut Zdrowia Publicznego

STRESZCZENIE

WPROWADZENIE: W obliczu rosnących kosztów systemów ochrony zdrowia potrzeba podniesienia poziomu efektywności funkcjonowania lecznictwa stacjonarnego, stanowiącego podstawę każdego systemu zdrowotnego oraz główny ośrodek generowania kosztów, jest dla większości krajów europejskich jednym z najważniejszych priorytetów.

CELE: Celem prowadzonych badań była ocena poziomu efektywności finansowej oraz technicznej szpitali ogólnych z terenu województwa małopolskiego, jak również zdiagnozowanie najważniejszych uwarunkowań determinujących efektywność ich funkcjonowania na poziomie samych jednostek (w skali mikro) oraz o charakterze systemowym (w skali makro).

MATERIAŁ I METODY: Ocena efektywności finansowej oraz technicznej szpitali została dokonana z wykorzystaniem analizy wskaźnikowej, bazującej na danych ze sprawozdań finansowych szpitali za lata 2008-2009 (część ilościowa). Diagnoza czynników warunkujących efektywność funkcjonowania została dokonana przez zastosowanie metody wywiadów pogłębionych z przedstawicielami kadr zarządczych szpitali oraz ich organów założycielskich (część jakościowa).

WYNIKI: Do analizy ilościowej włączono 18 szpitali ogólnych z terenu województwa małopolskiego. Poziom efektywności finansowej oraz technicznej szpitali jest silnie zróżnicowany,

jednakże w okresie 2007-2009 zaobserwować można wyraźny trend poprawy średniej wartości wskaźników. Kluczową kwestią jest ograniczenie wzrostu kosztów, których dynamika (2009/2008) była wyższa niż przychodów. Wśród czynników determinujących efektywność funkcjonowania szpitali główną rolę odgrywają uwarunkowania systemowe o charakterze finansowym i prawnym.

WNIOSKI: Pomimo licznych przykładów dobrych praktyk na poziomie mikro, bez wprowadzenia rozwiązań o charakterze systemowym niemożliwe jest znaczące podniesienie poziomu efektywności funkcjonowania lecznictwa stacjonarnego.

MAGDALENA WALAS, ANDRZEJ GALBARCZYK, ILONA NENKO,
GRAŻYNA JASIEŃSKA

# INDEKS DŁUGOŚCI PALCÓW 2D:4D JAKO MARKER KONDYCJI BIOLOGICZNEJ MĘŻCZYZN Z OBSZARU BESKIDU WYSPOWEGO

Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum
Wydział Nauk o Zdrowiu
Instytut Zdrowia Publicznego

STRESZCZENIE

WSTĘP: Indeks długości palców (2D:4D) określa stosunek długości palca II (wskazującego) do długości palca IV (serdecznego). Indeks 2D:4D zależy od prenatalnej ekspozycji płodu na estrogeny (wzrost palca II, wysoki 2D:4D) i testosteron (wzrost palca IV, niski 2D:4D) i może być markerem kondycji biologicznej człowieka w późniejszym życiu.

CEL: Celem pracy była ocena związku indeksu długości palców z rozmiarami urodzeniowymi (masa i długość urodzeniowa), rozmiarami w okresie dorastania (masa i wysokość ciała wyrażone dla każdej grupy wiekowej jako procentowe odchylenie od 50 centyla dla dzieci miejskich) oraz liczbą dzieci w dorosłości wśród mężczyzn.

MATERIAŁ I METODY: Analizowane dane pochodzą z projektu „Mogielica XXI. Jakość życia i zdrowie". W latach 2003-2009 w badaniu wzięło udział 514 mężczyzn w wieku od 3 do 89 lat, zamieszkałych w populacji o wysokiej płodności na terenie Beskidu Wyspowego. Wśród uczestników przeprowadzono kwestionariusze osobowe, wykonano pomiary antropometryczne, a dla młodszej grupy wiekowej zebrano dane z książeczek zdrowia.

WYNIKI: Niski 2D:4D (wyższa prenatalna ekspozycja na stężenie testosteronu) był istotnie związany ze średnio większą długością urodzeniową (p=0,04, n=294), średnio wyższą masą

ciała w dzieciństwie i młodości (p=0,02, n=294) oraz średnio większą liczbą dzieci w dorosłości, po uwzględnieniu wieku badanych (p=0,04, n=220).

WNIOSKI: Mężczyzn eksponowanych na wyższe prenatalne stężenie testosteronu, odzwierciedlone niską wartością 2D:4D, charakteryzuje korzystniejsza całożyciowa kondycja biologiczna od okresu płodowego (organizacyjna funkcja testosteronu w determinowaniu rozmiarów ciała) oraz okresu dojrzewania (lepsza zdolność do magazynowania energii metabolicznej). Lepsza kondycja biologiczna, łącznie z regulującym funkcje rozrodcze testosteronem, może mieć znaczenie dla płodności mężczyzn i przekładać się na wyższy sukces reprodukcyjny. Wobec powyższego, indeks 2D:4D może stać się pomocny w badaniu prenatalnych uwarunkowań późniejszych strategii reprodukcyjnych mężczyzn.

KATARZYNA PIOTROWICZ-WÓJCIK

# TEST AKTYWACJI BAZOFILÓW W DIAGNOSTYCE NADWRAŻLIWOŚCI NA NIESTEROIDOWE LEKI PRZECIWZAPALNE

Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum
Zakład Alergologii Klinicznej i Środowiskowej
Katedra Toksykologii i Chorób Środowiskowych
Kierownik: prof. zw. dr hab. n. med. Krystyna Obtułowicz

STRESZCZENIE

WPROWADZENIE: Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) to najczęściej przepisywane i stosowane leki. Są one również najczęstszą przyczyną niepożądanych reakcji polekowych o typie nadwrażliwości, z których najgroźniejsze są reakcje o charakterze natychmiastowym, takie jak pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy czy wstrząs anafilaktyczny. Test prowokacji doustnej z podejrzanym lekiem, ryzykowny dla pacjenta, gdyż odtwarzający objawy nadwrażliwości, wciąż pozostaje „złotym standardem" w diagnozowaniu tego typu reakcji.

CEL PRACY: Ocena skuteczności nowej metody *ex vivo* – testu aktywacji bazofilów (BAT) – jako alternatywy wobec doustnej próby prowokacyjnej z NLPZ oraz próba oceny występowania reaktywności krzyżowej w obrębie grupy wybranych NLPZ przy użyciu testu BAT.

MATERIAŁ I METODY: Badanie zostało wykonane u 23 osób z potwierdzoną nadwrażliwością na NLPZ oraz u 15 osób zdrowych. Testowano 4 alergeny lekowe dobrane wg wywiadu (kwas acetylosalicylowy, diklofenak, ibuprofen, metamizol) w 2 stężeniach każdy. Do testów aktywacji bazofilów użyto zestawów *Flow2CAST* firmy Buhlmann. Badanie cytometryczne zostało przeprowadzone na cytometrze przepływowym FACS Canto. Jako markera aktywacji bazofilów użyto przeciwciała anty-CD63.

WYNIKI: Test aktywacji bazofilów charakteryzuje wysoka czułość (61%), porównywalna z testem prowokacji doustnej, oraz wysoka swoistość (87%). W grupie badanej dodatni wynik w teście BAT występował najczęściej z kwasem acetylosalicylowym (10 osób). Najwyższy odsetek (60%) dodatnich BAT, towarzyszących dodatniemu testowi z kwasem acetylosalicylowym, obserwowano w przypadku ibuprofenu oraz diklofenaku.

WNIOSKI: Test aktywacji bazofilów może stanowić bezpieczną alternatywę dla pacjentów uczulonych na NLPZ, szczególnie gdy istnieją przeciwwskazania do testu prowokacji doustnej z lekiem. Ujemny wynik BAT nie wyklucza z całą pewnością istnienia nadwrażliwości na NLPZ, wynik dodatni natomiast daje podstawę do odstąpienia od prowokacji *in vivo*.

KATARZYNA POŚPIECH-GĄSIOR, ALFRED REROŃ

# WPŁYW MIĘŚNIAKÓW MACICY NA PRZEBIEG CIĄŻY, PORODU ORAZ POŁOGU

Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum
Klinika Położnictwa i Perinatologii

STRESZCZENIE

Mięśniaki macicy są najczęstszymi łagodnymi guzami nowotworowymi żeńskich narządów płciowych. U kobiet ciężarnych częstość ich występowania szacuje się na 1,5-7,5%. Emancypacja powoduje coraz późniejsze zachodzenie kobiet w pierwszą ciążę, w związku z czym możemy spodziewać się wzrostu liczby powikłań towarzyszących ciężarnym z macicą mięśniakowatą.

Badanie miało charakter prospektywny. Objęło ciężarne hospitalizowane w Klinice Położnictwa i Perinatologii CMUJ w okresie od 01.01.2008 do 30.11.2011.

W zależności od stwierdzenia mięśniaka macicy wyodrębniono:

- Grupa I (n=102) – ciężarne z mięśniakami macicy,
- Grupa II (n=90) – ciężarne z ciążą fizjologiczną.

CEL BADANIA: Ocena porównawcza przebiegu ciąży, porodu oraz połogu pacjentek z macicą mięśniakowatą w stosunku do ciąży fizjologicznej.

DANE UZYSKANO Z:

- wywiadu położniczego,
- badania fizykalnego,
- badania ultrasonograficznego,

- badania kardiotokograficznego,
- karty przebiegu ciąży.

WNIOSKI:

- w grupie pacjentek z mięśniakami macicy wiek ciąży w chwili porodu był niższy niż w grupie kontrolnej,
- w pierwszej grupie zaobserwowano częstsze występowanie chorób komplikujących ciążę oraz powikłań okołoporodowych,
- w grupie z mięśniakami częściej wykonywano cięcie cesarskie,
- utrata krwi podczas porodu w grupie z mięśniakami macicy była wyższa,
- podczas cięcia cesarskiego pacjentki z mięśniakami traciły większą ilość krwi w porównaniu do porodu drogami naturalnymi,
- ocena noworodka w skali Apgar w grupie pierwszej była niższa,
- udowodniono, że większy wpływ na czas trwania ciąży ma wiek kobiety niż wielkość mięśniaka macicy. Ponadto, na masę ciała noworodka większy wpływ ma wielkość mięśniaka niż wiek ciężarnej.

AGNIESZKA MURZYN

# DOŚWIADCZENIE WCZESNODZIECIĘCEJ TRAUMY JAKO PREDYKTOR WYNIKU LECZENIA PACJENTÓW Z ZABURZENIAMI NERWICOWYMI I OSOBOWOŚCI

Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum
Zakład Psychoterapii Szpitala Uniwersyteckiego
Promotor: dr hab. n. med. Krzysztof Rutkowski

STRESZCZENIE

CEL: Ocena skuteczności psychoterapii dorosłych pacjentów z doświadczeniem wczesnodziecięcej traumy – z uwzględnieniem jej rodzaju, nasilenia oraz wieku pacjenta, w jakim była doświadczana – a także zbadanie wpływu traumy na ukształtowanie osobowości oraz nasilenie zaburzeń w wieku dorosłym.

MATERIAŁ I METODY: Badanie prowadzone w grupie 169 pacjentów z diagnozą zaburzeń nerwicowych i osobowości, leczonych intensywną, kompleksową psychoterapią w podejściu integracyjnym w Oddziale Dziennym Zakładu Psychoterapii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. W celu zbadania wyjściowego nasilenia zaburzeń oraz efektywności psychoterapii wykorzystano Kwestionariusz Osobowości Nerwicowej oraz Kwestionariusz Objawowy „O". Różne rodzaje traumatycznych doświadczeń (nadużycie i zaniedbanie emocjonalne, nadużycie i zaniedbanie fizyczne oraz nadużycie seksualne) i ich nasilenie są opisywane w Kwestionariuszu Wczesnodziecięcej Traumy (CTQ, Childhood Trauma Questionnaire).

WYNIKI: Analiza w grupie 169 pacjentów obydwu płci, w wieku od 18 do 54 lat, z diagnozą zaburzeń nerwicowych (62 pacjentów), zaburzeń osobowości (31 pacjentów) lub podwójną diagnozą (75 pacjentów) wykazała, że najczęstsze było doświadczenie emocjonalnego zaniedbania (72%) i emocjonalnego nadużycia (73%). Nadużycia fizyczne i seksualne były opisy-

wane najrzadziej i dotyczyły co piątego pacjenta. Zaobserwowano korelację między początkowym nasileniem objawów nerwicowych i wskaźnikiem dezintegracji osobowości a intensywnością doświadczonej traumy (najsilniej wyrażoną w przypadku nadużycia emocjonalnego (p=0,01), nadużycia cielesnego (p=0,01) i zaniedbania emocjonalnego (p=0,00)). Doświadczenie cielesnego nadużycia skutkowało znacząco niższym odsetkiem popraw i wyleczeń w zakresie objawów nerwicowych (p=0,04). Nie zaobserwowano istotnej zależności między rodzajem i nasileniem traumatycznych doświadczeń a rodzajem zaburzenia.

WNIOSKI: Pacjenci z wysokim nasileniem wczesnodziecięcych traumatycznych doświadczeń, a szczególnie z doświadczeniem nadużycia cielesnego, są mniej podatni na wpływ psychoterapii niż pozostali pacjenci. Im wcześniejszy wiek, w którym pacjent doświadczał traumy, tym większa trudność w nawiązaniu relacji terapeutycznej i uzyskaniu wyleczenia. Rodzaj traumatycznych doświadczeń i ich nasilenie są powiązane z nasileniem zaburzeń nerwicowych i osobowości. Kwestionariusz Wczesnodziecięcej Traumy może być używany jako narzędzie predykcyjne wyniku psychoterapii.

MACIEJ SUSKI, RYSZARD KORBUT

# ZMIANY W PROTEOMIE MITOCHONDRIÓW WĄTROBY I NEREK W MIAŻDŻYCY – BADANIA Z UŻYCIEM MYSIEGO MODELU APOE-*KNOCKOUT*

Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum
Katedra Farmakologii

STRESZCZENIE

Pomimo postępów medycyny choroby układu krążenia, a wśród nich miażdżyca i jej powikłania narządowe są wciąż jedną z głównych przyczyn śmiertelności. Mechanizmy odpowiedzialne za pojawianie się szkód narządowych, np. uszkodzenia nerek lub wątroby, nie są do końca poznane, ale coraz więcej wskazuje na to, że w ich rozwoju dużą rolę odgrywa dysfunkcja mitochondriów. Wyjątkowo liczne mitochondria w nerkach i wątrobie to nie tylko „elektrownie" zaopatrujące komórki w ATP, ale także kluczowe organella regulujące procesy śmierci komórek. Jednym z najważniejszych czynników biorących udział w patogenezie miażdżycy, przyczynowo związanych z pojawianiem się uszkodzenia mitochondriów, jest nadmierna aktywność układu renina-angiotensyna (RAS) i szkodliwe działanie angiotensyny II. Co ciekawe, obszerna literatura naukowa opisująca wpływ angiotensyny II na dysfunkcję mitochondriów wątroby i nerek stoi w wyraźnym kontraście z brakiem danych na temat wpływu na ich funkcje angiotensyny-(1-7) – nowo odkrytego metabolitu Ang I o ochronnym działaniu.

Celem pracy była analiza zmian składu białkowego mitochondriów (mitoproteomu) izolowanych z wątroby i nerek myszy spontanicznie rozwijających miażdżycę (apoE-*knockout*) oraz ocena wpływu agonisty receptora dla angiotensyny-(1-7) (AVE 0991) na ekspresję białek w badanych mitochondriach za pomocą opracowanych technik analizy proteomicznej.

W niniejszej pracy po raz pierwszy została zastosowana strategia proteomicznej analizy różnicowej do analizy zmian w ekspresji białek mitochondriów nerek i wątroby towarzyszących rozwojowi uszkodzeń narządowych w miażdżycy oraz do oceny wpływu agonisty receptora Mas – peptydomimetyku Ang-(1-7). Uzyskano interesujący, złożony opis zmian w ekspresji białek mitochondrialnych, zaangażowanych w regulację wzajemnie przeplatających się pro- i antyoksydacyjnych oraz apoptotycznych szlaków metabolicznych. Podkreśla to kluczową rolę tych organelli w utrzymaniu homeostazy i równowagi procesów zachodzących w komórce oraz potwierdza słuszność poszukiwania nowych strategii farmakologicznych w oparciu o potencjalne działanie nowych leków na mitochondria.

ANNA DYRKA, ANNA ZĄBEK-ADAMSKA, RYSZARD DROŻDŻ

# OCENA TESTU FREELITE® - ILOŚCIOWEGO OZNACZENIA WOLNYCH ŁAŃCUCHÓW LEKKICH IMMUNOGLOBULIN DO WYKRYWANIA I MONITOROWANIA GAMMAPATII MONOKLONALNYCH W PORÓWNANIU Z METODAMI ELEKTROFORETYCZNYMI U PACJENTÓW ZE SZPICZAKIEM MNOGIM

Zakład Diagnostyki, Collegium Medicum UJ
Zakład Diagnostyki SU
Zakład Diagnostyki Medycznej, Collegium Medicum UJ

STRESZCZENIE

Gammapatie monoklonalne są to zmiany białkowe towarzyszące grupie chorób o etiologii związanej z nowotworowym rozrostem komórek plazmatycznych. Chorobą, w której najczęściej obserwuje się występowanie gammapatii monoklonalnej, jest szpiczak mnogi. Szpiczak mnogi jest co do częstości występowania drugą po białaczkach chorobą rozrostową krwi i układu chłonnego.

Zaburzenia białkowe w gammapatiach monoklonalnych przybierają zróżnicowane formy. Dawniej złotym standardem w wykrywaniu gammapatii była elektroforeza białek i immunofiksacja surowicy oraz moczu. Wprowadzenie na rynek testu Freelite® dało nowe możliwości i poprawiło czułość paneli diagnostycznych.

Badaniami objęto 110 pacjentów Kliniki Hematologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. Grupę badaną stanowiło 52 mężczyzn i 58 kobiet w przedziale wiekowym od 36 do 85 lat (średnia 61,3). W grupie badanej było 60 chorych ze zdiagnozowanym szpiczakiem mnogim, 6 z MGUS-em, 8 z chorobą łańcuchów lekkich.

W pracy porównywano czułość kombinacji testów diagnostycznych: elektroforezy, immunofiksacji i stężenia wolnych łańcuchów lekkich immunoglobulin w surowicy oraz elektroforezy białek moczu.

Czułość wybranych testów i ich kombinacji zależała od etapu choroby (świeża diagnoza, choroba objawowa, remisja) i zmieniała się w zakresie od 52,6% (elektroforeza białek moczu – choroba objawowa) do 100% (elektroforeza i immmunofiksacja – świeża diagnoza). Połączenie trzech lub więcej testów cechowało się niemal stuprocentową czułością. W pracy opisano ograniczenia testu Freelite® w diagnostyce gammmapatii monoklonalnych.

T. KSIĄŻEK, K. SZEWCZYK, G. WĄTOR, J.J. PIETRZYK, W. BALWIERZ, M. MATYSIAK, B. SIKORSKA-FIC, A. BALCERSKA, L. MACIEJKA-KAPUŚCIŃSKA, T. SZCZEPAŃSKI, R. TOMASZEWSKA, J. KOWALCZYK, B. WÓJCIK, M. KRAWCZUK-RYBAK, K. MUSZYŃSKA-ROSŁAN, W. MŁYNARSKI, A. JASIŃSKA, T. URASIŃSKI, E. KAMIEŃSKA, G. SOBOL, A. MIZIA-MALARZ, M. WIECZOREK, I. KARPIŃSKA-DERDA, G. KAROLCZYK, J. PODHORECKA, M. WYSOCKI, S. KOŁTAN, A. CHYBICKA, J. WACHOWIAK

# CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA I ZNACZENIE PROGNOSTYCZNE WEWNĘTRZNEJ TANDEMOWEJ DUPLIKACJI W GENIE *FLT3* U DZIECI Z OSTRĄ BIAŁACZKĄ SZPIKOWĄ (AML) W POLSCE

Klinika Onkologii i Hematologii Dziecięcej, PA Instytut Pediatrii, Collegium Medicum UJ
Zakład Genetyki Medycznej Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Krakowie
Klinika Chorób Dzieci, PA Instytut Pediatrii, Collegium Medicum UJ
Współpracujące ośrodki Polskiej Pediatrycznej Grupy ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków (PBGLBC): Warszawa, Gdańsk, Zabrze, Lublin, Białystok, Łódź, Szczecin, Katowice, Chorzów, Kielce, Bydgoszcz, Wrocław, Poznań

## STRESZCZENIE

Gen *FLT3* koduje receptorową kinazę tyrozynową uczestniczącą w regulacji namnażania i różnicowania hematopoetycznych komórek macierzystych. Wewnętrzna tandemowa duplikacja *FLT3* (FLT3/ITD) występuje w AML z różną częstością, u dzieci w zakresie 5,3-27,7%. Jej znaczenie prognostyczne w dziecięcej AML nie jest w pełni poznane, jednak w niektórych protokołach terapeutycznych obecność mutacji FLT3/ITD kwalifikuje pacjenta do grupy wysokiego ryzyka (HR).

Badaniami molekularnymi objęto 107 pacjentów (0,1-18,5 lat) z nowo rozpoznaną AML w okresie od marca 2006 do listopada 2009 r., leczonych wg protokołu AML-BFM 2004 INTERIM w 14 ośrodkach PBGLBC. Od dzieci w czasie diagnozy pobierano szpik kostny i krew. Próbki wyizolowanego DNA badano pod kątem obecności FLT3/ITD za pomocą re-

akcji PCR, obejmującej egzon 14 i 15 genu *FLT3*. Detekcje produktów prowadzono w trzyprocentowym żelu agarozowym. W przypadku FLT3/ITD$^+$ pacjenci byli kwalifikowani do HR (oprócz dzieci z zespołem Downa i z białaczką promielocytową), co wiązało się z intensywniejszym leczeniem. Oceniono wpływ obecności FLT3/ITD na częstość zgonów z powodu progresji AML oraz na występowanie wznowy choroby w obrębie HR. Obserwacje zakończono 30 listopada 2010 r.

Wśród 107 ocenianych pacjentów 37 dzieci zakwalifikowano do grupy SR, a 70 do HR. Obecność FLT3/ITD łącznie stwierdzono w 10 (9,3%) przypadkach, w tym 7 (10%) w HR. W grupie HR w obu analizowanych podgrupach (FLT3/ITD$^+$ oraz FLT3/ITD$^-$) nie zaobserwowano dominującego typu FAB ($p>0,10$), stwierdzono jednak istotne różnice w średnim odsetku blastozy obwodowej (82,3 ± 15% v. 44,9 ± 33,3%, $p=0,0047$). Nie wykazano istotnego wpływu FLT3/ITD$^+$ ani na częstość zgonów z powodu progresji AML ($p=0,684$), ani na występowanie wznowy choroby ($p=0,2795$). Przeprowadzone badanie wpisuje się w problem oceny wartości predykcyjnych mutacji FLT3/ITD w AML u dzieci.

KATARZYNA SZEWCZYK, WALENTYNA BALWIERZ,
GRAŻYNA DRABIK, KATARZYNA BOLEK-MARZEC

# IDENTYFIKACJA AMPLIFIKACJI GENU *N-MYC* METODĄ I-FISH U DZIECI Z NEUROBLASTOMA: WSTĘPNE WYNIKI

Klinika Onkologii i Hematologii Dziecięcej PAIP, Collegium Medicum UJ
Zakład Patologii USD w Krakowie

STRESZCZENIE

WSTĘP: Neuroblastoma (NBL) to jeden z najczęstszych nowotworów wieku dziecięcego (7--10%), który rozwija się z embrionalnych komórek nerwowych. Do najbardziej niekorzystnych czynników rokowniczych w NBL zalicza się wiek pacjenta powyżej 1. roku życia w momencie rozpoznania, wysoki stopień zaawansowania choroby oraz amplifikację genu *N-Myc*, wpływającego na kontrolę cyklu komórkowego, różnicowanie i apoptozę komórek. Amplifikacja *N-Myc* występuje w 25% guzów pierwotnych i łączy się z niepomyślnym rokowaniem bez względu na stopień zaawansowania choroby.

CEL: Identyfikacja w populacji polskich pacjentów pediatrycznych wybranych aberracji chromosomowych o znaczeniu rokowniczym dla NBL, szczególnie amplifikacji genu *N-Myc*.

MATERIAŁ I METODY: Badaniem objęto 9 pacjentów Kliniki Onkologii i Hematologii Dziecięcej PAIP UJCM w Krakowie, u których rozpoznano NBL w okresie do czerwca 2010 do stycznia 2011 r. Oznaczenia wykonano na preparatach odciskowych usuniętego guza pierwotnego NBL lub jego wycinków. Jako technikę badawczą wykorzystano I-FISH (*interphase fluorescent in situ hybridization*). Wyniki weryfikowano zgodnie z międzynarodowymi kryteriami (*International Neuroblastoma Risk Group,* INRG)[*].

[*] P.F. Ambros et al., *International consensus for neuroblastoma molecular diagnostics: report from the International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Biology Committee*, "British Journal of Cancer" 2009, Vol. 100, p. 1471-82.

WYNIKI: Spośród 9 pacjentów tylko w dwóch przypadkach zidentyfikowano zwielokrotnienie liczby sygnałów pochodzących od sondy znakującej region 2p24 (locus *N-Myc*) w stosunku do sygnałów kontrolnych od sondy znakującej region okołocentromerowy na ramieniu 2q. Jedynie u pacjenta nr 1 stwierdzono homogenną amplifikację genu *N-Myc*, liczba sygnałów 2p24 ponad 10-krotnie przewyższała liczbę sygnałów kontrolnych. U pacjenta nr 2 stwierdzono gain 2p, w obrazie mikroskopowym zaobserwowano tylko o 1-2 sygnałów więcej od sondy 2p24.

WNIOSKI: Istnieje konieczność dalszego monitorowania aberracji chromosomowych o znaczeniu rokowniczym dla NBL, zwłaszcza amplifikacji genu *N-Myc*, która jest silnym niekorzystnym czynnikiem rokowniczym. Pozwoli to nie tylko na potwierdzenie częstości literaturowej aberracji, ale przede wszystkim umożliwi wypracowanie metodyki dostosowanej do międzynarodowych wytycznych, dzięki której uzyskiwane będą wiarygodne wyniki.

MAŁGORZATA KIEĆ-KLIMCZAK, MAŁGORZATA MALCZEWSKA-MALEC,
ANNA ZDZIENICKA, ANNA GRUCA, DOROTA PACH,
ALICJA HUBALEWSKA-DYDEJCZYK, ALDONA DEMBIŃSKA-KIEĆ

# DOUSTNE TESTY TOLERANCJI LIPIDÓW (OLTT) I GLUKOZY (OGTT) A WYDZIELANIE INKRETYN (GLP-1 I GIP) U PACJENTÓW Z ZESPOŁEM METABOLICZNYM*

Katedra i Klinika Endokrynologii, Collegium Medicum UJ
Katedra Biochemii Klinicznej, Collegium Medicum UJ

STRESZCZENIE

WSTĘP: Inkretyny, peptydowe hormony jelitowe, poprzez swoje insulinotropowe działanie oraz cytoprotekcyjny wpływ na komórki β trzustki stworzyły nową możliwość terapeutyczną w leczeniu cukrzycy. Do lepiej poznanych należą glukagonopodobny peptyd typu 1 (*GLP-1, glucagon-like peptide-1*) oraz glukozozależny polipeptyd insulinotropowy (*GIP, glucose-dependent insulinotropic polypeptide*). Hormony te są wytwarzane i uwalniane przede wszystkim z komórek K i L jelita cienkiego pod wpływem bodźców pokarmowych. (*Nathan 1992; 2003; Drucker 2001*).

CEL: Porównanie wpływu poposiłkowej glikemii i lipemii w doustnych testach standardowego obciążenia (okres postprandialny) na uwalnianie GLP-1 i GIP u pacjentów z zespołem metabolicznym.

METODOLOGIA: Uczestnicy badania zostali podzieleni na dwie grupy: grupa badana (MS) – 50 pacjentów z rozpoznanym zespołem metabolicznym (według wytycznych IDF z 2005 r.), ale nie cukrzycą, oraz grupa kontrolna – 20 zdrowych ochotników (C) dobranych pod wzglę-

* Projekt finansowany przez Ministerstwo Nauki i Informatyzacji (MNiI) (Grant K/ZDS/000619) oraz Europejską Organizację Nutrigenomiki (NuGO) (Exchange Grant).

dem wieku i płci. Uczestnicy byli poddani 3-godzinnemu OGTT (75g glukozy, wg WHO) oraz 8-godzinnemu OLTT (*Coulderc R. 1998*), zawierającemu 80g tłuszczu: 50% nasycone, 40% jednonienasycone i 10% wielonienasycone kwasy tłuszczowe. W czasie obu testów oznaczano we krwi żylnej poziomy GLP-1, GIP, glukozy, insuliny oraz wolnych kwasów tłuszczowych (FFA).

WYNIKI: Poziom GIP na czczo nie różnił się w grupie z MS w porównaniu z kontrolą. Wydzielanie GIP było aktywowane zarówno w DTTG, jak i w DTTL, chociaż poziom GIP w DTTL był wyższy. U pacjentów z MS obserwowano mniejszą ilość GIP uwalnianego w trakcie DTTL. Natomiast poziom GLP-1 w czasie całego DTTG jest znacząco wyższy u pacjentów z MS. W późnym okresie poposiłkowym DTTL stwierdzano wysoki poziom FFA przy niskim poziomie glukozy, co promuje lipotoksyczność.

WNIOSKI: Niski poziom inkretyn (GIP i GLP-1) w trakcie oksydatywnego stresu związanego z przyjęciem posiłku o wysokiej zawartości lipidów może niewystarczająco ochraniać komórki β trzustki przed lipotoksycznością. Powyższe badanie pomoże ustalić indywidualne postępowanie dietetyczne w prewencji i leczeniu uszkodzenia komórek β i rozwoju cukrzycy u pacjentów z zespołem metabolicznym.

ANDRZEJ GALBARCZYK, GRAŻYNA JASIEŃSKA

# POLIMORFIZM GENU CYP19 A STĘŻENIA 17B-ESTRADIOLU U KOBIET W WIEKU ROZRODCZYM

Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum
Wydział Nauk o Zdrowiu
Zakład Epidemiologii i Badań Populacyjnych, Instytut Zdrowia Publicznego

STRESZCZENIE

Stężenie hormonów płciowych u kobiet może zależeć od wielu czynników, takich jak przebieg rozwoju płodowego, styl życia czy uwarunkowania genetyczne. Cytochromowy gen CYP19 koduje aromatazę – enzym, który katalizuje m.in. końcowy etap trzystopniowego utlenienia w reakcji konwersji testosteronu w 17β-estradiol. Gen CYP19 występuje w formach charakteryzujących się większą lub mniejszą aktywnością enzymatyczną, więc bezpośrednio powinien wpływać na poziomy 17β-estradiolu.

Do testowania zależności między zmiennością genetyczną a stężeniem hormonów płciowych posłużyły dane zebrane w ramach projektu prowadzonego pod kierownictwem dr hab. Grażyny Jasieńskiej. W projekcie tym wzięły udział zdrowe kobiety, pomiędzy 24. a 36. rokiem życia, mające regularne cykle menstruacyjne, niezażywające żadnych środków hormonalnych oraz niebędące w ciąży i niekarmiące. Od badanych kobiet przez okres trwania jednego cyklu menstruacyjnego codziennie rano pobierano próbkę śliny, dzięki czemu możliwe było zbadanie profilu hormonalnego podczas całego cyklu. U 118 kobiet przeprowadzono analizy polimorfizmu genu CYP19, polegającego na występowaniu 11-krotnych tetranukleotydowych powtórzeń o sekwencji TTTA w obrębie intronu 4. Posiadanie allelu $[TTTA]_{11}$ związane jest z większą ekspresją genu i powinno być związane z wyższą syntezą 17β-estradiolu.

W celu weryfikacji tego założenia porównano grupy kobiet różniące się genotypami CYP19 za pomocą analizy wariancji z powtórzonymi pomiarami dla wartości stężeń estradio-

lu w 15 kolejnych dniach ze środka cyklu. Kobiety posiadające co najmniej jeden allel $[TT-TA]_{11}$ posiadały istotnie wyższe stężenia estradiolu ($p$=0,029, $F_{(1,90)}$=4,91).

Stężenia reprodukcyjnych hormonów sterydowych, zwłaszcza estradiolu, wpływają na wiele aspektów zdrowia kobiety. Determinują płodność, ale uważane są również za podstawowy czynnik ryzyka nowotworów hormonozależnych u kobiet. Kluczowe jest zatem zidentyfikowanie jak największej liczby cech, które mogą być wykorzystane jako biomarkery ryzyka tych chorób.

ANNA BOGDALI, GRAŻYNA ANTOSZCZYK, WOJCIECH DYGA,
KRYSTYNA OBTUŁOWICZ

# WPŁYW SUPERANTYGENU *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*, ROZTOCZY KURZU DOMOWEGO ORAZ SOLI NIKLU NA AKTYWACJĘ LIMFOCYTÓW T W TEŚCIE ELISPOT U CHORYCH Z ATOPOWYM ZAPALENIEM SKÓRY

Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum
Katedra Toksykologii i Chorób Środowiskowych
Zakład Alergologii Klinicznej i Środowiskowej

STRESZCZENIE

WSTĘP: Atopowe zapalenie skóry (AZS) to przewlekła choroba o bardzo złożonym i zróżnicowanym patomechanizmie. Nieprawidłowa struktura skóry chorych z AZS, jej zaburzony metabolizm kwasów tłuszczowych, uszkodzona bariera mechaniczna i ochronna bariera lipidowa, wzmożona naskórkowa utrata wody i zaburzenia immunologiczne, zwłaszcza w zakresie funkcji limfocytów B i T, są istotne w patomechanizmie AZS i prowadzą do objawów choroby. Do czynników, które wydają się uczestniczyć w patogenezie AZS, należą: alergia na nikiel, występowanie roztoczy kurzu domowego na skórze chorych (prawdopodobnie poprzez łatwiejszą adhezję do suchej, porowatej powierzchni skóry), częstsze niż u osób zdrowych, oraz obecność gronkowca złocistego w lichenizacyjnych zmianach skórnych.

CEL BADANIA: Analiza różnic odpowiedzi sekrecyjnej mononuklearnych komórek (PBMC) izolowanych z krwi osób chorych na AZS i zdrowych, a także jej zależności od stopnia nasilenia zmian skórnych (wg wskaźnika SCORAD) poprzez pomiar wydzielania w hodowli *in vitro* cytokin (IFNγ, IL2, IL13) po stymulacji antygenem roztoczy kurzu domowego, gronkowcowymi enterotoksynami A i B i siarczanem niklu.

MATERIAŁY I METODY: Badanie przeprowadzono na 26 osobach chorych na AZS oraz 25 zdrowych ochotnikach. Sprawdzono reaktywność PBMC, izolowanych z krwi obwodowej, po stymulacji w warunkach *in vitro* antygenem roztoczy kurzu domowego (0,4 i 1,0μg/ml D1), siarczanem niklu (25 i 50μM $NiSO_4$) oraz gronkowcowymi enterotoksynami A i B (500ng/ml SEA i SEB). Analizę wydzielania cytokin (IFNγ, IL2, IL13) pod wpływem badanych substancji oceniano techniką ELISpot. Odczytu dokonywano zintegrowanym systemem do skanowania płytek ELISpot Eli.Scan firmy A.EL.VIS.

OBSERWACJE I WNIOSKI:

- Mononuklearne komórki chorych z AZS pod wpływem niklu wydzielają mniej IL13 (Th2). Zjawisko to ulega nasileniu wraz ze wzrostem wskaźnika SCORAD (korelacja Spearmana: $r_{IL13}$=-0,5339 $p_{IL13}$=0,0087 dla 25μM $NiSO_4$ oraz $r_{IL13}$= - 0,5038 $p_{IL13}$=0,0143 dla 50μM $NiSO_4$). Zależności tej nie rejestrowano po stymulacji antygenem roztocza kurzu domowego (p>0,05 dla obu stężeń D1).
- U chorych z AZS w odpowiedzi na enterotoksyny A oraz B (p>0,05) wraz ze wzrostem wydzielania IFNγ przez komórki mononuklearne nie obserwuje się wzrostu wydzielania IL2 w przeciwieństwie do osób zdrowych (korelacja Spearmana: $r_{SEA}$=0,6894 $p_{SEA}$=0,0001 i $r_{SEB}$=0,5996 $p_{SEB}$=0,0015). Może to prowadzić do utraty naturalnej zdolności skóry do ochrony przed nadmierną aktywnością *Staphylococcus aureus* wskutek zaburzeń w wydzielaniu Th1.
- U osób zdrowych mogą być obecne komórki mononuklearne (limfocyty T) reagujące na antygen roztoczy kurzu domowego oraz nikiel. Wyniki potwierdzają, że roztocze kurzu domowego, w przeciwieństwie do niklu (p>0,05 dla obu stężeń siarczanu niklu), jest zaangażowane w patogenezę AZS (test U Manna-Whitneya $p_{INFg}$=0,030 $p_{IL2=}$0,030 dla 0,4μg/ml D1).

BIBLIOGRAFIA

1. Teplitsky V., Mumcuoglu K.Y., Babai I., Dalal I., Cohen R., Tanay A., *House dust mites on skin, clothes, and bedding of atopic dermatitis patients*, "International Journal of Dermatology" 2008, Vol. 47.
2. Antoszczyk G., Obtułowicz K., Wojas-Pelc A., Szmigiel-Michalak K., Bogdaszewska-Czabanowska J., Obtułowicz A., *Nickel allergy in contact and atopic dermatitis*, „Przegląd Lekarski" 2003, nr 60 (5).
3. Guzik T.J., Bzowska M., Kasprowicz A., Czerniawska-Mysik G., Wójcik K., Szmyd D., Adamek-Guzik T., Pryjma J., *Persistent skin colonization with Staphylococcus aureus in atopic dermatitis: relationship to clinical and immunological parameters*, "Clinical and Experimental Allergy" 2005, Vol. 35.

Bieber T., *Atopic Dermatitis*, "Ann. Dermatol." 2010, Vol. 22 (2).

BARBARA ZAWIŚLAK

# ENDOGENNY INHIBITOR GENERACJI TLENKU AZOTU (ASYMETRYCZNA DWUMETYLO-L-ARGININA) U MŁODYCH DOROSŁYCH OSÓB Z DODATNIM WYWIADEM RODZINNYM W KIERUNKU WCZESNEGO UJAWNIENIA SIĘ CHOROBY NIEDOKRWIENNEJ SERCA

Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum
II Klinika Kardiologii, Instytut Kardiologii
Promotor: prof. dr hab. n. med. Andrzej Surdacki

STRESZCZENIE

WPROWADZENIE: Miażdżyca jest przewlekłym procesem zapalnym, powodującym różne objawy kliniczne uzależnione od tego, które odcinki układu krążenia są zajęte, oraz od wrażliwości poszczególnych ognisk. Miażdżyca tętnic wieńcowych jest najczęstszą przyczyną choroby niedokrwiennej serca. Rozwój klinicznie jawnej miażdżycy poprzedza dysfunkcja śródbłonka naczyniowego, polegająca m.in. na upośledzeniu aktywności tlenku azotu (NO), mediatora o różnorodnym działaniu zapobiegającym rozwojowi miażdżycy. W 1999 r. Miyazaki i wsp. wykazali niezależną dodatnią korelację miedzy poziomem ADMA (asymetryczna dwumetylo-L-arginina) w osoczu krwi a grubością kompleksu błony środkowej i wewnętrznej tętnic szyjnych (IMT, *intima-media thickness*) u osób bez klinicznych cech miażdżycy. Podobny wynik uzyskali w roku 2008 Furuki i wsp. u osób bez schorzeń układu sercowo-naczyniowego.

Publikacje ostatnich lat wykazały, że podwyższone stężenie ADMA występuje u pacjentów z jawną klinicznie miażdżycą tętnic kończyn dolnych i tętnic wieńcowych, a także z tradycyjnymi czynnikami ryzyka miażdżycy, w hipercholesterolemii, pierwotnym nadciśnieniu tętniczym, cukrzycy typu 2, w hiperhomocysteinemii oraz przy oporności metabolicznej na insulinę. Udowodniono, że poziom ADMA był niezależnym czynnikiem prognostycznym niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca.

Nie ma jednoznacznych danych określających wpływ podwyższonego stężenia ADMA we krwi osób z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku wczesnego ujawnienia się choroby niedokrwiennej serca, a także potencjalnego związku pomiędzy poziomem AMDA a obecnością wykładników wczesnych etapów rozwoju miażdżycy w badaniu USG tętnic szyjnych – pogrubienie kompleksu błony wewnętrznej i środkowej tętnicy.

CELE BADANIA: Celem badania jest odpowiedź na pytanie, czy podwyższony poziom ADMA stwierdza się u osób z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku wczesnego występowania choroby niedokrwiennej serca u rodziców oraz czy ma to związek z wykładnikami wczesnego stadium rozwoju miażdżycy.

METODOLOGIA: Badanie obejmuje grupę osób bez klinicznych objawów choroby niedokrwiennej serca w przedziale wiekowym 18-30 lat. Z udziału w badaniu wykluczono osoby, które chorują na cukrzycę, nadciśnienie tętnicze, ze wskaźnikiem masy ciała (BMI) powyżej 30.
Kryterium podziału na grupy stanowi obecność lub brak wczesnego występowania w rodzinie zdefiniowanej choroby serca (dusznica bolesna wymagająca hospitalizacji, przebyty zawal serca, PCI, CABG; przed 55. rokiem życia u mężczyzn i przed 65. rokiem życia u kobiet). U każdego badanego zostało przeprowadzone badanie podmiotowe (ocena czynników ryzyka sercowo-naczyniowego) i przedmiotowe (pomiar ciśnienia tętniczego, BMI), ultrasonograficzne badanie tętnic szyjnych, a także badania krwi z oznaczeniem: poziomu glukozy na czczo, poziomu całkowitego cholesterolu, LDL, HDL, trójglicerydów, CRP, interleukiny 6, homocysteiny, ADMA i SDMA.

IZABELA MOJSA

# OCENA WPŁYWU LORNOKSYKAMU ZASTOSOWANEGO METODĄ ANALGEZJI Z WYPRZEDZENIEM NA NATĘŻENIE BÓLU POZABIEGOWEGO U PACJENTÓW PODDANYCH CHIRURGICZNEJ EKSTRAKCJI DOLNEGO ZĘBA MĄDROŚCI

Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum
Zakład Chirurgii Stomatologicznej, Instytut Stomatologii
Promotor: dr hab. n. med. Jadwiga Stypułkowska, prof. UJ

STRESZCZENIE

CEL: Ocena wpływu lornoksykamu zastosowanego metodą analgezji z wyprzedzeniem na natężenie bólu i zapotrzebowanie na paracetamol w okresie pooperacyjnym u pacjentów poddanych zabiegowi chirurgicznej ekstrakcji dolnego zęba mądrości.

MATERIAŁ: Docelowo do badania zakwalifikowanych zostanie 90 ogólnie zdrowych pacjentów w wieku od 18. do 50. roku życia. Z udziału w badaniu wykluczone zostaną kobiety w ciąży i karmiące, pacjenci, u których stwierdzono nadwrażliwość na paracetamol, lornoksykam, kwas acetylosalicylowy i każdy inny niesteroidowy lek przeciwzapalny oraz nietolerancję laktozy, a także pacjenci, którzy przyjmowali jakikolwiek lek przeciwbólowy w ciągu 24 godzin poprzedzających zgłoszenie się do leczenia chirurgicznego.

METODY: Pacjenci zostaną losowo przydzieleni do jednej z 3 grup:

- gr. A (n=30) otrzyma 60 min przed zabiegiem doustnie dawkę 16 mg lornoksykamu i 60 min po zabiegu doustnie dawkę 16 mg placebo;
- gr. B (n=30) otrzyma 60 min przed zabiegiem doustnie dawkę 16 mg placebo i 60 min po zabiegu doustnie dawkę 16 mg lornoksykamu;

- gr. C (n=30) osób otrzyma 60 min przed zabiegiem doustnie dawkę 16 mg placebo i 60 min po zabiegu doustnie dawkę 16 mg placebo.

Do 24 godzin po zabiegu pacjenci dokonają indywidualnej oceny bólu przy użyciu skal bólu (VAS, NRS) i kwestionariusza MPQ oraz odnotują czas i dawkę ewentualnie dodatkowo przyjętego paracetamolu.

REZULTATY: Wstępne, pilotażowe wyniki wykazują spójność z wynikami uzyskiwanymi w innych publikowanych badaniach prowadzonych na bardziej licznych próbach pacjentów i tym samym dostarczają argumentów na potwierdzenie tezy o możliwości modyfikowania procesu nocycepcji w okresie okołooperacyjnym przez zastosowanie lornoksykamu metodą analgezji z wyprzedzeniem.

WERONIKA KLECZYŃSKA

# ZABURZENIE RÓWNOWAGI POMIĘDZY LIMFOCYTAMI TREG I TH17 W TOCZNIU UKŁADOWYM RUMIENIOWATYM

Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum
II Katedra Chorób Wewnętrznych
Szpital Uniwersytecki, Klinika Alergii i Immunologii

STRESZCZENIE

CEL: Zaburzenia funkcji limfocytów T regulatorowych (Treg) prowadzą do przełamania tolerancji immunologicznej i wywołują autoimmunizację. W badaniu oceniono, czy zaostrzeniom tocznia rumieniowatego układowego (SLE) towarzyszy zmniejszenie ilości Treg i nadmierna odpowiedź limfocytów T efektorowych.

METODOLOGIA: U 7 pacjentów z zaostrzeniem SLE, 8 pacjentów w remisji oraz 11 zdrowych osób zbadano odsetki limfocytów krwi obwodowej produkujące IL-17A (Th17) i IFNγ (Th1). Treg identyfikowano jako limfocyty CD4+CD25+ z ekspresją Foxp3.

WYNIKI: Nie stwierdzono różnic odsetkowych Treg w badanych grupach, jednak ich ilość bezwzględna była niższa w aktywnym SLE (5,5 [1-7] komórki/μL) w porównaniu do pacjentów w remisji (11 [6 -15], p=0,05) i zdrowych osób (16 [10-20], p<0,01). Zarówno odsetek, jak i ilość bezwzględna limfocytów Th1 były obniżone u chorych na SLE w porównaniu do zdrowych osób (p<0,01). Nie wykazano różnic w ilości limfocytów Th17, co doprowadziło do obniżenia stosunku Th1/Th17 w SLE. Zaobserwowano zwiększenie wartości Treg/Th17 w grupie kontrolnej (2.2 [1.8-3.6]) w porównaniu do aktywnego SLE (1.1 [1.0-2.1], p<0,05). Stwierdzono także ujemną korelację pomiędzy ilością Treg i aktywnością choroby (SLEDAI, r= - 0,59, p<0,01).

WNIOSKI: Chorych z aktywnym SLE charakteryzuje niedobór frakcji limfocytów Treg i Th1. Wyniki te wskazują na zaburzenie w równowadze pomiędzy głównymi populacjami komórek T, jako jedną z przyczyn zwiększonej odpowiedzi prozapalnej związanej z zaostrzeniem SLE.

ZOFIA BIENIEWSKA, PRZEMYSŁAW TOMASIK, ZOFIA GRZENDA-ADAMEK,
KRZYSZTOF FYDEREK, KRYSTYNA SZTEFKO

# OCENA OSOCZOWEGO PROFILU KWASÓW TŁUSZCZOWYCH FRAKCJI FOSFOLIPIDÓW U DZIECI Z CELIAKIĄ

Zakład Biochemii Klinicznej
Klinika Pediatrii, Gastroenterologii i Żywienia
Polsko-Amerykański Instytut Pediatrii

STRESZCZENIE

Chorzy na celiakię narażeni są na zaburzenia wchłaniania, co wiąże się m.in. ze zwiększonym zapotrzebowaniem organizmu na niezbędne nienasycone kwasy tłuszczowe (EFA). Niedobór EFA do odbudowania struktury błony śluzowej może prowadzić do niedoborów niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych (EFAD).

CEL PRACY: Celem pracy była ocena stężenia i udziału procentowego kwasów tłuszczowych frakcji fosfolipidów u dzieci z celiakią przed leczeniem i po jego zakończeniu.

MATERIAŁ I METODY: Badaniem objęto 8 dzieci z celiakią w wieku 2-8 lat przed leczeniem i 6 miesięcy po leczeniu, 14 dzieci w wieku 8-16 lat, stosujących dietę bezglutenową średnio przez 4 lata (± 2), oraz 34 dzieci w wieku 2-18 lat, stanowiących grupę kontrolną (C). Stężenie kwasów tłuszczowych frakcji fosfolipidów oznaczono metodą chromatografii gazowej z detektorem płomieniowo jonizacyjnym.

WYNIKI: U dzieci z aktywną celiakią przed leczeniem wykazano niższe stężenie i udział procentowy kwasów omega-3 i omega-6 w porównaniu do (C). Obserwowano wyższy o 65% udział kwasu C16:1(n-7) i o 28% kwasu C18:1 cis(n-9) oraz istotnie statystycznie wyższą wartość stosunku C16:1(n-7)/C18:2 (n-6) w porównaniu do (C) ($p<0,05$). U dzieci pozostających 6 miesięcy na diecie bezglutenowej (DB) obserwowano istotnie statystycznie wyższy

($p<0,05$) procentowy udział kwasu C16:1(n-7) w porównaniu do (C). W grupie dzieci stosujących DB przez okres średnio 4 lat (± 2) procentowy udział markerów EFAD: C16:1(n-7), C18:1 cis(n-9), C16:1(n-7)/C18:2 (n-6) nie różnił się istotnie od wartości uzyskanych dla (C).

WNIOSKI: DB stosowana przez okres 6 miesięcy polepsza, ale nie przywraca równowagi w zakresie EFA. DB stosowana przez okres kilku lat zapewnia prawidłowe wchłanianie EFA i likwiduje EFAD.

AGNIESZKA KRYK-FORNAGIEL

# ZNIECZULENIE WCZEŚNIAKÓW Z RETINOPATIĄ DO ZABIEGU LASEROKOAGULACJI. PORÓWNANIE ZNIECZULENIA WZIEWNEGO ZE ZNIECZULENIEM Z CIĄGŁYM WLEWEM REMIFENTANYLU

Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum
Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii

STRESZCZENIE

WSTĘP: Retinopatia wcześniaków (ROP) – wazoproliferacyjna choroba siatkówki to jedno z głównych powikłań wcześniactwa. Na chwilę obecną podstawą leczenia ROP jest wykonywanie laserokoagulacji obwodowych, nieunaczynionych obszarów siatkówki. Znieczulenie ogólne z intubacją dotchawiczą i odpowiednim stopniem analgezji to najbezpieczniejsza metoda zabezpieczenia wcześniaka do tego zabiegu.

CEL PRACY: Badanie ma na celu porównanie dwóch rodzajów znieczulenia: z użyciem sewofluranu oraz z ciągłym wlewem remifentanylu.

MATERIAŁ I METODA: Badanie kliniczne z randomizacją. Materiał badawczy stanowią wcześniaki zakwalifikowane do zabiegu laserokoagulacji w Uniwersyteckim Szpitalu Dziecięcym w Krakowie, przydzielane losowo do dwóch grup: znieczulanych sewofluranem (wprowadzenie i podtrzymanie znieczulenia wziewnego z użyciem sewofluranu, przeciwbólowo fentanyl 1µg/kg m.c., w razie konieczności powtórzenie dawki) oraz znieczulanych przy pomocy ciągłego wlewu remifentanylu (wprowadzenie przy pomocy midazolamu 0,2mg/kg m.c. z następowym rozpoczęciem ciągłego wlewu remifentanylu w początkowej dawce 0,75µg/kg/min ze stopniową regulacją dawki w oparciu o parametry hemodynamiczne). Analizie poddawane

są parametry hemodynamiczne, występowanie powikłań oraz okres pooperacyjny (w tym czas do ekstubacji). Materiał badawczy jest nadal zbierany.

WNIOSKI WSTĘPNE: Na podstawie dotychczas zebranego materiału nie stwierdzono wyższości znieczulenia ciągłym wlewem remifentanylu nad znieczuleniem z użyciem sewofluranu w odniesieniu do stabilności parametrów hemodynamicznych podczas zabiegu. Natomiast znieczulenie z użyciem remifentanylu skraca czas do ekstubacji i zmniejsza liczbę epizodów bezdechu w okresie pooperacyjnym.

D. LUDEW, K. URBAŃSKI, B. KAPELAK, T. MIKOŁAJCZYK,
R. NOSALSKI, R. KORBUT, T.J. GUZIK

# CHARAKTERYSTYKA LIMFOCYTÓW T NACIEKAJĄCYCH TKANKĘ TŁUSZCZOWĄ OKOŁONACZYNIOWĄ W MIAŻDŻYCY

Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum
Katedra Medycyny Wewnętrznej i Medycyny Wsi
Katedra Farmakologii

STRESZCZENIE

WPROWADZENIE: W przebiegu miażdżycy dochodzi do rozwoju zapalenia okołonaczyniowego. Rodzaj leukocytów infiltrujących okołonaczyniową, wieńcową tkankę tłuszczową nie został scharakteryzowany.

CELE I METODY: Celem pracy było określenie, jakie limfocyty T naciekają tkankę nasierdziową otaczającą tętnice wieńcowe (CA; z 52 chorych) w porównaniu z tkanką tłuszczowej tętnicy piersiowej wewnętrznej (IMA). Naciek limfocytów T oceniano metodą cytometrii przepływowej po enzymatycznym strawieniu wycinków. Badano funkcję śródbłonka i produkcję anionorodnika ponadtlenkowego w pierścieniach naczyniowych IMA.

WYNIKI: Odsetek leukocytów był 11-krotnie wyższy w tkance tłuszczowej CA niż w IMA (6,5 ± 0,3 v. 0,6 ± 0,02%, $p<0,05$). Komórki CD3 + (limfocyty T) stanowiły 48 ± 1,8% leukocytów tak w CA, jak i IMA. Bezwzględna liczba limfocytów T była wyższa w tkance tłuszczowej CA niż IMA (120,3 ± 18,7 v. 55,6 ± 7,3 komórek/mg tkanki). Znaczna cześć populacji limfocytów T w CA nie wykazywała ekspresji białek CD4 ani CD8 i była podwójnie negatywna (DN) (33,9 v. 17,4 komórek/mg; CA v. IMA). Większość komórek DN wykazywała na swojej powierzchni obecność receptora dla chemokin (CCR5). Odsetek komórek DN/CCR5 w tkance tłuszczowej IMA był istotnie skorelowany z podwyższonym BP, otyłością, wysoką

infiltracją leukocytów (R=0,488; R=0,356; R=0,42; p<0,05; Manova, krokowa regresja wieloraka). Ponadto, wielkość infiltracji leukocytarnej w IMA była skorelowana z wielkością rozkurczu naczyniowego indukowanego acetylocholiną (R=-0,348, p=0,00059).

WNIOSKI: Rozwojowi miażdżycy w tętnicach wieńcowych towarzyszy wzrost infiltracji komórek T w tkance tłuszczowej okołonaczyniowej. Znaczny odsetek leukocytów to (CD4-/8-) limfocyty T charakteryzujące się wysoką ekspresją receptora CCR5.

EMILIA SIKORA

# STRUKTURA I FUNKCJA CZYNNIKA SUPRESYJNEGO SWOISTEGO DLA NADWRAŻLIWOŚCI KONTAKTOWEJ INDUKOWANEJ PRZEZ OKSAZOLON

Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum
Katedra Immunologii
Promotor: dr hab. n. med. Krzysztof Bryniarski

STRESZCZENIE

CEL PRACY: Naskórna immunizacja oksazolonem (OX) indukuje u myszy nadwrażliwość kontaktową (CHS), natomiast dożylne podanie znakowanych tym haptenem syngenicznych erytrocytów (OX-mRBC) aktywuje limfocyty supresyjne Ts, warunkujące tolerancję. Limfocyty Ts uwalniają tzw. oksazolonowo-swoisty czynnik supresyjny (OX-TsF). Celem badań jest poznanie struktury i właściwości OX-TsF oraz fenotypów zarówno efektorowych, jak i supresyjnych komórek aktywnych w nadwrażliwości kontaktowej na oksazolon u myszy szczepu CBA/J.

MATERIAŁY I METODY: Czynnik supresyjny indukowany jest dożylnie syngenicznymi erytrocytami znakowanymi oksazolonem i immunizacją naskórną tym samym haptenem. OX-TsF uzyskiwany jest w supernatancie hodowli komórek supresyjnych i izolowany jako mieszanina DNA/RNA (OX-TsF PCE) metodą Chomczyńskiego lub metodą chromatografii do czystego RNA (OX-TsF QRNA). Komórki efektorowe CHS oraz komórki produkujące OX-TsF sfenotypowano metodą selekcji pozytywnej (ziarna magnetyczne opłaszczone przeciwciałami anty-CD8) oraz selekcji negatywnej (z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych anty-CD4, anty-CD8 oraz dopełniacza).

Biologiczna aktywność czynnika w różnych fazach oczyszczenia testowana była w transferze adoptywnym uczulonych limfocytów OX-specyficznych wobec grup kontrolnych. Dodatkowo w transferze adoptywnym testowano swoistość szczepową OX-TsF 3 odmiennych szczepów: CBA/J ($H^{2K}$), Balb c (H2d) i C57/BL (H2b), których komórki efektorowe inkubowano z czynnikiem uzyskanym od myszy CBA/J i testowano w modelu nadwrażliwości kontaktowej.

WYNIKI: Zarówno komórki efektorowe, jak i supresyjne aktywne w nadwrażliwości kontaktowej na oksazolon u myszy szczepu CBA/J należą do populacji CD8+. Aktywność supresyjna OX-TsF jest zależna od stopnia czystości czynnika, co pozwala wnioskować, że za aktywność TsF w znacznej mierze odpowiada RNA. Biologicznie czynny komponent wrażliwy jest na działanie RNazy III, co sugeruje jego dwuniciową strukturę. Aktywność OX-TsF nie podlega restrykcji MHC-zależnej (czynnik nie jest swoisty szczepowo).

JOANNA ROZWADOWSKA

# OCENA STANU JAMY USTNEJ U PACJENTÓW Z ZABURZENIEM ODŻYWIANIA TYPU *BULIMIA NERVOSA*

Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum
Instytut Stomatologii
Katedra i Zakład Periodontologii i Klinicznej Patologii Jamy Ustnej

STRESZCZENIE

Bulimia (*bulimia nervosa*) – określana mianem żarłoczności psychicznej, w dosłownym tłumaczeniu termin ten oznacza „wilczy głód". Charakteryzuje się napadowym, nadmiernym przyjmowaniem pokarmów z następującym po nim poczuciem winy i podejmowaniem czynności zmierzających do usunięcia nadmiaru kalorii. Statystyki światowe donoszą, iż częstość występowania tej jednostki chorobowej wynosi 2%. Najczęściej chorują kobiety w wieku 18-25 lat. Stosunek zachorowalności mężczyzn do kobiet wynosi 1:10. Etiologia tego zaburzenia jest wieloczynnikowa.

Celem mojej pracy doktorskiej jest ocena stanu jamy ustnej (ocena stanu twardych tkanek zęba, błony śluzowej jamy ustnej, badanie ilościowe i jakościowe śliny, ocena wskaźnika PUW, API, PBI, badanie mykologiczne i bakteriologiczne jamy ustnej) u pacjentów z zaburzeniem odżywiania typu *bulimia nervosa*.

Jest to badanie kliniczno-kontrolne. Zarówno w grupie chorych, jak i w grupie kontrolnej badanie obejmuje wywiad z pacjentem, ankietę dotyczącą nawyków żywieniowych oraz higienicznych jamy ustnej, ocenę stanu zdrowia jamy ustnej przy pomocy wybranych wskaźników.

Do podstawowych zmian w jamie ustnej w przebiegu choroby należą patologiczne zmiany zmineralizowanych tkanek zębów w postaci ubytków niepróchnicowego pochodzenia, zmiany ilościowe i jakościowe śliny oraz zmiany w obrębie tkanek miękkich i gruczołów ślinowych. Ubytki niepróchnicowego pochodzenia można podzielić na atrycje, abrazje, abfrak-

cje i erozje. Wyniki badań pokazują, iż erozje nadżerki są najczęściej występującymi zmianami w jamie ustnej i dotyczą 90% pacjentów.

Bulimia jest schorzeniem psychogennym, a pacjenci z tym zaburzeniem nie zawsze zgłaszają się na leczenie i nie zawsze chcą o tym rozmawiać. Dlatego też stomatolog przy okazji rutynowego przeglądu może być pierwszą osobą, która zaobserwuje specyficzne dla tej jednostki chorobowej zmiany w jamie ustnej. W przypadku stwierdzenia nieprawidłowości w jamie ustnej charakterystycznych dla bulimii można objąć pacjentów kompleksową opieką, która obok opieki stomatologicznej będzie uwzględniała zalecenia żywieniowe i higieniczne.

KATARZYNA WOJNAR-GRUSZKA

# JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTÓW PO AUTOLOGICZNYM PRZESZCZEPIE KOMÓREK KRWIOTWÓRCZYCH W PRZEBIEGU CHOROBY NOWOTWOROWEJ

Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum
Wydział Lekarski, Klinika Hematologii
Promotor: prof. dr hab. n. med. Aleksander B. Skotnicki

STRESZCZENIE

WSTĘP: Transplantacja komórek krwiotwórczych stanowi istotny problem kliniczny i psychospołeczny. Jednym ze wskaźników skuteczności leczenia jest badanie jakości życia. W Polsce niewiele jest doniesień na temat jakości życia pacjentów po przeszczepie szpiku, brak także wystandaryzowanego narzędzia dla tej grupy.

CEL: Ocena jakości życia pacjentów po autoprzeszczepie komórek krwiotwórczych oraz czynników, które ją determinują.

MATERIAŁ I METODY: Badaniem objęto grupę 17 chorych poddanych zabiegowi autotransplantacji szpiku w Szpitalu Uniwersyteckim w Krakowie oraz grupę 20 osób dobranych pod względem wieku i płci do grupy badanej. Do zebrania materiału wykorzystano kwestionariusze FACT–G/GP, SoC–29, własnego autorstwa kwestionariusz jakości życia oraz skalę Mini-MAC.

WYNIKI: W grupie badanej 53% pacjentów było bardzo zadowolonych z jakości swojego życia. Osoby z grupy kontrolnej odpowiedziały tak w 27%. W grupie badanej 50% osób oceniło jakość swojego życia jako trochę gorszą od tej sprzed zabiegu, a w grupie kontrolnej 21% osób oceniło ją jako gorszą w odniesieniu do roku wcześniejszego. Średnia ocena jakości życia w grupie badanej wyniosła 77 (SD=17), natomiast w grupie kontrolnej 80 (SD=14). W grupie ba-

danej 79% osób nie zmieniłoby decyzji o transplantacji. W grupie tej strategią radzenia sobie z chorobą była strategia konstruktywna (x=7,5 stena; SD=1,5 stena).

WNIOSKI:

- Jakość życia pacjentów po autoprzeszczepie komórek krwiotwórczych była lepsza niż osób z grupy kontrolnej.
- Połowa osób z grupy badanej oceniła jakość swojego życia jako trochę gorszą od tej sprzed zabiegu.
- Średnia jakość życia w grupie badanej i kontrolnej nie różniły się.
- Dominującą strategią radzenia sobie z chorobą w grupie badanej była strategia konstruktywna.

ŁUKASZ MATEUSZUK, MARIUSZ GAJDA, MAŁGORZATA SZAFARZ,
JOANNA SZYMURA-OLEKSIAK, TAMARA KHOMICZ, MAGDALENA FRANCZYK,
RENATA KOSTOGRYS, STEFAN CHŁOPICKI

# WPŁYW KWASU NIKOTYNOWEGO I JEGO GŁÓWNEGO METABOLITU 1-METYLONIKOTYNAMIDU NA ROZWÓJ MIAŻDŻYCY U MYSZY *APOE/LDLR* $^{-/-}$

Zakład Farmakologii Doświadczalnej, Katedra Farmakologii, Collegium Medium UJ
Katedra i Zakład Histologii, Collegium Medium UJ
Zakład Farmakokinetyki i Farmacji Fizycznej, Wydział Farmacji, Collegium Medicum UJ
Katedra Żywienia Człowieka, Uniwersytet Rolniczy w Krakowie

STRESZCZENIE

WSTĘP: kwas nikotynowy (NicA) podnosi stężenie lipoprotein HDL, obniża trójglicerydy oraz posiada niezależne od jego wpływu na profil lipidowy działanie przeciwzapalne i naczynioprotekcyjne. Można przypuszczać, że naczynioprotekcyjne działanie NicA zależy od jego endogennego metabolitu; 1-metylonikotanimidu (MNA), który, jak ostatnio wykazano, ma działanie przeciwzapalne i przeciwzakrzepowe. Jest on wytwarzany przez N- metylotransferazę nikotynamidu (NNMT) w wątrobie.

CEL: Celem tej pracy jest porównanie działania przeciwmiażdżycowego i przeciwzapalnego NicA, MNA oraz inhibitora ACE- perindoprilu u myszy *ApoE/LDLR*.

MATERIAŁY I METODY: Myszy *ApoE/LDLR*$^{-/-}$ były karmione dietą standardową lub aterogenną i traktowane przez okres 2 lub 4 miesięcy NicA, MNA lub perindoprilem. Analizowano pole powierzchni blaszek miażdżycowych wewnątrz korzenia aorty (barwienie Oil Red O), pole powierzchni zajęte przez makrofagi (barwienie IHC CD68), oraz obszar aktywności MMP (zymografia). Dodatkowo w osoczu mierzono stężenia białka ostrej fazy SAA (ELISA) oraz stężenia NicA i jego metabolitów (LC/MS/MS). Zbadano również aktywność NNMT w wątro-

bie (fluorymetria) i stężenie endogennych metabolitów NicA w osoczu myszy *ApoE/LDLR*$^{-/-}$ i *C57Bl/6J* nie traktowanych lekami.

WYNIKI: U myszy *ApoE/LDLR*$^{-/-}$ traktowanych NicA, MNA lub perindoprilem pola powierzchni blaszek miażdżycowych były mniejsze, podobnie jak stężenia SAA, podczas gdy stężenia lipidów w osoczu były niezmienione. Zarówno MNA, jak i perindopril obniżały aktywność MMP i ilość makrofagów w rejonie zmian miażdżycowych. Stwierdzono również, że u myszy *ApoE/LDLR*$^{-/-}$ w toku rozwoju miażdżycy aktywność NNMT i stężenie endogennego MNA zwiększają się.

WNIOSKI: NicA i MNA mają porównywalne działanie przeciwmiażdżycowe u myszy *ApoE/LDLR*$^{-/-}$, co może świadczyć o udziale MNA w przeciwmiażdżycowym działaniu NicA. Wysokie stężenie endogennego MNA, będącego produktem zwiększającej się aktywności NNMT w toku rozwoju miażdżycy, sugeruje naczynioprotekcyjną rolę endogennego szlaku NNMT--MNA-COX2/PGI2 w procesach *atherothrombosis*.

MAGDALENA RUTKOWSKA, MACIEJ SIEDLAR

# PRZEJŚCIOWO PODWYŻSZONA LICZBA KRĄŻĄCYCH LIMFOCYTÓW T REGULATOROWYCH O FENOTYPIE $CD4^{+}CD25^{HIGH}FOXP3^{+}$ JAKO WYRAZ ZABURZEŃ IMMUNOREGULACYJNYCH U PACJENTÓW Z PRZEJŚCIOWĄ HIPOGAMMAGLOBULINEMIĄ WIEKU DZIECIĘCEGO

Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum
Zakład Immunologii Klinicznej
Polsko-Amerykański Instytut Pediatrii

STRESZCZENIE

Przejściowa hipogammaglobulinemia wieku dziecięcego (THI, *transient hypogammaglobulinemia of infancy*) należy do jednego z trzech najczęściej występujących pierwotnych niedoborów odporności humoralnej u dzieci. Przyczyny obniżonej produkcji immunoglobulin u pacjentów z THI oraz mechanizm ich późniejszej normalizacji pozostają ciągle nieznane. Definitywna diagnoza stawiana jest retrospektywnie, po normalizacji poziomu IgG, zazwyczaj pomiędzy 2. a 4. rokiem życia. W prezentowanych badaniach określano bezwzględną liczbę limfocytów krążących T regulatorowych ($T_{reg}$) o fenotypie $CD4^{+}CD25^{high}Foxp3^{+}$w grupie dzieci z THI (n=68), z pospolitym zmiennym niedoborem odporności (CVID, *common variable immunodeficiency*) (n=32) i z izolowanym niedoborem IgA (SIgAD, *selective IgA deficiency*) (n=40). Jedynie u dzieci z THI zaobserwowano znacznie podwyższoną liczbę $T_{reg}$, w przeciwieństwie do chorych z CVID i SIgAD, gdzie ich liczebność była porównywalna z grupą kontrolną. Ponadto, u pacjentów z THI obserwowano zależne od wieku różnice w poziomie krążących limfocytów $T_{reg}$: młodsze dzieci (średnia wieku 1,47 ± 0,79 roku) wykazywały wyższą liczebność $T_{reg}$ (średnia – 87 komórek/µl) niż starsze (odpowiednio: 2,45 ± 1,06 roku, 14 komórek/µl). Prowadzone prospektywne obserwacje kliniczne wybranych chorych z THI pozwoliły stwierdzić, iż podwyższona liczba limfocytów $T_{reg}$ u młodszych dzieci

spada wraz z wiekiem aż do poziomu wartości obserwowanych w grupie kontrolnej. Ponadto, spadkowi liczby krążących limfocytów $T_{reg}$ towarzyszy normalizacja poziomu immunoglobulin. Uzyskane wyniki sugerują prawdopodobny nowy patomechanizm zaburzonej immunoregulacji związany z możliwością przejściowej supresji produkcji immunoglobulin przez $T_{reg}$. Powyższe obserwacje mogą być również pomocne w diagnostyce różnicowej THI i CVID we wczesnym dzieciństwie, jako że oba te niedobory mają podobny obraz kliniczny, natomiast wymagają różnych strategii terapeutycznych.

MAŁGORZATA SEKUŁA, KATARZYNA MIĘKUS, MARCIN MAJKA

# ROLA RECEPTORA CXCR7 W BIOLOGII KOMÓREK RAKA SZYJKI MACICY

Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum
Katedra Immunologii Klinicznej i Transplantologii
Zakład Transplantologii

STRESZCZENIE

WPROWADZENIE: Rak szyjki macicy jest jednym z najczęściej występujących nowotworów wśród kobiet. W Polsce co roku na tę chorobę zapada ok. 4 000 kobiet, a 5-letni okres przeżycia jest jednym z najniższych w Europie. Brak skutecznego leczenia zaawansowanych stadiów choroby skłania do prowadzenia badań pozwalających poznać biologię tego nowotworu, jego rozwój i mechanizm tworzenia przerzutów. Receptor CXCR7 należy do rodziny chemokinowych, siedmiotransbłonowych receptorów powierzchniowych. Chemokiny takie jak czynnik stromalny (*stromal derived factor-1*, SDF-1) oraz indukowany przez interferon czynnik chemotaktyczny dla limfocytów T (ang. *Interferon-inducible T-cell alpha chemoattractant*, I--TAC) wiążą się z receptorem CXCR7, biorąc udział w angiogenezie, wzroście guzów i przerzutowaniu komórek nowotworowych.

CEL PRACY: Celem pracy jest zbadanie roli receptora chemokinowego CXCR7 w biologii komórek raka szyjki macicy.

MATERIAŁY I METODY: Linia komórek raka szyjki macicy z trwałym zahamowaniem ekspresji receptora CXCR7 (HTB-35 shCXCR7) została wyprowadzona przy wykorzystaniu wektorów lentiwirusowych. Aby ocenić wpływ receptora CXCR7 na proliferację komórek, użyto testu proliferacji oraz MTT. Analizę cyklu komórkowego przeprowadzono przy zastosowaniu hipotonicznego bufora lizującego. Ekspresję genów związanych z przerzutowaniem i angio-

genezą oceniono przy użyciu reakcji Real-Time PCR. Zdolność do chemotaksji oceniono przy wykorzystaniu zmodyfikowanej komory Boydena. Wpływ obniżenia ekspresji receptora CXCR7 na wzrost guzów nowotworowych oceniono również w warunkach *in vivo* na modelu mysim.

WYNIKI: Przeprowadzone doświadczenia wykazały brak wpływu receptora CXCR7 na proliferację komórek linii HTB-35. Zaobserwowano spadek ekspresji MMP9 przy jednoczesnym wzroście TIMP2. Spadła ekspresja czynników transkrypcyjnych takich jak Slug i Twist, natomiast wzrósł poziom czynników proangiogennych – HIF-1α oraz VEGF. Chemotaksja w kierunku SDF-1 i I-TAC została zahamowana, podczas gdy migracja w kierunku EGF i HGF nie wykazała zmian w porównaniu z grupą kontrolną. Nie zaobserwowano zmian w cyklu komórkowym badanych linii.

PODSUMOWANIE: Przypuszcza się, że oś SDF-1/CXCR7, I-TAC/CXCR7 oraz SDF-1/CXCR4/CXCR7 to potencjalne miejsca docelowe terapii przeciwnowotworowych, a ich zahamowanie pozwoli opracować nowe strategie leczenia chorób nowotworowych układu rozrodczego.

MAREK KASZUBA, JAGODA KUMIK, GRAŻYNA BOCHENEK,
ANNA GIELICZ, MONIKA ŚWIERCZYŃSKA, ANDRZEJ SZCZEKLIK

# PROSTAGLANDYNA $D_2$ W KONDENSACIE POWIETRZA WYDYCHANEGO U CHORYCH NA ASTMĘ

Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum
II Katedra Chorób Wewnętrznych

STRESZCZENIE

WSTĘP: Prostaglandyna $D_2$ ($PGD_2$), wytwarzana głównie przez mastocyty, jest istotnym mediatorem prozapalnym w astmie. Jej metabolit – 9α,11β-$PGF_2$ – uznawany jest za marker aktywacji komórek tucznych. Ważną rolę przypisuje się $PGD_2$ w reakcji na aspirynę u chorych na astmę z nietolerancją niesterydowych leków przeciwbólowych (AIA).

CEL: Celem pracy była nieinwazyjna ocena lokalnej produkcji $PGD_2$ u chorych na astmę ze szczególnym uwzględnieniem AIA. Badanie miało pozwolić na ocenę miejsca komórki tucznej w patomechanizmie tej choroby, a szczególnie w jej wariancie z nietolerancją aspiryny.

METODOLOGIA: Do badania włączono 67 chorych na astmę z dobrą tolerancją aspiryny (ATA) oraz 79 pacjentów z AIA. Grupę kontrolną stanowiło 57 osób zdrowych (HC). Stężenie $PGD_2$ i jej metabolitu u badanych osób oceniane było w kondensacie powietrza wydychanego (EBC) przy pomocy chromatografii cieczowej – spektrometrii mas. Do standaryzacji pomiarów wykorzystano stężenie kwasu palmitynowego (PA) w EBC.

WYNIKI: Chorzy na astmę, niezależnie od fenotypu choroby (ATA, AIA), charakteryzowali się większym niż osoby zdrowe stężeniem $PGD_2$ w EBC (2,31 v. 2,16 v. 1,45 pg/mg PA; ANOVA

$p<0,05$). Jedynie u chorych na AIA poziom 9α,11β-$PGF_2$ był większy w porównaniu do grupy HC (1,59 v. 0,54 pg/mg PA; NIR $p<0,05$).

WNIOSKI: Zwiększona produkcja $PGD_2$ przez mastocyty dróg oddechowych stanowi istotny element stanu zapalnego leżącego u podłoża astmy. Szczególnie wysoka aktywacja tych komórek jest cechą AIA, gdzie dodatkowo ma miejsce zwiększony metabolizm tej prostaglandyny do aktywnej biologicznie 9α,11β-PGF2.

OLGA MILCZAREK

# URAZY CZASZKOWO-MÓZGOWE U NIELETNICH DOZNANE POD WPŁYWEM ALKOHOLU – WSPÓŁCZESNY PROBLEM NEUROTRAUMATOLOGII DZIECIĘCEJ

Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Krakowie
Oddział Neurochirurgii, Klinika Chirurgii Dziecięcej
Promotor: dr hab. n. med. Stanisław Kwiatkowski

STRESZCZENIE

WSTĘP: Eskalacja problemu urazów ma niewątpliwie związek z dynamicznym rozwojem cywilizacji, a to pociąga za sobą konieczność weryfikacji etiologii i epidemiologii, ze szczególnym zwróceniem uwagi na ich nowe czynniki, zwłaszcza w aspekcie obrażeń CSN. Na uwagę zasługuje fakt pojawienia się nowego czynnika etiologicznego w patologii urazów czaszkowo-mózgowych (UCZM) u nieletnich, którym jest alkohol. Mówi się nawet o zjawisku alkoholizmu wśród dzieci i młodzieży. Liczne badania socjomedyczne nad rozmiarami i kierunkami spożywania napojów alkoholowych wskazują na szereg towarzyszących im negatywnych zjawisk. Pod wpływem alkoholu dochodzi do nieświadomych, brawurowych, wręcz niebezpiecznych zachowań. Niedojrzałość emocjonalna utrudnia w takich przypadkach racjonalizowanie zysków i strat. Częstym powodem działania młodocianych jest impuls, silny bodziec, który przez osobę dorosłą jest analizowany, a skutki działania pod jego wpływem wizualizowane. Rośnie zatem liczba urazów doznanych pod wpływem alkoholu, a te są mnogie, ciężkie i obarczone większym ryzykiem bezpośredniego zagrożenia życia. Ryzyko to jest tym większe, że upojeniu alkoholowemu towarzyszy szereg zaburzeń istotnych życiowo funkcji, głównie na podłożu metabolicznym w wyniku hipoglikemii, hipotermii, zaburzeń gospodarki jonowej, kwasicy, hipertriglicerydemia. Odmienności w anatomii, fizjologii oraz psychice młodocianego pacjenta wymuszają odrębność postępowania w UCZM.

CEL PRACY: Aktualizacja danych epidemiologicznych i etiologicznych, ocena zależności pomiędzy okolicznościami i przyczynami urazów czaszkowo-mózgowych doznanych pod wpływem alkoholu a ich przebiegiem, czasem hospitalizacji i ewentualnymi powikłaniami.

MATERIAŁ I METODA: Badanie ma charakter obserwacyjny retrospektywny (kliniczno-kontrolny). Do badania zakwalifikowano pacjentów w wieku 9-18 lat, którzy doznali urazu czaszkowo-mózgowego. Grupę badaną stanowi 48 pacjentów przyjętych do Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Krakowie w trybie ostrodyżurowym, którzy doznali urazu czaszkowo-mózgowego skojarzonego ze spożyciem alkoholu. Grupa kontrolna to 60 pacjentów przyjętych do USD w okresie prowadzenia badania, po urazie głowy, bez skojarzenia ze spożyciem alkoholu. Celem ujednolicenia wyników analizy opracowano trzy protokoły badania – wypełniane w trakcie hospitalizacji oraz 6 i 12 miesięcy po jej zakończeniu.

WNIOSKI: Obserwowane zwiększenie częstości urazów czaszkowo-mózgowych po spożyciu alkoholu wśród dzieci i młodzieży oraz nieliczne opracowania dotyczące tej problematyki skłaniają do wnikliwej analizy zjawiska. Poziom alkoholu wpływa na ciężkość doznanego urazu: przy stężeniu poniżej 2 ‰ dochodzi do urazów tkanek miękkich, przy 2-2,5 ‰ – do złamań kości pokrywy czaszki oraz lekkich i średnio ciężkich urazów głowy, natomiast powyżej 2,5 ‰ – do ciężkich urazów czaszkowo-mózgowych. Nieletni, którzy doznali urazu czaszkowo-mózgowego w skojarzeniu ze spożyciem alkoholu, w 10% wymagają hospitalizacji w OIT. Alkohol wpływa na wydłużenie czasu hospitalizacji oraz pogorszenie funkcji poznawczych po doznanym urazie.

PIOTR ROZPONDEK

# WYSTĘPOWANIE ANTYGENU HLA-G I WYBRANYCH WSKAŹNIKÓW ZAPALNYCH U CHORYCH NA NIESWOISTE ZAPALENIA JELIT

Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum
Katedra Gastroenterologii, Hepatologii i Chorób Zakaźnych

STRESZCZENIE

WSTĘP: HLA-G jest antygenem HLA klasy I, charakteryzującym się ograniczoną dystrybucją w tkankach oraz obecnością izoformy rozpuszczalnej i komórkowej. Udokumentowano zróżnicowaną prezencję HLA-G w chorobach autoimmunologicznych, nowotworowych i innych. W ostatnim czasie pojawiły się pojedyncze doniesienia na temat odmiennej ekspresji antygenu HLA-G w chorobie Leśniowskiego-Crohna (ChL-C) i wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego (WZJG). Rodzi to nadzieję na badania związku HLA-G z tymi chorobami i potencjalne wykorzystanie oznaczania HLA-G w różnicowaniu tych niekiedy trudnych diagnostycznie chorób.

ZAŁOŻENIA I CEL PRACY: Celem pracy jest ocena występowania w surowicy krwi rozpuszczalnego antygenu HLA-G u chorych na ChL-C i WZJG oraz próba wykorzystania go do różnicowania nieswoistych zapaleń jelit.

METODOLOGIA: Badanie przeprowadzono u 67 chorych, których podzielono na 3 grupy:

- 28 chorych z ChL-C, 17 kobiet i 10 mężczyzn w wieku 19-59 lat; 23 w fazie remisji, 5 z zaostrzeniem choroby;
- 22 chorych z WZJG, 15 kobiet i 7 mężczyzn w wieku 20-60 lat; 15 w fazie remisji, 7 z zaostrzeniem choroby;
- 17 chorych z zespołem jelita nadwrażliwego (grupa kontrolna), 5 kobiet i 12 mężczyzn w wieku 19-62 lat.

Rekrutacja do badań trwa nadal. Docelowa liczebność grup: 30 osób. Badania będą obejmowały ocenę aktywności klinicznej i endoskopowej ChL-C i WZJG, morfologię krwi, CRP, żelazo, białko całkowite, albuminy, oznaczenie w surowicy krwi sHLA-G metodą ELISA (BioVendor, Cz).

WYNIKI: U chorych na aktywną ChL-C stwierdzono obniżone stężenie hemoglobiny, żelaza i albuminy oraz podwyższone CRP w stosunku do grupy z nieaktywną ChL-C. Podobnie zachowywały się badane parametry chorych z aktywnym WZJG w stosunku do grupy kontrolnej. Wyniki oznaczenia sHLA-G są w trakcie analiz i korelacji.

EWELINA BACZYŃSKA

# OCENA CZĘSTOŚCI WYSTĘPOWANIA GUZÓW NEUROENDOKRYNNYCH UKŁADU POKARMOWEGO W KRAKOWIE I POWIECIE KRAKOWSKIM

Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum
Katedra i Klinika Endokrynologii
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Alicja Hubalewska-Dydejczyk

STRESZCZENIE

WSTĘP: Guzy neuroendokrynne układu pokarmowego (GEPNET) stanowią 70% wszystkich guzów neuroendokrynnych. Wskaźnik występowania GEPNET wynosi 30/1.000.000 osób/rok. GEPNET charakteryzują się powolnym rozwojem, wszystkie są potencjalnie złośliwe. Mogą długo przebiegać bezobjawowo lub dawać objawy niecharakterystyczne, co prowadzi do pomyłek diagnostycznych.

CEL: Celem pracy jest ocena zapadalności na GEPNET w Krakowie i powiecie krakowskim w ramach tworzonego rejestru oraz wyłonienie najczęstszych objawów celem stworzenia algorytmu diagnostycznego.

METODY: Badaniem objęto pacjentów z rozpoznanymi w okresie od stycznia 2006 do grudnia 2011 r. na podstawie badania histopatologicznego GEPNET, ≥18 lat w chwili rozpoznania. W celu oceny zapadalności wyłoniono chorych z Krakowa i powiatu krakowskiego. Drugą grupę stanowią pacjenci Kliniki Endokrynologii, u których przeprowadzono badanie kwestionariuszowe celem oceny najczęstszych objawów choroby.

WYNIKI: Przebadano 126 chorych, 70 kobiet (średni wiek 53 lata ± 17) i 56 mężczyzn (średni wiek 54 lata ± 17). Średni wiek rozpoznania choroby to 52 lata ± 17. W grupie przeważają wysokozróżnicowane guzy neuroendokrynne (52%). Pozostałe przypadki stanowią wysoko-

(33%) i niskozróżnicowane (15%) raki neuroendokrynne. Lokalizacja: jelito grube u 30 pacjentów, jelito cienkie u 27 pacjentów, trzustka u 25 pacjentów, wyrostek robaczkowy u 23 pacjentów, żołądek u 21 pacjentów. Podawane przez pacjentów najczęstsze objawy: bóle brzucha (36%), utrata wagi, biegunki (10%), krew w stolcu (9%), żółtaczka (8%), anemia (7%), zasłabnięcia (6%). Przebieg bezobjawowy był aż w 27% przypadkach. Zapadalność w latach 2006-2009: 18, 11, 9, 16 przypadków/1.000.000 osób. Badanie w toku.

WNIOSKI: Zapadalność w badanej grupie jest niższa niż opisywana w doniesieniach. Planowane jest dalsze badanie z zastosowaniem metody *capture-recapture* celem uszczelnienia danych. Najczęstszy objaw choroby to bóle brzucha, jednakże aż w 27% przypadków przebieg był bezobjawowy.

AGNIESZKA ŚWIAT

# OCENA ZABURZEŃ HOMEOSTAZY WAPNIOWO-FOSFORANOWEJ I STANU ODŻYWIENIA U DZIECI Z NOWO ROZPOZNANYMI NIESWOISTYMI CHOROBAMI ZAPALNYMI JELIT

Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum
Klinika Pediatrii, Gastroenterologii i Żywienia

STRESZCZENIE

WSTĘP: Nieswoiste choroby zapalne jelit (NZChJ) to grupa przewlekłych, nieuleczalnych schorzeń przewodu pokarmowego, o niewyjaśnionej etiologii, cechujących się samoistnymi remisjami i nawrotami. Około 20% nowych przypadków dotyczy pacjentów przed ukończeniem 18. roku życia. Bogata symptomatologia zarówno objawów jelitowych, jak i pozajelitowych stanowi pośredni dowód, iż stan kliniczny pacjenta wynika z ogólnoustrojowego zakłócenia mechanizmów homeostazy. Jednymi z pierwszych objawów NZChJ u dzieci mogą być niedożywienie, zahamowanie wzrostu lub zmniejszona mineralizacja kości. Główną przyczyną utraty masy kostnej u dzieci, u których choroba rozpoznawana jest *de novo*, jest niedożywienie energetyczne, zaburzenie wchłaniania, szczególnie witamin rozpuszczalnych w tłuszczach. Często obserwowane są u tych chorych zaburzenia łaknienia, co tłumaczone jest m.in. aktywnością cytokin prozapalnych, takich jak: TNF, IL-1, Il-6.

CEL PRACY: Celem pracy jest zbadanie częstości występowania i stopnia nasilenia pierwotnych zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej u dzieci z nowo rozpoznaną NZChJ oraz prospektywna ocena progresji zmian po rocznym okresie typowego leczenia.

MATERIAŁ I METODY: Pierwsza część to przekrojowe badanie obserwacyjne, gdzie jednoczasowo oceniana jest gospodarka wapniowo-fosforanowa i stan odżywienia w momencie rozpo-

znania NZChJ. Następnie przez jeden rok prowadzone jest badanie kohortowo-obserwacyjne. Po tym okresie wykonywane są powtórne oznaczenia.

Do badania zostaną włączeni pacjenci w wieku 1-18 lat, hospitalizowani w Klinice Pediatrii, Gastroenterologii i Żywienia, u których zostanie rozpoznana NZChJ.

Celem oceny stanu odżywienia wykonywane są pomiary antropometryczne, biochemiczne (albuminy) oraz przeprowadzany jest wywiad żywieniowy. Do oceny gospodarki wapniowo--fosforanowej w surowicy krwi oznaczany jest poziom wapna, fosforanów, kreatyniny oraz markerów metabolizmu kostnego: aktywnego metabolitu witaminy D3 oraz osteokalcyny. Na podstawie dobowej zbiórki moczu zostaje przeprowadzona ocena resorbcji wapna poprzez oznaczenia stosunku Ca/Kreatyniny i Ca/Mg. Oceniany jest również poziom hormonów: aktywnego metabolitu witaminy D3 i parathormonu. Na podstawie radiogramu lewego nadgarstka oceniany jest wiek kostny. Ocena gęstości mineralnej kości wykonywana jest na podstawie densytometrycznego lędźwiowego odcinka kręgosłupa.

PRZEWIDYWANE WYNIKI: Badanie pozwoli na wczesne wychwycenie w grupie chorych na NZChJ dzieci z zaburzeniami gospodarki wapniowo-fosforanowej oraz wprowadzenie wczesnego ich leczenia. Przyczyni się do pogłębienia wiedzy o zapalnej chorobie jelit i w przyszłości do ewentualnej zmiany postępowania klinicznego.

ANETA STACHOWICZ

# MITOCHONDRIALNA DEHYDROGENAZA ALDEHYDOWA (ALDH2) JAKO PUNKT UCHWYTU DLA NOWYCH LEKÓW PRZECIWMIAŻDŻYCOWYCH

Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum
Katedra Farmakologii
Promotor: dr hab. n. med. Rafał Olszanecki

STRESZCZENIE

Miażdżyca i jej powikłania narządowe stanowią wciąż jedno z największych zagrożeń współczesnej cywilizacji. Badania ostatnich lat wskazują, że w trakcie rozwoju miażdżycy dochodzi do uszkodzenia mitochondriów w śródbłonku, miocytach ściany tętnicy i napływających komórkach zapalnych, co prowadzi do powstawania dużych ilości reaktywnych form tlenu (ROS). W wyniku oddziaływania ROS z lipidami tworzą się toksyczne aldehydy, takie jak 4-hydroksy-2-nonenal (4-HNE), które gromadzą się w ścianie naczynia i nasilają reakcję zapalną leżącą u podstaw rozwoju miażdżycy. Dehydrogenaza aldehydowa typu 2 (ALDH2) – enzym zlokalizowany w mitochondriach – odpowiada za przekształcenie wielu toksycznych aldehydów (m.in. 4-HNE) w nieszkodliwe kwasy, co sugeruje rolę ochronną tego enzymu.

Celem pracy jest ocena wpływu farmakologicznej aktywacji ALDH2 przy pomocy małocząsteczkowego aktywatora enzymu Alda-1 na rozwój miażdżycy w modelu tego schorzenia u myszy z wyłączonym genem dla apolipoproteiny E: *apoE knock-out mice* (apoE KO). Do eksperymentów użyto samic myszy apoE KO w wieku 8 tygodni. Badane były następujące grupy zwierząt: grupa kontrolna (karmiona standardową paszą laboratoryjną, n=7) i grupa badana (Alda-1 zmieszany „na zimno" z paszą, podawany w dawce 10 mg/kg m.c/doba przez 4 miesiące, n=7). Zarówno w ocenie metodą *en face*, jak i metodą *cross section* Alda-1 spowodował znamienne, ponad 25-procentowe zmniejszenie zmian miażdżycowych w aorcie, nie wpływając jednocześnie na poziom cholesterolu i lipidogram u myszy apoE KO.

Prowadzone obecnie badania mają na celu wyjaśnienie molekularnych mechanizmów odpowiedzialnych za przeciwmiażdżycowe działanie Alda-1. Wpływ Alda-1 na ekspresję czynników prozapalnych i zaangażowanych w regulację funkcji mitochondriów badany jest technikami biologii molekularnej i proteomiki.

PIOTR ZIĘBA, KRYSTYNA SZTEFKO

# STĘŻENIA PROLAKTYNY W SUROWICY KRWI PRZED STRĄCENIEM I PO STRĄCENIU GLIKOLEM ETYLENOWYM U NOWORODKÓW I NIEMOWLĄT

Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum
Polsko-Amerykański Instytut Pediatrii
Zakład Biochemii Klinicznej

STRESZCZENIE

WSTĘP: Makroprolaktyna jest kompleksem monomerycznej prolaktyny z przeciwciałami klasy IgG, która fizjologicznie stanowi 1% puli prolaktyny obecnej w surowicy. Wysokie stężenie makroformy jest przyczyną fałszywie dodatnich wyników prolaktyny. Ze względu na przechodzenie IgG przez łożysko w okresie ciąży nie wiadomo, czy obecność wysokich stężeń immunoglobulin we krwi noworodków ma wpływ na oznaczenie prolaktyny.

CEL BADANIA: Celem pracy było oznaczenie prolaktyny w surowicy krwi noworodków i niemowląt przed usunięciem i po usunięciu immunoglobulin.

MATERIAŁ I METODY: Analizie poddano surowice 78 dzieci w wieku od jednego dnia do trzech miesięcy. Ze względu na wiek prolaktynę oznaczono w trzech grupach dzieci: I – do 1 miesiąca (N=34), II – do 2 miesięcy (N=18), III – do 3 miesięcy (N=26). Oznaczenie stężenia prolaktyny wykonano metodą immunochemiczną na analizatorze Advia Centaur przed precypitacją i po precypitacji 25-procentowym roztworem glikolu polietylenowego (PEG).

WYNIKI: U dzieci do 1 miesiąca średnie stężenie prolaktyny wynosiło (w μIU/mL) 2469 ± 1959, do 2 miesięcy 833 ± 537, do 3 miesięcy 725 ± 456. Średnia wartość stężenia prolaktyny przed strąceniem i po strąceniu PEG w grupie I była statystycznie wyższa w porównaniu do grup II i III ($p<0,001$ we wszystkich przypadkach). Wartości stężeń prolaktyny przed precy-

pitacją i po precypitacji były skorelowane, a współczynniki korelacji dla poszczególnych grup wynosiły: r=0,860, r=0,933, r=0,969 (p<0,0001).

WNIOSKI: Problem makroprolaktyny jest nieistotny w przypadku pomiaru prolaktyny u dzieci do trzeciego miesiąca życia metodą immunochemiczną na automacie Advia Centaur.

BARBARA ZAPAŁA, MONIKA RUDZIŃSKA, TERESA STASZEL, IWONA WYBRAŃSKA, ANDRZEJ SZCZUDLIK, ALDONA DEMBIŃSKA-KIEĆ

# AKTYWNOŚĆ RÓŻNYCH IZOFORM HUMANINY W CHOROBIE PARKINSONA*

Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum
Katedra i Zakład Biochemii Klinicznej
Zakład Neurologii

STRESZCZENIE

WSTĘP: Humanina jest 24-aminokwasowym peptydem. Po raz pierwszy opisana została jako czynnik ochronny przed procesami neurodegeneracyjnymi w ośrodkowym układzie nerwowym w przebiegu choroby Alzheimera. Kolejne badania wykazały, że ochronne działanie humaniny nie jest ograniczone jedynie do komórek nerwowych. Obecnie wiadomo, że humanina wykazuje właściwości antyapoptotyczne, cytoprotekcyjne, a także przeciwzapalne. Wyniki dotychczas przeprowadzonych badań wskazują na występowanie kilkunastu izoform humaniny kodowanych w genomie mitochondrialnym oraz w różnych lokalizacjach w genomie jądrowym. Przypuszcza się, że poszczególne izoformy wykazują różną aktywność i mechanizmy działania.

CEL BADANIA: Celem projektu była analiza zmienności genetycznej wariantów polimorficznych Thr13Ile humaniny 5 w obrębie genu MTRNR2L5 u pacjentów z chorobą Parkinsona.

METODOLOGIA: Do badania zrekrutowano 214 pacjentów chorych na chorobę Parkinsona oraz 193 osoby zdrowe. Z krwi pobranej od pacjentów z żyły łokciowej wyizolowano materiał genetyczny przy użyciu kitu High Pure PCR Template Preparation Kit (ROCHE Diagnostics).

* Badania finansowane z projektu badawczego MNiSW Nr N N301 444638.

Genotypowanie wykonano z wykorzystaniem techniki sekwencjonowania kapilarnego (3130xl Genetic Analyzer; Applied Biosystems). Uzyskane wyniki sekwencjonowania analizowano metodą IIlumina. Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu programu Statistica v. 9.0.

WYNIKI: W wyniku przeprowadzonej analizy asocjacyjnej rozkładu genotypów oraz alleli zaobserwowano brak istotnego związku analizowanego polimorfizmu Thr13Ile humaniny 5 w obrębie genu MTRNR2L5 z występowaniem choroby Parkinsona. Po uwzględnieniu objawów klinicznych takich jak otępienie (MMSE), stopień niesprawności (H&Y), depresja (skala Hamiltona), zaburzenia mowy (UPDRSczII i III) wykazano istotne statystycznie różnice w rozkładzie genotypów oraz alleli w obrębie grup zróżnicowanych na podstawie otępienia (MMSE) i stopnia niesprawności chorych (H&Y). Wnioskuje się zatem, że analizowany polimorfizm Thr13Ile humaniny 5 w obrębie genu MTRNR2L5 nie ma związku z wystąpieniem choroby Parkinsona, ale może istotnie wpływać na przebieg choroby.

URSZULA RAŹNY, ŁUKASZ WĄTOR, ANNA POLUS, GRZEGORZ DYDUCH,
ROMANA TOMASZEWSKA, ALDONA DEMBIŃSKA-KIEĆ

# ANGIOGENEZA W ZESPOLE METABOLICZNYM U MYSZY Z WYŁĄCZONYM GENEM RECEPTORA KWASU RETINOWEGO (RXRα) W HEPATOCYTACH*

Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum
Katedra i Zakład Biochemii Klinicznej
Katedra Patomorfologii, Zakład Patomorfologii Klinicznej i Doświadczalnej

STRESZCZENIE

WSTĘP: Powikłaniami zespołu metabolicznego oprócz rozwoju cukrzycy typu 2 jest wystąpienie chorób sercowo-naczyniowych, czego przyczyną jest uszkodzenie śródbłonka, zaburzenie jego funkcji oraz patologiczna angiogeneza, manifestująca się w postaci nadciśnienia czy mikro- i makroangiopatii cukrzycowej.

CEL PRACY: Zbadanie wpływu określonych parametrów zespołu metabolicznego (podwyższonego poziomu cholesterolu oraz leptyny, przy braku pełnoobjawowego rozwoju cukrzycy typu 2) na angiogenezę u myszy z wyłączonym genem RXRα w hepatocytach (hRXRα ko).

MATERIAŁY I METODY: hRXRα ko i kontrolne zwierzęta były skarmiane dietą standardową i wysokotłuszczową przez 7 tygodni. Podczas skarmiania zwierzęta były ważone i miały mierzone parametry biochemiczne we krwi: glukozę, triglicerydy, insulinę, cholesterol oraz adipokiny – leptynę i adiponektynę. W 6. tygodniu skarmiania zwierzęta zostały nastrzyknięte podskórnie matrigelem zawierającym bFGF [25nM]. Po 6 dniach matrigele zostały wycięte i użyte do analizy immunohistochemicznej odpowiedzi angiogennej (na obecność antygenu CD31) oraz do analizy ekspresji genów (mikromacierz oligonukleotydowa i Real Time PCR).

* Badania finansowane przez MNiI Grant Nr PBZ-MIN-005/P04/2002/5.

WYNIKI: Skarmianie dietą wysokotłuszczową wywołało wzrost poziomu cholesterolu i leptyny w surowicy krwi oraz tendencję do obniżonej odpowiedzi angiogennej (liczba naczyń ze światłem w matrigelu) u myszy hRXRα ko. Analiza ekspresji genów w matrigelu tych myszy wykazała zahamowanie ekspresji genów związanych z angiogenezą (*Nos3, Kdr*), wzrost ekspresji genów stymulujących apoptozę (aktywatory *kaspazy 3,* proapoptotyczne geny *Bcl2*), aktywację ekspresji prozapalnych genów (*NfκB* pathway, *Tnfα*) oraz wzrost ekspresji genów kodujących wstępne etapy adipogenezy.

WNIOSKI: Słabsza odpowiedź angiogenna u myszy hRXRα ko może wynikać z aktywacji apoptozy wywołanej lipotoksycznością w komórkach biorących udział w neowaskularyzacji oraz z indukcji wzmożonej adipogenezy promującej patologiczne odkładanie się lipidów w komórkach (stłuszczenie narządów).

AGNIESZKA GRABOWSKA, JACEK J. PIETRZYK

# ZASTOSOWANIE MIKROCHIMERYZMU PŁODOWO-MATCZYNEGO W NIEINWAZYJNEJ DIAGNOSTYCE PRENATALNEJ

Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum
Katedra Pediatrii, Zakład Genetyki Medycznej
Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Krakowie

STRESZCZENIE

Transfer komórek płodu poprzez łożysko do krwiobiegu matki skutkuje powstaniem fizjologicznego mikrochimeryzmu w organizmie kobiety. Obecność komórek płodu we krwi ciężarnych stwarza możliwość opracowania nieinwazyjnej metody pobierania materiału genetycznego dziecka do testów prenatalnych.

Celem projektu było opracowanie nowej, efektywnej metody izolacji oraz hodowli komórek płodu bezpośrednio z matczynej krwi obwodowej.

Materiał badawczy stanowiły próbki krwi obwodowej ciężarnych w II trymestrze ciąży. Jako kontrolę badania wykorzystano krew obwodową od osób dorosłych. Metodyka opierała się na izolacji komórek CD34+ oraz ich hodowli ukierunkowanej na preferencyjne namnożenie komórek hematopoetycznych w postaci kolonii komórkowych. Oceny pochodzenia komórek (matczyne/płodowe) dokonywano poprzez analizę ekspresji genów hemoglobiny Hbβ i Hbγ metodą Real-time PCR w pojedynczych koloniach erytroidalnych.

W procedurze identyfikacji komórek wykorzystano cechy własne płodowych komórek macierzystych, takie jak silny potencjał proliferacyjny oraz ekspresja hemoglobiny. Wykazano, iż stosunek ekspresji HbA/F jest niższy w komórkach płodu w stosunku do komórek dorosłych. Zastosowana ekspansja komórek $CD34^+$ w znaczny sposób zredukowała niezbędną do przeprowadzenia testu objętość próbki krwi matki – tylko 5 ml.

Rezultatem prowadzonych badań jest opracowanie wstępnego protokołu izolacji i hodowli komórek hematopoetycznych płodu z krwi obwodowej ciężarnych. Przedstawiona metodyka stanowi podstawę do opracowania nowego, nieinwazyjnego testu prenatalnego, mogącego w przyszłości wyeliminować ryzyko związane z obecnie stosowanymi metodami inwazyjnymi.

ANNA NIEPSUJ

# MECHANIZMY PRZECIWMIAŻDŻYCOWEGO DZIAŁANIA AGMATYNY – BADANIA NA MODELU EKSPERYMENTALNYM MIAŻDŻYCY MYSZY Z WYŁĄCZONYM GENEM DLA APOLIPOPROTEINY E (*APOE-KNOCKOUT MICE*)

Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum
Katedra Farmakologii
Promotor: dr hab. n. med. Rafał Olszanecki

STRESZCZENIE

Agmatyna – występujący w organizmie produkt dekarboksylacji argininy – wykazuje wiele aktywności biologicznych. Unikatowa konstelacja działania przeciwzapalnego, hamującego proliferację komórek mięśni gładkich, ochronnego wobec mitochondriów i antyapoptotycznego czyni z agmatyny substancję o potencjalnym działaniu przeciwmiażdżycowym.

Celem pracy jest zbadanie wpływu egzogennej agmatyny na rozwój zmian miażdżycowych w mysim modelu tej choroby (myszy z wyłączonym genem dla apolipoproteiny E – *apoE knock out mice*) oraz określenie najbardziej prawdopodobnego mechanizmu przeciwmiażdżycowego działania agmatyny.

Do eksperymentów użyto samców myszy apoE KO w wieku 8 tygodni. Badane były następujące grupy zwierząt: grupa kontrolna (karmiona standardową paszą laboratoryjną, n=8) i grupa badana (agmatyna zmieszana „na zimno" z paszą, podawana w dawce 20 mg/kg m.c/doba przez 4 miesiące, n=8). Zarówno w ocenie metodą *en face*, jak i metodą *cross section* agmatyna spowodowała znamienne, ponad 40-procentowe zmniejszenie zmian miażdżycowych w aorcie myszy apoE KO. Barwienia immunohistochemiczne wykazały, że agmatyna wykazała działanie stabilizujące blaszki miażdżycowe – zmniejszała w nich zawartość limfocytów T oraz makrofagów, a także zwiększała ilość kolagenu i tkanki łącznej. Co ciekawe,

agmatyna okazała się silnie zwiększać poziom lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL), nie wpływając jednocześnie na poziom lipoprotein o niskiej gęstości (LDL) i trójglicerydów.

Prowadzone obecnie oznaczenia i eksperymenty mają na celu wyjaśnienie molekularnych mechanizmów odpowiedzialnych za przeciwmiażdżycowe działanie agmatyny. Wydaje się, że celem egzogennej agmatyny w modelu myszy apoE KO jest wątroba, zaś jej działanie przeciwmiażdżycowe jest ściśle powiązane z wpływem na wątrobowy mitochondrialny metabolizm lipidów i tworzenie się HDL. Wpływ agmatyny na ekspresję czynników zaangażowanych w regulację funkcji mitochondriów i metabolizm lipidów badany jest technikami biologii molekularnej i proteomiki.

AGNIESZKA ŚLIWA, JOANNA GÓRALSKA, URSZULA CZECH,
MAGDALENA AWSIUK, ALDONA DEMBIŃSKA-KIEĆ

# WPŁYW EGZOGENNYCH KWASÓW TŁUSZCZOWYCH ORAZ ANTYOKSYDANTU KWERCETYNY NA FUNKCJĘ MITOCHONDRIÓW W PREADIPOCYTACH*

Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum
Katedra Biochemii Klinicznej

STRESZCZENIE

WSTĘP: Jedną z przyczyn powikłań otyłości, takich jak cukrzyca typu 2, może być zaburzenie funkcji mitochondriów, zwiększona produkcja wolnych rodników i obniżenie zdolności antyoksydacyjnych. Kwasy tłuszczowe przez swoje protonoforyczne działanie rozprzęgają proces fosforylacji oksydacyjnej, obniżają potencjał błonowy oraz nasilają produkcję reaktywnych form tlenu (ROS). Kwercetyna natomiast jest znanym flavonoidem, wykazującym aktywność antyoksydacyjną. Wpływ tych nutrientów na funkcje mitochondriów ludzkich preadipocytów jest nadal słabo poznany.

CEL: Celem pracy było zbadanie, jaki wpływ na funkcję mitochondriów mają wybrane kwasy tłuszczowe oraz kwercetyna.

METODY: Do badań wykorzystano unieśmiertelnioną linię ludzkich preadipocytów (CHUB-S7). Komórki inkubowane były przez 24 godz. z 30uM FFA (PA, OA, AA, EPA, TTA) lub kwercetyną (10uM, 30uM, 50uM, 70uM, 100uM). Funkcje mitochondriów monitorowane były przez pomiar zużycia tlenu (OROBOROS® Oxygraph-2k), ilości ATP w komórkach (ATP Lite Parkin Elmer) oraz zmiany potencjału błony mitochondrialnej (cytometr przepływowy BD; mikroskop fluorescencyjno-konfokalny BD Bioimager 855). Aktywność kaspazy 9, bio-

* Badania współfinansowane przez EU FW7 LIPIDOMICNET 202272; K/ZBW/000577.

rącej udział w mitochondrialnej ścieżce apoptozy, badano z wykorzystaniem metody kolorymetrycznej (R&D Systems).

WYNIKI: Zaobserwowano różny wpływ badanych nutrientów na funkcje mitochondriów preadipocytów. Kwasy EPA i TTA obniżały zużycie tlenu oraz ilość ATP w komórkach. PA również obniżał ilość ATP i dodatkowo, podobnie jak TTA, zwiększał potencjał błony mitochondrialnej. Kwas AA nasilał oddychanie komórkowe, podobnie jak aktywność kaspazy 9. Kwercetyna natomiast zwiększała potencjał i obniżała zużycie tlenu zależnie od stężenia.

WNIOSKI: Badane nutrienty wykazywały, zależnie od stężenia, hamujący efekt na funkcję mitochondriów ludzkich preadipocytów.

ELŻBIETA SZCZYGIEŁ

# CZY POLIMORFIZMY NA CHROMOSOMIE 9P21.3 ZWIĄZANE Z RYZYKIEM ZAWAŁU SERCA MAJĄ WPŁYW NA RYZYKO UDARU NIEDOKRWIENNEGO MÓZGU W POPULACJI POLSKIEJ

Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum
Katedra i Klinika Neurologii

STRESZCZENIE

WPROWADZENIE: Udar mózgu stanowi trzecią co do częstości przyczynę zgonów i jest najczęstszym powodem niesprawności w krajach rozwiniętych. Ryzyko zachorowania na udar wzrasta wraz z wiekiem i jest większe u osób z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą, migotaniem przedsionków, otyłych i palaczy papierosów. Badania epidemiologiczne u członków rodzin chorych na udar oraz u bliźniąt udokumentowały, że istotny wpływ na ryzyko choroby mają również czynniki genetyczne. Stwierdzono, że aż 2/3 populacyjnego wskaźnika ryzyka udaru mózgu zależy od czynników genetycznych.

CEL PRACY: Zbadanie, czy polimorfizmy na chromosomie 9p 21.3, zwiększające ryzyko zawału serca, wykryte podczas przeszukiwania całego genomu ludzkiego (ang. *Genome-wide--asssotiation-study*), mają wpływ na ryzyko udaru niedokrwiennego mózgu bez uwzględniania jego etiologii bądź też ryzyko specyficznej etiologii udaru niedokrwiennego mózgu w populacji polskiej.

METODY: W badaniu uczestniczyło 1300 chorych z rozpoznaniem udaru niedokrwiennego mózgu i 700 osób bez udaru, dobranych pod względem płci i wieku, które stanowiły grupę kontrolną . Zbadano 6 polimorfizmów na chromosomie 9p21.3, które wybrano na podstawie dostępnej literatury dotyczącej ich znaczenia w innych populacjach w udarze niedokrwiennym mózgu (rs496892, rs7044859, rs564398, rs7865618, rs1537378, rs2383207).

Badania wybranych polimorfizmów u pacjentów i w grupie kontrolnej wykonano za pomocą aparatu Real Time PCR (TaqMan7900) w Laboratorium Genetyki Kliniki Neurologii CM UJ w Krakowie.

WYNIKI: Polimorfizm rs 496892 udary: CT-53,2%, CC-22,6%, TT-24,2% v. CT-22%, CC--59,3%, TT-18,7%. Polimorfim rs 7044859 u osób z udarem: AA-17,1%, AT-53,7%, TT-29,2% v. grupa kontrolna AA-15,5%, AT-60,4%, TT-24,1%. Polimorfizm rs 564398 udary CC-14%, CT-55%, TT-31% v. kontrole CC-16%, CT-52%, TT-32%. Polimorfizm rs 7865618 udary AA--26%, AG-56%, GG-18%, kontrole AA-31%, AG-53%, GG-16%. Polimorfizm rs 1537378 AA-15,6%, AG-55,4%, GG-29% v. kontrole AA-15,1%, AG-58,6%, GG-26,3%. Polimorfizm rs 238327 udar AA-24,3%, AG-49%, GG-26,5% v. kontrole AA-26,5%, AG-49%, GG-24,5%. Stwierdzono, że CT polimorfizmu rs 496892 częściej występuje w grupie chorych z udarem, a CC w grupie kontrolnej.

KAROLINA ŻWAWA, BARBARA OSTROWSKA, PIOTR LAIDLER

# ROLA INTEGRYN Z PODRODZINY $\beta_1$ W KOMÓRKACH CZERNIAKA LUDZKIEGO

Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum
Katedra Biochemii Lekarskiej

STRESZCZENIE

Integryny są rodziną białek adhezyjnych, które kontrolują szereg procesów fizjologicznych, a zaburzenia w ich funkcjonowaniu mogą przyczyniać się do progresji nowotworów. Integryny z rodziny $\beta_1$ są największą podgrupą tychże białek, a dodatkowo, ze względu na znaczącą rolę podjednostki $\beta_1$ w proliferacji i apoptozie komórek, podejmowane są intensywne badania w celu zrozumienia mechanizmów ich funkcjonowania i w konsekwencji odnalezienia potencjalnych ogniw sygnalizacji wrażliwych na działanie czynników antynowotworowych.

Celem przeprowadzonych badań było określenie roli integryn w proliferacji, apoptozie i inwazji, a tym samym ocena ich potencjalnej roli w progresji czerniaka.

Badania przeprowadzone były na czterech liniach komórkowych czerniaka ludzkiego z różnych faz rozwoju. W celu określenia roli integryny $\beta_1$ w progresji nowotworowej w badanych komórkach wyciszano jej ekspresję techniką siRNA, a następnie badano proliferację (kolorymetryczny test inkorporacji BrdU, test fioletu krystalicznego), apoptozę (fluorymetryczny test aktywacji kaspazy-3) i inwazję komórek (komory Boydena pokryte MatriGelem). Dodatkowo, w celu wykazania ochronnej roli integryny $\beta_1$ w stosunku do czynnika stymulującego apoptozę, komórki po transfekcji lub wysiane na MatriGel traktowano Tipifarnibem (inhibitor farnezylotransferazy) i następnie mierzono aktywność kaspazy-3.

We wszystkich badanych komórkach po 72 godz. od transfekcji stwierdzono obniżoną o około 80-90% ekspresję podjednostki integryny $\beta_1$, co jednak nie prowadziło do urucha-

miania apoptozy, spadku proliferacji (z wyjątkiem jednej linii) czy też zmniejszenia potencjału inwazyjnego komórek. Natomiast wzrost apoptozy i spadek proliferacji wywołany Tipifarnibem były znacznie większe w komórkach z wcześniej wyciszoną integryną $\beta_1$, a adhezja komórek do Matrigelu obniżała aktywację kaspazy-3 w stosunku do komórek hodowanych na plastiku.

Uzyskane wyniki sugerują, że integryny $\beta_1$ odgrywają ważną rolę w progresji czerniaka ludzkiego poprzez ochronę przed apoptozą. Samo wyciszenie tego receptora nie jest wystarczające do wywołania pożądanych zmian w zachowaniu komórek nowotworowych, ale uwrażliwia je na działanie chemioterapeutyków.

DAGMARA WRÓBEL, ANNA PARTYKA, MAGDALENA JASTRZĘBSKA-WIĘSEK,
PAWEŁ ZAJDEL, MACIEJ PAWŁOWSKI, ANDRZEJ J. BOJARSKI,
GRZEGORZ SATAŁA, ANNA WESOŁOWSKA

# EFEKTY FUNKCJONALNE NOWYCH SULFONAMIDOWYCH POCHODNYCH 3-CHINOLINY W MYSIM MODELU DEPRESJI*

Collegium Medicum UJ, Wydział Farmaceutyczny, Zakład Farmacji Klinicznej
Collegium Medicum UJ, Wydział Farmaceutyczny, Zakład Chemii Leków
Zakład Chemii Leków, Instytut Farmakologii PAN, Kraków

STRESZCZENIE

Mimo istnienia kilku grup leków przeciwdepresyjnych, różniących się między sobą mechanizmem działania, terapia nimi wciąż nie daje w pełni satysfakcjonujących efektów. Stosowane preparaty obarczone są wadami: 2-4-tygodniowym okresem latencji działania, opornością obserwowaną u prawie jednej trzeciej pacjentów, dużym ryzykiem zaburzeń sercowo-naczyniowych i metabolicznych.

Działanie leków przeciwdepresyjnych oparte jest m.in. na modulacji stężenia serotoniny (5-HT) w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Publikacje potwierdzają możliwość wywołania efektu przeciwdepresyjnego przez substancje stymulujące bądź blokujące określone typy receptorów 5-HT, podobnie jak ma to miejsce w przypadku zastosowania leków przeciwdepresyjnych z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny. Przykładami są agoniści receptora 5-$HT_{1A}$ oraz antagoniści receptorów 5-$HT_{2A}$ i 5-$HT_7$. Wieloreceptorowy profil działania nowo zsyntetyzowanych związków, będących sulfonamidowymi pochodnymi 3-chinoliny, rozszerza zakres poszukiwań nowych, potencjalnych leków przeciwdepresyjnych.

Nowe pochodne wykazały wysokie powinowactwo z wymienionymi wyżej 3 podtypami receptorów 5-HT. Dla receptora 5-$HT_{1A}$ ich stała wiązania $K_i$ mieści się w zakresie 23-170 nM,

* Badanie współfinansowane przez MNiSW, Grant Nr NN 405 378437.

dla receptora 5-$HT_{2A}$ – 22-117 nM, natomiast dla receptora 5-$HT_7$ 56 – 310 nM. Potencjalną aktywność przeciwdepresyjną badanych związków określono w teście wymuszonego pływania u myszy. Cztery związki (spośród siedmiu badanych) wykazały statystycznie znamienne skrócenie czasu bezruchu myszy, czyli efekt charakterystyczny dla leków przeciwdepresyjnych w tym modelu. Były to PZ-395 (10 mg/kg), PZ-397 (20 mg/kg), PZ-508 (20 mg/kg) oraz PZ-511 30 mg/kg). Efekt badanych związków był porównywalny z działaniem trójpierścieniowego leku przeciwdepresyjnego, imipraminy zastosowanej w dawce 10 mg/kg.

Obserwowany efekt „przeciwdepresyjny" badanych pochodnych wydaje się specyficzny, ponieważ związki te podane myszom w dawkach, które skracały czas bezruchu, nie powodowały nasilenia spontanicznej aktywności lokomotorycznej.

ANNA MIRCZAK

# SAMOOCENA STANU ZDROWIA OSÓB STARSZYCH MIESZKAJĄCYCH NA WSI (WYNIKI BADANIA PILOTAŻOWEGO)

Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum
Katedra Epidemiologii i Medycyny Zapobiegawczej
Zakład Socjologii Medycyny

STRESZCZENIE

WSTĘP: W literaturze przedmiotu niewiele jest badań poświęconych jakości życia osób starszych mieszkających na wsi. Samoocena stanu zdrowia jako część składowa oceny jakości życia nabiera szczególnego znaczenia w przypadku osób starszych, umożliwia bowiem podejmowanie zindywidualizowanych działań, adekwatnych do subiektywnych potrzeb seniora, w celu zapewnienia satysfakcjonującej opieki medycznej, a także optymalnych warunków uczestniczenia w życiu społecznym, w poczuciu niezależności i dobrej jakości życia.

CEL PRACY: Celem pracy było zbadanie czynników warunkujących samoocenę stanu zdrowia osób starszych mieszkających na wsi.

MATERIAŁ I METODY: Prezentowane wyniki stanowią część badań prowadzonych w ramach pracy doktorskiej pt. *Jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia osób starszych mieszkających na obszarach wiejskich*. Wywiady przeprowadzono w domach badanych oraz w wiejskich ośrodkach zdrowia z użyciem ustrukturyzowanego kwestionariusza, zawierającego dane społeczno-demograficzne, dane dotyczące stylu życia i stanu zdrowia oraz skale mierzące jakość życia. Do samooceny stanu zdrowia respondentów zastosowano Short Form-36 Health Survey (SF-36). Analizę zebranego materiału badawczego wykonano za pomocą testu Chi-kwadrat, a także modelu regresji logistycznej z wykorzystaniem pakietu statystycznego IBM

SPSS 19 dla Windows. Jako poziom istotności dla testowanych hipotez zerowych przyjęto wartość 0,05.

WYNIKI: Grupę badawczą stanowiło 66 osób, w tym 45 kobiet i 21 mężczyzn powyżej 60. roku życia, mieszkających w małopolskich wsiach. Badania pilotażowe pokazały, że badane osoby starsze w większości oceniały swoje zdrowie jako złe (66,7%), natomiast istotnie gorzej oceniały je osoby mieszkające samotnie. Wykazano również, że seniorzy, którzy skarżyli się na pewne dolegliwości (osłabienie mięśni, nadmierna senność w ciągu dnia), mieli mniejszą szansę dobrej oceny swojego zdrowia [ExpB=0,123; PU=(0,024; 0,627)]; [ExpB=0,229; PU=(0,059; 0,890)].

WNIOSKI: Na samoocenę stanu zdrowia badanych osób starszych mieszkających na wsi istotnie wpływał fakt samotnego zamieszkiwania, a także pewne dolegliwości. Przedstawione zależności będą dalej analizowane po uzyskaniu liczebniejszej próby.

EWA OTRĘBSKA, JADWIGA HANDZLIK, BEATA MASTEK,
SANDRINE ALIBERT-FRANCO, JACQUELINE CHEVALIER,
JEAN-MARIE PAGÈS, KATARZYNA KIEĆ-KONONOWICZ

# AMINOWE POCHODNE 5-ARYLIDENOIMIDAZOLIDYNONU JAKO ŚRODKI W WALCE Z LEKOOPORNOŚCIĄ BAKTERII*

Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum UJ
UMR-MD1, Marseille, France

STRESZCZENIE

Oporność wielolekowa (MDR) jest istotnym czynnikiem zmniejszającym skuteczność leczenia chorób wywołanych przez patogenne bakterie i grzyby lub nowotworów [1], [2]. Kluczową rolę w MDR odgrywają pompy wyrzutu zlokalizowane w bakteryjnej ścianie komórkowej. Jedną ze strategii w walce z MDR jest zablokowanie pompy wyrzutu przez inhibitory (EPIs). Wcześniejsze wyniki wskazują, że związek SZ-2 (5-(3-chlorobenzylideno)-2-tioxo-imidazolidyn-4-on) wykazuje obiecujące właściwości EPIs. Został on wybrany jako struktura wiodąca do dalszych modyfikacji chemicznych, mających na celu otrzymanie związków: 1) będących skuteczniejszymi inhibitorami pompy, 2) dobrze rozpuszczalnych w wodzie. Na tej podstawie zsyntetyzowano serię nowych związków różniących się podstawnikiem lub położeniem podstawnika we fragmencie 5-arylidenowym. Obecność fragmentu aminowego pozwoliła na przeprowadzenie związków w postać chlorowodorków, co znacząco poprawiło ich rozpuszczalność w wodzie. Związki przebadano w kierunku zdolności hamowania bakteryjnych pomp wyrzutu. Badania przeprowadzono na trzech szczepach bakterii z gatunku *E. aerogenes: (ATCC 13048, CM 64, EA-27).* Przeprowadzono badania *in silico* w kierunku działania toksycznego związków, takiego jak mutagenność, teratogenność, karcynogenność. Uzyskane wyniki wskazują na jeden związek posiadający podstawnik 4-chlorobenzylidenowy

* Praca została sfinansowana z programów: 501/N-COST/2009/0 COST action BM0701 i Polonium 757/N-Polonium/2010.

w położeniu C5 oraz fragment zawierający wolną piperazynę w położeniu C2, wykazujący obiecujące właściwości inhibicyjne. Związek ten wykazuje umiarkowane prawdopodobieństwo mutagenności.

[1] Pagès J.-M., Amaral L., "Biochim. Biophys. Acta." 2009, Vol. 1794 (5), p. 826-833.

[2] Gulshan K., Moye-Rowley S., "Eucariot. Cell" 2007, Vol. 6, p. 1933-1942.

JUSTYNA KARKOWSKA-KULETA, GRAŻYNA BRAŚ, ANDRZEJ KOZIK

# WPŁYW WYDZIELANYCH ZEWNĄTRZKOMÓRKOWO PROTEINAZ I ADHEZYN POWIERZCHNIOWYCH PATOGENU *CANDIDA ALBICANS* NA SKŁADNIKI LUDZKIEGO WEWNĄTRZPOCHODNEGO UKŁADU KRZEPNIĘCIA KRWI ORAZ UKŁADU FIBRYNOLIZY

Uniwersytet Jagielloński
Wydział Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii
Zakład Biochemii Analitycznej

STRESZCZENIE

Patogeneza infekcji wywoływanych przez bakterie i grzyby chorobotwórcze jest bardzo często związana z oddziaływaniem mikroorganizmów na proteolityczne kaskady zapewniające utrzymanie homeostazy w organizmie gospodarza: układ krzepnięcia, układ fibrynolizy, układ aktywacji komplementu i układ generacji kinin. Patogeny mogą bezpośrednio aktywować bądź dezaktywować wyżej wymienione układy poprzez sekrecję enzymów proteolitycznych oraz eksponowanie na powierzchni mikroorganizmu receptorów dla białkowych składników tych kaskad. Dzięki temu są one w stanie nie tylko zapewnić sobie dopływ składników odżywczych, ale też ułatwić rozprzestrzenianie się w organizmie gospodarza i dalszy rozwój infekcji.

*Candida albicans*, jeden z najbardziej rozpowszechnionych grzybiczych patogenów człowieka, jest odpowiedzialny nie tylko za powierzchniowe infekcje skóry i błon śluzowych, ale również za niebezpieczne kandydozy prawie wszystkich narządów wewnętrznych. Produkcja sekrecyjnych proteinaz aspartylowych (Sap1-10), morfologiczny dimorfizm oraz zdolność do adhezji do komórek i różnych białek gospodarza są najważniejszymi czynnikami wirulencji *C. albicans*.

W niniejszej pracy podejmujemy próbę scharakteryzowania wpływu proteinaz sekrecjonowanych do środowiska przez *C. albicans* i cząsteczek adherentnych znajdujących się

na powierzchni komórek patogenu na wiązanie oraz aktywację poszczególnych składników wewnątrzpochodnego szlaku kaskady krzepnięcia krwi i układu fibrynolizy, tj. wielkocząsteczkowego kininogenu (HK), czynnika XII (FXII), prekalikreiny (pHPK), fibrynogenu (Fb), plazminogenu (PLG) oraz aktywatorów plazminogenu: tkankowego aktywatora plazminogenu (tPA) i urokinazy (uPA).

JOANNA ŻUK, STANISŁAWA BAZAN-SOCHA, JACEK MUSIAŁ

# EKSPRESJA INTEGRYNOWYCH RECEPTORÓW KOLAGENOWYCH NA POWIERZCHNI LIMFOCYTÓW KRWI OBWODOWEJ U CHORYCH NA ASTMĘ OSKRZELOWĄ

Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum
II Katedra Chorób Wewnętrznych
Klinika Alergii i Immunologii

STRESZCZENIE

WSTĘP: Astma oskrzelowa jest przewlekłą chorobą zapalną dróg oddechowych. Dokładne mechanizmy leżące u podłoża rozwoju przewlekłej reakcji zapalnej w drogach oddechowych nie są znane. Istotną rolę w regulacji tych procesów odgrywają limfocyty. Rekrutacja komórek zapalnych (m.in. eozynofilów, bazofilów, limfocytów) do dróg oddechowych jest mediowana przez molekuły adhezyjne, np. selektyny oraz integryny. Integryny są glikoproteinami zbudowanymi z niekowalencyjnie związanych podjednostek α i β. Najlepiej poznane integryny w migracji komórek zawierają podjednostkę α4 i β2.

Przypuszczamy, że również integryny α1β1 i α2β1, będące receptorami dla kolagenu (których zwiększona ekspresja była już stwierdzona wcześniej w naszej Katedrze na powierzchni eozynofilów u astmatyków), są istotne w aktywacji komórek i ich tkankowej transmigracji.

METODOLOGIA: Zbadaliśmy ekspresję podjednostek integryn z grupy VLA: α1, α2, α4 i β1 na powierzchni limfocytów (krwi obwodowej) CD4 i CD8 u 25 dorosłych astmatyków (astma przewlekła lekka lub umiarkowana, stabilna klinicznie w ostatnich 3 miesiącach) i 15 zdrowych osób, z użyciem cystometrii przepływowej (Beckman Coulter). Obie grupy były podobne pod względem wieku i płci, natomiast różniły sie poziomem eozynofilii, stężeniem białka kationowego eozynofilów (ECP) oraz całkowitego IgE. Ekspresja badanych integryn była

określona jako tzw. średni indeks fluorescencji (MFI). Analizy zmienności statystycznej były przeprowadzone z użyciem testu U Manna-Whitneya.

WYNIKI: Ekspresja podjednostek α4 i β1 na limfocytach CD4 T była istotnie wyższa u astmatyków w porównaniu do grupy kontrolnej (odpowiednio, p=0,02 i 0,0004). Podjednostka α1 była praktycznie nieobecna na limfocytach. Z drugiej strony, podjednostka α2, nieoznaczalna na limfocytach osób zdrowych, była wykryta u niektórych astmatyków. W przypadkach, gdy astma oskrzelowa trwała dłużej niż 4 lata (n=15), stwierdzono wyższą ekspresję podjednostek α2, α4 oraz β1 na komórkach CD4 oraz CD8 w porównaniu do grupy kontrolnej. Podobna prawidłowość dotyczyła pacjentów z przewlekłą, umiarkowaną astma oskrzelową.

WNIOSKI: Ekspresja integryn z grupy VLA na powierzchni limfocytów krwi obwodowej w astmie oskrzelowej zależy między innymi od ciężkości oraz czasu trwania choroby. W przypadkach cięższej oraz dłużej trwającej astmy ekspresja podjednostek α2, α4 i β1 była zwiększona na limfocytach CD4 oraz CD8. Rola integryny α2β1 w astmie jest nieznana. Integryna ta była opisywana jako stymulator akumulacji kolagenu w drogach oddechowych. Wydaje się więc, że integrynowe receptory kolagenowe mogą być istotnym elementem w procesie remodellingu w przewlekłej astmie oskrzelowej.

MAGDALENA NASTAŁEK, ANNA WOJAS-PELC

# OCENA AKTYWNOŚCI WYBRANYCH CZYNNIKÓW IMMUNOLOGICZNYCH I PARAMETRÓW WŁÓKNIENIA W ROZWOJU BLIZNOWCÓW ORAZ BLIZN PRZYROSŁYCH

Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum
Katedra i Klinika Dermatologii
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Anna Wojas-Pelc

STRESZCZENIE

Bliznowce (keloidy) i blizny przerosłe są rzadkimi, łagodnymi nowotworami, które powstają w wyniku nadmiernej aktywności tkanki łącznej, przedstawiając się jako przerosłe, bardzo twarde guzy. Keloidy występują tylko na skórze, u genetycznie predysponowanych osób, i mogą dotyczyć nawet 4-16% populacji. Występować mogą u wszystkich ras, lecz szczególnie często opisywane są u rasy czarnej i żółtej. U osób rasy kaukaskiej keloidy należą do rzadkości. Co ciekawe, nie odnotowano ich obecności u albinosów. W odróżnieniu od blizn przyrosłych keloidy charakteryzują się występowaniem objawów miejscowych w postaci pieczenia, bólu, świądu, zwłaszcza w początkowej fazie tworzenia keloidu. Swoistą cechą keloidów jest także możliwość wzrostu zmiany nawet wiele miesięcy po utworzeniu blizny. Bliznowiec nigdy nie ustępuje samoistnie, a odpowiedź na leczenie jest niestety najczęściej zła.

Ze względu na znaczną nawrotowość, systematyczne powiększanie się zmian i obecność dokuczliwych objawów miejscowych keloidy są przyczyną długiej niezdolności do pracy. Proces ich powstawania wciąż nie jest znany.

Założeniem pracy jest ocena poziomu istotnych w patofizjologii bliznowców i blizn przerosłych czynników immunologicznych, angiogenetycznych oraz włóknienia, w tym śródbłonkowo-naczyniowego czynnika wzrostu (VEGF), aminopropeptydu kolagenu typu I i III (APP I/APPIII), transformującego czynnika wzrostowego beta (TGF-beta1) i Gli-1 (*glioma associated oncogene homologue*).

MONIKA CEMPA

# ZOONOZY ZAKAŹNE PRZENOSZONE PRZEZ KLESZCZE NA TERENIE OJCOWA ORAZ OJCOWSKIEGO PARKU NARODOWEGO

Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum
Instytut Pielęgniarstwa i Położnictwa
Zakład Biologii Rozwoju Człowieka
Kierownik: dr hab. n. med. Leopold Śliwa

STRESZCZENIE

WSTĘP: W ostatnich latach odnotowuje się zaskakująco wysoki odsetek chorób odkleszczowych oraz czynników sprzyjających temu zjawisku. Nie ma rzetelnych danych dotyczących terenów o potencjalnie wysokim ryzyku zakażenia, skali zjawiska oraz istotności i skuteczności środków prewencji.

CEL PRACY: Wykazanie skali zjawiska na terenie Ojcowa i Ojcowskiego Parku Narodowego (obszar reprezentatywny dla terenów potencjalnie wysokiego ryzyka chorób odkleszczowych).

MATERIAŁ I METODY: Zastosowanie testów immunologicznych w celu jakościowego wykrycia Borrelli bezpośrednio u kleszczy w wybranych miejscach badanego obszaru. Zastosowanie sondażu diagnostycznego w celu zebrania informacji od mieszkańców i pracowników obszaru na temat chorób odkleszczowych.

WYNIKI I WNIOSKI: Badania w fazie początkowej.

PIOTR MAJOR, ANDRZEJ BUDZYŃSKI, MACIEJ MATŁOK, SZYMON PIETRUSZKA, MICHAŁ PĘDZIWIATR, MAŁGORZATA ZAJĄC, PIOTR MULLER

# CHIRURGICZNE LECZENIE OTYŁOŚCI OLBRZYMIEJ – WSTĘPNE WYNIKI OPERACJI BARIATRYCZNYCH W II KATEDRZE CHIRURGII UJ CM

Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum
Wydział Lekarski, II Katedra Chirurgii
Promotor: dr hab. n. med. Andrzej Budzyński

STRESZCZENIE

WSTĘP: Laparoskopowa rękawowa resekcja żołądka (*sleeve gastrectomy* – LSG) oraz laparoskopowa operacja wyłączenia żołądkowego (Roux-en-Y Gastric Bypass – L-RYGB) są akceptowanymi zabiegami bariatrycznymi.

CEL: Celem pracy jest przedstawienie wyników leczenia w nowo powstałym ośrodku chirurgii bariatrycznej.

METODOLOGIA: U 43 chorych z Kliniki Chirurgii Endoskopowej UJ CM w okresie od kwietnia 2009 do grudnia 2010 r. wykonano jeden z zabiegów bariatrycznych. Grupę stanowi 17 mężczyzn i 26 kobiet. Średnia wieku wyniosła 43 lata (19-63 lata). Wskaźnik masy ciała (BMI) przed zabiegiem wynosił 41-71 kg/m$^2$. W chwili kwalifikacji do zabiegu wśród schorzeń towarzyszących najczęściej występowały zaburzenia lipidowe (33 chorych), nadciśnienie tętnicze (28 chorych), cukrzyca typu 2 leczona insuliną (22 chorych) z dobowym zapotrzebowaniem na insulinę od 8 do 168 IU, żylaki kończyn dolnych (17 chorych).

WYNIKI: W badanej grupie wykonano 29 LSG oraz 14 LRYGB. Średni czas trwania LSG wyniósł 137 minut (85-210 min), a LRYGB 152 minuty (80-240 minut).

U jednej osoby w trakcie wprowadzania pierwszego trokaru doszło do przedziurawienia poprzecznicy. W okresie okołooperacyjnym u 7 (16%) osób obserwowano cechy rabdomiolizy, przy czym u 6 charakteryzowała się ona jedynie podwyższonym poziomem CPK, natomiast u 1 (2,32%) objawami przejściowej niewydolności nerek leczonej farmakologicznie. W przypadku 2 osób po zabiegu LSG (6,8%) obserwowano przejściowe opóźnienie opróżniania żołądkowo-dwunastniczego. 3 chorych wymagało ponownej hospitalizacji w okresie do 28 dni od zabiegu operacyjnego.

WNIOSKI: W ciągu obserwacji, której średni czas trwania wynosi 11 miesięcy, średni spadek BMI wyniósł 28%, a średnia utrata nadmiaru masy ciała – 37%. Wyniki kwestionariusza SF-36 oraz BAROS podczas wizyt kontrolnych były istotnie statystycznie lepsze niż przed operacją.

PIOTR MAJOR, MACIEJ MATŁOK, MICHAŁ PĘDZIWIATR, SZYMON PIETRUSZKA, JAN KULAWIK, ANDRZEJ BUDZYŃSKI

# JAKOŚĆ ŻYCIA CHORYCH PO LAPAROSKOPOWEJ RĘKAWOWEJ RESEKCJI ŻOŁĄDKA OPEROWANYCH Z POWODU OTYŁOŚCI OLBRZYMIEJ

Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum
Wydział Lekarski, II Katedra Chirurgii
Promotor: dr hab. n. med. Andrzej Budzyński

STRESZCZENIE

WSTĘP: Rękawowa resekcja żołądka sposobem laparoskopowym (*sleeve gastrectomy* – SG) jest stosunkowo nowym typem wśród zabiegów bariatrycznych. Liczne doniesienia naukowe przedstawiające bardzo dobre wyniki leczenia tą metodą sprawiły, że grono jej zwolenników wśród chirurgów oraz chorych stale się powiększa.

CEL BADANIA: Celem pracy jest analiza jakości życia u chorych po rękawowej resekcji żołądka.

METODOLOGIA: Do grupy włączono 29 chorych, u których w okresie do kwietnia 2009 do grudnia 2010 r. wykonano SG. Średni czas obserwacji wynosi 11 miesięcy. Grupę stanowi 11 mężczyzn i 18 kobiet. Wskaźnik masy ciała (BMI) przed zabiegiem wynosił 41-71 kg/m$^2$. Przed zabiegiem operacyjnym z chorym przeprowadzano wywiad dotyczący chorób współistniejących oraz głównych dolegliwości utrudniających codzienne funkcjonowanie. Ponadto, każdy z nich poproszony został o wypełnienie ankiet SF-36 oraz BAROS. 6 miesięcy po zabiegu operacyjnym chorych zaproszono na wizytę kontrolną. Analizowano spadek BMI, średnią utratę nadmiaru masy ciała, ustąpienie chorób współistniejących i zmniejszenie dawek zażywanych

leków lub pojawienie się nowych dolegliwości. Dodatkowo porównano wyniki ww. ankiet przed zabiegiem operacyjnym i po nim.

WYNIKI: W badanej grupie dwóch chorych wymagało ponownej hospitalizacji z powodu odwodnienia i zaburzeń wodno-elektrolitowych. Średni spadek BMI wyniósł 28%, średnia utrata nadmiaru masy ciała – 37%. Wyniki kwestionariusza SF-36 oraz BAROS podczas wizyty kontrolnej były istotnie statystycznie lepsze niż przed zabiegiem operacyjnym. Największą poprawę (300%) odnotowano w zakresie likwidacji ograniczeń odnośnie pełnienia ról społecznych, poczucia poprawy ogólnego stanu zdrowia (116%), poprawy witalności (102,3%) i funkcjonowania fizycznego (100%).

WNIOSKI: SG jest techniką, która już we wczesnym okresie po zabiegu przyczynia się do znacznej poprawy jakości życia chorych operowanych z powodu otyłości olbrzymiej.

TOMASZ WRÓBEL, ŁUKASZ MATEUSZUK,
STEFAN CHŁOPICKI, MAŁGORZATA BARAŃSKA

# OBRAZOWANIE LIPIDÓW W ZŁOGACH MIAŻDŻYCOWYCH MYSZY APOE/LDLR$^{-/-}$ PRZY UŻYCIU SPEKTROSKOPII FT-IR*

Wydział Chemii, Uniwersytet Jagielloński
Wydział Lekarski, Katedra Farmakologii, Uniwersytet Jagielloński
Jagiellońskie Centrum Rozwoju Leków (JCET), Uniwersytet Jagielloński

STRESZCZENIE

Barwienia histologiczne i immunohistochemiczne pozostają złotym standardem w metodyce badań tkanek pod kątem mechanizmów chorobotwórczych, jednak ich wadą jest ograniczona selektywność. Metody barwiania lipidów (Oil Red O, Sudan) pozwalają na skuteczne odróżnienie ich skupisk od innych części tkanki, natomiast nie są w stanie zróżnicować klas lipidów wewnątrz blaszki miażdżycowej.

Techniką, która daje takie możliwości, jest obrazowanie spektroskopią absorpcyjną w podczerwieni (FT-IR). Pozwala ona na ocenę biochemicznego stanu tkanki, monitorując jej główne składniki (białka, lipidy, fosfolipidy, DNA/RNA, cukry), ich względną zawartość oraz dystrybucję.

Możliwości obrazowania w podczerwieni przedstawiono w zastosowaniu do badania blaszek miażdżycowych myszy ApoE/LDLR$^{-/-}$ w przekroju poprzecznym przez korzeń aorty na wysokości zastawki trójdzielnej. W pierwszej części skupiono się na opracowaniu metodologii rozróżniania składników blaszek, ze szczególnym uwzględnieniem lipidów – wybrano pochodne kwasu palmitynowego, oleinowego oraz linoleinowego. Wykorzystując te wyniki, pokazano zróżnicowanie chemicznego składu złogów miażdżycowych u 12-miesięcznych myszy z zaawansowaną miażdżycą oraz porównano je z kontrolą. Dodatkowo zastosowana

* Praca finansowana ze środków Unii Europejskiej w ramach Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego (grant koordynowany przez JCET-UJ, POIG.01.01.02-00-069/09).

metoda chemometryczna, Hierarchical Cluster Analysis (HCA), dała dobrą korelację powierzchni złogu z wynikami uzyskanymi z barwienia Oil Red O.

MARCIN DULĘBA, MARCIN MAJKA

# ANALIZA ZMIAN METYLACJI W OBRĘBIE PROMOTORA GENU MET W KOMÓRKACH MIĘSAKA PRĄŻKOWANOKOMÓRKOWEGO

Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum
Katedra Immunologii Klinicznej i Transplantologii
Zakład Transplantologii

STRESZCZENIE

Mięsak prążkowanokomórkowy (*rhabdomyosarcoma* – RMS) jest jednym z najczęściej występujących nowotworów tkanek miękkich i stanowi ok. 5% wszystkich nowotworów złośliwych występujących u dzieci i młodzieży. Nowotwór ten przeważnie atakuje tkanki w obrębie głowy i szyi, w układzie moczowo-płciowym oraz kończynach. Rokowania wcześnie wykrytych przypadków, u których nie stwierdzono przerzutów, są pomyślne, jednak wśród pacjentów z przerzutami, mimo stosowania agresywnej, wielolekowej terapii połączonej z interwencją chirurgiczną, szanse na wyleczenie szacuje sie na około 20%.

MET jest genem kodującym sekwencje aminokwasów receptora czynnika wzrostu hepatocytów (ang. *Hepatocyte Growth Factor* HGF). Szlaki sygnałowe modulowane przez ten receptor regulują szereg procesów zarówno w komórkach prawidłowych, jak i w przypadku nieprawidłowej pracy osi MET/HGF – nowotworowych. Ekspresja MET podlega kontroli promotora o bardzo wysokiej zawartości par GC (około 74%), charakteryzującego się brakiem takich elementów jak TATAA oraz CCAAT box. Promotory tego typu często podlegają kontroli epigenetycznej poprzez metylację reszt cytozynowych w dinukleotydach CpG. W szeregu prac wykazano zwiększoną ekspresję MET również w komórkach RMS. Pierwsza część przedstawionego projektu ma na celu opisanie wzoru metylacji reszt cytozynowych w obrębie promotora MET oraz określenie ilości kopii genu MET w genomie badanych linii RMS. W dalszym etapie testowano wpływ stresu komórkowego oraz czynników wzrostowych na metyla-

cję promotora MET. Uzyskane wyniki skorelowano z poziomem mRNA dla MET oraz z faktyczną ekspresją receptora MET na powierzchni badanych komórek.

ANNA FURMAN, PAWEŁ ROSTOFF, RADOSŁAW RYCHLAK,
KAROLINA GOLIŃSKA-GRZYBAŁA, MATEUSZ GOLONKA, JADWIGA NESSLER

# OCENA ZWIĄZKU MIĘDZY OTYŁOŚCIĄ BRZUSZNĄ A WSKAŹNIKAMI PŁYTKOWYMI U PACJENTÓW Z ZESPOŁEM METABOLICZNYM

Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum
Klinika Choroby Wieńcowej
Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II

STRESZCZENIE

WSTĘP: Zespół metaboliczny (ZM) jest kombinacją wzajemnie powiązanych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Dotychczasowe badania pokazują, że pacjenci z ZM charakteryzują się zwiększoną aktywacją płytek krwi, czego wyrazem są podwyższone wartości średniej objętości płytki krwi (MPV). Zgodnie z najnowszymi wytycznymi IDF z 2009 r., zwiększony obwód pasa (dla populacji europejskiej: ≥94 cm u mężczyzn, ≥80 cm u kobiet), będący wskaźnikiem otyłości brzusznej (AO), nie jest warunkiem koniecznym do rozpoznania ZM. Związek między otyłością brzuszną a wskaźnikami płytkowymi u pacjentów z ZM jak dotąd jest słabo poznany.

CEL: Ocena związku między otyłością brzuszną a wskaźnikami płytkowymi u pacjentów z ZM.

METODY: Badaniem zostało objętych 253 pacjentów z ZM rozpoznanym zgodnie z wytycznymi IDF 2009. Na podstawie kryterium zwiększonego obwodu pasa pacjenci zostali podzieleni na dwie grupy: grupa A – 218 pacjentów z AO (132 mężczyzn, średni wiek 65,3 ± 10,9 lat) oraz grupa B – 35 pacjentów bez AO (28 mężczyzn, średni wiek 63,3 ± 11,2 lat).

WYNIKI: Nie wykazano różnic między badanymi grupami w odniesieniu do liczby płytek krwi (226,3 ± 78,1 v. 224,5 ± 57,1 x109/L, p=0,745) oraz MPV (10,70 ± 1,01 v. 10,64 ± 1,03 fL, p=0,448). Jednakże w grupie A stwierdzono istotny związek między obwodem pasa a MPV

(r=0,15, p=0,045). Ponadto, u pacjentów z AO wartość MPV istotnie korelowała z liczbą płytek krwi (r= - 0,36, p<0,001), poziomem cholesterolu całkowitego w surowicy (r= - 0,22, p=0,004), trójglicerydów (r= - 0,18, p=0,017), cholesterolu frakcji LDL (r= - 0,20, p=0,009) oraz częstością występowania dysfunkcji rozkurczowej lewej komory (r= - 0,21, p=0,005). Z kolei w grupie B obserwowano istotny związek między wartościami MPV a liczbą płytek krwi (r= - 0,45, p=0,009).

WNIOSKI: 1. Nie stwierdzono istotnych różnic w liczbie płytek krwi oraz wartościach MPV między pacjentami z ZM z otyłością brzuszną a pacjentami bez otyłości brzusznej. 2. U pacjentów z otyłością brzuszną wykazano znamienną dodatnią korelację między obwodem pasa a wartością MPV.

ANNA JĘDRZEJCZYK

# IMMUNOHISTOCHEMICZNA OCENA KOMÓREK ENDOMETRIUM U KOBIET Z ENDOMETRIOZĄ

Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum
Oddział Kliniczny Kliniki Endokrynologii Ginekologicznej
Szpital Uniwersytecki w Krakowie

STRESZCZENIE

WSTĘP: Obiektywna diagnoza endometriozy aktualnie możliwa jest jedynie w badaniu histopatologicznym bioptatów ognisk widocznych okiem nieuzbrojonym lub w badaniu endoskopowym. Wiele ognisk endometriozy może nie być jednak widocznych z uwagi na jej cykl rozwojowy, który obejmuje też ogniska niewiele różniące się od otoczenia lub umiejscowione w kieszonkach Allen-Mastersa, a wiec łatwe do przeoczenia.

CEL: celem badań jest ocena specyficzności i czułości histopatologicznego potwierdzenia obecności włókien sensorycznych w endometrium w przypadku podejrzenia klinicznego endometriozy, niezależnie od jej umiejscowienia i dostępności w organizmie kobiety.

METODOLOGIA: U 45 pacjentek wykonano biopsję przezszyjkową endometrium. Uzyskany w ten sposób materiał badano następnie na obecność włókien sensorycznych, stosując immunohistochemiczne markery tych włókien (np. PGP9.5).

WYNIKI: Do chwili obecnej przebadano 45 kobiet z podejrzeniem endometriozy w wieku od 18 do 69 lat. Kliniczne potwierdzenie endometriozy było możliwe u 50% tych kobiet. U 60% pacjentek (45 osób) badanie w kierunku obecności PGP 9.5 było pozytywne. U 18 z 24 pacjentek (75%), u których wcześniej rozpoznano endometriozę, wykryto PGP 9.5. Gęstość włókien sensorycznych była większa u pacjentek zgłaszających nawracające bóle miednicy

mniejszej. U 12 pacjentek z obecnością PGP 9.5 (40%) nie rozpoznano wcześniej endometriozy. U 6 z rozpoznaną uprzednio endometriozą nie wykryto PGP 9.5 (25%). Przygotowane preparaty histologiczne będą kolejno badane na pozostałe markery włókien sensorycznych.

WNIOSKI: Biopsja przezszyjkowa może czułością i swoistością dorównywać laparoskopii, a biorąc pod uwagę niższe koszty, brak konieczności hospitalizacji, a przede wszystkim minimalną inwazyjność, może stanowić konkurencyjną dla laparoskopii metodę potwierdzania endometriozy. Uzyskane wyniki nawiązują do współczesnych badań innych ośrodków.

ANNA WŁODARCZYK, KELLY BERUBE, ANETTA UNDAS

# OCENA TOKSYCZNOŚCI PYŁU PM2.5 NA NABŁONEK PŁUCNY

Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum
Zakład Kardiochirurgii, Anestezjologii i Kardiologii Doświadczalnej
School of Biosciences, Cardiff University, Museum Avenue Cardiff, CF10 3AX, Wales, UK

STRESZCZENIE

Cząstki pyłu zawieszonego, których średnica areodynamiczna nie przekracza 10µm (PM10), są obecnie podstawowym wskaźnikiem jakości powietrza w krajach Unii Europejskiej. Szkodliwy wpływ na zdrowie człowieka wynika z ich małych rozmiarów oraz wysoce heterogennego składu chemicznego. Z cząstek PM10, które wdychane są wraz z powietrzem, do płuc dociera frakcja poniżej 2,5µm (PM2.5). Jednym z celów badań było oszacowanie cytotoksyczności krakowskiego pyłu PM2.5 na nabłonek płucny.

Na przełomie grudnia 2010 i stycznia 2011 r., kiedy dobowe stężenie PM10 w centrum Krakowa przekraczało dopuszczalną wartość 50µg/m$^3$, zebrano pył PM2.5 w dwóch lokalizacjach: A – przy ruchliwej ulicy, B – na osiedlu domów jednorodzinnych oddalonym od miejsca A o 800 m. Morfologię oraz rozmiary cząstek pyłu określono za pomocą mikroskopii skaningowej. Analiza pierwiastków wchodzących w skład zebranego PM2.5 została wykonana metodą atomowej spektrometrii emisyjnej z plazmą wzbudzoną indukcyjnie (ICP-MS). Wykazała ona, iż skład pyłu różni się w zależności od miejsca pobrania próbek. W celu oszacowania cytotoksyczności pyłu PM2.5 na układ oddechowy człowieka wykorzystano hodowle ludzkiego nabłonka płucnego (EpiAirway Tissue Model; MatTek Corp.). Dzięki zastosowanemu systemowi hodowli komórek na styku powietrza i medium hodowlanego możliwe jest uzyskanie w pełni zróżnicowanego nabłonka płucnego, zawierającego komórki kubkowe produkujące śluz oraz komórki rzęskowe. Po inkubacji cząstek PM2.5 dokonano pomiaru oporu nabłonka, pozwalającego sprawdzić jego spójność, a w konsekwencji stopień

uszkodzenia. Wykonano również test żywotności ATP, a także test Bradforda, w celu określenia ilości białka wydzielanego przez komórki. W hodowlach nabłonka płucnego poddanego działaniu PM2.5 zaobserwowano zmiany we wszystkich wyżej wymienionych parametrach, wskazujące na jego podrażnienie. Należy podkreślić, że cząstki pyłu w zależności od miejsca (A lub B) w różnym stopniu zmniejszały opór nabłonka płucnego, co najwyraźniej wiąże się z ich odmiennym składem chemicznym.

Zastosowanie najbardziej zbliżonego do sytuacji *in vivo*, trójwymiarowego modelu hodowli nabłonka płucnego oraz rzeczywistej mieszaniny PM2.5 pozwoliło otrzymać wiarygodne dane na temat oddziaływania cząstek miejskiego pyłu zawieszonego na drogi oddechowe człowieka.

DOMINIKA WNĘK

# NAWYKI ŻYWIENIOWE POLSKICH PACJENTÓW Z ZESPOŁEM METABOLICZNYM

Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum
Zakład Biochemii Klinicznej

STRESZCZENIE

WSTĘP: Sposób odżywiania w istotny sposób wpływa na rozwój i postęp zaburzeń charakterystycznych dla zespołu metabolicznego. Otyłość połączona z insulinoopornością to główne czynniki etiologiczne w tym schorzeniu. Pacjenci z zespołem metabolicznym mogą różnić się pod względem spożycia poszczególnych składników odżywczych w zależności od nawyków żywieniowych wiążących się z miejscem pochodzenia.

CEL BADANIA: Opisanie nawyków żywieniowych polskich pacjentów z zespołem metabolicznym.

METODY: 55 pacjentów w wieku 35-70 lat, z rozwiniętym zespołem metabolicznym, zostało poproszonych o kontynuowanie normalnych nawyków żywieniowych i uzupełnienie 3-dniowych dzienniczków żywieniowych (po wcześniejszym opisaniu sposobu wypełnienia wyżej wymienionej ankiety). Na podstawie danych uzyskanych z 3-dniowych dzienniczków żywieniowych oszacowano średnie spożycie poszczególnych składników odżywczych, przy uwzględnieniu statusu BMI. Dodatkowo zbadano parametry lipidowe pobrane na czczo.

WYNIKI: Średnie procentowe spożycie składników odżywczych w zależności od statusu BMI zostało przedstawione w tabeli.

Tab. 1. Średnie procentowe spożycie węglowodanów, tłuszczu i białek u pacjentów z zespołem metabolicznym w zależności od BMI

| BMI kg/m$^2$ | % węglowodanów | % białek | % tłuszczu | % SFA | % MUFA | % PUFA |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 25-30 | | | | | | |
| średnia | 46,96 | 18,42 | 33,44 | 13,92 | 12,29 | 4,5 |
| SD | 8,45 | 0,81 | 8,53 | 5,67 | 2,96 | 0,37 |
| 30-35 | | | | | | |
| średnia | 41,26 | 17,87 | 37,83 | 13,36 | 15,27 | 6,41 |
| SD | 5 | 4,76 | 6,25 | 3,53 | 3,06 | 2,43 |
| 35-40 | | | | | | |
| średnia | 43,61 | 17,84 | 37,78 | 13,3 | 15,41 | 6,17 |
| SD | 6,97 | 3,78 | 5,58 | 2,69 | 3,26 | 2,33 |

Źródło: Opracowanie własne

Średnie wartości cholesterolu całkowitego u pacjentów z BMI 25-30 kg/m$^2$ wynosi 6,34 mmol/l ±1,38 z BMI 30-35 kg/m$^2$ 5,48 mmol/l ±0,78; a z BMI 35-40 kg/m$^2$ 5,48 mmol/l ±0,86. Poziom LDL cholesterolu kolejno wynosił 4,69 mmol/l ±0,98, 3,49 mmol/l ±0,92 - 3,75 mmol/l ±0,78.

WNIOSKI: Pacjenci z zespołem metabolicznym spożywają duże ilości tłuszczu ogółem (zwłaszcza nasyconych kwasów tłuszczowych – SFA). Większe spożycie kwasów jedno- i wielonienasyconych wiązało się z wyższym wskaźnikiem BMI, aczkolwiek poziom cholesterolu całkowitego i frakcji LDL był niższy u tych pacjentów niż u pacjentów z nadwagą.

*Supported by: Lipgene-Diet, genomic and the metabolic syndrome: an integrated nutrition agro-food, social and economic analysis (Contract FOOD-CT-2003-505944).*

MAGDALENA GRZYBEK

# OCENA PRZYDATNOŚCI PROTONOWEJ SPEKTROSKOPII REZONANSU MAGNETYCZNEGO (HMRS) MÓZGOWIA U DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁYMI CHOROBAMI WĄTROBY NA TLE INFEKCJI WIRUSOWYCH, POD KĄTEM ROZPOZNANIA MINIMALNEJ ENCEFALOPATII WĄTROBOWEJ

Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum
Wydział Lekarski, Katedra Radiologii
Promotor: prof. dr hab. n. med. Andrzej Urbanik

STRESZCZENIE

CELE: Praca ma na celu analizę przydatności HMRS do obiektywnego potwierdzenia faktu uszkodzenia OUN u pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby i rozpoznania minimalnej encefalopatii wątrobowej (mEW).

MATERIAŁ I METODY: Przy pomocy systemu MR 1,5T zbadano dotychczas 56 dorosłych osób: 34 chorych (27 pacjentów z przewlekłymi wirusowymi chorobami wątroby i 7 z powirusową marskością wątroby), oraz 22-osobową grupę kontrolną zdrowych ochotników. Przeprowadzono badania MR, HMRS (z obszaru istoty szarej płatów czołowych i potylicznych, istoty białej płata ciemieniowego prawego oraz jąder podkorowych strony prawej), testy neuropsychometryczne, a u pacjentów oznaczano panel badań laboratoryjnych.

Wyniki HMRS, badań laboratoryjnych oraz testów psychologicznych analizowane są przy pomocy metod statystycznych: testu t-studenta dla prób zależnych, testu nieparametrycznego Manna-Whitneya oraz współczynnika korelacji rang Spearmana.

WYNIKI: W dotychczasowych obliczeniach stwierdzono spadek stężenia mI w widmach badanych pacjentów. Średnia wartość względnych stosunków stężeń mI/Cr dla grupy pacjentów

wynosi 0,75, a dla grupy osobników zdrowych 0,93. Na poziomie istotności 0,05 obserwowane różnice pomiędzy średnimi okazały się istotne statystycznie.

WNIOSKI: Potwierdzone obniżenie stężenia mI w grupie badanych pacjentów można przyjąć jako marker uszkodzenia OUN o znaczeniu rokowniczym. Kontynuowane są dalsze analizy celem sprawdzenia zachowania pozostałych metabolitów, szczególnie Cho i Glx. Stwierdzane zmiany metaboliczne konfrontowane są z wynikami badań laboratoryjnych i testów psychologicznych.

MARCIN SURMIAK, MAREK SANAK

# OCENA AKTYWACJI NEUTROFILÓW POD WPŁYWEM RÓŻNYCH WARIANTÓW ALFA-1-ANTYTRYPSYNY ORAZ JEJ POCHODNYCH W MODELU *IN VITRO*

Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum
Zakład Biologii Molekularnej i Genetyki Klinicznej
II Katedra Chorób Wewnętrznych
Promotor: prof. dr hab. n. med. Marek Sanak

STRESZCZENIE

Alfa-1-antytrypsyna (A1AT) zwana także alfa-1-antyproteazą jest glikoproteiną o masie cząsteczkowej 55 kDa zbudowaną z pojedynczego łańcucha polipeptydowego zmodyfikowanego trzema łańcuchami oligosacharydowymi. Białko to jest syntetyzowane głównie w wątrobie, a następnie wydzielane do krwiobiegu. Alfa-1-antytrypsyna jest jednym z najważniejszych osoczowych i tkankowych inhibitorów proteaz serynowych w organizmie człowieka. Skutecznie hamuje działanie wielu enzymów, miedzy innymi proteinazy 3, trypsyny oraz elastazy neutrofilowej. Ponadto wykazano, iż alfa-1-antytrypsyna znacząco wpływa na spadek adhezji neutrofilów do białek macierzy zewnątrzkomórkowej, jak również zmniejsza zdolności chemotaktyczne tych komórek.

Celem pracy była ocena zdolności generowania reaktywnych form tlenu oraz produkcji wybranych cytokin prozapalnych (IL-8 oraz IL -1 β) przez neutrofile pod wpływem prawidłowej i nieprawidłowej (spolimeryzowanej) alfa-1-antytrypsyny oraz produktów jej trawienia (peptyd C-36 oraz C-22). Ponadto, przebadano wpływ różnych wariantów A1AT na poziom ekspresji proteinazy 3 na powierzchni neutrofilów oraz na powstawanie kompleksów PR3 – przeciwciała IgG anty-PR3. Ocena generowania reaktywnych form tlenu, poziomu ekspresji PR3 oraz wiązania przeciwciał anty-PR3 z proteinazą 3 wykonane zostały przy uży-

ciu cytometru przepływowego. Produkcję cytokin prozapalnych oceniano z wykorzystaniem metody real-time PCR.

Zaobserwowano, iż peptyd C-36 w sposób zależny od dawki zarówno stymuluje neutrofile do produkcji reaktywnych form tlenu, jak również zwiększa ekspresję PR3 na ich powierzchni. Efektów takich nie stwierdzono w przypadku peptydu C-22, a także prawidłowej oraz spolimeryzowanej alfa-1-antytrypsyny. Wykazano natomiast, że prawidłowa i nieprawidłowa A1AT zmniejsza stopień wiązania się przeciwciał anty-PR3 z proteinazą 3, jednak w przypadku spolimeryzowanej alfa-1-antytrypsyny efekt ten był znacząco słabszy. Nie stwierdzono wpływu omawianych peptydów i białek na produkcję IL-8 oraz IL-1β przez neutrofile.

MICHAŁ GONTARZ

# OCENA EKSPRESJI ANTYGENU PROLIFERACYJNEGO KI-67, METALOPROTEINAZY 2 I 9 ORAZ VEGF-C I VEGF-D JAKO POTENCJALNYCH CZYNNIKÓW ROKOWNICZYCH W RAKU PŁASKONABŁONKOWYM JĘZYKA I DNA JAMY USTNEJ

Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum
Instytut Stomatologii
Klinika Chirurgii Czaszkowo-Szczękowo-Twarzowej, Onkologicznej i Rekonstrukcyjnej
Promotor: prof. dr hab. n. med. Jan Zapała

STRESZCZENIE

WSTĘP: Rak jamy ustnej jest szóstym pod względem częstotliwości występowania złośliwym nowotworem. Ponad 90% złośliwych nowotworów jamy ustnej stanowi rak płaskonabłonkowy, charakteryzujący się wysoką inwazyjnością miejscową oraz częstotliwością przerzutów do okolicznych węzłów chłonnych. Dobre unaczynienie krwionośne i limfatyczne języka oraz dna jamy ustnej sprawia, iż raki tej okolicy posiadają zdolność do przerzutowania we wczesnym stadium choroby nowotworowej.

CEL: Celem pracy jest ocena przydatności klinicznej badania immunohistochemicznego ekspresji Ki-67, MMP-2, MMP-9, VEGF-C, VEGF-D w prognozowaniu przebiegu choroby nowotworowej oraz w planowaniu leczenia u chorych z rakiem płaskonabłonkowym języka i dna jamy ustnej.

MATERIAŁ I METODA: Przedmiotem opracowania jest grupa chorych leczonych w Klinice Chirurgii Szczękowo-Twarzowej UJ CM w latach 1997-2006 z powodu pierwotnego raka płaskonabłonkowego języka i dna jamy ustnej. W badaniu zostaną wykorzystane utrwalone w for-

malinie i bloczkach parafinowych preparaty operacyjne raka płaskonabłonkowego języka i dna jamy ustnej. Preparaty zostaną dostarczone do Katedry Patomorfologii UJ CM i poddane badaniu immunohistochemicznemu w kierunku ekspresji markerów Ki-67, MMP-2, MMP-9 oraz VEGF-C i VEGF-D. Oceniona zostanie zależność pomiędzy stopniem ekspresji wybranych markerów w raku płaskonabłonkowym a cechami kliniczno-patologicznymi, takimi jak stopień zaawansowania klinicznego i zróżnicowania nowotworu, zajęcie węzłów chłonnych, przeżycie 5-letnie, okres po leczeniu bez wznowy, wystąpienie przerzutów odległych. Ponadto, określone zostanie znaczenie prognostyczne wybranych markerów badanych łącznie oraz jako niezależne predyktory. Oceniona zostanie również skuteczność leczenia uzupełniającego u chorych z różną ekspresją markerów w preparatach guza.

WYNIKI I WNIOSKI: Wyniki przeprowadzonej analizy ekspresji wybranych markerów w raku płaskonabłonkowym języka i dna jamy ustnej wpłyną na prognozowanie przebiegu choroby nowotworowej.

MICHAŁ MIELIMĄKA

# WSPARCIE SPOŁECZNE PACJENTÓW LECZONYCH PSYCHOTERAPIĄ GRUPOWĄ Z POWODU ZABURZEŃ NERWICOWYCH I OSOBOWOŚCI

Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum
Wydział Lekarski
Katedra Psychoterapii
Kierownik: dr hab. n. med. Krzysztof Rutkowski

STRESZCZENIE

CEL: Ocena wpływu intensywnej psychoterapii grupowej na wsparcie społeczne pacjentów leczonych z powodu zaburzeń nerwicowych i osobowości (sekcje F4 oraz F6 wg ICD-10).

METODOLOGIA: W grupie 90 pacjentów leczonych psychoterapią grupową w Oddziale Dziennym Zakładu Psychoterapii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie dokonano oceny wskaźników opisujących wsparcie społeczne oraz wskaźników osobowości na początku i na końcu dwunastotygodniowego leczenia. Do oceny zmian w strukturze oraz w wymiarach funkcjonalnych (emocjonalnym, instrumentalnym, informacyjnym) wsparcia społecznego zastosowano pomiary kwestionariuszowe: Metodę Oceny Oparcia i Otoczenia Społecznego Zdzisława Bizonia oraz Berlińskie Skale Wsparcia Społecznego. Zmiany w zakresie czynników osobowości mierzono przy pomocy Kwestionariusza Osobowości Nerwicowej KON-2006.

WYNIKI: Postrzeganie wsparcia społecznego w grupie pacjentów, którzy zakończyli leczenie z poprawą (remisja objawów choroby oraz korzystne zmiany w zakresie czynników osobowości), uległo zmianie. Dotyczy to również czynników funkcjonalnych wsparcia. Na końcu leczenia poszczególni członkowie sieci wsparcia postrzegani byli jako jego źródło w większej liczbie wymiarów funkcjonalnych (emocjonalnym, informacyjnym, instrumentalnym). Wysy-

cenie sieci wsparcia społecznego wzrosło, podobnie jak wzrosła satysfakcja z otrzymywanego wsparcia. Zwiększyła się zatem zdolność pacjentów do wykorzystywania dostępnego wsparcia społecznego w sposób bardziej adekwatny do ich potrzeb.

GRZEGORZ JORDAN

# ZNACZENIE ELEKTROKARDIOGRAFII PŁODOWEJ W NADZORZE OKOŁOPORODOWYM

Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum
Opiekun naukowy: dr hab. n. med. Krzysztof Rytlewski

STRESZCZENIE

WSTĘP: Najczęściej stosowaną obecnie metodą oceny stanu biofizycznego płodu jest kardiotokografia (KTG). Metoda ta pozwala na równoczesną ocenę akcji serca płodu oraz czynności skurczowej macicy. Metoda cechuje się wysoką czułością. Niestety jej niska swoistość generuje duży odsetek wyników fałszywie dodatnich.

Najnowszą metodą jest elektrokardiografia płodowa (pEKG), która łączy w sobie analizę zapisu KTG oraz EKG. Połączenie dwóch sposobów oceny stanu biofizycznego płodu (KTG + pEKG) daje najbardziej swoistą ocenę, skutkującą znacznym zmniejszeniem niepotrzebnych ingerencji chirurgicznych.

CEL: Celem badania jest próba optymalizacji rozpoznania rzeczywistego wewnątrzmacicznego zagrożenia płodu w trakcie porodu.

MATERIAŁ I METODY: Badanie będzie prowadzone w trakcie porodu. Rodzące będą poddawane standardowemu zapisowi KTG, jak również pEKG. Pod uwagę będą brane ciąże o przebiegu fizjologicznym oraz obarczone takimi schorzeniami jak nadciśnienie tętnicze, wewnątrzmaciczna hipotrofia i cukrzyca. Rodzące zostaną losowo przydzielone do jednej z dwóch grup. Liczebność każdej grupy będzie wynosić około 100 kobiet. Monitorowanie stanu biofizycznego płodu podczas porodu pacjentek z grupy A będzie się odbywało metodą kardiotokografii

z komputerową analizą zapisu. Pacjentki z grupy B będą monitorowane za pomocą systemu elektrokardiografii płodowej.

Stan noworodka będzie oceniany w oparciu o następujące parametry: masa ciała, długość ciała, punktacja w skali Apgar oraz parametry równowagi kwasowo-zasadowej krwi z tętnicy pępowinowej.

PRZEWIDYWANE WNIOSKI: Kliniczne powiązanie przebiegu porodu, wzbogacone o wynik monitorowania biofizycznego, i weryfikacja biochemiczna (pH-metria) stanu noworodka w odniesieniu do sposobu rozwiązania ciąży powinny pozwolić na optymalizację wskazań do rozwiązań zabiegowych oraz w konsekwencji do obniżenia ilości cięć cesarskich.

HANNA DZIEDZIC, GRZEGORZ KOPEĆ, WOJCIECH PŁAZAK, PIOTR PODOLEC

# OCENA PARAMETRÓW SZTYWNOŚCI NACZYŃ U PACJENTÓW Z TOCZNIEM RUMIENIOWATYM UKŁADOWYM

Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum
Opiekun naukowy: prof. dr hab. n. med. Piotr Podolec

STRESZCZENIE

WSTĘP: Wyznaczenie prędkości rozchodzenia się fali tętna (PWV – Pulse Wave Velocity) pozwala na wykrycie wczesnego wzrostu sztywności tętnic, który jest markerem zmian prowadzących do wystąpienia miażdżycy i jej powikłań (np. nadciśnienia tętniczego, udaru mózgu, zawału mięśnia sercowego). Zastosowanie nieinwazyjnych metod oceniających sztywność naczyń u pacjentów z chorobami tkanki łącznej (np. toczniem rumieniowatym układowym (SLE)) może pozwolić na określenie stopnia uszkodzenia ścian naczyń i wczesną interwencję w celu zapobieżenia wystąpieniu niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Istnieje coraz więcej dowodów potwierdzających tezę, że statyny prowadzą do poprawy parametrów sztywności tętnic i tym samym zmniejszenia ryzyka chorób sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobami tkanki łącznej.

CEL PRACY: Porównanie parametrów sztywności ścian tętnic u pacjentów z SLE z wartościami referencyjnymi. Ocena wpływu atorwastatyny na sztywność naczyń tętniczych u chorych z SLE.

MATERIAŁ I METODY: 29 chorych (4 mężczyzn i 25 kobiet) z SLE, u których przeprowadzono badanie pomiaru szybkości fali tętna przy użyciu aparatu SphygmoCor. Pacjenci zostali przypisani do 2 grup: przyjmujących atorwastynę (40 mg) w pojedynczej dawce dobowej przez okres 1 roku oraz przyjmujących placebo. Badanie wykonano w chwili włączenia do badania

oraz po roku. Uzyskane wyniki dodatkowo porównywano z wartościami referencyjnymi, które uwzględniały wiek i obecność nadciśnienia tętniczego.

WYNIKI: Badaną grupę stanowiło 29 chorych z SLE w wieku od 18 do 67 lat (średnia 37,4). Prędkość fali tęna w grupie pacjentów z SLE w porównaniu do wartości referencyjnych była wyższa (PWV 8,91 m/s ± 2,9 v. 7,18 m/s ± 1,26; p=0,0003). Po roku u pacjentów stosujących atorwastatynę badane wartości uległy niezamiennemu zmniejszeniu (z 9,32 m/s ± 2,76 do 8,28 m/s ± 2,64; p=0,12), natomiast w grupie placebo wartości te nie uległy zmianie (wyjściowo 8,61 m/s ± 1,49, po roku 8,48 m/s ± 1,52; p=0,75). Obserwowane zmniejszenie PWV istotnie korelowało z jego wyjściową wartością (r=0,88). U pacjentów przyjmujących atorwastatynę, u których PWV w chwili włączenia do badania były znacznie podwyższone (≥10m/s), obserwowano istotny ich spadek (z 12,91 m/s do 8,85 m/s; p=0,05). Ograniczeniem była zbyt mała ilość pacjentów włączonych do badania.

WNIOSKI: Pacjenci z toczniem rumieniowatym układowym mają wyższe wartości prędkości rozchodzenia się fali tętna w porównaniu do wartości referencyjnych, uwzględniających wiek i obecność nadciśnienia tętniczego. Po rocznej terapii atorwastatyną (40 mg) w pojedynczej dawce dobowej parametry te ulegają zmniejszeniu.

JUSTYNA TOTOŃ-ŻURAŃSKA

# BADANIA NAD MOŻLIWOŚCIĄ FARMAKOLOGICZNEGO HAMOWANIA PROGRESJI MIAŻDŻYCY POPRZEZ REGULACJĘ FUNKCJI RECEPTORA DLA ANGIOTENSYNY (1-7)

Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum
Katedra Farmakologii
Promotor: dr hab. n. med. Jacek Jawień

STRESZCZENIE

Hipoteza robocza pracy zakładała, że niepeptydowy agonista angiotensyny 1-7 (AVE 0991) może hamować rozwój zmian miażdżycowych. Badanie przeprowadzono na najnowszym modelu zwierzęcym miażdżycy, myszach z wyłączonym genem dla apolipoproteiny E (myszy apoE-*knockout*).

Pięćdziesiąt samic myszy apoE-*knockout* w wieku 8 tygodni podzielono na grupy o liczebności n=10. Grupy eksperymentalne otrzymywały tę samą dietę co grupa kontrolna, wzbogaconą o AVE 0991 w dawce 0,58 μmol/kg m.c./dzień, peryndopryl w dawce 0,4 mg/kg m.c./dzień oraz tiorfan w dawce 2,5 mg/kg m.c./dzień. Z kolei związek A-779 [(D-Alanina)--Angiotensyna (1-7)] podawany był w dawce 3,3 mg/kg m.c., 3 razy w tygodniu dootrzewnowo.

Mierzony metodą *en face* procent całkowitej powierzchni aorty zajętej przez wybarwione Sudanem IV zmiany wynosił w grupie kontrolnej 14,6 ± 2,1%, zaś w grupie traktowanej AVE 0991 7,63 ± 1,6%, traktowanej peryndoprylem 2,6 ± 0,5%, w grupie otrzymującej tiorfan 16,7 ± 2,8%, zaś w grupie otrzymującej A-779 19,2 ± 2,4%. Z wyjątkiem tiorfanu, wszystkie te wartości osiągnęły znamienność statystyczną w stosunku do grupy kontrolnej.

*Cross-section* korzeni aorty wykazał, że liczona w 8 kolejnych skrawkach średnia zmian ± SEM zajętych przez barwione ORO zmiany wynosiła 91 416 ± 8 357 $\mu m^2$ w grupie kontrolnej przeciwko 47 235 ± 7 546 $\mu m^2$ w grupie z podawanym AVE 0991, 37 107 ± 2 824 $\mu m^2$ w grupie z podawanym peryndoprylem, 107 599 ± 9 735 $\mu m^2$ w grupie otrzymującej tiorfan i 124 201 ± 10 373 $\mu m^2$ w grupie z podawanym A-779.

Jest to pierwsze doniesienie, w którym na zwierzęcym modelu miażdżycy wykazano hamujący wpływ farmakologicznego stymulowania receptora dla AT 1-7 na proces aterogenezy.

MAŁGORZATA LASOTA, WALENTYNA BALWIERZ, ANDRZEJ KLEIN

# ROLA RECEPTORA PŁYTKO-POCHODNEGO CZYNNIKA WZROSTOWEGO W REGULACJI AUTOKRYNNEGO WZROSTU LINII KOMÓREK NOWOTWOROWYCH MIĘSAKA MIĘŚNI POPRZECZNIE PRĄŻKOWANYCH

Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum
Wydział Lekarski
Klinika Onkologii i Hematologii Dziecięcej
Polsko-Amerykański Instytut Pediatrii
Zakład Biochemii Ogólnej, Wydział Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii UJ

STRESZCZENIE

W komórkach nowotworowych stwierdza się zaburzoną kontrolę wzrostu, ale mechanizmy regulacji tego procesu są wciąż niewystarczająco poznane. Substancje blokujące sygnał mitogenny przekazywany przez receptory o aktywności kinazy tyrozynowej budzą nadzieje na zahamowanie autokrynnego, niekontrolowanego wzrostu komórek nowotworowych.

Celem pracy było zbadanie roli receptora płytko-pochodnego czynnika wzrostowego (PDGFR) w autokrynnej regulacji wzrostu ustalonej linii komórek mięsaka mięśni poprzecznie prążkowanych (RMS). Stwierdzono, że inhibitor PDGFR w sposób istotny statystycznie wpływał na proliferację komórek RMS. Wartość połowicznej dawki cytostatycznej wynosiła 7,76 ± 0,35 μM. Badania z użyciem barwnika Hoechst 32258 oraz jodku propidyny wykazały, że oceniany inhibitor stymulował głównie proces apoptozy komórek RMS. Po wydłużeniu okresu inkubacji obserwowano wzrost odsetka komórek nekrotycznych, co wskazywało na wtórną nekrozę. Techniką *Western blot* oceniono ekspresję wybranych białek sygnałowych.

Wyniki przeprowadzonych doświadczeń wykazały, że wzrost komórek nowotworowych linii RMS może być regulowany na drodze autokrynnej przez płytko-pochodny czynnik

wzrostu. Można przypuszczać, że autokrynny wzrost komórek RMS regulowany jest przez pętlę autokrynną PDGF/PDGFRs, a zablokowanie tej drogi hamuje wzrost tych komórek.

W rozwoju wielu nowotworów olbrzymią rolę odgrywają autokrynne pętle wzrostu, obejmujące czynniki wzrostowe i swoiste dla nich receptory o aktywności kinazy tyrozynowej. Zidentyfikowanie i szczegółowe poznanie ich udziału w procesie nowotworzenia może mieć w przyszłości istotne kliniczne znaczenie dla opracowania nowych, bardziej skutecznych strategii w terapii wielu nowotworów.

MAREK ŻURAWSKI, MARIA WALEWSKA, TOMASZ ADAMUS, MARCIN MAJKA

# WYTWARZANIE INDUKOWANYCH KOMÓREK PLURIPOTENCJALNYCH Z MEZENCHYMALNYCH I HEMATOPOETYCZNYCH KOMÓREK MACIERZYSTYCH

Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum
Katedra Immunologii Klinicznej i Transplantologii
Zakład Transplantologii

STRESZCZENIE

Wprowadzenie genów odpowiedzialnych za właściwości pluripotencjalne komórek macierzystych (KLF4, SOX2, OCT3 oraz NANOG) do komórek somatycznych powoduje ich odróżnicowanie w kierunku komórek posiadających fenotyp pluripotencjalny. Proces odróżnicowania nazywamy reprogramowaniem, a komórki uzyskane w ten sposób indukowanymi komórkami pluripotencjalnymi (iPS). Takie podejście daje szansę na wytworzenie specyficznych dla pacjenta komórek, posiadających potencjał do różnicowania w dowolną z tkanek organizmu. Komórki te mogą zatem zostać użyte w medycynie regeneracyjnej, m.in. przy do tej pory nieuleczalnych schorzeniach wymagających naprawy lub wymiany uszkodzonej tkanki. Podejście związane z generacją komórek iPS pozwala ponadto pominąć etyczne i techniczne trudności z zastosowaniem pluripotencjalnych komórek macierzystych pozyskiwanych z ludzkich embrionów. Celem przeprowadzanych eksperymentów jest wprowadzenie metody generacji komórek iPS do naszego laboratorium. Procedura otrzymywania komórek obejmuje produkcję wektorów wirusowych, które będą transportować geny do reprogramowanych komórek, a także przygotowanie warstwy odżywczej podtrzymującej niezróżnicowany wzrost komórek macierzystych. Funkcję warstwy odżywczej spełniają mysie embrionalne fibroblasty (MEF) inaktywowane mitomycyną C w celu zablokowania podziałów komórkowych. Do otrzymy-

wania i hodowli komórek pluripotencjalnych używa się także podłoża składającego się z białek macierzy zewnątrzkomórkowej (matrigel) wraz ze specjalnie suplementowaną pożywką, co zapewnia wyższą powtarzalność warunków niż hodowle na warstwie MEF przy nieco niższej wydajności reprogramowania. Dotychczasowe wyniki obejmują wytworzenie populacji czterech wektorów wirusowych zawierających geny konieczne do reprogramowania, opanowanie izolacji i hodowli mysich embrionalnych fibroblastów, a także przygotowanie podłoża matrigelowego. W chwili obecnej przeprowadzane są eksperymenty zmierzające do wytworzenia komórek pluripotencjalnych z hematopoetycznych komórek macierzystych oraz z mezenchymalnych komórek macierzystych na podłożach MEF czy matrigelowych przy wykorzystaniu wytworzonych wcześniej wektorów wirusowych.

NATALIA NOWAK

# OCENA 1,5-ANHYDROGLUCITOLU JAKO MARKERA WYRÓWNANIA GLIKEMII W CIĄŻY POWIKŁANEJ CUKRZYCĄ

Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum
Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych

STRESZCZENIE

WSTĘP: 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG) jest krótkoterminowym markerem wyrównania cukrzycy. Wydalanie tej substancji przez nerki w warunkach hiperglikemii jest zwiększone przy glukozurii, co powoduje obniżenie stężenia 1,5-AG we krwi. Ponieważ u ciężarnych stwierdzano występowanie niskiego progu nerkowego dla glukozy, w tej grupie stężenie 1,5-AG może być zmienione. Dotychczasowe wyniki dotyczące zastosowania 1,5-AG u kobiet w ciąży nie są jednoznaczne i nie odnosiły się do cukrzycy typu 1. W związku z tym uzasadnione jest przeprowadzenie dalszych badań w tym zakresie. Celem niniejszego badania była ocena stężenia 1,5-AG u ciężarnych z cukrzycą przedciążową (PGDM) oraz w fizjologicznej ciąży, bez cukrzycy. Oceniano związek 1,5-AG z wartościami glikemii w okresie 7 dni poprzedzających pomiar.

MATERIAŁ I METODY: Do badania włączono 26 pacjentek w ciąży powikłanej cukrzycą typu 1. Stężenie glucitolu w tej grupie oceniano w pierwszym, drugim i trzecim trymestrze ciąży. Dodatkowo przebadano 59 zdrowych osób bez cukrzycy, które stanowiły grupę kontrolną. Pomiaru 1,5-AG dokonywano za pomocą metody immunoenzymatycznej.

WYNIKI: Średnie stężenie 1,5-AG u ciężarnych z T1DM wynosiło 36,15 μmol/l i było niższe niż u ciężarnych bez cukrzycy z grupy kontrolnej (63,46; $p<0,0001$). Stężenie 1,5-AG było dwukrotnie niższe u pacjentek z T1DM i nie osiągnęło kryterium wyrównania metaboliczne-

go ( 22,36 v. 43,43; p=0,018). Współczynniki korelacji pomiędzy wartością 1,5-AG, a średnią maksymalną glikemią w pierwszym, drugim i trzecim trymestrze wynosiły odpowiednio: r=-0,59 (p=0,013), r=-0,45 (p=0,12), r=-0,51 (p=0,029).

WNIOSKI: 1,5-anhydroglucitol może stanowić przydatny wskaźnik w monitorowaniu krótkoterminowego wyrównania metabolicznego w ciąży. Założono, iż docelowa grupa badana wynosić będzie 60-70 osób. Prawdopodobnie dalsze badania, na pełnej populacji, pozwolą na uzyskanie jednoznacznych wyników.

WOJCIECH ZASADA

# UŻYCIE CEWNIKA BALONOWEGO POKRYWANEGO LEKIEM ANTYMITOTYCZNYM (DEB) W INWAZYJNYM LECZENIU CHOROBY NIEDOKRWIENNEJ SERCA

Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum
II Klinika Kardiologii
Szpital Uniwersytecki w Krakowie

STRESZCZENIE

WSTĘP: Przezskórna angioplastyka wieńcowa (PTCA) jest szeroko rozpowszechnioną, małoinwazyjną metodą leczenia choroby niedokrwiennej serca, dzięki której istnieje możliwość skutecznego i bezpiecznego przywrócenia prawidłowego przepływu krwi w zwężonej tętnicy wieńcowej. Ciągle jednym z istotnych problemów w długoterminowej obserwacji wyników zabiegów PTCA pozostaje restenoza. Wprowadzenie do powszechnego użytku stentów pokrywanych lekiem antymitotycznym (DES) znacznie zmniejszyło częstość występowania restenozy, jednak nie zlikwidowało jej zupełnie.

Obecnie istnieje szerokie spectrum wskazań do użycia zarówno stentów wieńcowych, jak i cewników balonowych. Istnieją ciągle sytuacje, w których angioplastyka balonowa pozostaje jedną z istotnych metod leczenia choroby niedokrwiennej serca. Jedną z nowszych koncepcji miejscowego dostarczania leków do naczyń wieńcowych jest użycie cewników balonowych pokrytych lekiem. W trakcie procedury określona dawka leku zostaje dostarczona bezpośrednio do miejsca zwężenia – bez względu na to, czy zmiana ma charakter pierwotny, czy restenotyczny. Idea cewników balonowych pokrywanych lekiem antymitotycznym i ich wykorzystania do zabiegów angioplastyki wieńcowej jest obecnie dość szeroko badana, a dostępne wyniki przemawiają na korzyść powyższej metody.

WYNIKI: Liczne badania kliniczne udowodniły skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania DEB w leczeniu choroby niedokrwiennej serca. Skuteczność oceniana jako rozkład twardych punktów końcowych (zgon, zgon z przyczyn sercowych, ponowny zawał serca, ponowna rewaskularyzacja docelowej zmiany, późna zakrzepica, udar mózgu) w obserwacji odległej szacowana jest na kilkanaście procent, co jest wynikiem porównywalnym do osiąganego przy użyciu zarówno stentów metalowych, jak i pokrywanych lekiem. Wyniki obserwacji angiograficznej nie są jednorodne – część badań ujawnia nieco gorsze wyniki w zakresie binarnej restenozy oraz późnej utraty światła w leczonej zmianie w porównaniu do leczenia z użyciem systemów stentów wieńcowych, z kolei inne badania raportują zbliżone wyniki.

WNIOSKI: Analizując dostępną literaturę, można stwierdzić, że wykorzystanie DEB do leczenia inwazyjnego choroby niedokrwiennej serca jest skuteczną i bezpieczną metodą terapii. Istnieją określone grupy pacjentów, w przypadku których wybór tej metody wydaje się szczególnie uzasadniony – są to pacjenci z restenozą w uprzednio implantowanym stencie, ze zmianami zlokalizowanymi w małych naczyniach, czy też pacjenci z przeciwwskazaniami do długotrwałej podwójnej terapii przeciwpłytkowej. Szczegóły dotyczące kwalifikacji pacjentów do angioplastyki przezskórnej z użyciem DEB oraz dobór odpowiedniego sprzętu czy technika zabiegu to tematy podlegające ciągłym badaniom, których wyniki już w niedalekiej przyszłości mogą wpłynąć na optymalizację zabiegów z użyciem DEB.

DOMINIKA DYKLA

# WPŁYW UDROŻNIENIA PRZEWLEKLE ZAMKNIĘTYCH NACZYŃ WIEŃCOWYCH NA FUNKCJĘ LEWEJ KOMORY SERCA ORAZ NA PRZEBIEG KLINICZNY U PACJENTÓW Z CHOROBĄ NIEDOKRWIENNĄ SERCA

Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum
Wydział Lekarski

STRESZCZENIE

WSTĘP: Przewlekła okluzja tętnicy wieńcowej (CTO, *chronic total occlusion*) jest definiowana jako zamknięcie naczynia wieńcowego, które miało miejsce ponad 3 miesiące przed planowanym zabiegiem udrożnienia.

CEL BADANIA: Celem badania jest porównanie efektów leczenia przewlekle zamkniętych tętnic wieńcowych w dwóch grupach pacjentów – pierwszej (I) po skutecznym zabiegu przezskórnej interwencji w zakresie przewlekle zamkniętej tętnicy wieńcowej, drugiej (II) leczonej farmakologicznie lub po nieskutecznej próbie udrożnienia.

METODOLOGIA: Do badania włączono 46 pacjentów. U 22 chorych wykonano skuteczny zabieg udrożnienia CTO. W grupie pacjentów zakwalifikowanych do leczenia farmakologicznego lub po nieskutecznym zabiegu PCI CTO obserwacji podlega 24 chorych. Wśród chorych ze skutecznym zabiegiem udrożnienia u 6 zastosowano nowatorską metodę udrożnienia wstecznego (*retrograde*). Obserwacja odległa pacjentów z CTO obejmuje przebieg kliniczny choroby niedokrwiennej serca u osób leczonych inwazyjnie lub zachowawczo (objawy kliniczne, ocenę tolerancji wysiłku, markerów laboratoryjnych (np. BNP) oraz parametrów echokardiograficznych, oceniających funkcję mięśnia lewej komory).

WNIOSKI: U pacjentów po skutecznym zabiegu przezskórnej interwencji wieńcowej przewlekle zamkniętych tętnic wieńcowych z implantacją stentów powlekanych lekami antyproliferacyjnymi (DES) dochodzi do istotnego zmniejszenia dolegliwości stenokardialnych, wzrostu tolerancji wysiłku, poprawy jakości życia oraz frakcji wyrzutowej i kurczliwości lewej komory serca w badaniu echokardiograficznym.

MAGDALENA HUBALEWSKA-MAZGAJ, MAREK SANAK

# POLIMORFIZM GENU DLA INTERFERONU-λ3 (*IL28B* – RS12979860) U CHORYCH NA ASTMĘ OSKRZELOWĄ

Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum
Wydział Lekarski
II Katedra Chorób Wewnętrznych
Zakład Biologii Molekularnej i Genetyki Klinicznej

STRESZCZENIE

Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że infekcje rynowirusowe stanowią najczęstszą przyczynę zaostrzeń astmy oskrzelowej. Przyczyny większej podatności na zakażenia rynowirusowe i nadkażenia bakteryjne oraz upośledzony mechanizm odpowiedzi antywirusowej u chorych na astmę nie zostały jeszcze wyjaśnione. Wiadomo, że chorzy na astmę wykazują, w odpowiedzi na zakażenie wirusowe, zmniejszoną produkcję interferonów typu I, a także interferonów z nowo poznanej rodziny typu III, do której należą IFN-λ1 (IL-29), IFN-λ2 (IL-28A) oraz IFN-λ3 (IL-28B). Wykazano ponadto, że wariant polimorficzny rs12979860 genu *IL28B* (genotyp C/C) jest u chorych na wirusowe zapalenie wątroby typu C związany z lepszą odpowiedzią na leczenie oraz z naturalną zdolnością do eliminacji zawierającego RNA wirusa.

W prezentowanej pracy porównano częstości genotypów polimorfizmu rs12979860 genu *IL28B* u chorych na astmę oskrzelową i u dobranych pod względem demograficznym osób zdrowych.

Genotypowanie polimorfizmu genu *IL28B* wykonano przy wykorzystaniu polimerazowej reakcji łańcuchowej i polimorfizmu długości fragmentów restrykcyjnych (PCR-RFLP). Analizą objęto 100 chorych na astmę oskrzelową, leczonych w II Katedrze Chorób Wewnętrz-

nych UJ CM w Krakowie, oraz grupę kontrolną, liczącą 90 osób wybranych z losowej próby mieszkańców miasta Krakowa na podstawie ich płci i wieku.

Rozkład genotypów polimorfizmu rs12979860 genu *IL28B* nie różnił się między grupą badaną a kontrolną ($p>0,05$). Częstości genotypów w obu grupach nie odbiegały od oczekiwanych na podstawie prawa Hardy'ego-Weinberga (grupa badana: $p=0,87$; grupa kontrolna: $p=1$).

Wynik badania sugeruje, że w zakażeniach rynowirusowych u chorych na astmę defekt odpowiedzi odpornościowej w zakresie IL28B nie ma takiego wpływu na przebieg choroby, jaki odnotowano w przypadku zakażenia wirusem żółtaczki typu C.

KATARZYNA IWULSKA, JAN ZAPAŁA, GRAŻYNA WYSZYŃSKA-PAWELEC

# RAK SKÓRY TWARZY W MATERIALE KLINIKI CHIRURGII CZASZKOWO-SZCZĘKOWO-TWARZOWEJ ONKOLOGICZNEJ I REKONSTRUKCYJNEJ IS CM UJ W KRAKOWIE

Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum
Katedra Chirurgii Czaszkowo-Szczękowo-Twarzowej Onkologicznej i Rekonstrukcyjnej
Oddział Chirurgii Szczękowo-Twarzowej Szpitala Specjalistycznego im. L. Rydygiera w Krakowie

STRESZCZENIE

CEL BADAŃ: Celem pierwszego etapu pracy doktorskiej jest analiza częstości występowania raków skóry twarzy oraz ocena metod i wyników leczenia chirurgicznego chorych operowanych w latach 2008-2009 na Oddziale Klinicznym Chirurgii Szczękowo-Twarzowej Szpitala Specjalistycznego im. L. Rydygiera w Krakowie.

MATERIAŁ I METODY: Analizą wstępną objęto 153 chorych z rakiem skóry twarzy. W grupie leczonych było 81 (53%) kobiet i 72 (47%) mężczyzn. Średni wiek chorych wynosił 73 lata. Rak podstawnokomórkowy został rozpoznany u 109 chorych (71%), rak płaskonabłonkowy – u 40 chorych (29%). Zmiany były najczęściej zlokalizowane: na nosie u 53 chorych (35%), na policzku u 24 chorych (16%), w kącie przyśrodkowym oka u 20 chorych (13%), w części skórnej wargi górnej u 12 chorych (8%). U 15 (8%) chorych zmiany występowały wieloogniskowo. Stopień zaawansowania nowotworu przedstawiał się następująco: T1-40 (26%) chorych, T2-35 (23%) chorych, T3-27 (18%) chorych, T4-18 (12%) chorych. Zajęcie regionalnych węzłów chłonnych stwierdzono u 3 chorych (2%) z ogniskiem pierwotnym o typie raka płaskonabłonkowego. Nie stwierdzono przerzutów odległych w momencie operacji. U 33 chorych (21%) nie oceniono stopnia zaawansowania nowotworu wg klasyfikacji *TNM*. Leczenie rekonstrukcyjne jednoczasowe przeprowadzono u 138 chorych (90%), a odroczone u 15 cho-

rych (10%). W rekonstrukcji pooperacyjnych ubytków twarzy wykorzystano plastykę miejscową u 69 chorych (45%), płaty regionalne u 52 chorych (34%), przeszczep skóry pośredniej i pełnej grubości u 41 chorych (27%) oraz proste wycięcie u 8 chorych (5%). Badanie histopatologiczne preparatu operacyjnego potwierdziło radykalne wycięcie zmian nowotworowych u 110 chorych (72%), natomiast u 43 (28%) zmiany były usunięte bez zachowania mikroskopowego marginesu tkanek zdrowych. Tych chorych poddano ponownemu zabiegowi operacyjnemu wycięcia wtórnego ogniska pierwotnego lub obserwacji.

WNIOSKI: Najczęstszym nowotworem złośliwym skóry twarzy jest rak podstawnokomórkowy (71%), lokalizujący się w okolicy nosa (35%). W rekonstrukcji pooperacyjnych ubytków twarzy metodą z wyboru jest plastyka miejscowa.

MICHAŁ BRZEZIŃSKI

# OPTYMALNA TECHNIKA WYKONYWANIA ZABIEGÓW ANGIOPLASTYKI WIEŃCOWEJ U CHORYCH ZE ŚWIEŻYM ZAWAŁEM MIĘŚNIA SERCOWEGO ZE ZWĘŻENIAMI ZLOKALIZOWANYMI W ROZGAŁĘZIENIACH TĘTNIC WIEŃCOWYCH

Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum
II Klinika Kardiologii, Szpital Uniwersytecki
Promtor: dr hab. n. med. Dariusz Dudek, prof. UJ

STRESZCZENIE

WSTĘP: Istnieje kilka technik zabiegowych leczenia zmian miażdżycowych umiejscowionych w rozgałęzieniu tętnic wieńcowych u pacjentów ze stabilną dusznicą bolesną. Nie wiadomo, która z wykorzystywanych obecnie metod jest optymalna i najskuteczniejsza u pacjentów poddawanych pierwotnej angioplastyce wieńcowej w świeżym zawale mięśnia sercowego.

METODY: Badanie ma charakter rejestrowy, nierandomizowany. Do rejestru zostanie włączonych 60 pacjentów powyżej 18. roku życia, bez względu na płeć, z rozpoznanym zawałem mięśnia sercowego i tętnicą dozawałową ze zwężeniem w obrębie bifurkacji. U pacjentów tych zostanie wykonany zabieg angioplastyki wieńcowej zgodnie z obowiązującymi standardami.

Pacjenci zostaną podzieleni na grupy w zależności od techniki wykonania zabiegu. Grupę I będą stanowili pacjenci, u których wykonano angioplastykę naczynia głównego i bocznicy, grupę II pacjenci, u których wykonano angioplastykę ograniczoną do naczynia głównego z zabezpieczeniem bocznicy prowadnikiem, a grupę III pacjenci, u których zabieg ograniczono do naczynia głównego.

WYNIKI: Dane są aktualnie kompletowane i poddawane analizie statystycznej. Oceniane będą parametry angiograficzne i elektrokardiograficzne. Analizowana będzie również strategia i bezpieczeństwo zabiegu. Pacjenci poddani zostaną ocenie wewnątrzszpitalnej, jak i odległej.

BERNADETA CHYRCHEL

# OPTYMALIZACJA LECZENIA PRZECIWNIEDOKRWIENNEGO U PACJENTÓW Z ZAWAŁEM MIĘŚNIA SERCOWEGO BEZ UNIESIENIA ODCINKA ST

Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum
II Klinika Kardiologii

STRESZCZENIE

WSTĘP: Ostre zespoły wieńcowe bez przetrwałego uniesienia odcinka ST (NSTEACS) są jedną z głównych przyczyn hospitalizacji pacjentów z chorobą niedokrwienną serca. Zgodnie z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego niezbędne jest stosowanie intensywnego leczenia farmakologicznego, w tym leków przeciwpłytkowych, oraz przyspieszenie dostępu do leczenia inwazyjnego, szczególnie w grupie pacjentów z NSTEACS wysokiego ryzyka wystąpienia zgonu i zawału serca. Najczęściej stosowanymi lekami przeciwpłytkowymi w terapii NSTEACS są aspiryna, klopidogrel i inhibitory receptora płytowego GPIIb/IIIa. Korzyść z zastosowania inhibitorów GPIIb/IIIa została wykazana zarówno w grupie pacjentów z NSTEACS leczonych zachowawczo, jak i poddawanych zabiegom przezskórnej rewaskularyzacji wieńcowej. Zastosowanie inhibitorów GPIIb/IIIa jest szczególnie korzystne u pacjentów z dodatnim wynikiem testu troponinowego, a więc charakteryzujących się wysokim ryzykiem powikłań niedokrwiennych w obserwacji krótko- i długoterminowej. Alternatywą dla stosowanej rutynowo kombinacji inhibitora GPIIb/IIIa i heparyny niefrakcjonowanej jest zastosowanie bezpośrednich inhibitorów trombiny, które wiążąc się bezpośrednio z trombiną (czynnik IIa), nie dopuszczają do przekształcenia się fibrynogenu we włóknik. Obecnie najczęściej stosowana jest biwalurydyna.

METODOLOGIA: Do badania zostali włączeni pacjenci z NSTE ACS z podniesionym poziomem markerów martwicy mięśnia sercowego, następnie losowo przydzielono ich do jednej z dwóch

grup otrzymujących: Grupa 1 – klopidogrel, aspirynę i biwalirudynę; Grupa 2 – klopidogrel, aspirynę, niefrakcjonowaną heparynę oraz integrelinę. Analiza angiograficzna została przeprowadzona przez dwóch niezależnych operatorów na podstawie oceny stopnia napływu obwodowego kontrastu w tętnicach wieńcowych wyrażonego w skali TIMI. Badanie echokardiograficzne było wykonywane w czasie hospitalizacji i 6 miesięcy po zabiegu. Frakcja wyrzutowa lewej komory została oceniona zgodnie z zaleceniami Towarzystwa Echokardiograficznego zgodnie z 16-segmentarnym modelem.

WYNIKI. CHARAKTERYSTYKA GRUP:

| N=100 | Grupa 1 | Grupa 2 | P |
|---|---|---|---|
| Kobiety | 37,6% | 52,3% | 00,1 |
| Ch.n.s. w wywiadzie | 79,2% | 82,4% | NS |
| Przebyty MI | 35% | 34% | NS |
| NS | 22,5% | 23,3% | 0,76 |
| Cukrzyca | 27% | 18,4% | 0,001 |
| Nikotynizm | 29% | 22,5% | 0,036 |
| NT | 63% | 74,5% | <0,001 |
| Dyslipidemia | 51% | 46% | NS |
| PTCA/CABG | 12% | 12,5% | NS |
| Wywiad rodzinny | 28,9 | 22,8% | <0,039 |
| Wiek | 62,3 +/-63 | 70 +/-9,5 | |

AGNIESZKA KOZIOŁ-KOZAKOWSKA, BEATA PIÓRECKA,
MAŁGORZATA SCHLEGEL-ZAWADZKA

# OCENA STANU ODŻYWIENIA DZIECI W WIEKU 2-7 LAT UCZĘSZCZAJĄCYCH DO PRZEDSZKOLI W KRAKOWIE

Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum
Zakład Żywienia Człowieka WNZ

STRESZCZENIE

WSTĘP: Otyłość u dzieci jest istotną przyczyną rozwoju otyłości w wieku dorosłym z jej wszystkimi konsekwencjami. Dzieci z otyłością często pozostają otyłe w późniejszym okresie życia. Niedobory pokarmowe, szczególnie w okresie intensywnego wzrostu, jakim jest wiek przedszkolny, w krótkim czasie mogą doprowadzić do ubytków masy ciała lub niedożywienia.

CEL: Badanie miało na celu ocenę stanu odżywienia dzieci w wieku przedszkolnym uczęszczających do przeszkoli w Krakowie.

MATERIAŁ I METODA: Za zgodą rodziców przebadano 325 dzieci w wieku 2-7 lat, w tym 51,4% chłopców (N=167) i 48,6% dziewczynek (N=158). Badania były powadzone w wyznaczonym przez dyrekcję miejscu w przedszkolu (oddzielny pokój) i w obecności nauczyciela. Jeśli dziecko nie chciało uczestniczyć w badaniu, to pomimo zgody rodzica nie było mu poddawane. Dokonano pomiarów antropometrycznych dzieci (wzrost i masa ciała) oraz stanu procentowego tkanki tłuszczowej metodą bioimpedancji elektrycznej, przy użyciu przenośnej wagi TANITA TBF 551. Jako kryterium oceny stanu odżywienia u dzieci zastosowano wskaźnik BMI odniesiony do siatek centylowych opracowanych w Instytucie Matki i Dziecka w Warszawie. Na badania otrzymano zgodę komisji bioetycznej nr KBET/27/B/2008/ dnia 8 maja 2008 r.

WYNIKI: Dzieci w wieku przedszkolnym ważyły średnio ok. 20 kg (20,14 ±4,63 kg) i mierzyły ok. 112 cm wzrostu (112,08 ±10,05 cm). Co drugie dziecko miało prawidłową masą ciała oraz wzrost; wartości te mieściły się w przedziale pomiędzy 25. a 90. centylem dla danego wieku i płci. Stosując do oceny stanu odżywienia dzieci wskaźnik BMI odniesiony do siatek centylowych, w badanej populacji nadwagę stwierdzono u 9,8% dzieci (BMI pomiędzy 90. a 97. centylem lub w przypadku dzieci poniżej 3. roku życia X ±1SD), a 7,7% dzieci było otyłych (u dzieci 4-7 lat BMI powyżej 97. centyla i odpowiednio u dzieci młodszych X ±2SD). Niedobór masy ciała dotyczył 8,3% dzieci (BMI pomiędzy 10. a 3. centylem lub w przypadku dzieci poniżej 3. roku życia X-1SD), a znaczny niedobór masy ciała – 9,5% przedszkolaków (u dzieci 4-7 lat BMI poniżej 3. centyla i odpowiednio u dzieci młodszych X-2SD). Nie zaobserwowano istotnych różnic w stanie odżywienia dzieci związanych z ich płcią. Chłopcy mieli istotnie niższy poziom tkanki tłuszczowej, średnio o 8 punktów procentowych, co jest charakterystyczne dla rozwijających się w tym wieku cech dymorfizmu płciowego (10,92 m ±6,47 v. 18,66 ±6,05, $p<0,00001$).

WNIOSKI: Wyniki badań oceny stanu odżywienia dzieci w wieku przedszkolnym są zbliżone do rezultatów innych autorów. W tej grupie wiekowej zwraca uwagę nie tylko rozpowszechnienie nadwagi i otyłości, ale również niedoborów masy ciała, które występują równie często.

ANDRZEJ JARYNOWSKI, FREDRIK LILJEROS

# SIECI SPOŁECZNE I KONTROLA ROZPRZESTRZENIANIA SIĘ MRSA W SZPITALACH

Instytut Fizyki, Uniwersytet Jagielloński
Sztokholmska Grupa Modelowania Epidemiologicznego (S-GEM),
Karolinska Institutet, SE-106 91, Sztokholm, Szwecja

STRESZCZENIE

Bakterie MRSA (*meticillin resistant Staphylococcus aureus*) są jednym z największych problemów opieki medycznej związanych ze szpitalnymi zakażeniami. W naszej pracy badaliśmy rejestry zawierające informacje o wszystkich wizytach pacjentów w Hrabstwie Sztokholmskim w czasie epidemii (1999-2006), kiedy zdiagnozowano ponad 1300 przypadków MRSA. Wyznaczyliśmy macierze potencjalnej transmisji patogenu wśród pacjentów. Za główne czynniki ryzyka przyjęliśmy przebywanie w tej samej sali z innym zarażonym (zakażenia bezpośrednie) oraz kontakt z potencjalnie skolonizowanymi pracownikami medycznymi (zakażenia pośrednie). Epidemia została również podzielona na mniejsze okna czasowe w celu użycia metody MCqMC (*Markov Chain quasi Monte Carlo*), pomagającej nam zrozumieć rzeczywiste i wysymulowane ścieżki zakażeń. Właśnie poprzez symulacje komputerowe (np. model Isinga z algorytmem Metropolisa), możemy obserwować ewolucję epidemii w czasie, jak również uzyskać najbardziej prawdopodobne ścieżki zakażeń (w rozumieniu odległość Hamminga).

RITA GRABOWSKA

# WPŁYW WIELKOŚCI OOCYTÓW NA JAKOŚĆ ZAPŁODNIENIA POZAUSTROJOWEGO

Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum
Wydział Lekarski
Katedra Ginekologii i Onkologii

STRESZCZENIE

WSTĘP: Zapłodnienie pozaustrojowe jest najczęściej stosowaną sztuczną metodą zapłodnienia zarówno w przypadku zwierząt, jak i ludzi. Pomimo szybkiego rozwoju metod wspomaganego rozrodu nadal istnieje wiele pytań dotyczących kompetencji, jakie powinny posiadać oocyty używane przy IVF (*in vitro fertilization*).

CEL PRACY: Badania miały na celu opis zależności pomiędzy wielkością świńskich oocytów i ich dojrzałością płciową a wielkością pęcherzyków jajnikowych.

MATERIAŁ I METODA: Badania zostały przeprowadzone na jajnikach loszek (N=65) oraz loch (N=69). Dla każdego oocytu były wykonywane następujące pomiary: wielkość oocytów z osłonką przejrzystą oraz wielkość oocytów bez osłonki przejrzystej.

WYNIKI: Wykonane analizy wykazały, że rozmiar oocytów pozyskanych z pęcherzyków antralnych wynosi 134,59 ± 11,87 mm.

WNIOSKI: Wielkość oocytów pozyskanych od loch jest istotnie wyższa niż wielkość oocytów pozyskanych od loszek. Wykazano różnice w wielkości oocytów z osłonką przejrzystą i bez osłonki przejrzystej pomiędzy lochami i loszkami.

ELŻBIETA KALEMBKIEWICZ, JANINA KAROLAK-WOJCIECHOWSKA,
KATARZYNA KIEĆ-KONONOWICZ

# SYNTEZA I ANALIZA POTENCJALNYCH MONO- I BIWALENTNYCH LIGANDÓW RECEPTORA $A_{2A}$-ADENOZYNOWEGO*

Department of Technology and Biotechnology of Drugs
Faculty of Pharmacy, Jagiellonian University Medical College
Institute of General and Ecological Chemistry
Faculty of Chemistry, Technical University of Łódź

STRESZCZENIE

Badania kilku ostatnich lat pokazały, że receptory GPCR (receptory sprzężone z białkiem G – rec. Metabotropowe) mogą tworzyć homo- i heterodimeryczne struktury. Przykładem receptów tworzących struktury homodimeryczne są m.in. receptory dopaminowe, adenozynowe czy opioidowe. Natomiast różne podtypy receptorów adenozynowych (szczególnie $A_{2A}$) i dopaminowych ($D_2$) tworzą heterodimery.

Celem tej pracy było zsyntetyzowanie mono- i dimerycznych pochodnych pirymido-[2,1-f]purynodionów jako potencjalnych ligandów receptorów $A_{2A}$-adenozynowych.

Produktami wyjściowymi były bromoetylo- i bromopropylopirymidopurynodion. Poddano je reakcji stapiania przy pomocy mikrofali z użyciem pochodnych 4-benzyloaminy (4--chloro, 4-metylo i 4-metoksy). W wyniku przeprowadzonych reakcji uzyskano 10 produktów, z których 5 zostało rozpoznanych jako struktury monomeryczne i 5 jako dimeryczne. Dla potwierdzenia ich strutkur zostały przeprowadzone badania $^1$H NMR, IR oraz analizy elementarnej. Ponieważ związki te mają trudności z rozpuszczalnością (szczególnie struktury dimeryczne), dla jednego związku zostały przeprowadzone badania krystalograficzne.

* Projekt częściowo finansowany przez MNiSW, Grant Nr NN 405 297 836.