
ANNA BEROUN

ZAKŁAD NEUROBIOLOGII MOLEKULARNEJ I KOMÓRKOWEJ,
INSTYTUT BIOLOGII DOŚWIADCZALNEJ IM. M. NENCKIEGO, POLSKA AKADEMIA NAUK

Rola cichych synaps w uzależnieniach

Uzależnienie jest uważane za rodzaj patologicznej pamięci. Jednym z mechanizmów odpowiadających za tworzenie się pamięci o uzależnieniach jest plastyczność synaptyczna w strukturach układu nagrody w mózgu. Plastyczność synaptyczna polega na modyfikacji siły i liczby połączeń pomiędzy komórkami nerwowymi w zależności od bodźców pochodzących z otaczającego świata. Takim bodźcem może być podanie narkotyku lub spróbowanie alkoholu. Nasze badania pokazują, iż ekspozycja na kokainę lub alkohol prowadzi do powstania tzw. cichych synaps – nowych pobudzających połączeń synaptycznych, które posiadają tylko jeden z dwóch głównych typów receptorów dla glutaminianu – posiadają aktywne receptory NMDA, ale nie zawierają receptorów AMPA. Przekształcenie się tych synaps w dojrzałe, funkcjonalne połączenia odpowiada za tworzenie się pamięci o uzależnieniu. Zwierzęta transgeniczne, u których nie dochodzi do tworzenia się cichych synaps lub połączenia te nigdy nie osiągają pełnej funkcjonalności, nie są podatne na uzależnienia.

JOANNA CICHY

ZAKŁAD IMMUNOLOGII, WYDZIAŁ BIOCHEMII, BIOFIZYKI I BIOTECHNOLOGII,
UNIwersytet Jagielloński

Między immunologią i dermatologią – jak zrozumieć łuszczycę

Łuszczycą jest przewlekłą chorobą o podłożu autoimmunizacyjnym charakteryzującą się nadmierną proliferacją i nieprawidłowym różnicowaniem keratynocytów, jak również rozległymi naciekami komórek układu odporności do zmienionej chorobowo skóry. Często procesem zapalnym oprócz skóry są także objęte stawy. Niestety, brak zrozumienia pełnego patomechanizmu łuszczycy utrudnia jej leczenie, chociaż leki biologiczne nowej generacji są skuteczne w hamowaniu objawów choroby. Przedmiotem wykładu będzie układ immunologiczny i jego wpływ na komórki skóry, prowadzący do rozwoju zmian chorobowych. Pokażemy także niektóre wyniki naszych badań, dotyczących dialogu pomiędzy komórkami dendrytycznymi i neutrofilami w rozwoju łuszczycy.

MARIA KAŁA

INSTYTUT EKSPERTYZ SĄDOWYCH IM. PROF. DRA JANA SEHNA

Aktualne oblicze nowych substancji psychoaktywnych

Rosnąca liczba nowych środków psychoaktywnych (NSP) oraz ich użytkowników jest ogromnym wyzwaniem dla różnych grup profesjonalistów w wielu krajach. Problemy, jakie stwarzają obecnie NSP, należy zreasumować jako: nomenklaturowe, prawne (indywidualna kontrola, prawo rodzajowe i analogowe), zdrowotne (nieznana toksyczność i zmieniające się wzorce konsumpcyjne), analityczne (konieczność stosowania nowoczesnych metod), a niebezpieczeństwa związane z ich rynkiem to m.in.: zmienność nazw handlowych, dynamiczna eskalacja wytwarzania, niejednorodność, zmienność, zróżnicowanie i złożoność składu. Zagrożenia rozstroju zdrowia, a niejednokrotnie utraty życia, nasilają się wobec nieznajomości działania NSP i dawek działających, co ułatwia przedawkowanie, prowadzi do eksperymentowania z używaniem i wyniszczania organizmu.

Do zatruc NSP dochodzi w różnych okolicznościach, tj. w wyniku chęci wprowadzenia się w stan odurzenia i rekreacyjnego przyjmowania. Ponadto NSP towarzyszą różnym rodzajom zdarzeń. Są wykrywane w organizmie kierowców, którzy byli poddani kontroli drogowej, uczestniczyli w wypadku drogowym lub spowodowali taki wypadek, oraz osób, które po przyjęciu tych środków weszły w konflikt z prawem.

Identyfikacja NSP w materiale zabezpieczonym z rynku narkotykowego oraz analiza materiału biologicznego na ich obecność wymaga zastosowania kilku nowoczesnych metod analitycznych. Testy immunochemiczne nie są efektywne do wykrywania tych środków, ponieważ liczba testów jest ograniczona i są one przeznaczone do określonych grup związków, w konsekwencji dostarczają wyników grupowych, często błędnych – zarówno dodatnich, jak i ujemnych. Kompleksowe podejście do problemu wykrywania NSP w płynach ustrojowych wymaga zastosowania instrumentalnych metod przesiewowych, pozwalających na jednoczesne objęcie szerokiego spektrum NSP z wielu grup chemicznych, charakteryzujących się dużym podobieństwem w grupie, z izomerami włącznie, a także wielu innych związków przyjmowanych równocześnie, jak również metod potwierdzających, umożliwiających jednoznaczную identyfikację i oznaczenie poszczególnych składników przyjmowanych mieszanin. Każda metoda musi być zgodna ze standardami międzynarodowymi. W aspekcie prawnym bardzo istotne jest odróżnienie substancji

kontrolowanej od jej prostej modyfikacji, nieobjętej jeszcze przepisami antynarkotykowymi.

Nowo wprowadzane do obrotu NSP charakteryzują się coraz większą toksycznością, a zatem silniejszym działaniem, co powoduje, że dawki działające są bardzo małe. Małe dawki prowadzą do stężeń tych związków rzędu dziesiątych części nanograma w mililitrze krwi. Obok nich są używane środki działające w większych dawkach, po przyjęciu których stężenie we krwi jest trzy rzędy wielkości wyższe. Ważnym problemem jest też czas wystąpienia efektów psychoaktywnych. Jedne środki działają silnie, ale krótkotrwanie, a inne charakteryzują się opóźnionym działaniem, co w obu przypadkach sprawia, że powtarzanie dawek jest często praktykowane. Ponawianie przyjęcia w krótkim czasie może doprowadzić do przedawkowania i szybkiego rozwoju tolerancji.

Oprócz zróżnicowania pod względem chemicznym, toksycznym i działania, NSP stwarzają duże trudności analityczne ze względu na ich szybkie i liczne przemiany metaboliczne, którym ulegają w organizmie. Prowadzi to do wystąpienia niskich stężeń związków macierzystych i ich licznych metabolitów w biopróbkach.

GABRIELA KONOPKA-CUPIAŁ

CENTRUM TRANSFERU TECHNOLOGII CITTRU, UNIwersYTET Jagielloński

Transfer wiedzy na polskich uczelniach – kto, z kim i dla kogo

W krótkim wystąpieniu zaprezentowane zostaną podmioty, na jakie można się natknąć i które można lub czasami nawet trzeba wykorzystać na drodze do wdrożenia rezultatów badań naukowych w gospodarce. Jest ich tak wiele, w tym centra transferu technologii, inkubatory, parki technologiczne, fundusze kapitałowe, firmy konsultingowe itp., że czasem trudno wybrać właściwy dla siebie. Niniejszym wystąpieniem mam nadzieję zaznaczyć na mapie kilka drogowskazów, akcentując jednocześnie wymogi prawne, które mogą determinować sposób postępowania. Wskazane zostaną korzyści i ograniczenia, jakich naukowiec i twórca może doświadczyć, współpracując z tymi podmiotami.

PIOTR LAIDLER

KATEDRA BIOCHEMII LEKARSKIEJ, WYDZIAŁ LEKARSKI,
COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET Jagielloński

Mechanizmy sygnalizacji komórka – środowisko indukujące przejście epithelialno-mezenchymalne (EMT) w przebiegu nowotworu

W wyniku przejścia epithelialno-mezenchymalnego (EMT) – procesu, który m.in. towarzyszy rozwojowi nowotworów – komórki nabłonkowe tracą swoje charakterystyczne właściwości: zanikają oddziaływania międzykomórkowe, zaburzona zostaje polarność komórek, a w konsekwencji zanika uporządkowanie charakterystyczne dla tkanki nabłonkowej. Związane jest to ze zmianą tempa syntezy szeregu białek odpowiedzialnych za kontakty międzykomórkowe, jak kadheryna E i oddziaływanie z białkami macierzy pozakomórkowej (integryny). Najbardziej charakterystycznymi markerami, których synteza nasila się w przebiegu EMT, są białka związane z adhezją i ruchem komórek: kadheryna N, wimentyna i czynniki transkrypcyjne (np. Snail1, Snail2, Twist, ZEB1, ZEB2).

U podstaw molekularnych oddziaływań komórek z macierzą pozakomórkową (EMC) leży interakcja jej białek z występującymi w błonie plazmatycznej integrynami, która wywołuje konsekwencje wewnątrzkomórkowe za pośrednictwem jednej z dwóch kinaz związanych z integrynami, ILK i FAK. ILK jest również intensywnie aktywowana przez czynniki wzrostowe, co czyni ją jednym z istotnych elementów w transdukcji wielu biochemicznych sygnałów i w związku z tym reguluje takie procesy, jak: wzrost, proliferacja, przeżywalność, różnicowanie, inwazja, migracja i angiogeneza nowotworów. Nadekspresja w komórkach nowotworowych kinazy ILK ma związek z utratą adhezji międzykomórkowej za pośrednictwem E-kadheryny. Spadek E-kadheryny w wielu nowotworach skorelowany jest z pojawieniem się lub wzrostem ekspresji N-kadheryny i jest uważany za podstawowy marker molekularny przejścia EMT.

Prowadzone badania pozwoliły stwierdzić, że wyciszenie kinazy ILK (siRNA) powoduje spadek ekspresji N-kadheryny, co pozwala sugerować, że kinaza ILK jest regulatorowym elementem sygnalizacji komórkowej odpowiedzialnym za przejście EMT. Mechanizm tej regulacji wykorzystuje kinazy Akt i GSK-3 β , co wykazano, badając ich różne ufosforylowane formy. ILK fosforyluje kinazę Akt (Ser 473), stymulując jej aktywność kinazową, co

skutkuje translokacją do jądra ważnego czynnika transkrypcyjnego, β -kateniny, oraz fosforylacją jej C-końca na Ser552 niezbędną do aktywności transkrypcyjnej indukującej ekspresję m.in. N-kadheryny. ILK fosforyluje również kinazę GSK-3 β na Ser9, hamując jej aktywność kinazową (GSK-3 β ; pTyr216), dzięki której wpływa ona na cytoplazmatyczną degradację β -kateniny i tym samym zmniejsza ilość tej ostatniej w jądrze. Wyciszenie kinazy ILK (siRNA) skutkuje hamowaniem powyższej sygnalizacji i w rezultacie zmniejsza transkrypcję genów zależnych od β -kateniny, w tym kadheryny N. Nieufosforylowane na Ser9 GSK-3 β (GSK3 β ; pTyr216) może również ulegać translokacji do jądra i tam tworzyć kompleksy z β -kateniną, inaktywując tę ostatnią. Oprócz β -kateniny w supresję ekspresji E-kadheryn zaangażowane są również czynniki transkrypcyjne Snail, Zeb i Twist. Akumulacja w jądrze tych czynników jest jednym z markerów przejścia EMT. Regulacja ekspresji kadheryn poprzez ILK zachodzi także przy udziale tych czynników transkrypcyjnych.

ILK jest bez wątplenia jednym z kluczowych regulatorów EMT, ale prawdopodobnie w różnych typach komórek może ona przyczyniać się do progresji procesu nowotworowego poprzez różne mechanizmy kontroli ekspresji kadheryn.

JANUSZ WĄTROBA

STATSOFT POLSKA

Metaanaliza – czy metody statystyczne mogą wspomagać podejmowanie trafnych decyzji?

Jedną z głównych zasad podejścia określanego terminem medycyny opartej na wiarygodnych danych (*Evidence Based Medicine*, EBM) jest postulat, aby decyzje dotyczące efektu ocenianej interwencji (zapobiegawczej, diagnostycznej lub leczniczej) nie były podejmowane w oparciu o rezultaty pojedynczych badań. Zamiast tego zaleca się przeprowadzenie metaanalizy, czyli ilościowej syntezy wyników pochodzących z wielu niezależnych, wiarygodnych badań z zastosowaniem odpowiednich procedur statystycznych. Wyniki prawidłowo zaplanowanej i przeprowadzonej metaanalizy są traktowane jako najbardziej wartościowe źródło tworzenia wytycznych.

W trakcie wystąpienia zostaną przedstawione wybrane zalety i ograniczenia metaanalizy oraz przykład ilustrujący jej prowadzenie i prezentację wyników w programie Statistica.