

Książka streszczeń

Trzecie Dni Farmakologii Polskiej 2026

Ustroń-Jaszowiec, 24-27 maj 2026

Książka streszczeń

Trzecie Dni Farmakologii Polskiej 2026

Redaktorzy:
Prof. dr hab. Halina Car
Prof. dr hab. Tomasz Kocki
Dr hab. Marcin Basiak
Dr hab. Katarzyna Niemirowicz-Laskowska
Dr hab. Bernadeta Szewczyk

ISBN 978-83-908945-4-6


Instytut Farmakologii
im. Jerzego Maja
Polskiej Akademii Nauk
PAN
Projekt współorganizowany przez
Polską Akademię Nauk.
Polskie Towarzystwo Farmakologiczne,
Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja PAN oraz
Komitet Nauk Fizjologicznych i Farmakologicznych PAN
zapraszają na konferencję
3-cie DNI FARMAKOLOGII POLSKIEJ
24 – 27 MAJA 2026
DNI FARMAKOLOGII POLSKIEJ
Hotel Globus / Ustroń-Jaszowiec
https://jaszowiec.ptf.info.pl/
Projekt finansowany ze środków
budżetu państwa, przyznanych przez
Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego
w ramach Programu Wektory Nauki
Ministerstwo Nauki
i Szkolnictwa Wyższego
WEKTORY
NAUKI

Komitet naukowy

Prof. dr hab. Halina Car
Prof. dr hab. Tomasz Kocki
Dr hab. Marcin Basiak
Dr hab. Katarzyna Niemirowicz-Laskowska
Dr hab. Bernadeta Szewczyk

Komitet Organizacyjny

Prof. dr hab. Halina Car
Dr hab. Bernadeta Szewczyk
Prof. dr hab. Tomasz Kocki
Dr hab. Katarzyna Stachowicz
Dr Dorota Bederska – Łojewska
Dr Łukasz Gąsior
Dr Anna Rafało-Ulińska
Mgr Justyna Turek
Mgr Aleksandra Karska

Organizator nie bierze odpowiedzialności za treści zawarte w abstraktach

Abstrakty nie są recenzowane

Organizatorzy

Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk

Polskie Towarzystwo Farmakologiczne

PAN Polska Akademia Nauk

Projekt współfinansowany przez Polską Akademię Nauk

Projekt współfinansowany Przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego w ramach Programu Wektory Nauki

Minister Nauki i Szkolnictwa Wyższego

WEKTORY NAUKI

Sponsorzy

Instytut Urządzeń Ekstrakcyjnych sp. z o.o.

Extract Home

AVEV.

ANIMALAB DISCOVERY PARTNER

Spis treści

Wykłady/prezentacje ustne

Osoba prezentująca	Tytuł	Strona
Prof. Ryszard Brus	***Badania laboratoryjne na zwierzętach 60 lat temu***	*12*
Prof. Magdalena Bujalska-Zadrożny	***Od laboratorium do łóżka pacjenta: Droga rozwoju preparatu Trabumagu zawierającego opioid + sól magnezu***	*13*
Dr hab. Przemysław Wielgat	***Być za a nawet przeciw - sjalilacja jako wielokierunkowy mechanizm regulacji i kontroli w patogenezie, przebiegu i leczeniu glejaka***	*14*
Dr Balázs Máté Ádám	***Beyond Efficacy: Rethinking Clinical Research through Pharmacovigilance Across the Drug Lifecycle***	*15*
Dr hab. Marcin Basiak	***Zastosowanie nowoczesnych leków inkretynowych w kardiologii***	*16*
Dr hab. Elżbieta Regulska	***Fotokatalizatory a bezpieczeństwo terapii i środowiska***	*17*
Dr hab. Katarzyna Niemirowicz - Laskowska	***Czy nano znaczy bezpiecznie? Toksykologiczne aspekty nanocząstek***	*20*
Dr hab. Piotr Rudzki	***Farmakokinetyka we wczesnych fazach badań klinicznych - perspektywa bioanalityka***	*21*
Dr Wojciech Kuban	***Od sygnatury presymptomatycznej do fenokonwersji: odkrywkowa proteomika surowicy w wykrywaniu i diagnostyce różnicowej***	*22*
Lek. Mariusz Krata	***Praktyczne zastosowanie wodoru w terapii COVID 19***	*23*
Prof. Małgorzata Filip *Dr Joanna Jastrzębska*	***W stronę skutecznej terapii uzależnienia od kokainy: najnowsze badania***	*24*
Dr hab. Irena Smaga-Maślanka	***Receptor NMDA w abstynencji kokainowej: specyficzny udział podjednostki GluN2B w procesach neuroadaptacyjnych***	*25*

Dr Małgorzata Łupina	***Znaczenie szlaku kynureninowego w uzależnieniu od morfiny***	*26*
Dr hab. Joanna Listos	***Ekspozycja myszy doświadczalnych w okresie dorastania na napoje energetyzujące w kontekście zaburzeń homeostazy organizmu***	*27*
Mgr Justyna Lubińska	***Zaburzenia mielinizacji w zwierzęcym modelu FASD - rola układu endokannabinoidowego***	*28*
Dr hab. Agnieszka Zagórska	***Potencjał dualnych modulatorów PDE10A i receptorów serotoninowych 5-HT1A/5-HT7 w terapii chorób neuropsychiatrycznych***	*29*
Dr Wojciech Krzyczkowski	***Mechanizmy aktywności neuroprotekcyjnej hericenonów z soplówki jeżowatej (Hericium erinaceus)***	*30*
Prof. Richard M. Kostrzewa	***Selective Dopaminergic Neurotoxicity, Absent Neural Damage: Production of DA D2-Receptor Supersensitization***	*31*
Dr Oksana Trębacz	***Szlaki sygnalizacji hipoksji u pacjentów z wrodzonymi wadami serca***	*31*
Dr Ebrahim H. Maleki	***Early Endothelial-to-Mesenchymal Transition in the Pulmonary***	*31*
Dr Karolina Wydra-Kolarska	***Circulation in the Murine Model of Heart Failure Fenotypowa heterogenność otyłości a funkcjonowanie układu nagrody***	*31*
Prof. Aleksander Mendyk	***Nadzieje i wyzwania w zastosowaniu AI w odkrywaniu i rozwoju nowych leków***	*31*
Dr Łukasz Kurach	***Ocena efektywności potencjalnych modulatorów metabolicznych w zespole metabolicznym u danio pręgowanego***	*31*
Dr Anna Julia Krupa	***Insulinooporność a leczenie depresji***	*32*
Dr hab. Agata Faron-Górecka	***Zastosowanie psylocybiny w depresji lekoopornej: od modeli zwierzęcych do potencjalnych implikacji klinicznych***	*32*

Plakaty/prezentacje ustne

Osoba prezentująca	Tytuł	Strona
Adamiak-Giera Urszula	***Ocena wpływu mentolu na przenikanie ketoprofenu z półstałej formulacji recepturowej z wykorzystaniem membran Strat-M***	*34*
Bederska-Łojewska Dorota	***Ocena efektów przeciwdepresyjnych i przeciwlękowych kompleksu fluoksetyny z magnezem w testach behawioralnych u myszy oraz identyfikacja potencjalnych mechanizmów jego działania***	*35*
Car Halina	***Ultrastruktura hepatocytów myszy z wysokim i niskim tempem metabolizmu podstawowego (BMR)***	*37*
Domin Helena	***Glioprotekcyjne działanie ligandów mGluR grupy III, w szczególności mGluR7, w komórkowym modelu uszkodzenia astrogleju***	*39*
Frankowska Małgorzata	***Wpływ matczynej diety zachodniej na dysfunkcję naczyniową i zmiany neurobehawioralne u potomstwa szczurów obu płci***	*41*
Fryc Monika	***Charakterystyka właściwości ADME/Tox oraz aktywności biologicznej dualnych ligandów 5-HT2A/PDE10A***	*43*
Głombik Katarzyna	***Wpływ farmakoterapii wspomaganej ćwiczeniami na neurorozwojowe skutki ekspozycji na deksametazon***	*45*
Godlewska Ewelina	***Cholesterylowa pochodna β-cyklodekstryny jako nośnik doksorubicyny: badania nad skutecznością przeciwnowotworową w komórkach estrogeno-zależnego raka piersi***	*47*
Jastrząb Patrycja	***Oseltamiwir jako modyfikator odpowiedzi na inhibitory kinaz tyrozynowych w liniach komórkowych glejaka***	*48*
Kaczmarski Paweł	***Interakcje CBD z albuminą surowicy ludzkiej albo z glikoproteiną alfa-1-kwasową***	*49*

Karbownik Michał	***Długoterminowe działania niepożądane serotoninergicznych leków przeciwdepresyjnych: przegląd systematyczny z metaanalizą***	*50*
Karska Aleksandra	***Ostra ekspozycja na wanad indukuje złożone zmiany proteomiczne w korze przedczołowej myszy***	*51*
Kędziora Marta	***Analiza skuteczności przeciwbólowej związku PRT w modelu bólu neuropatycznego***	*52*
Tomasz Kocki	***Wpływ suplementacji probiotykami na ekspresję genów szlaku kynureninowego oraz receptorów AhR i GPR35 w modelu CUMS u ciężarnych szczurów***	*53*
Libner Eryk	***Biologiczny ślad stresu, a wodór molekularny (H_2)***	*54*
Malinowski Damian	***Wpływ zmienności genetycznej UGT1A1 na ekspresję enzymu w patologiach wątroby***	*55*
Palacz-Wróbel Marta	***Immunomodulacyjne właściwości wybranych roślin leczniczych – potencjał terapeutyczny w chorobach zapalnych i zaburzeniach***	*56*
Palacz-Wróbel Marta	***Zastosowanie etanolowych ekstraktów roślinnych w terapii infekcji Aspergillus fumigatus***	*57*
Pawełczak Bartosz	***Piękno dokowania molekularnego. Miejsca wiązania winblastyny w strukturze HSA***	*58*
Pukło Renata	***Wpływ nanocząstek ferrytu manganowego (M35) na cytokompatybilność i aktywność SOD w komórkach SH-SY5Y***	*59*
Rogóż Zofia	***Wpływ żelaza (Fe+2) podanego prenatalnie na poziom glutaminianu, GABA i histaminy w mózgu szczurów dorosłych***	*61*
Sawicka Diana	***Potencjał biologiczny soli imidazoliowych z kwasem litocholowym w regulacji statusu oksydacyjnego***	*62*
Sadowska Anna	***Ocena potencjału antyoksydacyjnego ekstraktu z korzeniowca sosnowego w modelu mysim raka jelita grubego***	*63*

Sitarz Aleksandra	***Interakcje winfluniny z albuminą surowicy (HSA)***	*64*
Skonieczna Beata	***Enkapsulacja 5-fluorouracylu w β-cyklodekstrynie modyfikowanej cholesterolem: działanie przeciwnowotworowe***	*65*
Solich Joanna	***Zastosowanie zwierzęcego modelu zespołu stresu pourazowego do analizy etologicznej myszy podatnych i odpornych na stres***	*66*
Sztormowska-Achranowicz Katarzyna	***Wpływ L-argininy i nikotynamidu na pracę mięśnia sercowego w modelu doświadczalnym nadciśnienia płucnego u szczurów***	*67*
Trofimiuk Emil	***Effects Of Arboreal Medicinal Mushrooms On Stress-Coping And Neuropsychiatric Behaviors***	*68*
Turek Justyna	***Niedobór cynku i przewlekły stres jako model depresji lekoopornej: selektywna skuteczność psylocybiny oraz jej wpływ na plastyczność synaptyczną w modelu mysim***	*69*
Wąsik Agnieszka	***Wpływ wielokrotnych podań BSO i GBR 12909 na poziom glutaminianu w mózgu szczura***	*71*
Wicha-Komsta Katarzyna	***Chromatografia cienkowarstwowa wybranych kumaryn o potencjalnym działaniu terapeutycznym z chemometryczną analizą retencji***	*72*
Wiktorowska-Owczarek Anna	***Wpływ pęcherzyków zewnątrzkomórkowych patogenów na zmiany w funkcjonowaniu komórek glejowych – badania in vitro***	*73*
Wolak Małgorzata	***Walidacja i optymalizacja modelu komórkowego do oceny lizosomalnej degradacji białek zewnątrzkomórkowych***	*74*
Wróblewska Weronika	***Mitochondria jako cel przeciwnowotworowego działania kannabidiolu (CBD) w komórkach glejaka***	*76*
Dr Krystian Dudek	***Warsztaty z autoprezentacji***	*77*

Wykłady / prezentacje ustne

Badania laboratoryjne na zwierzętach 60 lat temu

Brus Ryszard

Polskie Towarzystwo Farmakologiczne

Przedstawiono trzy kolorowe filmy zrealizowane przez Autora w latach 1965-1966, jak następuje: Wstrząs pokrwotoczny u kota (7 minut), Stereotypia amfetaminowa (17 minut) i Perfuzja izolowanego serca szczura metodą Langendorffa (12 minut). Filmy dokumentują metody farmakologicznych badań laboratoryjnych na zwierzętach z przed sześciu dekad.

Doświadczenia udokumentowano na bezdźwiękowej taśmie filmowej 16-to milimetrowej i uzupełniono odpowiednim komentarzem dotyczącym problemów oraz ciekawostek związanych wówczas z pracą z doświadczalnymi zwierzętami w laboratorium farmakologicznym.

Od laboratorium do łóżka pacjenta: Droga rozwoju preparatu Trabumagu zawierającego opioid + sól magnezu

Bujalska-Zadrożny Magdalena

Katedra i Zakład Farmakoterapii i Opieki Farmaceutycznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

E-mail: magdalena.bujalska@wum.edu.pl

Leczenie bólu nadal pozostaje nie do końca rozwiązanym problemem medycznym, dlatego wciąż poszukuje się nowych sposobów jego łagodzenia. Do najsilniej działających leków przeciwbólowych należą opioidy. Stosowanie tych związków może wiązać się z licznymi działaniami niepożądanymi, m.in. zaburzeniami świadomości, zawrotami głowy, przewlekłymi zaparciami, depresją oddechową (po zastosowaniu dużych dawek), czy też ryzykiem rozwoju zależności. Dodatkową barierą jest ograniczona skuteczność przeciwbólowa opioidów związana z rozwojem tolerancji, opornością bólów neuropatycznych na ich działanie.
Słabsza skuteczność opioidów w łagodzeniu niektórych typów bólu przewlekłego np. bólu neuropatycznego może być związana m.in. z nadaktywnością receptorów N-metylo-D-asparaginianowych (NMDA), których fizjologicznymi antagonistami są jony magnezu. Dodatkowo badania wskazują na istnienie wzajemnych funkcjonalnych regulacji pomiędzy receptorami opioidowym μ (MOR), a receptorami NMDA w kontekście odczuwania i kontroli bólu. W badaniach przedklinicznych skuteczności wykazano, że mleczan magnezu podany szczurom drogą dożołądkową (i.g.) nasilał analgetyczne działanie tramadolu, a także opóźniał rozwój tolerancji na jego działanie przeciwbólowe w różnych rodzajach bólu, zaś działanie to było znacznie silniej zaznaczone dla lepiej wchłanialnych, zmikronizowanych form magnezu w porównaniu do form krystalicznych. Badania przedkliniczne bezpieczeństwa nowego połączenia pokazały, że magnez nie tylko nie wpływał na depresję oddechową wywołaną bardzo dużą dawką tramadolu ale polepszał parametry oddechowe (w szczególności podwyższał pO2 we krwi tętniczej szczurów). Ponadto, po łącznym podaniu tramadolu i mleczanu magnezu zwierzętom, nie zaobserwowano zmiany parametrów farmakokinetycznych dla tramadolu jak i jego metabolitu O-desmetylotramadolu.
W badaniu klinicznym, magnez zawarty w opracowanej nowej formulacji zawierającej tramadol oraz poddany mikronizacji mleczan magnezu (preparat Trabumag) także nie zmieniał farmakokinetyki tramadolu oraz jego metabolitu u zdrowych ochotników zarówno po jednorazowym jak i wielokrotnym podaniu. Co więcej, w badaniu klinicznym III fazy, w którym oceniano skuteczność, bezpieczeństwo i tolerancję Trabumagu w leczeniu przewlekłego bólu u dorosłych pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów biodra i (lub) kolana, podanie nowego preparatu zawierającego tramadol w kumulacyjnej dawce dobowej 150 mg w połączeniu z mleczanem magnezu zapewnił działanie przeciwbólowe równoważne 200 mg/dobę samego tramadolu (produkt referencyjny), co wskazuje na jego większą skuteczność. Mniejsza dawka kumulacyjna tramadolu przełożyła się także na mniejszą częstość występowania działań niepożądanych: łagodnych przypadków zawrotów głowy oraz zaparć, umiarkowanie nasilonych wymiotów czy senności oraz silnych zaparć.

Być za a nawet przeciw - sjalilacja jako wielokierunkowy mechanizm regulacji i kontroli w patogenezie, przebiegu i leczeniu glejaka

Wielgat Przemysław

Zakład Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

E-mail: przemyslaw.wielgat@umb.edu.pl

Sialylation is the enzymatic addition of sialic acids to the terminal ends of glycans on glycoproteins and glycolipids. This post-translational modification undergoes profound changes during oncogenesis. In primary brain tumours, especially gliomas, aberrant sialylation patterns drive tumour aggressiveness and create new pharmacological opportunities. In glioblastoma, excessive sialylation results from increased activity of specific sialyltransferases, enzymes that attach sialic acids to glycan chains. This hypersialylation increases the negative charge on the glioma cell surface, thereby weakening cell-cell adhesion by disrupting interactions among adhesion molecules. As a result, malignant cells detach more readily and infiltrate the brain parenchyma. These membrane changes are active drivers of malignant transformation and tumour expansion, rather than merely consequences of oncogenesis.
Sialic acids also impair immune surveillance by acting as ligands for Siglec receptors on immune cells. Upon binding, they trigger inhibitory signalling cascades within these cells and negatively regulate the immune response. This state enables gliomas to evade detection by mimicking healthy tissue, thereby neutralising both innate and adaptive immune responses.
From a therapeutic perspective, cell membrane sialylation is dynamic and responsive to standard brain cancer therapies. Temozolomide and tyrosine kinase inhibitors can alter the arrangement of sugars in the membrane by modulating the activity of enzymes involved in sialome machinery, such as sialyltransferases and sialidases. These changes may increase resistance to treatment by affecting membrane charge and receptor function, alter drug-cell interactions by changing where drugs can bind, and influence cell signalling for survival or death by affecting these receptor pathways.
Finally, sialylation is a promising target for new therapies. Inhibiting sialyltransferases reduces the addition of sialic acid residues to glycoproteins and glycolipids on tumor cells. Enzymatic modification of the tumor surface directly alters the glycan shield that protects glioma cells. By impairing this barrier, these strategies sensitize the tumor to drugs and help overcome immunosuppressive mechanisms, thus converting an oncogenic process into a therapeutic target. Understanding how sialylation regulates tumor protection and immune evasion is essential for improving glioma treatment in modern neuro-oncology.

Beyond Efficacy: Rethinking Clinical Research through Pharmacovigilance Across the Drug Lifecycle

Ádám Balázs Máté

Pharmacovigilance and Patient Safety Research Group, Oncology Unit, Department of Internal Medicine and Oncology, Semmelweis, University, Budapest, Hungary

E-mail: balazsmateadam@hotmail.com

Pharmacovigilance has traditionally been associated with pre- and post-authorisation safety monitoring and regulatory reporting. However, the principles underlying pharmacovigilance extend far beyond only safety surveillance and can offer a broader scientific framework for clinical research, drug development and medical decision-making. This presentation explores the solid basement of pharmacovigilance which is the continuous benefit-risk analysis, and its potential impact on the full drug lifecycle from early development and clinical investigation to real-world clinical use.

Clinical research and drug development is fundamentally built on two essential pillars: efficacy and safety. While efficacy often receives primary attention, safety and tolerability remain equally critical for meaningful and sustainable therapeutic benefit. In this context, benefit-risk assessment is not a single regulatory milestone, but a dynamic and evolving process shaped by emerging evidence, uncertainty, and clinical judgement.

The presentation highlights how pharmacovigilance can be viewed as the scientific language of continuous benefit-risk thinking, helping to structure decision-making despite uncertainty and supporting the translation of safety observations into actionable knowledge. Future perspectives will also address the emerging role of artificial intelligence and real-time clinical data analysis in signal detection and safety evaluation. Integrating pharmacovigilance and its mindset more deeply into clinical research may strengthen both scientific quality and patient-centred decision-making across the entire lifecycle of medicines.

Zastosowanie nowoczesnych leków inkretynowych w kardiologii

Basiak Marcin

Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej, Katedra Farmakologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

E-mail: mbasiak@sum.edu.pl

Nowoczesne leki inkretynowe, obejmujące agonistów receptora GLP-1 (GLP-1 RA) oraz inhibitory DPP-4, odgrywają coraz istotniejszą rolę nie tylko w leczeniu cukrzycy typu 2, ale również w prewencji i terapii chorób sercowo-naczyniowych. Szczególne znaczenie kliniczne przypisuje się agonistom GLP-1, takim jak liraglutyd, semaglutyd czy dulaglutyd, tirzepatyd które wykazały korzystny wpływ na redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego w dużych badaniach klinicznych. Mechanizm działania GLP-1 RA wykracza poza kontrolę glikemii. Leki te wpływają na redukcję masy ciała, obniżenie ciśnienia tętniczego, poprawę profilu lipidowego oraz działanie przeciwzapalne i przeciwmiażdżycowe. W badaniach klinicznych wykazano istotne zmniejszenie częstości tzw. MACE (major adverse cardiovascular events), obejmujących zawał serca, udar mózgu i zgon sercowo-naczyniowy. Szczególnie istotne jest ich zastosowanie u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym lub już istniejącą chorobą wieńcową. W kontekście niewydolności serca wyniki wykazują efekt poprawiający rokowanie oraz mogą przynosić korzyści metaboliczne u pacjentów z współistniejącą otyłością i cukrzycą.
Wytyczne towarzystw kardiologicznych i diabetologicznych rekomendują stosowanie agonistów GLP-1 u pacjentów z cukrzycą typu 2 i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym niezależnie od wartości HbA1c. Coraz więcej danych wskazuje również na potencjalne zastosowanie tych leków u pacjentów bez cukrzycy, szczególnie w kontekście leczenia otyłości i redukcji ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych.
Podsumowując, leki inkretynowe, zwłaszcza agoniści receptora GLP-1, stanowią ważny element współczesnej terapii kardiometabolicznej, oferując korzyści wykraczające poza tradycyjną kontrolę glikemii i wpisując się w strategię kompleksowej redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego.

Fotokatalizatory a bezpieczeństwo terapii i środowiska

Regulska Elżbieta[1 *], Skonieczna Beata[2], Niemirowicz-Laskowska Katarzyna[2], Car Halina[2]

on line

[1] Faculty of Pharmacy, University of Castilla-La Mancha, Calle Almansa 14 – Edif. Bioincubadora, 02008 Albacete, Spain
[2] Zakład Farmakologii Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku Szpitalna 37, 15-295 Białystok, Polska

*E-mail: elzbieta.regulska@uclm.es

Farmaceutyki należą dziś do najpoważniejszych mikrozanieczyszczeń środowiska wodnego. Leki są często wydalane w postaci niezmienionej lub w formie biologicznie aktywnych metabolitów. Ścieki trafiają do oczyszczalni, które nie są przystosowane do ich usuwania. Antybiotyki, hormony, leki przeciwzapalne czy antydepresanty są usuwane tylko częściowo. Reszta przedostaje się do rzek, jezior i wód gruntowych.[1–7] Farmaceutyki wykryto już w wodzie kranowej na kilku kontynentach jednocześnie.[1,2,4,5]

Skala zjawiska jest duża. W latach 2016–2025 zidentyfikowano 631 substancji farmaceutycznych w próbkach z 71 krajów.[1,3,6,7] Szesnaście z nich wykryto równocześnie we wszystkich pięciu regionach ONZ. W Chinach do środowiska trafia rocznie około 53 800 ton antybiotyków.[3] W 2023 roku antybiotyki znaleziono w 92% próbek wody kranowej w tym kraju. W Europie tetracykliny stanowią około 66% weterynaryjnego zużycia antybiotyków, czyli około 2 300 ton rocznie. Ponad 70% tych związków jest wydalanych w niezmienionej postaci i trafia do gleby wraz z nawozami naturalnymi. Mimo to Unia Europejska nie ustanowiła żadnych prawnych limitów stężeń tetracyklin w wodach powierzchniowych.
Obecność antybiotyków w środowisku sprzyja narastaniu oporności przeciwdrobnoustrojowej. Dla ciprofloksacyny stężenie, przy którym może dochodzić do selekcji oporności, wynosi zaledwie 64 ng/L. W Chinach przekraczane jest ono w 62,5% pomiarów wody pitnej. Dla tetracykliny w ściekach ma to miejsce w przypadku 85% próbek.[2] Oczyszczalnie stają się miejscami, w których geny oporności przenoszone są między bakteriami środowiskowymi a ludzkimi patogenami. WHO uznała fluorochinolony, makrolidy i tetracykliny za priorytetowe klasy antybiotyków wymagające regulacji środowiskowych. Skutki zdrowotne są już mierzalne. W jednym z chińskich badań kohortowych u 41,6% kobiet w ciąży stwierdzono obecność antybiotyków pochodzenia zwierzęcego w organizmie.
Jednym z najbardziej obiecujących rozwiązań tego problemu jest fotokataliza heterogeniczna. Należy ona do zaawansowanych procesów utleniania (AOP) i pozwala na całkowitą mineralizację farmaceutyków (rozkład do dwutlenku węgla i wody), a nie jedynie na ich przenoszenie między fazami. Zasada działania opiera się na właściwościach półprzewodników. Materiał taki, np. TiO_2, ZnO czy g-C_3N_4, posiada pasmo walencyjne i pasmo przewodnictwa oddzielone przerwą energetyczną. Po pochłonięciu fotonu o odpowiedniej energii elektron zostaje wzbudzony do pasma przewodnictwa, a w paśmie walencyjnym pozostaje dziura. Na powierzchni katalizatora elektron redukuje tlen do rodnika ponadtlenkowego ($\bullet O_2^-$), a dziura

utlenia wodę do rodnika hydroksylowego (•OH). Powstałe reaktywne formy tlenu atakują cząsteczki organiczne nieselektywnie, ale skutecznie.

W naszej grupie badawczej syntetyzujemy fotokatalizatory na bazie tlenków metali z modyfikacjami powierzchniowymi, które przesuwają ich aktywność w zakres widzialny i słoneczny. Badamy degradację antybiotyków, antydepresantów i niesteroidowych leków przeciwzapalnych w warunkach symulowanego promieniowania słonecznego. Śledzimy kinetykę reakcji i identyfikujemy produkty pośrednie metodami chromatograficznymi sprzężonymi ze spektrometrią mas. Samo usunięcie wyjściowej substancji z roztworu to za mało. Produkty pośrednie mogą być bardziej toksyczne niż związek wyjściowy lub zachowywać aktywność farmakologiczną. Ocena biologicznego bezpieczeństwa tych produktów jest równie ważna jak pomiar wydajności degradacji.

W trakcie wykładu przedstawię badania biokompatybilności produktów fotodegradacji, które zostały przeprowadzone we współpracy z Zakładem Farmakologii Doświadczalnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Pierwsze z nich dotyczy oksytetracykliny degradowanej przez fotokatalizatory $NiAl_2O_4$ i $CuAl_2O_4$ domieszkowane jonami ziem rzadkich (Er, Tm, Yb).[8] Dwa kolejne badania dotyczą tygecykliny, tetracykliny trzeciej generacji stosowanej w leczeniu zakażeń wielolekoopornych. Użyliśmy kompozytów złotych nanocząstek i TiO_2 na podłożu pianki niklowej w dwóch konfiguracjach architektonicznych: NF@TiO_2@AuNPs[9] oraz AuNPs@TiO_2@NF.[10] Cytotoksyczność ocenialiśmy na krwinkach czerwonych, monocytach THP-1, fibroblastach CRL-1475 i CCD-1079Sk oraz hepatocytach HepG2. Produkty degradacji oksytetracykliny okazały się hemokompatybilne. Monocyty były bezpieczne we wszystkich trzech badaniach. Fibroblasty wykazywały efekty zależne od stężenia, ale przy stężeniach istotnych środowiskowo profil był bezpieczny. W hepatocytach zachowana była aktywność CYP3A4, co potwierdza bezpieczeństwo wątrobowe produktów degradacji tygecykliny.

Doświadczenie w ocenie biokompatybilności otwiera nowy kierunek badań, jakim jest zastosowanie fotokatalizatorów w terapii fotodynamicznej nowotworów. W terapii fotodynamicznej (PDT) środek fotouczulający gromadzi się w tkance nowotworowej. Po naświetleniu odpowiednim światłem powstają lokalnie reaktywne formy tlenu, które niszczą komórki rakowe. Efekty ogólnoustrojowe są znacznie mniejsze niż w chemioterapii. Warunek konieczny jest jednak ten sam, co w badaniach środowiskowych, selektywna toksyczność wobec komórek docelowych i bezpieczeństwo dla tkanek zdrowych. Nasz wieloliniowy model oceny cytotoksyczności można bezpośrednio zastosować do przesiewowej oceny nowych fotokatalizatorów terapeutycznych.

Fotokataliza łączy skuteczność środowiskową z potencjałem terapeutycznym. Mineralizuje farmaceutyki w wodzie, a jej produkty są bezpieczne biologicznie. Te same materiały i ta sama wiedza o mechanizmach toksyczności mogą służyć do projektowania leków fotodynamicznych. To stosunkowo rzadki przykład, gdy jedno podejście badawcze odpowiada jednocześnie na wyzwanie ekologiczne i kliniczne.

Podziękowania: Maria Zambrano-UCLM, Ramón y Cajal grants (Spanish Ministry of Universities/EU NextGenerationEU), support from the Advanced Materials programme (MCIN/EU NextGenerationEU, PRTR-C17.I1; Junta de Comunidades de Castilla-La Mancha)

(ER). Subwencja Uniwersytet Medyczny w Białymstoku B.SUB.25.215 (HC), B.SUB.25.257 (KNL).

1 Y. Wang, Y. Wang, K. Zhao, J. Liu, Z. Yang, Q. Yang, W. Cong, H. Wang, Y. Chen and Q. Jiang, *Environmental Pollution*, 2025, **382**, 126739.
2 N. Hanna, A. J. Tamhankar and C. Stålsby Lundborg, *The Lancet Planetary Health*, 2023, **7**, e45–e54.
3 F. Zhao, L. Yang, M. Li and L. Chen, *Ecosyst Health Sustain*, 2025, **11**, 0397.
4 Y. Ben, M. Hu, X. Zhang, S. Wu, M. H. Wong, M. Wang, C. B. Andrews and C. Zheng, *Water Research*, 2020, **175**, 115699.
5 H. Aib, Md. S. Parvez and H. M. Czédli, *IJERPH*, 2025, **22**, 799.
6 T. Aus Der Beek, F.-A. Weber, A. Bergmann, S. Hickmann, I. Ebert, A. Hein and A. Küster, *Environmental Toxicology and Chemistry*, 2015, **35**, 823–835.
7 J. Antos, M. Piosik, D. Ginter-Kramarczyk, J. Zembrzuska and I. Kruszelnicka, *Chemosphere*, 2024, **353**, 141519.
8 E. Regulska, J. Breczko, A. Basa, K. Niemirowicz-Laskowska and I. Kiszkiel-Taudul, *Materials Science and Engineering: B*, 2022, **285**, 115959.
9 K. Niemirowicz-Laskowska, A. Basa, J. Breczko, I. Kiszkiel-Taudul, P. Wielgat, B. Skonieczna, H. Car and E. Regulska, *Surfaces and Interfaces*, 2025, **58**, 105889.
10 J. Breczko, A. Basa, K. Niemirowicz-Laskowska, B. Skonieczna, R. López-Martín, J. A. De Toro, H. Car and E. Regulska, *RSC Adv.*, 2025, **15**, 41862–41873.

Czy nano znaczy bezpiecznie? Toksykologiczne aspekty nanocząstek

Niemirowicz - Laskowska Katarzyna[1] *, Skonieczna Beata[1], Pietruszyńska Marta[2], Nazarko Natalia[3], Godlewska Ewelina[1], Wasiluk Natalia[1], Czech Ewa Katarzyna[3], Wilczewska Agnieszka Zofia[4], Regulska Elżbieta[5], Car Halina[1,2]

[1] Zakład Farmakologii Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
[2] Zakład Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
[3] Wydział Prawa, Uniwersytet w Białymstoku
[4] Wydział Chemii, Uniwersytet w Białymstoku
[5] Faculty of Pharmacy, University of Castilla-La Mancha, Spain

*E-mail: katarzyna.niemirowicz-laskowska@umb.edu.pl

Nanocząstki odgrywają coraz istotniejszą rolę jako nośniki leków, zwiększając rozpuszczalność i stabilność substancji czynnych oraz umożliwiając ich selektywne dostarczanie do miejsc chorobowych. Ich zastosowanie umożliwia akumulację leku w tkankach docelowych, interakcje z receptorami na powierzchni komórek oraz pokonywanie barier biologicznych, takich jak np. bariera krew–mózg. Pomimo tych niewątpliwych zalet, ich toksyczność pozostaje jednym z głównych wyzwań ograniczających bezpieczne zastosowanie kliniczne.
Przedstawiony zostanie aktualny stan wiedzy dotyczący mechanizmów toksyczności nanocząstek, obejmujący cytotoksyczność, stres oksydacyjny oraz potencjalne działanie genotoksyczne. Szczególna uwaga zostanie poświęcona ich wpływowi na układ odpornościowy, w tym procesy zapalne oraz immunosupresję. Uwzględnione zostaną również zagadnienia biodystrybucji in vivo, akumulacji w narządach oraz wpływu na funkcje wątroby jako kluczowego narządu metabolizmu i detoksykacji. Istotnym zagadnieniem jest rola nanocząstek w modulacji mikrobiomu jelitowego. Coraz więcej danych wskazuje, że mogą one zaburzać równowagę mikrobiologiczną, integralność bariery jelitowej oraz wpływać na szlaki metaboliczne, immunologiczne i neurobehawioralne. Uwzględniono również potencjalne konsekwencje dla układu rozrodczego, w tym zaburzenia gospodarki hormonalnej i płodności. Podkreślone zostaną wyzwania regulacyjne związane z wprowadzaniem nanotechnologii do lecznictwa, ze szczególnym uwzględnieniem potrzeby standaryzacji metod oceny bezpieczeństwa oraz długoterminowych badań toksykologicznych.
Kompleksowe zrozumienie mechanizmów toksyczności nanocząstek stanowi podstawowy warunek ich bezpiecznego projektowania oraz dalszego rozwoju strategii terapeutycznych opartych na nanotechnologii.

Podziękowania: Narodowe Centrum Nauki, nr ref. NCN/2019/35/B/ST5/03391 (AZW), Subwencja Uniwersytet Medyczny w Białymstoku B.SUB.25.215 (HC), B.SUB.25.257 (KNL). E.R. acknowledges the Maria Zambrano-UCLM and Ramón y Cajal grants (Spanish Ministry of Universities/EU NextGenerationEU) and support from the Advanced Materials programme (MCIN/EU NextGenerationEU, PRTR-C17.I1; Junta de Comunidades de Castilla-La Mancha).

Farmakokinetyka we wczesnych fazach badań klinicznych - perspektywa bioanalityka

Rudzki Piotr

Celon Pharma S.A., Centrum Badawczo-Rozwojowe, ul. Marymoncka 15, 05-152 Kazuń Nowy

E-mail: piotr.rudzki@celonpharma.com

Wiarygodny pomiar stężeń substancji czynnej i jej metabolitów warunkuje poprawność obliczeń farmakokinetycznych oraz decyzji dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności kandydata na lek. Wyzwaniami bioanalitycznym, szczególnie przy pierwszym podaniu człowiekowi, są nieznane stężenia oraz szeroki zakres stężeń. We wczesnych fazach klinicznych metabolizm nie jest w pełni poznany, dlatego ważna jest ocena stabilności w materiale biologicznym i wpływu znanych metabolitów na oznaczenia. Istotnymi wytycznymi dot. bioanalizy i farmakokinetyki są ICH M10, ICH M13A oraz wytyczne FDA dotyczące metabolitów i wpływu pokarmu. Parametry farmakokinetyczne oblicza się dla różnych dawek i schematów podawania, oceniając proporcjonalność i trendy czasowe. Porównywane są parametry uzyskane u zdrowych ochotników i pacjentów. Powyższe zagadnienia zilustrowano przykładami nowych cząsteczek rozwijanych przez Celon Pharma: CPL'116 – dualnego inhibitora JAK/ROCK oraz CPL'280 agonisty GPR40.

Badania współfinansowane przez Europejski Fundusz Rozwoju Regionalnego za pośrednictwem NCBiR (POIR.01.01.01-00-0382/16 oraz POIR.01.01.01-00-0334/17-00). Autor pragnie podziękować pacjentom oraz badaczom z ośrodków klinicznych i z Celon Pharma.

1. Rudzki PJ et al., Front Pharmacol. 2025;16:1583723. doi: 10.3389/fphar.2025.1583723
2. Wieczorek M et al. Lancet Rheumatol. 2025;7(9):e629-e641. doi: 10.1016/S2665-9913(25)00060-8
3. Bazydło-Guzenda K et al., Diabetes Obes Metab. 2024;26(4):1376-1385. doi: 10.1111/dom.15439

Od sygnatury presymptomatycznej do fenokonwersji: odkrywkowa proteomika surowicy w wykrywaniu i diagnostyce różnicowej

Kuban Wojciech

Zakład Farmakokinetyki i Metabolizmu Leków, Instytut Farmakologii im. J. Maja Polskiej Akademii Nauk, Kraków

E-mail: wojciech.kuban@if-pan.krakow.pl

Stwardnienie zanikowe boczne (ALS) pozostaje chorobą o znacznej heterogenności biologicznej i klinicznej, a jego wczesne rozpoznanie jest nadal ograniczane przez nieswoistość objawów początkowych oraz przez istotne nakładanie się obrazu klinicznego z tzw. ALS mimics. Coraz więcej danych wskazuje jednak, że proces chorobowy rozpoczyna się na długo przed pełną manifestacją kliniczną, co uzasadnia poszukiwanie biomarkerów zdolnych do uchwycenia fazy presymptomatycznej, przejścia do choroby jawnej oraz biologicznych granic diagnostyki różnicowej. PremodiALS stanowi prospektywną, wieloośrodkową próbę odpowiedzi na to pytanie.

Celem pracy była ocena przydatności odkrywkowej proteomiki surowicy w identyfikacji wczesnej sygnatury molekularnej ALS, w monitorowaniu fenokonwersji u osób z grupy ryzyka oraz w ocenie możliwości i ograniczeń diagnostyki różnicowej ALS względem grupy mimic.

Analizę przeprowadzono w kohorcie obejmującej 103 chorych na ALS, 82 osoby kontrolne, 87 presymptomatycznych nosicieli patogennych wariantów związanych z ALS (PGMC), 28 osób z grupy mimic oraz 14 osób z grupy SYMP. Badanie oparto na proteomice surowicy z wykorzystaniem wysokorozdzielczej spektrometrii mas; analizowana macierz obejmowała 512 grup białkowych i 632 techniczne przebiegi MS. Przetwarzanie danych oraz strategia analityczna były zgodne z logiką protokołu premodiALS i obejmowały analizę kontrastu ALS vs kontrola, ocenę ALS vs mimic, analizę podłużną V0→V1, konstrukcję wskaźnika „ALS-likeness" oraz walidację w podejściu grouped nested CV z selekcją cech ukierunkowaną na stabilny, minimalny panel biomarkerów.

W kontraście ALS vs kontrola wykazano obecność wyraźnej i stabilnej sygnatury proteomicznej. W analizie odkrywkowej zidentyfikowano 49 białek istotnie różnicujących przy FDR < 0,05, a po odfiltrowaniu immunoglobulin i keratyn uzyskano 40 kuratorowanych markerów. Niezależna rewalidacja potwierdziła konserwatywny rdzeń 22 nakładających się białek przy 100% zgodności kierunku zmian, co silnie przemawia za wiarygodnością biologiczną obserwowanego sygnału. Do najlepiej wspieranych markerów należały IGFBP2, PTGDS, VCAM1, CKB, THBS4, C7, MRC1, CD163, CLEC3B i PEPD, wskazujące na współudział procesów zapalnych, aktywacji układu dopełniacza, przebudowy macierzy zewnątrzkomórkowej, aktywacji śródbłonka oraz zaburzeń sygnalizacji troficznej. Na tej podstawie wyprowadzono zwarty 10-białkowy panel kandydacki o potencjale translacyjnym. Jednocześnie porównanie ALS z grupą mimic ujawniło jedynie minimalną separację po korekcji wielokrotnych testów, co wskazuje, że na poziomie surowicy oba fenotypy pozostają w dużym stopniu proteomicznie nakładające się. Z kolei analiza trajektorii molekularnych w grupie PGMC pozwoliła wskazać przypadki przesuwające się w kierunku profilu ALS, co sugeruje możliwość uchwycenia zmian

Praktyczne zastosowanie wodoru w terapii COVID 19

Krata Mariusz

Wykład sponsorowany przez ANEV GROUP Sp. z o.o.

Wykład poświęcono roli inhalacji wodoru molekularnego (H_2) w utrzymaniu homeostazy organizmu oraz mechanizmom jego działania opisanym w badaniach przedklinicznych i klinicznych. Omówiono profil bezpieczeństwa terapii oraz potencjalne zastosowania wodoru molekularnego we wspomaganiu profilaktyki i leczenia chorób związanych ze stresem oksydacyjnym i przewlekłym stanem zapalnym. Przedstawiono współczesne spojrzenie na stres oksydacyjny jako jeden z głównych mechanizmów zaburzających funkcjonowanie organizmu oraz aktualny stan wiedzy dotyczący biologicznej aktywności wodoru molekularnego. Zaprezentowano również doświadczenia kliniczne, w tym zastosowanie inhalacji H_2 i ćwiczeń oddechowych u pacjentów z ciężkim przebiegiem COVID-19 oraz opis przypadku pacjenta z zakażeniem bakterią New Delhi, u którego terapia wodorowa stanowiła element postępowania wspomagającego. Przedstawiono pilotażowe stanowisko badawcze oraz urządzenie wykorzystywane do terapii wodorowej.

W stronę skutecznej terapii uzależnienia od kokainy: najnowsze badania

Filip Małgorzata[1 *]; **Jastrzębska Joanna**[1*], Saiyara Aniqa[1], Frankowska Małgorzata[1], Szafran-Pilch Kinga[2], Drabik Anna[3], Mielczarek Przemysław[4]

[1] Zakład Farmakologii Uzależnień, Instytut Farmakologii im. J. Maja PAN, Kraków
[2] Cephares CF3, Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja PAN
[3] Katedra Chemii Analitycznej i Biochemii, Wydział Inżynierii Materiałowej i Ceramiki, AGH
[4] Cephares CF3, Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja PAN; Katedra Chemii Analitycznej i Biochemii, Wydział Inżynierii Materiałowej i Ceramiki, AGH

*E-mail: mal.fil@if-pan.krakow.pl
*E-mail: czyzyk@if-pan.krakow.pl

Kokaina jest substancją psychostymulującą, o dużym potencjale uzależniającym i stanowi istotny globalny problem zdrowia publicznego, przy czym obecnie nie istnieją leki zatwierdzone do leczenia wywoływanego przez nią uzależnienia. W ramach projektu ABM u samców, jak i samic szczurów analizowano ich mózgowy proteom zmieniony w wyniku długotrwałego samopodawania kokainy, po którym następował 30-dniowy okres abstynencji. Aby odróżnić efekty wyuczonego zachowania przyjmowania narkotyku i motywacji od bezpośredniego działania farmakologicznego kokainy, zastosowano kontrolny schemat sprzężenia typu „yoked". Analiza proteomiczna z wykorzystaniem nanochromatografii cieczowej sprzężonej ze spektrometrią mas oraz metod uczenia maszynowego koncentrowała się na korze przedczołowej (PFC) i grzbietowym prążkowiu (DSTR), identyfikując w tych strukturach ponad 8000 białek. W PFC wykryto 27 regulowanych białek u samców i 43 u samic. W DSTR zmiany dotyczyły 124 białek u samców i 63 u samic. Przy zastosowanych kryteriach nie stwierdzono żadnych wspólnych regulowanych białek u samców i samic w okresie abstynencji kokainowej. W grupach biernie („yoked") otrzymujących kokainę profile ekspresji białek różniły się od tych obserwowanych u zwierząt samopodających kokainę. Kokaina modulowała istniejące, zależne od płci proteomy, zamiast indukowania całkowicie nowych wzorców ekspresji białek. Do wytypowanych kilku regulowanych białkowych markerów zaprojektowano i syntetyzowano aptamary RNA. Aptamery te wykazały selektywne powinowactwo do wytypowanych białek in vitro, a w warunkach in vivo (obrazowanie przyżyciowe) oraz ex vivo (hodowla organotypowa) aptamery wiązały się w mózgu zwierząt, głównie w neuronach szczurów uzależnionych od kokainy. Wybrane aptamery hamowały nawroty zachowań poszukiwawczych kokainy (potencjalna strategia terapeutyczna). Nasze badanie pokazuje także, że sposób przyjmowania narkotyku odgrywa kluczową rolę w kształtowaniu zarówno kierunku zmian proteomicznych, przy dodatkowej modulacji przez płeć i region mózgu. Z perspektywy translacyjnej wyniki te podkreślają znaczenie opracowywania strategii terapeutycznych uwzględniających różnice płciowe.

Badania zrealizowano w ramach grantu ABM nr KPOD.07.07-IW.07-0104/24 (kierownik – MF) oraz przy wykorzystaniu infrastruktury CEPHARES IF PAN.

Receptor NMDA w abstynencji kokainowej: specyficzny udział podjednostki GluN2B w procesach neuroadaptacyjnych

Smaga-Maślanka Irena [1*], Wydra-Kolarska Karolina[1], Suder Agata[1], Sanak Marek[2], Filip Małgorzata[1]

[1] Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk, Zakład Farmakologii Uzależnień, Kraków, Polska
2 II Katedra Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków, Polska

*E-mail: smaga@if-pan.krakow.pl

Zaburzenia związane z używaniem substancji, w tym uzależnienie od kokainy, są w dużej mierze podtrzymywane przez silne skojarzenia między działaniem narkotyku a bodźcami towarzyszącymi jego przyjmowaniu. Bodźce te stają się istotnymi czynnikami napędzającymi dalsze używanie substancji oraz nawroty po okresie abstynencji. Celem projektu było zbadanie roli receptorów NMDA, ze szczególnym uwzględnieniem podjednostki GluN2B, w mechanizmach neuroadaptacyjnych towarzyszących abstynencji od kokainy i nawrotowi zachowań poszukiwawczych. Z wykorzystaniem narzędzi behawioralnych, molekularnych i farmakologicznych wykazano strukturozależne zmiany adaptacyjne w mózgu szczurów w różnych warunkach odstawienia, obejmujące lokalizację podjednostek receptora NMDA, ich interakcje z białkami rusztowania wewnątrzkomórkowego oraz towarzyszące im mechanizmy sygnalizacyjne. Wykazano, że kompleks podjednostki GluN2B z białkiem rusztowania komórkowego PSD95 może stanowić istotny biomarker zaburzeń plastyczności synaptycznej występujących podczas abstynencji od kokainy oraz marker związany z nawrotem zachowań poszukiwawczych. Po raz pierwszy wykazano także skuteczność farmakologicznej blokady podjednostki GluN2B w hamowaniu nawrotu zachowań poszukiwawczych u szczurów poddanych 10-dniowej abstynencji, wygaszaniu reakcji instrumentalnej oraz izolacji socjalnej. Ponadto zweryfikowano in vivo skuteczność peptydu Tat-NR2B9c, ukierunkowanego na zakłócenie interakcji GluN2B z PSD95, w ograniczaniu nawrotu zachowań poszukiwawczych. Uzyskane wyniki potwierdzają kluczową rolę podjednostki GluN2B receptora NMDA w uzależnieniu od kokainy i wskazują na jej potencjał jako celu terapeutycznego.

Finansowanie: Badania finansowano ze środków Narodowego Centrum Nauki, grant nr UMO-2015/17/B/NZ7/02935, Kraków, Polska.

Znaczenie szlaku kynureninowego w uzależnieniu od morfiny

Łupina Małgorzata[1*], Kocki Tomasz[2], Listos Joanna[3], Kukuła-Koch Wirginia[4], Urbańska Ewa[1], Turski Waldemar[5]

[1] Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie
[2] Katedra Podstawowych Nauk Medycznych, Katolicki Uniwersytet Lubelski Jana Pawła II w Lublinie
[3] Katedra i Zakład Farmakologii z Farmakodynamiką, Uniwersytet Medyczny w Lublinie
[4] Zakład Farmakognozji z Ogrodem Roślin Leczniczych, Uniwersytet Medyczny w Lublinie
[5] Zakład Neurotoksykologii, Instytut Medycyny Wsi w Lublinie

*E-mail: malgorzata.lupina@365.uml.edu.pl

Szlak kynureninowy, stanowiący główną drogę metabolizmu tryptofanu, odgrywa istotną rolę w regulacji procesów neuroadaptacyjnych oraz neurozapalnych. Choć jego znaczenie w patofizjologii uzależnień jest coraz częściej analizowane, dane dotyczące wpływu morfiny na ten układ są wciąż nieliczne. W prezentacji zostaną przedstawione wyniki badań własnych na tle aktualnego stanu wiedzy na temat znaczenia szlaku kynureninowego w uzależnieniu od morfiny. Badania przeprowadzono na dorosłych szczurach, samcach szczepu Wistar. Morfinę podawano przez 9 kolejnych dni w dawkach wzrastających (10-50 mg/kg). Do wywołania abstynencji użyto naloksonu w dawce 2 mg/kg. Tryptofan i jego metabolity, kynureninę i kwas kynureninowy oznaczano chromatograficznie. Badania wykazały, że przewlekłe podawanie morfiny i wywołanie abstynencji zmienia metabolizm tryptofanu na szlaku kynureninowym w wybranych strukturach mózgu oraz w osoczu. Obserwowane zmiany w stężeniach metabolitów kynureninowych potwierdzają udział szlaku kynureninowego w patofizjologii uzależnienia opioidowego i abstynencji.

Ekspozycja myszy doświadczalnych w okresie dorastania na napoje energetyzujące w kontekście zaburzeń homeostazy organizmu

Listos Joanna [1*], Fronc Krzysztof [1], Starek Małgorzata [2], Rydzik Anna [2], Łupina Małgorzata [3], Gibuła-Tarłowska Ewa [1], Listos Piotr [4]

[1] Katedra i Zakład Farmakologii z Farmakodynamiką, Uniwersytet Medyczny, ul. Chodźki 4a, 20-093 Lublin, Polska
[2] Katedra Chemii Nieorganicznej i Analityki Farmaceutycznej, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków, Polska
[3] Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej, Uniwersytet Medyczny, ul. Jaczewskiego 8b, 20-090 Lublin, Polska
[4] Katedra Patomorfologii i Medycyny Sądowej, Uniwersytet Przyrodniczy, ul. Głęboka 30, 20-612 Lublin, Polska

E-mail: joanna.listos@umlub.edu.pl

Obecnie spożywanie napojów energetyzujących przez młodzież jest bardzo popularne. Napoje te zawierają substancje zwiększające wydolność psychofizyczną organizmu, takie jak duże ilości kofeiny (0,03%), tauryny (0,35%) oraz inne m.in. witaminy, guaranę czy inozytol. Nie jest dokładnie poznane działanie kombinacji w/w substancji na rozwijający się organizm. Producenci zalecają spożywanie 1 napoju dziennie. Często młodzież spożywa 2-3 napoje w ciągu doby, niejednokrotnie w połączeniu z alkoholem. Zdarzają się sytuacje, w których młodzi ludzie po wypiciu większych ilości napoju wymagają leczenia szpitalnego. Również coraz więcej doniesień wskazuje, że rozwijają się u nich zaburzenia narządowe oraz emocjonalne. Celem przeprowadzonych badań było określenie czy ekspozycja dorastających myszy na napoje energetyzujące, także w połączeniu z alkoholem wysokoprocentowym, ma wpływ na homeostazę organizmów dorosłych. Przeprowadzono również chromatograficzną analizę ilościową zawartości kofeiny i innych substancji występujących w napoju energetyzującym.
Myszy szczepu Swiss (samce) począwszy od 22 do 42 dnia życia otrzymywały dożołądkowo, napój energetyzujący (Monster) lub roztwór (woda, kofeina, glukoza). Równolegle były prowadzone 4 grupy badawcze, które oprócz w/w roztworów co trzeci dzień, zamiast roztworu, otrzymywały dawkę 40% etanolu (woda+etanol, glukoza+etanol, kofeina+etanol, napój+etanol). 24 godziny po przyjęciu ostatniej dawki napoju/roztworu przeprowadzano eksperymenty behawioralne oraz pobrano tkanki do dalszych badań. Wykazano, że długotrwała ekspozycja na te używki prowadzi do zaburzeń homeostazy organizmów dorosłych. U zwierząt obserwowano zmiany zarówno na poziomie behawioralnym jak też na poziomie molekularnym. Na podstawie przeprowadzonych badań można stwierdzić, że długotrwała ekspozycja na napoje energetyzujące zaburza homeostazę organizmu.

Zaburzenia mielinizacji w zwierzęcym modelu FASD - rola układu endokannabinoidowego

Lubińska Justyna[1 *], Smaga Irena[2], Paweł[1], Filip Małgorzata[2], Kotlińska Jolanta[1]

[1] Katedra i Zakład Farmakologii z Farmakodynamiką, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Chodźki 4a, Lublin
[2] Zakład Farmakologii Uzależnień, Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk, ul. Smętna 12, Kraków

*E-mail: 57547@umlub.edu.pl

Spożywanie alkoholu w okresie ciąży może prowadzić do trwałych zaburzeń rozwoju dziecka, określanych jako FASD. Jednym z istotnych, choć nadal nie w pełni poznanych mechanizmów tych zaburzeń są nieprawidłowości w procesie mielinizacji, kluczowym dla prawidłowego przewodzenia sygnałów nerwowych oraz integracji funkcji poznawczych.
Badania przedkliniczne wskazują, że prenatalna ekspozycja na alkohol zaburza rozwój oligodendrocytów oraz przebieg mielinizacji, szczególnie w obszarach mózgu związanych z uczeniem się i pamięcią, takich jak hipokamp i kora przedczołowa. Zaburzeniom tym często towarzyszą deficyty poznawcze obserwowane w FASD. Coraz więcej danych sugeruje również, że w regulacji tych procesów istotną rolę odgrywa układ endokannabinoidowy, który uczestniczy w rozwoju mózgu, plastyczności synaptycznej oraz funkcjonowaniu komórek glejowych.
W prezentowanych badaniach wykorzystano zwierzęcy model FASD, aby przeanalizować zależności między zaburzeniami mielinizacji a funkcjonowaniem układu endokannabinoidowego. Oceniano zarówno zmiany na poziomie molekularnym, związane z białkami mieliny i sygnalizacją endokannabinoidową, jak i ich konsekwencje funkcjonalne, mierzone w testach behawioralnych.
Uzyskane wyniki wskazują, że wczesna ekspozycja na alkohol prowadzi do długotrwałych zaburzeń mielinizacji oraz istotnych zmian w układzie endokannabinoidowym. Towarzyszą im deficyty pamięci, co sugeruje funkcjonalne znaczenie obserwowanych zmian. Co istotne, zaobserwowano różnice zależne od płci, wskazujące na odmienną wrażliwość mózgu na działanie alkoholu.
Uzyskane wyniki podkreślają znaczenie interakcji między mielinizacją a układem endokannabinoidowym w kształtowaniu zaburzeń poznawczych w FASD. Lepsze zrozumienie tych mechanizmów może mieć znaczenie dla poszukiwania nowych, bardziej ukierunkowanych strategii terapeutycznych.

Potencjał dualnych modulatorów PDE10A i receptorów serotoninowych 5-HT1A/5-HT7 w terapii chorób neuropsychiatrycznych

Zagórska Agnieszka

Katedra Chemii Farmaceutycznej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków

E-mail: agnieszka.zagorska@uj.edu.pl

Objawy neuropsychiatryczne towarzyszące otępieniu, takie jak depresja, lęk, psychoza i deficyty poznawcze, pozostają poważnym problemem klinicznym, a ich leczenie nadal opiera się głównie na polifarmakoterapii obarczonej ryzykiem działań niepożądanych i pogorszenia funkcji poznawczych. Z tego względu istotnego znaczenia nabiera strategia ligandów wielofunkcyjnych, zakładająca projektowanie pojedynczych cząsteczek zdolnych do jednoczesnej modulacji kilku celów biologicznych zaangażowanych w patofizjologię chorób neuropsychiatrycznych. Szczególnie obiecującymi celami są fosfodiesteraza 10A (PDE10A), regulująca szlaki zależne od cAMP i cGMP w ośrodkowym układzie nerwowym, oraz receptory serotoninowe 5-HT1A i 5-HT7, uczestniczące w regulacj nastroju, lęku i procesów poznawczych [1,2].W przedstawionych badaniach oceniono potencjał nowych małocząsteczkowych ligandów dualnych łączących właściwości inhibitorów PDE10A z aktywnością wobec receptorów 5-HT1A/5-HT7. Otrzymana syntetycznie seria związków była oparta na szkielecie 6,7-dimetoksychinazoliny, funkcjonalizowanym w pozycji 4 ugrupowaniem aminowym, co umożliwiło połączenie fragmentu odpowiedzialnego za hamowanie PDE10A z częścią nadającą powinowactwo do receptorów serotoninowych. Badane cząsteczki miały charakter hybrydowych ligandów wielocelowych, w których rdzeń chinazolinowy odpowiadał za komponentę enzymatyczną, natomiast podstawione układy piperazynowe za aktywność serotoninergiczną. Dwa związki wiodące, PQA-AZ4 i PQA-AZ6, wykazywały jednoczesną aktywność wobec receptorów serotoninowych i PDE10A; dla PQA-AZ4 oznaczono Ki wobec 5-HT1A = 18 nM, Ki wobec 5-HT7 = 234 nM oraz IC50 wobec PDE10A = 7,07 µM, natomiast dla PQA-AZ6 odpowiednio 346 nM, 136 nM i 5,68 µM. Oba związki działały jako częściowi agoniści receptora 5-HT1A i wykazywały funkcjonalną selektywność w kierunku szlaku β-arrestynowego, z przewagą rekrutacji β-arrestyny nad fosforylacją ERK1/2 [1].W badaniach in vivo po ostrym podaniu związki wykazywały działanie przeciwpsychotyczne w teście hiperaktywności indukowanej amfetaminą oraz przeciwdepresyjne w teście wymuszonego pływania. PQA-AZ4 i PQA-AZ6 odwracały także zaburzenia pamięci indukowane przez (+)-MK-801, osiągając skuteczność porównywalną z referencyjnym inhibitorem PDE10A, związkiem PQ-10. Dodatkowo obserwowano wzrost ekspresji genu Bdnf w hipokampie i korze przedczołowej, szczególnie nasilony w p PQA-AZ6. Istotnym atutem badanych cząsteczek były również korzystne właściwości farmakokinetyczne, w tym skuteczne przenikanie przez barierę krew–mózg, oraz dobry profil bezpieczeństwa [1,2]. Uzyskane wyniki wskazują, że dualna modulacja PDE10A i receptorów serotoninowych stanowi obiecującą strategię poszukiwania nowych leków o jednoczesnym działaniu przeciwdepresyjnym, przeciwpsychotycznym i prokognitywnym [1,2].

1. *Zagórska A. et al. Eur J Med Chem. 2022;233:114218. doi: 10.1016/j.ejmech.2022.114218.*
2. *Jastrzębska-Więsek M. et al. Int J Mol Sci 2022;23(19):11452. doi: 10.3390/ijms23*

Mechanizmy aktywności neuroprotekcyjnej hericenonów z soplówki jeżowatej (Hericium erinaceus)

Krzyczkowski Wojciech

Instytut Urządzeń Ekstrakcyjnych sp. z o.o.

Na wykładzie omówiono aktualny stan wiedzy na temat mechanizmów neuroprotekcyjnego działania hericenonów - meroterpenoidów występujących w owocnikach soplówki jeżowatej (*Hericium erinaceus*). Omówiono ich budowę chemiczną oraz aktywność biologiczną w kontekście funkcjonowania układu nerwowego, w tym zdolności hericenonów do stymulowania syntezy czynnika wzrostu nerwów (NGF), wspierania procesów neurogenezy oraz zwiększania plastyczności synaptycznej. Przedstawiono wyniki badań *in vitro* i *in vivo* wskazujące, że związki te mogą chronić neurony przed stresem oksydacyjnym, neurozapaleniem, dysfunkcją mitochondriów oraz uszkodzeniami związanymi z akumulacją patologicznych białek charakterystycznych dla chorób neurodegeneracyjnych. Omówiono również wpływ hericenonów na szlaki sygnałowe kinaz ERK, PI3K/Akt i CREB, regulujących przeżycie, różnicowanie i regenerację komórek nerwowych, w tym zwiększanie ekspresji BDNF (mózgowego czynnika wzrostu nerwów). Wykład podsumowuje potencjał hericenonów jako naturalnych substancji wspierających profilaktykę i terapię zaburzeń poznawczych oraz chorób neurodegeneracyjnych.

Wykłady wygłoszone bez przesłanych streszczeń

Selective Dopaminergic Neurotoxicity, Absent Neural Damage: Production of DA D2-Receptor Supersensitization

Kostrzewa Richard M.
Department of Biomedical Sciences, East Tennessee State University

Szlaki sygnalizacji hipoksji u pacjentów z wrodzonymi wadami serca

Trębacz Oksana
Zakład Neurobiologii, Instytut Farmakologii im. J. Maja Polskiej Akademii Nauk, Kraków

Early Endothelial-to-Mesenchymal Transition in the Pulmonary Circulation in the Murine Model of Heart Failure

Maleki Ebrahim H. (stypendysta Fundacji The John Vane – Ryszard Gryglewski Anglo-Polish Scientific Exchange 2025)
Jagiellonian Centre for Experimental Therapeutics (JCET),
Jagiellonian University, Cracow

Fenotypowa heterogenność otyłości a funkcjonowanie układu nagrody

Wydra-Kolarska Karolina
Zakład Farmakologii Uzależnień, Instytut Farmakologii im. J. Maja PAN,
Kraków

Nadzieje i wyzwania w zastosowaniu AI w odkrywaniu i rozwoju nowych leków

Mendyk Aleksander
Katedra Technologii Postaci Leku i Biofarmacji, Wydział Farmaceutyczny,
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków

Ocena efektywności potencjalnych modulatorów metabolicznych w zespole metabolicznym u danio pręgowanego

Kurach Łukasz
Samodzielna Pracownia Badań Behawioralnych, Uniwersytet Medyczny
w Lublinie

Insulinooporność a leczenie depresji

Krupa Anna Julia
Zakład Psychiatrii Biologicznej i Środowiskowej, Katedra Psychiatrii i Psychoterapii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków

Zastosowanie psylocybiny w depresji lekoopornej: od modeli zwierzęcych do potencjalnych implikacji klinicznych

Faron-Górecka Agata
Zakład Farmakologii, Instytut Farmakologii im. J. Maja Polskiej Akademii Nauk, Kraków

Plakaty / prezentacje ustne

Ocena wpływu mentolu na przenikanie ketoprofenu z półstałej formulacji recepturowej z wykorzystaniem membran Strat-M

Adamiak-Giera Urszula[1*], Gackowski Michał[2], Malinowski Damian[1], Osmałek Tomasz[2], Białecka Monika[1]

[1] Zakład Farmakokinetyki i Terapii Monitorowanej, Katedra Farmakologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie
[2] Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

E-mail: uadamiak@pum.edu.pl

Przewlekły ból stanowi istotny problem kliniczny u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów. Doustne niesteroidowe leki przeciwzapalne, mimo wysokiej skuteczności, wiążą się z ryzykiem działań niepożądanych przy długotrwałym stosowaniu. Preparaty do stosowania miejscowego stanowią atrakcyjną alternatywę terapeutyczną, umożliwiając uzyskanie wysokich stężeń leku w miejscu działania przy ograniczeniu ekspozycji ogólnoustrojowej. Szczególne znaczenie zyskuje podejście multimodalne, wykorzystujące połączenia substancji czynnych o odmiennych mechanizmach działania.
Celem badania była ocena wpływu stężenia mentolu na szybkość i stopień przenikania ketoprofenu (KP) z półstałej formulacji leku recepturowego opartej na nośniku transdermalnym Pentravan®, z wykorzystaniem syntetycznych membran Strat-M. Opracowano pięć wariantów leku recepturowego zawierającego KP i chlorowodorek lidokainy, różniących się zawartością mentolu (0%, 2%, 5%, 7,5% oraz 10%). Badania przenikania przeprowadzono z użyciem komór dyfuzyjnych Franza.
KP wykazywał wysoką zdolność przenikania przez membranę Strat-M, a jego transport był wyraźnie zależny od stężenia mentolu w formulacji. Skumulowana ilość KP po 12 godzinach wzrosła z 202,12 ± 26,44 μg (0% mentolu) do 493,61 ± 40,56 μg (10% mentolu). Zaobserwowano istotne statystycznie różnice (p < 0,05) pomiędzy formulacją bez mentolu a wszystkimi formulacjami zawierającymi mentol. Co więcej, ketoprofen z formulacji zawierających mentol był wykrywany w płynie akceptorowym już w pierwszej godzinie badania, podczas gdy w przypadku formulacji bez mentolu pojawiał się dopiero po 2 godzinach. Zależność pomiędzy stężeniem mentolu a skumulowaną ilością przenikającego KP miała charakter wyraźnie liniowy (r = 0,9786), co wskazuje na silną korelację pomiędzy zawartością promotora przenikania a efektywnością transportu leku.
Uzyskane wyniki potwierdzają, że mentol istotnie zwiększa przenikanie KP w sposób zależny od stężenia, przyspieszając jednocześnie jego transport przez barierę modelową, co może przekładać się na szybszy początek działania i zwiększenie skuteczności terapeutycznej preparatów topikalnych. Opracowanie formulacji leków recepturowych o potencjale multimodalnym i zoptymalizowanych właściwościach przenikania stanowi obiecujące podejście w farmakoterapii bólu, szczególnie w kontekście braku na rynku farmaceutycznym preparatów komercyjnych.

Ocena efektów przeciwdepresyjnych i przeciwlękowych kompleksu fluoksetyny z magnezem w testach behawioralnych u myszy oraz identyfikacja potencjalnych mechanizmów jego działania

Bederska-Łojewska Dorota[1*], Bernadeta Szewczyk[1], Gabriel Nowak[1], Ewa Poleszak[2]

[1] Zakład Neurobiologii, Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja, Polska Akademia Nauk, ul. Smętna 12, 31-343 Kraków, Polska
[2] Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej i Społecznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Staszica 4, 20-081 Lublin, Polska

*E-mail: bederska@if-pan.krakow.pl

Fluoksetyna, należąca do grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), jest jednym z najczęściej stosowanych leków przeciwdepresyjnych. W ostatnich latach coraz większą uwagę zwraca się na strategie formulacyjne mogące modyfikować właściwości farmakologiczne leków neuropsychiatrycznych. Celem niniejszego badania była ocena działania przeciwdepresyjnego i przeciwlękowego kompleksu fluoksetyny z magnezem w modelach behawioralnych u myszy.
Do badań wykorzystano 8-tygodniowe samce myszy C57BL/6J. W I etapie oceniono zależność dawka-efekt dla kompleksu fluoksetyny z MgCl2 po podaniu dootrzewnowym w dawkach: 1, 2, 5, 10 mg/kg. Działanie kompleksu analizowano w testach behawioralnych oceniających aktywność przeciwdepresyjną i przeciwlękową: zawieszenia za ogon (TST), opóźnionego pobierania pokarmu w nowym otoczeniu (NSFT) oraz podwyższonego labiryntu krzyżowego (EPM). W II etapie porównano efekt kompleksu w dawce 10 mg/kg z efektem równoczesnego podania fluoksetyny i MgCl2, jako oddzielnych składników w dawkach odpowiadających zawartości kompleksu. Zwierzęta poddano testowi TST oraz LA godzinę po podaniu dootrzewnowym. W korze przedczołowej (PFC) i hipokampie (HP) wykonano analizę stężeń monoamin i ich metabolitów metodą HPLC, obejmującą oznaczenie noradrenaliny (NA), dopaminy (DA), kwasu 3,4-dihydroksyfenylooctowego (DOPAC), kwasu homowanilinowego (HVA), serotoniny (5-HT) oraz kwasu 5-hydroksyindolooctowego (5-HIAA).
Kompleks w dawce 10 mg/kg istotnie zmniejszał czas bezruchu w teście TST względem kontroli ($p < 0,05$). Oddzielne podanie fluoksetyny i magnezu odpowiadające dawce 5 mg/kg kompleksu również istotnie zmniejszało czas bezruchu ($p < 0,01$), podczas gdy analogiczne podanie odpowiadające dawce 10 mg/kg nie różniło się od kontroli. W teście LA obserwowano zwiększoną aktywność lokomotoryczną po dawkach kompleksu 2,5–10 mg/kg oraz po oddzielnym podaniu fluoksetyny i MgCl2. W EPM i NSFT nie stwierdzono istotnych różnic. W PFC nie odnotowano istotnych zmian stężeń NA, DA, DOPAC, HVA, 5-HT ani wskaźnika obrotu dopaminy (DOPAC/DA). Stwierdzono natomiast istotne obniżenie wskaźnika obrotu serotoniny (5-HIAA/5-HT) po podaniu kompleksu 10 mg/kg względem kontroli ($p < 0,01$). W obrębie HP nie zaobserwowano istotnych zmian stężeń NA, DA, DOPAC, HVA, 5-HT ani wskaźników obrotu dopaminy (DOPAC/DA, HVA/DA) i serotoniny (5-HIAA/5-HT). Stwierdzono natomiast istotne obniżenie stężenia 5-HIAA zarówno po podaniu kompleksu 10 mg/kg ($p < 0,01$), jak i po oddzielnym podaniu fluoksetyny z magnezem ($p < 0,01$) względem kontroli.
Uzyskane wyniki wskazują, że kompleks fluoksetyny z MgCl2 po jednorazowym podaniu może wykazywać działanie przeciwdepresyjne, któremu towarzyszą zmiany w metabolizmie serotoniny w korze przedczołowej i hipokampie. Jednocześnie obserwowany wzrost

aktywności lokomotorycznej stanowi istotne ograniczenie interpretacyjne, ponieważ może wpływać na wyniki testów behawioralnych, zwłaszcza TST. Z tego względu konieczne są dalsze badania pozwalające oddzielić efekt przeciwdepresyjny od niespecyficznej aktywacji ruchowej. Zasadne wydaje się również przeprowadzenie badań z zastosowaniem podań chronicznych kompleksu.

Finansowanie: Narodowe Centrum Nauki (grant nr 2024/55/B/NZ7/02644; G.Nowak) oraz DS-48/2026 (E. Poleszak)

Ultrastruktura hepatocytów myszy z wysokim i niskim tempem metabolizmu podstawowego (BMR)

Pietruszyńska Marta[1], Lewczuk Bogdan[2], Szyryńska Natalia[2], Ziółkowska Natalia[2], Maciak Sebastian[3], Książek Aneta[3], Sawicka Diana[4], Sadowska Anna[4], Niemirowicz –Laskowska Katarzyna[4], **Car Halina[1,4*]**

[1] Zakład Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Waszyngtona 15a, 15-274 Białystok, Polska
[2] Katedra Histologii i Embriologii, Wydział Medycyny Weterynaryjnej, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie, ul. Oczapowskiego 13, 10-714 Olsztyn
[3] Katedra Ekologii Ewolucyjnej i Fizjologicznej, Wydział Biologii, Uniwersytet w Białymstoku, 15-245 Białystok, Ciołkowskiego 1J
[4] Zakład Farmakologii Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. Szpitalna 37, 15-295 Białystok, Polska

*E-mail: halina.car@umb.edu.pl

Tempo metabolizmu podstawowego (BMR) wykazuje duże zróżnicowanie osobnicze, które w znacznym stopniu jest uwarunkowane genetycznie. BMR istotnie wpływa na przebieg wielu procesów fizjologicznych oraz powstawanie i rozwój chorób. Wątroba jest narządem odgrywającym kluczową rolę w licznych przemianach biochemicznych, stąd też zasadne są pytania o różnice strukturalne i funkcjonalne pomiędzy komórkami wątroby osobników z niskim i wysokim BMR. Celem badań było porównanie ultrastruktury hepatocytów myszy, selekcjonowanych na podstawie wskaźnika BMR. W pracy zastosowano innowacyjną technikę obrazowania ultrastruktury komórek z użyciem detekcji elektronów wstecznie rozproszonych w skaningowym mikroskopie elektronowym.
Do badań użyto wątroby pobrane od dwóch linii myszy rasy Swiss-Webster (69 pokolenie selekcji, wiek 4,5 miesiąca) o wysokim BMR (H-BMR) i o niskim BMR (L-BMR). Analizę morfometryczną 25 przekrojów hepatocytów wykonano za pomocą programu Microscopy Image Browser (Belevich et al., 2016). Uzyskane dane podano jednoczynnikowej wariancji z testem Duncana.
Hepatocyty obu linii myszy charakteryzowały się wielobocznym kształtem, zawierały jądro położone centralnie bogate w euchromatynę. Siateczka śródplazmatyczna występowała w postaci skupisk ułożonych równoległe, długich cystern oraz licznych kanalików widocznych w formie przekrojów poprzecznych. Aparat Golgiego miał postać nielicznych małych diktiosomów. U obu badanych liniach mitochondria charakteryzowały się umiarkowanym zagęszczeniem grzebieni mitochondrialnych i średnią gęstością elektronową macierzy, ale były znacznie liczniejsze i większe u myszy z H-BMR niż L-BMR. Analiza morfometryczna potwierdziła istotne różnice wymiarów i względnej objętość mitochondriów w cytoplazmie pomiędzy badanymi liniami. Peroksysomy i lizosomy były liczniejsze w grupie H-BMR. Ziarna glikogenu były obecne w umiarkowanej ilości w hepatocytach obu badanych linii. Względna objętość kropli lipidów w cytoplazmie była istotnie niższa w hepatocytach myszy z wysokim BMR, co wynikało zarówno z mniejszych rozmiarów tych struktur, jak i mniejszej ich liczby.
W świetle uzyskanych wyników ultrastruktura hepatocytów różni się istotnie pomiędzy osobnikami o wysokim i niskim metabolizmie podstawowym. Względne objętości mitochondriów, lizosomów i peroksysomów są większe, a kropli lipidów – mniejsze u zwierząt

z wysokim BMR. Różnice te mogą istotnie wpływać na reakcję wątroby na rodzaj diety, patogeny i czynniki toksyczne oraz stosowane leki.

Glioprotekcyjne działanie ligandów mGluR grupy III, w szczególności mGluR7, w komórkowym modelu uszkodzenia astrogleju

Domin Helena*, Burnat Grzegorz, Brański Piotr

Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk, Zakład Neurobiologii, ul. Smętna 12, 31-343, Kraków, Polska

*E-mail: domin@if-pan.krakow.pl

Metabotropowy receptor glutaminianergiczny 7 (mGluR7), należący do grupy III receptorów mGlu, odgrywa istotną rolę w funkcjonowaniu ośrodkowego układu nerwowego (OUN), uczestnicząc w regulacji neuroprzekaźnictwa, redukcji ekscytotoksyczności oraz rozwoju neuronów. Ligandy mGluR7 (agoniści, antagoniści oraz modulatory allosteryczne) mogą stanowić obiecującą strategię terapeutyczną w chorobach neurodegeneracyjnych i zaburzeniach OUN. W ostatnich latach wykazano neuroprotekcyjne właściwości allosterycznego agonisty receptora mGlu7, AMN082 ((N,N'-bis(diphenylometylo)-1,2-etanodiaminy)), między innymi w komórkowych modelach udaru niedokrwiennego i choroby Parkinsona oraz w zwierzęcym modelu urazowego uszkodzenia mózgu.
Coraz większe znaczenie przypisuje się roli komórek glejowych, zwłaszcza astrocytów, w odpowiedzi na uszkodzenie OUN, co wskazuje na potrzebę oceny także efektów glioprotekcyjnych ligandów mGluR7.
W przedstawionym badaniu oceniono glioprotekcyjne działanie nowego allosterycznego agonisty receptora mGlu7, CVN636 ((S)-2-(4-fluorophenyl)-N-((3S,4S)-4-(methylsulfonyl)chroman-3-yl)propanamidu), który w przeciwieństwie do AMN082 nie wykazuje działań nieswoistych (off-target) ani nie indukuje desensytyzacji receptorów, oraz pozytywnego allosterycznego modulatora (PAM) receptorów mGlu7/8, VU6005649, należącego do grupy pochodnych pyrazolo[1,5-a]pirymidyn. Oba związki wykazują przenikanie do OUN.
Eksperymenty przeprowadzono na pierwotnych hodowlach astrocytów kory mózgowej wyizolowanych z 7-dniowych myszy szczepu C57BL6/J, utrzymywanych in vitro przez 4–6 tygodni. Gliotoksyczność indukowano jednorazowym podaniem kwasu L-α-aminoadipinowego (L-AAA) w stężeniu 1 mM. CVN636 oraz VU6005649 podawano 1 h i 24 h lub 3 h i 24 h po uszkodzeniu, w celu oceny okna terapeutycznego.
Populacje komórkowe w hodowli oznaczano za pomocą cytometrii przepływowej. Immunobarwienie z zastosowaniem przeciwciała anty-GFAP (markera astrocytów) wykazało, że astrocyty stanowiły około 80% populacji komórkowej. Przeżywalność komórek oceniano testem MTT po 72 h od ekspozycji na L-AAA, wykazując ok. 40% spadek żywotności po L-AAA. Zarówno CVN636, jak i VU6005649 zwiększały przeżywalność komórek w hodowli, gdy były podawane 1 h i 24 h lub 3 h i 24 h po indukcji uszkodzenia L-AAA. Efekty protekcyjne wywołane przez CVN636 oraz VU6005649 były znoszone przez negatywnego allosterycznego modulatora (NAM) mGluR7, MMPIP, co sugeruje zależność tych efektów od aktywacji receptora mGlu7. Analiza cytometryczna z użyciem jodku propidyny (PI) wykazała, że zarówno CVN636, jak i VU6005649 obniżały odsetek komórek w fazie sub-G1, będącej wskaźnikiem fragmentacji DNA i śmierci komórkowej, w porównaniu z grupą traktowaną wyłącznie L-AAA.
Wyniki wskazują, że modulacja receptorów mGlu7 może stanowić obiecującą strategię glioprotekcyjną w uszkodzeniach astrogleju.

Finansowanie: Badania finansowano ze środków statutowych Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk w Krakowie

Wpływ matczynej diety zachodniej na dysfunkcję naczyniową i zmiany neurobehawioralne u potomstwa szczurów obu płci

Frankowska Małgorzata[1*], Saiyara Aniqa[1], Jastrzębska Joanna[1], Smaga Irena[1], Kloza Monika[2], Ryszkiewicz Piotr[2], Mińczuk Krzysztof[2], Majchrzak Karolina[2], Pieniążek Renata[1], Chrószcz Magdalena[3], Korostyński Michał[3], Malinowska Barbara[2], Baranowska-Kuczko Marta[4], Filip Małgorzata[1]

[1] Zakład Farmakologii Uzależnień, Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk, ul. Smętna 12, Kraków
[2] Zakład Fizjologii i Patofizjologii Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. Mickiewicza 2A, 15-222 Białystok
[3] Zakład Neurofarmakologii Molekularnej, Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk, ul. Smętna 12, Kraków
4 Zakład Farmacji Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. Mickiewicza 2A, 15-222 Białystok

*E-mail: frankow@if-pan.krakow.pl

Najnowsze dane wskazują, że wczesna ekspozycja na dietę zachodnią może prowadzić do trwałych zaburzeń neurorozwojowych, które mogą predysponować potomstwo do ciężkich dysfunkcji neurologicznych, w tym zwiększonego ryzyka chorób neurodegeneracyjnych, w sposób zależny od płci.
W niniejszej pracy samice szczurów Wistar Han były eksponowane na dietę kontrolną (CD) lub dietę zachodnią (WD) w okresie ciąży i laktacji (14 tygodni). Po odsadzeniu wszystkie samice potomstwa utrzymywano na diecie kontrolnej i oceniano w 30., 60. oraz 90. dniu pourodzeniowym (PND). Testy behawioralne obejmowały ocenę lokomocji, test otwartego pola (OF), test uniesionego labiryntu zerowego (EZM), test hamowanego nowością pobierania pokarmu, zachowania pielęgnacyjne (self-grooming), test rozpoznawania nowego obiektu oraz test interakcji społecznych. Funkcję naczyń oceniano w tętnicach trzeciego rzędu tętnicy krezkowej górnej, a także wykonywano pomiary ciśnienia tętniczego. Mechanizmy molekularne leżące u podłoża obserwowanych zmian badano w korze przedczołowej oraz hipokampie (HIP) z wykorzystaniem sekwencjonowania RNA oraz metody ELISA.
Matczyna dieta zachodnia powodowała wzrost otłuszczenia organizmu, któremu towarzyszyła zmniejszona odpowiedź na acetylocholinę, związana ze zmienioną reakcją skurczową na endotelinę-1 w PND30 oraz podwyższonym skurczowym ciśnieniem tętniczym w PND90. Ponadto ekspozycja na matczyną dietę zachodnią prowadziła do zwiększonej liczby przekroczeń linii w teście otwartego pola oraz nasilenia zachowania head-dipping w teście EZM w PND60. Dodatkowo matczyna dieta zachodnia obniżała ekspresję genu i białka eNOS oraz VEGF-B w hipokampie w PND60.
Zmiany ekspresji genów zaangażowanych w regulację układu sercowo-naczyniowego oraz sygnalizację zapalną, obserwowane po wczesnej ekspozycji na matczyną dietę zachodnią, wskazują na obecność wczesnych zmian molekularnych, które mogą przyczyniać się do długoterminowej podatności układu nerwowego i sercowo-naczyniowego na zaburzenia.

Badania zostały sfinansowane z grantu badawczego UMO-2022/45/B/NZ4/03951 Narodowego Centrum Nauki, Kraków, Polska (kierownik projektu Prof. Filip) oraz częściowo ze środków statutowych Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk.

Charakterystyka właściwości ADME/Tox oraz aktywności biologicznej dualnych ligandów 5-HT2A/PDE10A

Fryc Monika[1*], Latacz Gniewomir[2], Kubacka Monika[3], Jończyk Jakub[1], Godyń Justyna[1], Siwek Agata[4], Koczurkiewicz-Adamczyk Paulina[1], Satała Grzegorz[5], Greber Katarzyna Ewa[6], Ciura Krzesimir[6], Czopek Anna[1], Zagórska Agnieszka[1]

1 Katedra Chemii Farmaceutycznej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Medyczna 9 Kraków
2 Katedra Technologii Chemicznej i Biotechnologii Leków, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Medyczna 9 Kraków
3 Katedra Farmakodynamiki, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Medyczna 9 Kraków
4 Katedra Farmakobiologii, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Medyczna 9 Kraków
5 Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk, Zakład Chemii Leków, Smętna 12 Kraków
6 Katedra Chemii Fizycznej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny w Gdańsku, Aleja Generała Józefa Hallera 107 Gdańsk
6 Katedra Chemii Fizycznej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny w Gdańsku, Aleja Generała Józefa Hallera 107 Gdańsk

*E-mail: monika.fryc@doctoral.uj.edu.pl

Prezentowany projekt badawczy koncentruje się na opracowaniu nowych wielofunkcyjnych ligandów o potencjalnym zastosowaniu w leczeniu objawów neuropsychiatrycznych towarzyszących chorobom neurodegeneracyjnym, takim jak choroba Alzheimera czy choroba Parkinsona. Celem pracy było zaprojektowanie, synteza oraz kompleksowa charakterystyka biologiczna związków o podwójnym mechanizmie działania: antagonistów receptora serotoninowego 5-HT2A oraz inhibitorów fosfodiesterazy 10A (PDE10A). Jednoczesna modulacja układu serotoninergicznego oraz szlaków sygnałowych zależnych od cAMP i cGMP może prowadzić do skuteczniejszego i bezpieczniejszego leczenia objawów neuropsychiatrycznych, takich jak zaburzenia poznawcze, objawy psychotyczne czy zaburzenia nastroju, przy jednoczesnym ograniczeniu działań niepożądanych charakterystycznych dla klasycznych leków przeciwpsychotycznych. Podejście to wpisuje się w koncepcję ligandów wielofunkcyjnych (MTDL), uznawaną za obiecującą strategię w terapii chorób o złożonej patofizjologii.
W ramach badań przeprowadzono syntezę serii nowych pochodnych zawierających fragmenty arylopiperazynowe sprzężone z układami heterocyklicznymi poprzez wiązanie amidowe. Analizy dokowania molekularnego potwierdziły korzystne oddziaływania ligand-cel biologiczny, wskazując na stabilne wiązanie w obrębie kieszeni aktywnych obu celów molekularnych. W badaniach in vitro ligandy wykazały wysokie powinowactwo do receptora 5-HT2A oraz skuteczne hamowanie PDE10A (Ki < 50 nM, IC50 ≈ 100 nM), co potwierdza zasadność przyjętej strategii projektowania. Wartości oznaczonych parametrów fizykochemicznych wskazują na zgodność z regułami „drug-likeness” (pKa 6,4-7,1; logP -0,27-1,08), co sugeruje korzystny profil farmakokinetyczny. Badania chromatograficzne (IAM, C18,

HSA) pozwoliły na określenie właściwości dystrybucyjnych, w tym interakcji z fosfolipidami i białkami osocza, przy braku przesłanek wskazujących na ryzyko fosfolipidozy.
Badania cytotoksyczności przeprowadzone na linii SH-SY5Y wykazały akceptowalny profil bezpieczeństwa oraz brak istotnej toksyczności w zakresie niższych i średnich stężeń. W normalnych astrocytach obserwowano zależny od stężenia spadek żywotności (0,5-50 µM), przy czym efekt ten miał charakter łagodny i stawał się wyraźny dopiero przy najwyższych stężeniach. Wyniki te wskazują na relatywnie niski potencjał toksyczny badanych związków wobec komórek prawidłowych, co jest istotnym aspektem w kontekście bezpieczeństwa terapii ośrodkowego układu nerwowego.

Badania finansowane z subwencji na utrzymanie i rozwój potencjału badawczego, projekty własne na lata 2026-2027 dr hab. Agnieszki Zagórskiej i dr Anny Czopek, oraz programu Research Support Module (nr. U1C/W42/NS/28.01)

Wpływ farmakoterapii wspomaganej ćwiczeniami na neurorozwojowe skutki ekspozycji na deksametazon

Curzytek Katarzyna[1], Grygier Beata[1], Kukla-Bartoszek Magdalena[1], Suski Maciej[2], **Głombik Katarzyna[1*]**

[1] Pracownia Immunoendokrynologii, Zakład Neuroendokrynologii Doświadczalnej, Instytut Farmakologii, Polska Akademia Nauk, ul Smętna 12, 31-343 Kraków, Polska
[2] Zakład Farmakologii, Uniwersytet Jagielloński - Collegium Medicum, Wydział Lekarski, ul. Grzegórzecka 16, 31-531 Kraków, Polska

*E-mail: glombik@if-pan.krakow.pl

W obliczu ograniczonej skuteczności standardowej farmakoterapii oraz rosnącej skali zachorowań na depresję, kluczowe staje się poszukiwanie strategii łączących klasyczne leczenie z niefarmakologicznymi metodami wspomagającymi.
W związku z powyższym, celem niniejszego badania była ocena, czy umiarkowana aktywność fizyczna (trening na bieżni) we wczesnej dorosłości, połączona z terapią wenlafaksyną – lekiem przeciwdepresyjnym należącym do grupy inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny (SNRI) – może złagodzić niekorzystne skutki prenatalnej ekspozycji na deksametazon (DEX), syntetyczny glikokortykoid.
Do badań wykorzystano zwierzęcy, szczurzy model depresji, którą indukowano poprzez podawanie DEX (0.1 mg/kg) ciężarnym samicom, począwszy od 14. dnia ciąży aż do porodu. Czterotygodniowe męskie potomstwo, prenatalnie eksponowane na DEX, poddawano interwencji terapeutycznej. Obejmowała ona trening biegowy na bieżni: 30 minut dziennie (5 min – 3 m/min, 5 min – 5 m/min, 20 min – 8 m/min), 5 dni w tygodniu, przez cztery tygodnie, z równoległym podawaniem wenlafaksyny (10 mg/kg, i.p.). Wpływ zastosowanej interwencji oceniono na poziomie behawioralnym oraz molekularnym. Przeprowadzono testy behawioralne: test rozpoznawania nowego obiektu (NOR), test podniesionego labiryntu krzyżowego (EPM) oraz test wymuszonego pływania (FST). Następnie zwierzęta zdekapitowano i wyizolowano hipokamp do badań przy użyciu ilościowej analizy proteomicznej SWATH-MS (DIA).
Wyniki wykazały, że interwencja łącząca farmakoterapię z wysiłkiem fizycznym skutecznie ograniczała behawioralne następstwa prenatalnej ekspozycji na DEX, wykazując działanie prokognitywne, przeciwlękowe i przeciwdepresyjne. Połączone stosowanie treningu i leku wpłynęło na profil proteomiczny hipokampa u szczurów poddanych ekspozycji na deksametazon w okresie przedurodzeniowym, zmieniając ekspresję 311 białek. Analiza wykazała, że większość tych zmian stanowiła zmniejszona ekspresja (287 białek), podczas gdy wzrost poziomu dotyczył nielicznej grupy (24 białek). Analiza funkcjonalna zidentyfikowanych białek różnicowych ujawniła, że są one zaangażowane w liczne procesy istotne dla homeostazy komórkowej, w tym w metabolizm glutationu, sygnalizację zależną od cAMP, funkcjonowanie lizosomów, procesy apoptozy oraz tworzenie połączeń międzykomórkowych typu tight junction.
Uzyskane wyniki pokazują, że interwencje podejmowane we wczesnej dorosłości mogą skutecznie regulować strukturalne i funkcjonalne deficyty w mózgu wynikające z programowania płodowego. W procesie tym istotne znaczenie wydaje się mieć regularny wysiłek fizyczny, który poprzez silną modulację profilu proteomicznego hipokampa może

stanowić istotne wsparcie dla klasycznej farmakoterapii w przywracaniu prawidłowych funkcji układu nerwowego i regulacji zachowania.

Finansowanie: grant 2020/39/D/NZ7/01610 Narodowe Centrum Nauki, Polska

Cholesterylowa pochodna β-cyklodekstryny jako nośnik doksorubicyny: badania nad skutecznością przeciwnowotworową w komórkach estrogeno-zależnego raka piersi

Godlewska Ewelina[1*], Maliszewski Bartosz[2], Skonieczna Beata[1], Pietruszyńska Marta[3], Ignaczak Anna[4], Misiak Paweł[2], Wilczewska Agnieszka Z.[2], Car Halina[1,3], Niemirowicz-Laskowska Katarzyna[1]

1 Zakład Farmakologii Doświadczalnej Uniwersytet Medyczny w Białymstoku; Zakład Farmakologii Klinicznej Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
2 Wydział Chemii Uniwersytet w Białymstoku
3 Zakład Farmakologii Klinicznej Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
4 Zakład Chemii Fizycznej, Wydział Chemii Uniwersytet w Bialymstoku

*E-mail: ewelagodlewska@gmail.com

Rak piersi jest najczęściej diagnozowanym nowotworem na świecie – w 2022 roku stanowił około 11,6% wszystkich nowych zachorowań (ok. 2,3 mln przypadków) oraz odpowiadał za 6,9% zgonów co czyni go jedną z głównych przyczyn śmiertelności wśród kobiet z powodu chorób nowotworowych. Doksorubicyna (DOX·HCl), należąca do antracyklin, jest szeroko stosowanym lekiem w terapii raka piersi, jednak jej zastosowanie ograniczają poważne działania niepożądane, w tym wysoka cytotoksyczność wobec komórek nie zmienionych nowotworowo. W związku z tym istotnym kierunkiem badań jest rozwój nowoczesnych systemów dostarczania leków, które umożliwiają zwiększenie selektywności działania oraz ograniczenie efektów ubocznych.
Celem naszych badań była ocena aktywności biologicznej nowych układów dostarczania doksorubicyny opartych na β-cyklodekstrynie modyfikowanej cholesterolem (CD21chol). Badania fizykochemiczne potwierdziły formowanie się stabilnych kompleksów o stechiometrii 1:1, stabilizowanych m.in. przez wiązania wodorowe. Aktywność biologiczna na poziomie in vitro wykazała biokompatybilność nośników z komórkami linii fibroblastów jak również cytotoksyczność w stosunku do komórek nowotworowych linii estrogeno-zależnego raka piersi.
Przeprowadzone badania wykazały, że cholesterylowa pochodna cyklodekstryny może stanowić obiecujący system dostarczania doksorubicyny, zwiększający jej aktywność i selektywność wobec komórek nowotworowych. Otrzymane kompleksy CD21chol:DOX·HCl wykazują korzystne właściwości fizykochemiczne i biologiczne, co wskazuje na ich potencjał jako ukierunkowanych systemów dostarczania leków. Niemniej jednak dalsze badania, w tym z wykorzystaniem modeli in vivo, są niezbędne w celu pełnej oceny ich przydatności terapeutycznej.

Podziękowania: PRELUDIUM 2019/35/B/ST5/03391 (PM), Subwencja Uniwersytet Medyczny w Białymstoku B.SUB.25.215 (HC), and B.SUB.25.257 (KNL)

Oseltamiwir jako modyfikator odpowiedzi na inhibitory kinaz tyrozynowych w liniach komórkowych glejaka

Jastrząb Patrycja[1*], Car Halina[1,2], Wielgat Przemysław[1]

[1] Zakład farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
[2] Zakład Farmakologii Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

E-mail: patrycjajastrzab@wp.pl

Glejak wielopostaciowy (GBM) pozostaje jednym z najtrudniejszych wyzwań współczesnej onkologii ze względu na swoją wysoką heterogenność i unikalne mechanizmy oporności. Mimo, że nadekspresja receptora EGFR jest powszechna, wyniki stosowania inhibitorów kinaz tyrozynowych (TKI) w badaniach klinicznych są niesatysfakcjonujące, co może sugerować udział dodatkowych mechanizmów regulacyjnych związanych z mikrośrodowiskiem guza, które mogą ograniczać skuteczność terapii celowanych. Istotną warstwę tej regulacji stanowią modyfikacje posttranslacyjne, które odpowiadają za stabilność, lokalizację oraz transdukcję sygnałów receptorów błonowych. Szczególne miejsce zajmuje sjalilacja, czyli dołączanie reszt kwasu sialowego do łańcuchów cukrowych w ostatnim etapie glikozylacji. W mikrośrodowisku tkanki mózgowej proces ten ma znaczenie krytyczne, gdyż mózg charakteryzuje się najwyższym w organizmie stężeniem kwasu sialowego.
Celem pracy była ocena wpływu oseltamiwiru – inhibitora neuraminidazy – wykazującego również aktywność wobec ludzkiej neuraminidazy 1 (NEU1) – na odpowiedź komórek GBM (linie LN229 oraz LN18) na inhibitory EGFR: erlotynib (odwracalny) oraz afatynib (nieodwracalny).
Zastosowanie oseltamiwiru miało na celu ingerencję w dynamiczną przebudowę sjalomu powierzchniowego. Według przyjętego modelu, aktywność NEU1 pełni rolę „przełącznika molekularnego", który jest niezbędny do lokalnej desjalilacji receptorów i umożliwia ich wydajną dimeryzację oraz generowanie sygnału onkogennego.
Wykazano, że farmakologiczna inhibicja NEU1 przez oseltamiwir znacząco modyfikuje wrażliwość komórek na badane TKI. Najważniejszym odkryciem jest wykazanie silnego synergizmu oseltamiwiru z afatynibem. Wyniki te sugerują, że uniemożliwienie nowotworowi precyzyjnego sterowania strukturą glikokaliksu, w połączeniu z nieodwracalną blokadą wewnątrzkomórkową, pozwala na skuteczniejsze przełamanie barier oporności. Modyfikacja błony komórkowej poprzez wpływ na status sjalilacji stanowi obiecujący kierunek w optymalizacji terapii celowanych w agresywnych nowotworach ośrodkowego układu nerwowego.

Interakcje CBD z albuminą surowicy ludzkiej albo z glikoproteiną alfa-1-kwasową

Kaczmarski Paweł[1*], Kalemba Karolina[1], Litak Kamil[1], Rykaczewska-Czerwińska Monika [2], Nowak Przemysław [2], Pawełczak Bartosz [2]

[1] Wydział Lekarski, Instytut Nauk Medycznych, Uniwersytet Opolski,
[2] Zakład Farmakologii, Wydział Lekarski, Instytut Nauk Medycznych, Uniwersytet Opolski

*E-mail: kaczmarski_pawel@interia.pl

W konopiach siewnych zidentyfikowano blisko 100 związków aktywnych z grupy kannabinoidów, a jednym z najlepiej poznanych jest pozbawiony działania psychoaktywnego kannabidiol (CBD). Związek ten wykazuje właściwości przeciwzapalne, przeciwdrgawkowe i neuroprotekcyjne. Aktualnie CBD znajduje zastosowanie pomocniczo w łagodzeniu objawów spastyczności u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, w farmakoterapii napadów padaczkowych w przebiegu zespołu Lennoxa-Gastauta i Draveta oraz w stwardnieniu guzowatym. Ponadto CBD jest badane pod kątem jego potencjalnego zastosowania w leczeniu chorób neurodegeneracyjnych oraz w łagodzeniu stanów bólowych w przebiegu fibromialgii, choroby Crohna i bólu neuropatycznego. CBD może być również pomocne w farmakologicznej terapii bruksizmu. W lecznictwie CBD występuje jako substancja czynna w surowcu recepturowym (Cannabis flos) oraz w gotowych preparatach w postaci roztworu doustnego (Epidyolex) lub aerozolu do stosowania w jamie ustnej (Sativex). W związku ze stale poszerzającym się zakresem stosowania kannabidiolu w lecznictwie konieczne staje się dokładne poznanie jego farmakokinetyki w ustroju człowieka. W aspekcie oddziaływania z białkami surowicy krwi dokładna znajomość procesu wiązania CBD z albuminą może przyczynić do poprawy wyników farmakoterapii oraz pozwoli przewidzieć ewentualne interakcje z innymi równocześnie przyjmowanymi przez pacjentów lekami.
Celem pracy była wstępna ocena charakteru oddziaływania CBD z albuminą surowicy krwi ludzkiej z wykorzystaniem metody półsztywnego dokowania molekularnego (AutoDock; The Scripps Research Institute; nr wersji oprogramowania: 4.2.6). W analizie obliczeniowej wykorzystano strukturę albuminy ludzkiej 1AO6.pdb (łańcuch A) pobraną z bazy danych białkowych Protein Data Bank.
Za najbardziej prawdopodobny in vivo wynik komputerowej symulacji wybrano pozę CBD wewnątrz głównej kieszeni wiążącej w strukturze HSA o teoretycznej wartości stałej inhibicji (Ki) = 3,51 µmol oraz energii wiązania DG = – 7,44 kcal·mol-1. Reszty aminokwasowe bezpośrednio zaangażowane w oddziaływanie: His-146, Pro-147, Lys-190, Ser-193, Ala-194, Arg-197, Tyr-452, Val-462.

Długoterminowe działania niepożądane serotoninergicznych leków przeciwdepresyjnych: przegląd systematyczny z metaanalizą

Parys Jakub[1], Jóźwiak-Bębenista Marta[1], Buczinski Sébastien[2], Zbyrad Katarzyna[1], Grygorcewicz Olivia[1], Pietras Tadeusz[1], Przegalińska Kamila[1], Wójcikowska Karolina[1], **Karbownik Michał[1*]**

[1] Zakład Farmakologii i Toksykologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi
[2] Université de Montréal

*E-mail: michal.karbownik@umed.lodz.pl

Działania niepożądane serotoninergicznych leków przeciwdepresyjnych, obejmujących SSRI (selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny), SNRI (inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny) oraz SMS (modulatory i stymulatory serotoninowe), są dobrze opisane w krótkoterminowych badaniach klinicznych i obejmują głównie objawy żołądkowo-jelitowe, zaburzenia snu, pobudzenie, bóle głowy oraz dysfunkcje seksualne. Leki te są jednak często stosowane przewlekle, niekiedy przez wiele lat, w terapii podtrzymującej zaburzeń depresyjnych, natomiast dane dotyczące ich bezpieczeństwa podczas długotrwałego leczenia pozostają ograniczone.
Cel: Ocena długoterminowych działań niepożądanych serotoninergicznych leków przeciwdepresyjnych na podstawie randomizowanych badań klinicznych kontrolowanych placebo (RCT), w których faza zaślepiona trwała co najmniej 24 tygodnie.
Protokół badania zarejestrowano prospektywnie w PROSPERO (CRD42024414003). Przeszukano bazy PubMed, Embase oraz ClinicalTrials.gov dla publikacji anglojęzycznych opublikowanych od stycznia 2000 r. do marca 2024 r. Do przeglądu włączano badania dotyczące stosowania leków u osób dorosłych z rozpoznanym dużym zaburzeniem depresyjnym (MDD). Cały projekt obejmował badania randomizowane oraz obserwacyjne, natomiast w niniejszej analizie przedstawiono wyłącznie wyniki części RCT. Spośród 11 842 zidentyfikowanych rekordów, po deduplikacji, usunięciu rekordów wycofanych oraz zastosowaniu kryterium daty publikacji przejrzano 6167 pozycji. Do pełnego przeglądu włączono 104 publikacje, z czego 29 badań RCT spełniało kryteria przeglądu systematycznego z metaanalizą. Analizy przeprowadzono z zastosowaniem modelu efektów losowych.
Mediana czasu trwania fazy zaślepionej wynosiła 32 tygodnie (Q1–Q3: 26–52). Oceniono 24 punkty końcowe. Zidentyfikowano 9 działań niepożądanych istotnie częstszych w grupie aktywnego leczenia niż placebo: nudności i wymioty (OR=1,44), biegunkę (OR=1,81), suchość w jamie ustnej (OR=1,62; szczególnie SMS: OR=6,62), infekcje górnych dróg oddechowych (OR=1,21), kaszel (OR=2,25), spadek masy ciała (OR=1,88), wzrost masy ciała (OR=2,16), nieprawidłowe sny (OR=1,88) oraz bóle głowy (OR=1,33). Jedynym istotnym wynikiem wskazującym na mniejszą częstość zgłaszania były zawroty głowy (OR=0,63). Nie stwierdzono istotnych różnic między SSRI, SNRI i SMS. W metaregresji częstość zawrotów głowy malała wraz z wydłużaniem czasu obserwacji.
Wiele klasycznych działań niepożądanych leków serotoninergicznych utrzymuje się również podczas długotrwałej terapii. Jednocześnie obserwacje dotyczące infekcji górnych dróg oddechowych, kaszlu oraz mniejszej częstości zawrotów głowy wskazują na mniej typowe sygnały bezpieczeństwa wymagające dalszych badań.

Ostra ekspozycja na wanad indukuje złożone zmiany proteomiczne w korze przedczołowej myszy

Karska Aleksandra*, Mielczarek Przemysław, Szafran-Pilch Kinga, Gąsior Łukasz, Stachowicz Katarzyna

Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk, ul. Smętna 12, 31-343 Kraków, Polska

*E-mail: karska@if-pan.krakow.pl

Związki wanadu są znane z modulowania szlaków sygnalizacyjnych i procesów metabolicznych w komórkach, jednak ich wpływ na mózg pozostaje słabo poznany. W szczególności niewiele wiadomo na temat tego, jak ostra ekspozycja na wanad wpływa na profil białkowy w korze przedczołowej (PFC), strukturze kluczowej dla funkcji poznawczych i zdrowia psychicznego. W naszych wcześniejszych badaniach wykazaliśmy, że zmiany proteomiczne po jednorazowym podaniu mają charakter zależny od dawki.
Celem badania była analiza wpływu jednorazowego podania związku wanadu w dawce 20 mg/kg (V20) na zmiany proteomiczne w korze przedczołowej myszy szczepu C57BL/6J.
Materiały i metody: Myszom C57BL/6J podano jednorazowo ortowanadan sodu (20 mg/kg, i.p.) rozpuszczony w wodzie. Następnie przeprowadzono wysokoprzepustową analizę proteomiczną w celu identyfikacji zmian w ekspresji białek w korze przedczołowej. Region PFC wyizolowano zgodnie z atlasem Paxinos i Franklin (2001).
W porównaniu z grupą kontrolną stwierdzono zmiany w ekspresji 26 białek w grupie V20. Analiza funkcjonalna wykazała obecność kilku odrębnych modułów biologicznych. Białka nieprzypisane do klastrów (np. Jakmip1, Mcub, Syt2) były związane głównie z pobudliwością neuronalną, transmisją synaptyczną, sygnalizacją wapniową oraz funkcją mitochondrialną.
Wyodrębniono klaster związany z procesami krzepnięcia i regulacją proteaz (Serpina3k, Fga, Serpina10, Fgb, Fgg, Serpina1e) co sugeruje udział mechanizmów naczyniowych i/lub zapalnych. Kolejny klaster obejmował białka zaangażowane w sygnalizację zależną od wapnia i regulację fałdowania białek (Calml3, Fkbp1b), wskazując na zmiany w homeostazie białkowej i wapniowej. Trzeci klaster dotyczył białek wiążących RNA, związanych z procesami splicingu i regulacją ekspresji genów na poziomie posttranskrypcyjnym (Rbm6, Luc7l).
Uzyskane wyniki wskazują, że ostra ekspozycja na wanad w dawce 20 mg/kg indukuje złożone zmiany proteomiczne w korze przedczołowej, obejmujące zarówno mechanizmy neuronalne, jak i pozaneuronalne. Zidentyfikowane zmiany sugerują modulację procesów synaptycznych oraz homeostazy wapniowej i białkowej, w tym regulacji fałdowania białek i procesów krzepnięcia. Może to wskazywać na udział mechanizmów związanych z funkcjonowaniem bariery krew–mózg oraz procesów istotnych dla funkcji poznawczych. Badanie dostarcza nowych informacji na temat molekularnych podstaw działania wanadu w mózgu oraz identyfikuje potencjalne szlaki zaangażowane w regulację funkcji neuronalnych i metabolicznych.

Analiza skuteczności przeciwbólowej związku PRT w modelu bólu neuropatycznego

Kędziora Marta*, Białoń Magdalena, Maciuszek Magdalena, Degutis Maciej, Królewski Mateusz, Bugno Ryszard, Kaczorowska Katarzyna, Bojarski Andrzej, Starowicz Katarzyna, Popiołek-Barczyk Katarzyna

Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk

*E-mail: martabrykk@gmail.com

Ból neuropatyczny stanowi poważne wyzwanie kliniczne, ponieważ u jego podłoża leży przewlekły stan zapalny układu nerwowego oraz niekorzystne zmiany strukturalne, a nie sam uraz pierwotny. Kluczowym mechanizmem patofizjologicznym jest aktywacja mikrogleju i astrocytów, co prowadzi do nasilenia ośrodkowej sygnalizacji nocyceptywnej. Prezentowane badania miały na celu ocenę skuteczności przeciwbólowej nowego związku PRT w mysim modelu bólu neuropatycznego, ze szczególnym uwzględnieniem różnic w odpowiedzi terapeutycznej zależnych od płci oraz wpływu PRT na poziom mediatorów stanu zapalnego w pierwotnych hodowlach komórek glejowych.
Model bólu neuropatycznego został indukowany u samców i samic myszy C57BL/6J poprzez przecięcie nerwu piszczelowego i strzałkowego (ang. Spared Nerve Injury, SNI). W 14. dobie po zabiegu podawano zwierzętom związek PRT (20 lub 30 mg/kg, i.p.) lub rozpuszczalnik. Nadwrażliwość mechaniczną i termiczną oceniano za pomocą filamentów von Freya oraz testu zimnej płytki. Badania in vitro przeprowadzono na pierwotnych hodowlach mikrogleju i astrocytów, które stymulowano PRT (1, 10, 50 μM) oraz lipopolisacharydem (LPS), a następnie analizowano poziom białka (IL-1β, IL-6, IL-10, TNFα i pERK1/2) za pomocą testu ELISA i Western Blot.
Badania in vitro wykazały brak cytotoksyczności związku. Nie zaobserwowano istotnego statystycznie spadku wydzielania cytokin po zastosowaniu związku PRT, jednak analiza Western Blot wykazała, że PRT znacząco osłabia wzrost poziomu białek pERK1 i pERK2 wywołany przez LPS, selektywnie w hodowlach komórek mikrogleju. W badaniach na zwierzętach wykazano, że związek PRT redukuje nadwrażliwość mechaniczną i termiczną, przy czym efekt przeciwbólowy był silniejszy u samców.
Związek PRT wykazuje właściwości przeciwbólowe w modelu bólu neuropatycznego. Mechanizm działania może opierać się na modulacji procesów zapalnych, szczególnie w komórkach mikrogleju. Podsumowując, związek PRT jest obiecującym kandydatem do terapii bólu neuropatycznego, jednak konieczne są dalsze badania w celu pełnego wyjaśnienia molekularnych podstaw jego działania.

Projekt finansowany przez Agencję Badań Medycznych ze środków Krajowego Planu Odbudowy i Zwiększania Odporności, Komponent D – Efektywność, dostępność i jakość systemu ochrony zdrowia, Inwestycja D3.1.1., projekt nr 2024/ABM/03/KPO/KPOD.07.07-IW.07-0173/24-00.

Wpływ suplementacji probiotykami na ekspresję genów szlaku kynureninowego oraz receptorów AhR i GPR35 w modelu CUMS u ciężarnych szczurów

Wicha-Komsta Katarzyna[1], **Kocki Tomasz[1]***, Rola Radosław[2], Stanisz Grzegorz[2,3,4], Komsta Łukasz[5], Chudzik Agata[2]

[1] Instytut Nauk Medycznych, Katolicki Uniwersytet Lubelski Jana Pawła II, Lublin
[2] Katedra i Klinika Neurochirurgii i Neurochirurgii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie
[3] Physical Sciences Platform, Sunnybrook Research Institute, Toronto, Ontario, Canada;
[4] Department of Medical Biophysics, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada
[5] Katedra i Zakład Chemii Leków, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Lublin

E-mail: tomasz.kocki@kul.pl

Przewlekły stres w okresie ciąży stanowi istotny czynnik ryzyka rozwoju zaburzeń lękowych oraz depesyjnych u matki oraz neurorozwojowych u potomstwa. Coraz więcej danych wskazuje, że probiotyki mogą modulować oś jelitowo–mózgową, wpływając na funkcje neurochemiczne i stan psychiczny w trakcie ciąży. W szczególności szczep Lacticaseibacillus rhamnosus JB-1 wykazuje potencjał w łagodzeniu zaburzeń nastroju oraz przywracaniu homeostazy neurochemicznej w modelach stresu.
Istotnym mechanizmem łączącym stres z zaburzeniami neuropsychiatrycznymi jest szlak kynureninowy metabolizmu tryptofanu, który reguluje równowagę między neuroprotekcyjnymi a neurotoksycznymi metabolitami. Enzymy takie jak KAT I i KAT II odpowiadają za syntezę kwasu kynureninowego, natomiast receptory węglowodorów aromatycznych (AhR) i receptor GPR35 uczestniczą w sygnalizacji związanej z metabolitami tego szlaku, wpływając na procesy zapalne i funkcje neuronalne.
Głównym celem eksperymentu była ocena wpływu suplementacji bakteriami L. rhamnosus JB-1 na ekspresję genów kodujących enzymy szlaku kynureninowego oraz receptorów Ahr i GPR35 w korze mózgowej i jelicie ciężarnych samicach szczurów poddanych przewlekłemu, umiarkowanemu stresowi (CUMS).
Badania przeprowadzono na ciężarnych samicach szczurów rasy Wistar, u których zastosowano model CUMS oraz jednocześnie suplementowano doustnie bakteriami L. rhamnosus JB-1 przez cały okres ciąży. Po zakończeniu odchowu młodych przeprowadzono eutanazję samic i pobrano korę mózgową i jelito cienkie do dalszych analiz. Ekspresję genów Kat I, Kat II oraz receptorów AhR i GPR35 oznaczono w korze mózgowej, natomiast w jelicie oceniono wyłącznie ekspresję receptorów AhR i GPR35. Badania wykonano techniką rtPCR.
Wykazano, że grupa szczurów poddana suplementacji bakteriami charakteryzowała się istotnie wyższą ekspresją GPR35 w jelicie cienkim w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. Jednocześnie zwierzęta narażone na CUMS i suplementowane bakteriami miały istotnie większą ekspresję genu kodującego receptor GPR35 w porównaniu do niestresowanej grupy poddanej interwencji bakteryjnej.
Suplementacja bakteriami JB-1 nasila ekspresję GPR35 w jelicie cienkim, a efekt ten może być dodatkowo modulowany przez warunki przewlekłego stresu (CUMS).

Badania zostały finansowane z grantu Preludium NCN (UMO-2021/41/N/NZS4/01767).

Biologiczny ślad stresu, a wodór molekularny (H_2)

Libner Eryk[1]*

Studenckie Koło Naukowe Fizjoterapii AMNSiH, Katedra Fizjoterapii, Akademia Medyczna Nauk Stosowanych i Holistycznych w Warszawie, Warszawa, Polska

E-mail: eryklibners@gmail.com

Przedstawiono rolę cząsteczki wodoru molekularnego (H_2) w utrzymaniu homeostazy człowieka oraz potencjalny wpływ terapii wodorowej na rekonwalescencję pacjentów i poprawę ich wydolności i sprawności fizycznej. Przyjęto hipotezę, zgodnie z którą wodoroterapia jest bezpieczna i nie powoduje szkodliwych skutków, a ponadto może przyczyniać się do poprawy stanu fizjologicznego pacjentów. Przedstawiono znaczenie stresu oksydacyjnego jako przewlekłego czynnika zaburzającego homeostazę organizmu oraz aktualny stan wiedzy dotyczący biologicznej aktywności wodoru molekularnego w układach komórkowych ssaków. Uwzględniono wyniki eksperymentów na zwierzętach, randomizowanych badań klinicznych oraz opisy przypadków wskazujące na potencjalne działanie terapeutyczne wodoru, szczególnie w kontekście chorób układu krążenia, układu oddechowego oraz chorób nowotworowych. Przedstawiono kryteria istotne dla zapewnienia bezpieczeństwa, skuteczności i efektywności terapii z wykorzystaniem wodoru molekularnego.

Wpływ zmienności genetycznej UGT1A1 na ekspresję enzymu w patologiach wątroby

Malinowski Damian[1]*, Szeląg-Pieniek Sylwia[2], Kucak Joanna[3], Oswald Stefan[4], Droździk Marek[2], Kurzawski Mateusz[3]

[1] Zakład Farmakokinetyki i Terapii Monitorowanej, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie
[2] Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie
[3] Samodzielna Pracownia Farmakodynamiki, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie
[4] Instytut Farmakologii i Toksykologii, Uniwersyteckie Centrum Medyczne w Rostoku, Niemcy

*E-mail: damian.malinowski@pum.edu.pl

Glukuronidacja jest jedną z głównych ścieżek metabolizmu II fazy, odpowiedzialną za inaktywację i eliminację związków endogennych oraz leków. Proces ten jest katalizowany przez enzymy należące do rodziny UDP glukuronozylotransferaz (UGT), spośród których UGT1A1 jest najlepiej poznany. UGT1A1 odgrywa kluczową rolę w metabolizmie wielu leków oraz jest niezbędny do glukuronidacji bilirubiny. Ze względu na tę specyficzną funkcję ma on istotne znaczenie kliniczne, ponieważ upośledzenie aktywności enzymu, wynikające z polimorfizmów genetycznych lub mutacji, może prowadzić do gromadzenia się we krwi niesprzężonej bilirubiny.
Celem niniejszego badania była ocena zależności pomiędzy allelem UGT1A1*28 a ekspresją genu oraz poziomem białka w tkance wątroby u ludzi, w odniesieniu do różnych chorób wątroby.
Materiał do badań pozyskano od pacjentów z różnymi patologiami wątroby, natomiast grupę kontrolną stanowiły tkanki bez zmian patologicznych. Do badania włączono łącznie 143 pacjentów. Do analizy produktów PCR pod kątem polimorfizmu UGT1A1*28 (zmiennej liczby powtórzeń TA w sekwencji TATA promotora) zastosowano pirosekwencjonowanie.
Zarówno w grupie kontrolnej, jak i w badanej ekspresja genu UGT1A1 na poziomie mRNA oraz stężenie białka w tkance wątroby zmniejszały się wraz ze wzrostem liczby alleli UGT1A1*28, niezależnie od stopnia niewydolności wątroby ocenianej w skali Childa-Pugha. Zależność między genotypem UGT1A1 a poziomem mRNA/białka była największa w grupach HCV i AIH, a nieco słabsza w grupach ALK i PBC. Istotny związek pomiędzy allelem UGT1A1*28 a stężeniem bilirubiny zaobserwowano tylko w grupie kontrolnej.
Wpływ allelu UGT1A1*28 na obniżenie ekspresji genu i poziomu białka może mieć potencjalnie większe znaczenie dla metabolizmu leków podlegających glukuronidacji niż współistniejące choroby wątroby. Jednocześnie polimorfizm UGT1A1 wywiera silniejszy wpływ na poziom bilirubiny u osób bez chorób wątroby niż u pacjentów z patologią wątroby.

Immunomodulacyjne właściwości wybranych roślin leczniczych – potencjał terapeutyczny w chorobach zapalnych i zaburzeniach

Palacz-Wróbel Marta[1*], Nackiewicz Joanna[1], Skonieczna Magdalena[2], Renga Giorgia[3], Delfino Domenico[3], Rykaczewska-Czerwińska Monika[1], Czerwińska-Główka Dominika[1], Nowak Przemysław[1]

[1] Instytut Nauk Medycznych, Uniwersytet Opolski, ul. Oleska 48, 45-052 Opole, Polska
[2] Katedra Inżynierii i Biologii Systemów, Politechnika Śląska
[3] Department of Clinical and Experimental Medicine, Università degli Studi di Perugia

*E-mail: m.palacz@poczta.fm

Rośliny lecznicze stanowią cenne źródło biologicznie aktywnych związków o właściwościach immunomodulujących oraz przeciwzapalnych. Szczególną uwagę zwraca się na takie gatunki jak rzepień pospolity (Xanthium strumarium L.), rzepik pospolity (Agrimonia eupatoria L.), babka lancetowata (Plantago lanceolata L.) oraz widłak goździsty (Lycopodium clavatum L.). Rośliny te zawierają liczne substancje czynne, w tym flawonoidy, garbniki, kwasy fenolowe, saponiny oraz alkaloidy, które mogą wpływać na regulację odpowiedzi immunologicznej poprzez modulowanie procesów zapalnych oraz aktywności komórek układu odpornościowego.
Ekstrakty pozyskiwane z rzepiku pospolitego (Agrimonia eupatoria L.) i babki lancetowatej (Plantago lanceolata L.) wykazują działanie przeciwzapalne, przeciwutleniające oraz wspomagające regenerację tkanek, co może przyczyniać się do ograniczenia przewlekłych stanów zapalnych. Chociaż rzepień pospolity (Xanthium strumarium L.) może wykazywać potencjalną toksyczność przy niewłaściwym stosowaniu, zawiera również związki o aktywności przeciwdrobnoustrojowej i immunoregulacyjnej. Widłak goździsty (Lycopodium clavatum L.) natomiast stanowi źródło biologicznie aktywnych alkaloidów, które mogą wpływać na procesy neuroimmunologiczne oraz chronić komórki przed stresem oksydacyjnym.
Badania przeprowadzono z wykorzystaniem linii komórkowych HCT116, HaCaT, BEAS-2B oraz RAW 264.7 w celu oceny aktywności biologicznej i potencjału immunomodulującego wybranych ekstraktów roślinnych. Zastosowane modele in vitro umożliwiły ocenę wpływu związków pochodzenia roślinnego na komórki nabłonkowe, nowotworowe oraz makrofagi, uczestniczące w odpowiedzi zapalnej i immunologicznej.
Celem niniejszej pracy jest przedstawienie właściwości immunomodulujących wybranych ekstraktów roślinnych oraz omówienie potencjalnych mechanizmów ich działania we wspomaganiu leczenia chorób zapalnych i zaburzeń odporności. Analiza dostępnej literatury wskazuje, że wymienione rośliny lecznicze mogą stanowić wartościowy element fitoterapii, jednak konieczne są dalsze badania kliniczne w celu potwierdzenia ich skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania.

Zastosowanie etanolowych ekstraktów roślinnych w terapii infekcji Aspergillus fumigatus

Palacz-Wróbel Marta[1*], Renga Giorgia[2]

[1] Instytut Nauk Medycznych, Uniwersytet Opolski, ul. Oleska 48, 45-052 Opole, Polska
[2] Department of Clinical and Experimental Medicine, Università degli Studi di Perugia

E-mail: marta.palacz-wrobel@uni.opole.pl

Infekcje wywołane przez Aspergillosis, w szczególności przez grzyb Aspergillus fumigatus, stanowią istotny problem kliniczny u pacjentów z obniżoną odpornością, prowadząc do wysokiej śmiertelności oraz licznych powikłań. Narastająca oporność na klasyczne leki przeciwgrzybicze, skłania do poszukiwania nowych substancji o działaniu przeciwgrzybiczym. W ostatnich latach szczególne zainteresowanie wzbudzają etanolowe ekstrakty roślinne, bogate w związki bioaktywne, m.in. flawonoidy, fenole, terpeny oraz alkaloidy.
Celem pracy jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy dotyczącego zastosowania etanolowych ekstraktów roślinnych w terapii zakażeń wywołanych przez Aspergillus fumigatus. Analizie poddano wyniki badań in vitro oceniających aktywność przeciwgrzybiczą ekstraktów pozyskiwanych z różnych gatunków roślin leczniczych. Wykazano, że ekstrakty etanolowe wykazują zdolność hamowania wzrostu grzybni, zaburzania tworzenia biofilmu oraz ograniczania produkcji zarodników A. fumigatus. Mechanizm działania tych ekstraktów związany jest głównie z uszkodzeniem błony komórkowej grzyba, stresem oksydacyjnym oraz inhibicją kluczowych enzymów metabolicznych.
Etanolowe ekstrakty roślinne mogą stanowić obiecujące uzupełnienie konwencjonalnej terapii przeciwgrzybiczej, zwłaszcza w kontekście narastającej lekooporności drobnoustrojów. Konieczne są jednak dalsze badania kliniczne mające na celu ocenę bezpieczeństwa, skuteczności oraz możliwości standaryzacji preparatów roślinnych stosowanych w terapii aspergilozy.

Piękno dokowania molekularnego. Miejsca wiązania winblastyny w strukturze HSA

Pawełczak Bartosz[1*], Rykaczewska-Czerwińska Monika[1], Nowak Przemysław[1], Marciniec Krzysztof[2]

[1] Zakład Farmakologii, Instytut Nauk Medycznych, Uniwersytet Opolski, ul. Oleska 48, 45-052 Opole, Polska
[2] Katedra i Zakład Chemii Organicznej, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Jagiellońska 4, 41-200 Sosnowiec, Polska

*E-mail: pawelczak.bartosz@gmail.com

Albumina surowicy krwi (HSA) pełni kluczową rolę w dystrybucji zarówno endogennych, jak i egzogennych substancji w ciele człowieka. Proces wiązania leków z HSA determinuje takie ich farmakokinetyczne i farmakodynamiczne parametry jak biologiczny okres półtrwania, skuteczność farmakologiczna oraz nasilenie działań niepożądanych. Na łańcuch polipeptydowy HSA składa się 585 reszt aminokwasowych fałdujących się w struktury α-helikalne stabilizowane wiązaniami wodorowymi. Jej trzeciorzędowa struktura zbudowana jest z trzech homologicznych domen (I, II i III) stabilizowanych przez 17 mostków disiarczkowych. Jedynie grupa tiolowa reszty cysteinylowej w pozycji Cys-34 pozostaje niezwiązana. Każda domena złożona jest z dwóch mniejszych subdomen oznaczanych jako A i B. Podstawowa klasyfikacja miejsc wiążących leki w strukturze HSA obejmuje dwa główne miejsca wiązania zlokalizowane w jej hydrofobowych wnękach. Miejsce pierwsze zwane miejscem wiązania warfaryny położone jest w hydrofobowy mikrośrodowisku subdomeny IIA, gdzie znajduje się konserwatywna reszta tryptofanylowa w pozycji Trp-214. Drugie miejsce zlokalizowane jest w okolicy subdomeny IIIA i odpowiada za wiązanie benzodiazepin.
Celem pracy było zbadanie oddziaływania winblastyny z albuminą surowicy krwi (PDB ID: 1AO6) metodą półsztywnego dokowania molekularnego. Symulacje przeprowadzono za pomocą programu CLC Drug Discovery Workbench (wersja 2.4.1) z wykorzystaniem algorytmu obliczeniowego PLANTS PLP. Winblastyna (VLB) jest inhibitorem mitozy pierwotnie wyizolowanym z rośliny gatunku Catharanthus roseus. Jej mechanizm działania polega na zahamowaniu dynamiki mikrotubul w komórkach. Aktualnie VLB i jej pochodne znajdują zastosowanie w chemioterapii chorób nowotworowych. Jednak ich wysoka aktywność antyproliferacyjna jest ograniczona przez toksyczność.
Na podstawie przeprowadzonych badań obliczeniowych stwierdzono, że główne miejsce wiązania winblastyny znajduje się w subdomenie IIA w okolicy reszty Trp-214. Wyniki eksperymentu obliczeniowego zostały potwierdzone in vitro techniką spektroskopii absorpcyjnej UV z uwagi na obecność w strukturze miejsc wiążących HSA aromatycznych reszt fenyloalaniny i tyrozyny oraz charakterystycznej reszty tryptofanu.

Wpływ nanocząstek ferrytu manganowego (M35) na cytokompatybilność i aktywność SOD w komórkach SH-SY5Y

Pukło Renata[1*], Haduch Anna[1], Bromek Ewa[1], Krzyżyk Sara[1], Moreno Maldonado Ana C[2], Alastuey Patricio[2], Goya Gerardo F.[2], Kuban Wojciech[1]

[1] Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk, Zakład Farmakokinetyki i Metabolizmu Leków
[2] Universidad de Zaragoza -Instituto de Nanociencia y Materiales de Aragón, Facultad de Ciencias

*E-mail: bartyzel@if-pan.krakow.pl

Choroby neurodegeneracyjne, takie jak choroba Alzheimera i Parkinsona, wiążą się z nasileniem stresu oksydacyjnego oraz postępującym uszkodzeniem neuronów. Istotnym elementem tych procesów jest osłabienie mechanizmów antyoksydacyjnych, w tym aktywności dysmutazy ponadtlenkowej (SOD). Nanocząstki magnetyczne, w tym ferrytu manganowego, są interesującą grupą materiałów biomedycznych ze względu na możliwość modyfikacji ich właściwości oraz wpływu na procesy redoksowe. Celem pracy była ocena wpływu nanocząstek ferrytu manganowego $MnFe_2O_4$ (M35) na cytokompatybilność komórek SH-SY5Y oraz aktywność związaną z SOD.
Badania przeprowadzono na ludzkiej linii komórkowej neuroblastoma SH-SY5Y w dwóch wariantach fenotypowych: niezróżnicowanym oraz po różnicowaniu do fenotypu neuronopodobnego. Komórki eksponowano na nanocząstki M35 w zakresie stężeń 0–250 µg/mL przez 24, 48 i 96 godzin. Żywotność i aktywność metaboliczną oceniano metodą Cell Counting Kit-8 (CCK-8), natomiast uszkodzenie błony komórkowej oznaczano testem uwalniania dehydrogenazy mleczanowej (LDH). Aktywność związaną z dysmutazą ponadtlenkową (SOD) oznaczano po 96-godzinnej ekspozycji komórek SH-SY5Y na nanocząstki M35 jako całkowity sygnał enzymatyczny odzwierciedlający odpowiedź antyoksydacyjną komórek.
Nanocząstki M35 wykazywały wyraźne działanie biologiczne zależne zarówno od czasu ekspozycji, jak i fenotypu komórek. W komórkach niezróżnicowanych obserwowano stopniowy spadek aktywności metabolicznej, który po 96 godzinach przy najwyższym stężeniu (250 µg/mL) osiągał około 10–15% wartości kontrolnej. Efektowi temu nie towarzyszył istotny wzrost uwalniania LDH, co może wskazywać na dominujące zaburzenie funkcji metabolicznych komórek. W komórkach różnicowanych stwierdzono przejściowy wzrost cytotoksyczności, z maksymalnym wzrostem LDH do około 130–140% po 24 godzinach ekspozycji na 250 µg/mL. W kolejnych punktach czasowych (48–96 h) wartości LDH ulegały częściowej normalizacji. Jednocześnie spadek aktywności metabolicznej był umiarkowany i mieścił się w zakresie około 65–85% wartości kontrolnej. Po 96 godzinach ekspozycji na M35 obserwowano niewielki, lecz powtarzalny wzrost całkowitego sygnału związanego z aktywnością SOD, bez jednoznacznej zależności dawka–odpowiedź.
Wnioski: Nanocząstki ferrytu manganowego (M35) wykazują istotne, zależne od fenotypu komórek SH-SY5Y działanie cytotoksyczne, silniej zaznaczone w początkowej fazie ekspozycji w komórkach różnicowanych. Jednocześnie indukują umiarkowaną modulację aktywności związanej z dysmutazą ponadtlenkową (SOD), co wskazuje na ich bioaktywny, redoksowo czynny charakter. Uzyskane wyniki podkreślają potrzebę dalszych badań nad mechanizmem

działania M35 oraz określeniem bezpiecznego zakresu stężeń, istotnego dla potencjalnych zastosowań biomedycznych i neuroprotekcyjnych.

Badania sfinansowane ze środków grantu M-ERA.NET 3 Call 2023 (NCN), nr 2023/05/Y/NZ5/00256.

Wpływ żelaza (Fe+2) podanego prenatalnie na poziom glutaminianu, GABA i histaminy w mózgu szczurów dorosłych

Rogóż Zofia[1*], Kamińska Kinga[1], Wąsik Agnieszka[2]

[1] Zakład Farmakologii, Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja PAN w Krakowie
[2] Zakład Neurochemii, Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja PAN w Krakowie

*E-mail: rogoz@if-pan.krakow.pl

Wstęp Żelazo, niezwykle ważny pierwiastek chemiczny w organizmie ssaków, jest najobficiej występującym metalem w mózgu. Bierze udział w wielu reakcjach chemicznych zachodzących w ośrodkowym układzie nerwowym, działając jako kofaktor w kluczowych reakcjach enzymatycznych związanych z syntezą i degradacją neuroprzekaźników, rozgałęzieniem dendrytycznym i mielinizacją. Badania kliniczne wykazały, że stężenie żelaza w mózgu stopniowo wzrasta wraz z procesem starzenia się u osób i selektywnie kumuluje się w mózgach pacjentów cierpiących na choroby neurodegeneracyjne. Ponadto stres oksydacyjny wywołany żelazem jest powiązany z patogenezą choroby Alzheimera, Parkinsona, Huntingtona i innych. Nasze wcześniejsze badania wykazały, że podanie żelaza (Fe+2) w okresie prenatalnym, u szczurów dorosłych wywołuje deficyty zachowań socjalneych i pamięci oraz obniżenie stężenia mRNA w hipokampie, a także zmiany w poziomach monoamin i ich metabolitów.
Celem planowanych badań było sprawdzenie czy podanie żelaza (Fe+2), noworodkom szczurzym płci męskiej rasy Sprague-Dawley podczas wczesnego rozwoju postnatalnego (PND 12-14) w dawce 30 mg/kg, po, wpłynie na poziom glutaminianu i kwasu γ-aminomasłowego (GABA) oraz histaminy w wybranych strukturach mózgu u szczurów dorosłych oceniane w 92. dniu życia postnatalnego.
Wyniki Wykazano w korze mózgowej statystycznie znamienne podniesione poziomu glutaminianu i kwasu γ-aminomasłowego (GABA), odpowiednio o 24 i 26%. W hipokampie również obserwowano statystycznie znamienny wzrost stężenia glutaminianu i GABA, odpowiednio o 34 i 25%, natomiast w prążkowiu wzrósł poziom glutaminianu o 51% i histaminy o 39%, stężenie GABA pozostało bez zmiany.
Wnioski Uzyskane wyniki sugerują, że obserwowane zmiany w poziomach glutaminianu i kwasu γ-aminomasłowego mogą mieć znaczenie w ujawnianiu się deficytów zachowań i pamięci u dorosłych szczurów.

Finansowanie: Niniejsze badania były finansowane z działalności statutowej Instytutu Farmakologii im Jerzego Maja Polskiej Aademii Nauk w Krakowie.

Potencjał biologiczny soli imidazoliowych z kwasem litocholowym w regulacji statusu oksydacyjnego

Sawicka Diana[1*], Wróblewski Paweł[1], Skonieczna Beata[1], Sadowska Anna[1], Hryniewicka Agnieszka[2], Pietruszyńska Marta[3], Car Halina[1,2]

[1] Zakład Farmakologii Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
[2] Zakład Chemii Organicznej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
[3] Zakład Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

*E-mail: diana.sawicka@umb.edu.pl

Rozwój nowoczesnych technik chemicznych umożliwia otrzymywanie produktów o podwyższonej aktywności biologicznej. Dzięki integracji kilku związków możliwe jest uzyskanie jednej bioaktywnej cząsteczki wpływającej na pracę wątroby.
Pochodne imidazolu z kwasem litocholowym (LA) wykazują szerokie spektrum aktywności biologicznej, obejmujące działanie przeciwzapalne i cytotoksyczne. Celem niniejszego badania było określenie wpływu soli imidazoliowych z kwasem litocholowym (LA) na poziom stresu oksydacyjnego. Analiza obejmowała oznaczenie wskaźników statusu oksydacyjnego (AOPP, 8-OHdG, TOS) oraz antyoksydacyjnego (SOD, CAT, TAS) w homogenatach wątrób myszy poddanych działaniu pochodnych imidazoliowych różniących się długością łańcucha alkilowego (LA-Hex i LA-Okt).
Uzyskane wyniki wykazały, że sól LA-Okt charakteryzuje się silniejszym działaniem antyoksydacyjnym, co przejawiało się istotnym wzrostem aktywności CAT i TAS w porównaniu zarówno z grupą kontrolną, jak i z grupą otrzymującą LA-Hex. Jednocześnie w wątrobach zwierząt traktowanych badanymi pochodnymi LA zaobserwowano istotne obniżenie poziomu markerów stresu oksydacyjnego (AOPP, 8-OHdG, TOS), przy czym efekt ten był najbardziej nasilony w przypadku soli LA-Okt. Ponadto, stwierdzono znaczące korelacje pomiędzy parametrami prooksydacyjnymi i antyoksydacyjnymi w wątrobach myszy poddanych działaniu soli LA. Otrzymane wyniki stanowią istotny punkt wyjścia do dalszych badań nad potencjalnym zastosowaniem soli imidazoliowych z kwasem litocholowym w regulacji stresu oksydacyjnego. Sole imidazoliowe z kwasem litocholowym istotnie wpływają na obniżenie poziomu markerów stresu oksydacyjnego oraz jednoczesnego wzmocnienie mechanizmów antyoksydacyjnych w wątrobie. Uzyskane wyniki wskazują na obiecujący potencjał pochodnych imidazoliowych w regulacji równowagi redoks, co może mieć znaczenie w wspomaganiu funkcjonowania wątroby.

Ocena potencjału antyoksydacyjnego ekstraktu z korzeniowca sosnowego w modelu mysim raka jelita grubego

Sadowska Anna[1*], Biłda Kinga[1], Skonieczna Beata[1], Sawicka Diana[1], Pietruszyńska Marta[2], Car Halina[1,2]

[1] Zakład Farmakologii Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
[2] Zakład Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

*E-mail: anna.sadowska@umb.edu.pl

Rak jelita grubego jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych na świecie i stanowi jedną z głównych przyczyn zgonów zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn. Jego rozwój wiąże się z czynnikami genetycznymi i środowiskowymi, a istotne znaczenie w procesie karcynogenezy ma stres oksydacyjny oraz zaburzenia równowagi między wolnymi rodnikami a mechanizmami ochrony antyoksydacyjnej organizmu. W leczeniu nowotworów stosuje się miedzy innymi chemioterapię z użyciem 5-fluorouracylu, jednak może ona powodować skutki uboczne m.in. zapalenie błony śluzowej, toksyczność kardiologiczną oraz mielosupresję. Coraz częściej zwraca się uwagę na rolę naturalnych substancji, w szczególności grzybów nadrzewnych, które dzięki obecności związków bioaktywnych mogą wykazywać właściwości antyoksydacyjne i wspierać walkę z nowotworami. Jednym z takich grzybów jest korzeniowiec sosnowy (HA), który stanowi potencjalne źródło związków o właściwościach antyoksydacyjnych.
Celem pracy była ocena potencjału antyoksydacyjnego ekstraktu z korzeniowca sosnowego w wątrobie myszy z indukowanym nowotworem jelita grubego, leczonych 5-fluorouracylem (5-FU). Badania przeprowadzono z wykorzystaniem homogenatów mysich wątrób, w których oceniono parametry stresu oksydacyjnego w kontekście działania ekstraktu z HA i 5-FU.
Otrzymane wyniki wskazują, że zarówno ekstrakt z korzeniowca sosnowego, jak i 5-FU wpływały na badane parametry stresu oksydacyjnego, przy czym ich jednoczesne zastosowanie wywoływało zróżnicowane efekty. W przypadku wybranych markerów stresu oksydacyjnego wykazano, że połączenie HA z 5-FU wiązało się z korzystniejszymi zmianami w porównaniu z działaniem samego leku, co może sugerować efekt synergistyczny. Zaobserwowano również niższe stężenie 8-OHdG w grupach badanych w porównaniu z grupą kontrolną, co wskazuje na brak nasilonych uszkodzeń DNA. Wyniki dotyczące TAS sugerują, że HA może ograniczać konieczność indukcji endogennych antyoksydantów wywołanych przez 5-FU, co może wpływać na ich wzajemną interakcję. Ponadto 5-FU nasilał stres oksydacyjny, natomiast ekstrakt z korzeniowca sosnowego wykazywał właściwości antyoksydacyjne i potencjalnie chronił przed uszkodzeniami oksydacyjnymi w trakcie terapii przeciwnowotworowej. Uzyskane obserwacje stanowią podstawę do dalszych badań nad wykorzystaniem grzybów nadrzewnych jako potencjalnego wsparcia terapii przeciwnowotworowej.

Interakcje winfluniny z albuminą surowicy (HSA)

Sitarz Aleksandra*, Bem Natalia, Zuzek Patryk, Kozielski Jakub, Pawełczak Bartosz, Nowak Przemysław, Rykaczewska-Czerwińska Monika

Zakład Farmakologii, Wydział Lekarski, Instytut Nauk Medycznych, Uniwersytet Opolski

*E-mail: sitarz.aleksandra21@gmail.com

Właściwości lecznicze surowca roślinnego Catharanthus roseus G. Don (dawniej Vinca rosea Linn.) były znane już w starożytności. Aktualnie w lecznictwie występują dwie substancje pozyskiwane z katarantusa: winkrystyna i winblastyna. Z uwagi na wysoką aktywność tych związków i duży potencjał w projektowaniu nowych analogów w chemioterapii chorób nowotworowych zastosowanie znalazły półsyntetyczne pochodne: windezyna oraz winorelbina. Najpóźniej wprowadzona do lecznictwa pochodna – winflunina – stanowi drugą linię terapii raka przerzutowego pęcherza moczowego. Winflunina zaklasyfikowana została jako alkaloid katarantusa trzeciej generacji. Mechanizm działania przeciwnowotworowego tego związku opiera się na modyfikacji procesu polimeryzacji ⍰⍰tubuliny, co destabilizuje cały układ mikrotubul podczas formowania się wrzeciona kariokinetycznego i doprowadza do zahamowaniu procesu mitozy komórki na etapie G2/M. Następstwem jest zapoczątkowanie procesu apoptozy komórki eukariotycznej. W porównaniu do pozostałych leków cytostatycznych z grupy alkaloidów katarantusa, winflunina charakteryzuje się zdecydowanie mniejszą neurotoksycznością w wyniku jej słabszego powinowactwa do struktury ⍰⍰tubuliny.
Celem pracy było zbadanie procesu oddziaływania winfluniny z albuminą (human serum albumin, HSA), która jest kluczowym białkiem surowicy krwi ludzkiej odpowiedzialnym za dystrybucję ksenobiotyków w ustroju. Proces wiązania winfluniny z HSA analizowano techniką półsztywnego dokowania molekularnego z wykorzystaniem oprogramowania AutoDock w wersji 4.2.6 (The Scripps Research Institute). Trójwymiarowy model białka pozyskano z bazy Protein Data Bank (kod dostępu: 1AO6, łańcuch A).
W wyniku przeprowadzonego eksperymentu obliczeniowego otrzymano dziesięć możliwych konformacji winfluniny wewnątrz głównej kieszeni wiążącej o objętości 796,375 Å3 zlokalizowanej pomiędzy trzema domenami HSA (współrzędne x, y, z wynosiły odpowiednio 34,28 i 25,873 oraz 16,168). Potwierdzono możliwość występowania wiązań wodorowych cząsteczki winfluniny z następującymi resztami aminokwasowymi HSA: Leu-115, Arg-145, His-146, Arg-186, Lys-190.

Enkapsulacja 5-fluorouracylu w β-cyklodekstrynie modyfikowanej cholesterolem: działanie przeciwnowotworowe

Skonieczna Beata[1*], Maliszewski Bartosz[2], Wasiluk Natalia[1], Godlewska Ewelina[1], Pietruszyńska Marta[3], Wilczewska Agnieszka[2], Misiak Paweł[2], Car Halina[1,2], Niemirowicz-Laskowska Katarzyna[1]

[1] Zakład Farmakologii Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
[2] Wydział Chemii, Uniwersytet w Białymstoku
[3] Zakład Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

*E-mail: beata.skonieczna@umb.edu.pl

Rak jelita grubego należy do najczęściej diagnozowanych nowotworów na świecie – w 2022 roku odpowiadał za około 9,6% wszystkich nowych przypadków (ok. 1,9 mln) oraz 9,3% zgonów z powodu nowotworów (ok. 900 tys.). Pomimo szerokiego zastosowania 5-fluorouracylu (5-FU) w terapii tego nowotworu, jego skuteczność jest ograniczona przez niską stabilność, toksyczność ogólnoustrojową oraz rozwój oporności komórek nowotworowych. W związku z tym istotnym kierunkiem badań jest opracowanie nowoczesnych systemów dostarczania leków, które mogą poprawić biodostępność, selektywność oraz skuteczność terapii.
Celem pracy była ocena aktywności biologicznej nowych układów dostarczania 5-fluorouracylu opartych na β-cyklodekstrynie modyfikowanej cholesterolem (CD21chol). Oceniono właściwości kompleksów CD21chol:5-FU przygotowanych w różnych stosunkach molowych (1:1, 1:2, 1:3).
Badania fizykochemiczne wykazały, że największą stabilnością charakteryzuje się kompleks CD21chol:5-FU w stosunku molowym 1:3. Aktywność biologiczną oceniono in vitro na komórkach raka jelita grubego (DLD-1) oraz fibroblastach (CCD-1079Sk). Analiza wykazała obniżoną żywotności komórek nowotworowych, zaburzenia integralności błony komórkowej oraz aktywację kaspaz proapototycznych.
Uzyskane wyniki wskazują, że układy CD21chol:5-FU, szczególnie w stosunku 1:3, stanowią obiecujące nośniki leku, mogące zwiększać skuteczność terapii przy jednoczesnym ograniczeniu działań niepożądanych. Konieczne są jednak dalsze badania w celu potwierdzenia ich potencjału i możliwości zastosowania w terapii nowotworów.

Podziękowania: PRELUDIUM 2019/35/B/ST5/03391 (PM), Subwencja Uniwersytet Medyczny w Białymstoku B.SUB.25.215 (HC), and B.SUB.25.257 (KNL)

Zastosowanie zwierzęcego modelu zespołu stresu pourazowego do analizy etologicznej myszy podatnych i odpornych na stres

Solich Joanna*, Pabian Paulina, Dobranowska Karolina, Faron-Górecka Agata

Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk w Krakowie, Zakład Farmakologii

*E-mail: solich@if-pan.krakow.pl

Zespół stresu pourazowego (PTSD; Post-Traumatic Stress Disorder) jest złożonym zaburzeniem neurobehawioralnym, które może rozwinąć się po ekspozycji na traumatyczne wydarzenia. W badaniach mechanizmów PTSD wykorzystuje się modele zwierzęce, pozwalające na ocenę zachowań lękowych, zaburzeń pamięci oraz zmian w zachowaniach społecznych. Jednym z najczęściej stosowanych modeli jest pojedynczy przedłużony stres (SPS; single prolonged stress), obejmujący sekwencję stresorów: unieruchomienie, pływanie zbiorowe oraz krótkotrwałą ekspozycję na środek anestetyczny. Efekty SPS ocenia się zwykle po tygodniu, kiedy rozwijają się zmiany behawioralne przypominające objawy PTSD.
Celem badań była ocena reakcji lękowej po zastosowaniu SPS u myszy o fenotypie podatnym i odpornym na stres.
Eksperyment przeprowadzono na trzech szczepach myszy. Myszy typu dzikiego (WT) w dotychczasowych badaniach wykazywały fenotyp podatny na stres, natomiast myszy pozbawione transportera noradrenergicznego (NET-KO) oraz myszy SWR/J charakteryzowały się fenotypem odpornym na stres. Zwierzęta każdego szczepu podzielono na grupę kontrolną oraz grupę poddaną SPS. Po zakończeniu procedury SPS myszy wracały do klatek domowych na okres siedmiu dni. Następnie przeprowadzono test otwartego pola (OFT; Open Field Test), oceniający zachowania lękowe i eksploracyjne, oraz test zakopywania kulek, służący do oceny zachowań lękowych i kompulsywnych. Dodatkowo w teście OFT wykonano analizę etologiczną zachowania myszy podczas przebywania poza strefą centralną pola.
U myszy o fenotypie podatnym na stres SPS powodował istotne statystycznie skrócenie czasu przebywania w strefie centralnej w porównaniu z grupą kontrolną. U myszy o fenotypie odpornym na stres parametr ten pozostawał na poziomie zbliżonym do kontroli. Dodatkowa analiza etologiczna wykazała różnice w zachowaniu myszy odpornych i podatnych na stres w przestrzeni poza centrum pola. W teście zakopywania kulek jedynie myszy szczepu SWR/J wykazały istotną różnicę między grupą stresowaną i kontrolną, wskazującą na zmniejszenie zachowań kompulsywnych i lękowych po SPS.
Podsumowując, zastosowany model SPS umożliwia ocenę odległych efektów stresu oraz różnic w odpowiedzi lękowej między zwierzętami podatnymi i odpornymi na stres. Dodatkowa analiza etologiczna pozwoliła lepiej scharakteryzować strategie behawioralne myszy odpornych na stres. Uzyskane wyniki wskazują, że zastosowanie SPS u zwierząt o odmiennym fenotypie reaktywności na stres może stanowić użyteczne narzędzie w dalszych badaniach nad mechanizmami PTSD oraz potencjalnymi interwencjami farmakologicznymi.

Wpływ L-argininy i nikotynamidu na pracę mięśnia sercowego w modelu doświadczalnym nadciśnienia płucnego u szczurów

Sztormowska-Achranowicz Katarzyna[1*], Jankowski Zbigniew[2], Kocić Ivan[1]

[1] Katedra i Zakład Farmakologii, Wydział Lekarski, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk
[2] Katedra i Zakład Medycyny Sądowej, Wydział Lekarski, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk

*E-mail: ksztormowska@gumed.edu.pl

Wprowadzenie: Tętnicze nadciśnienie płucne (PAH) prowadzi do przebudowy naczyń płucnych, wzrostu oporu naczyniowego oraz przerostu i niewydolności prawej komory serca. Poszukuje się nowych strategii terapeutycznych, w tym suplementacji L-argininą i nikotynamidem (Arg+NCA), które mogą wykazywać działanie kardioprotekcyjne i przeciwzapalne.
Cel: Ocena wpływu łączonej suplementacji L-argininy i nikotynamidu na funkcję mięśnia sercowego, przerost prawej komory oraz zmiany histologiczne płuc u samców i samic szczura w modelu PAH indukowanego monokrotaliną.
Materiał i metody:
Badania przeprowadzono na szczurach Wistar obu płci z indukowanym PAH. Analizowano grupy otrzymujące skojarzoną suplementację L-argininy i nikotynamidu. Oceniano parametry kurczliwości mięśnia brodawkowatego: siła skurczu (Fc), szybkości skurczu i rozkurczu (±dF/dt); masę prawej komory (RV), wskaźnik Fultona (RV/(LV+S)). Wykonano analizę histopatologiczną i morfometryczną naczyń płucnych.
Wyniki: U samców z PAH zaobserwowano, iż terapia skojarzona poprawiła parametry mechaniczne mięśnia sercowego. Efekt ten jest szczególnie wyraźny w kontekście parametrów: szybkość skurczu i rozkurczu (p<0.01-0,05). U samic zaobserwowano, iż połączenie L-argininy i nikotynamidu istotne zmniejsza patologicznie wzmocnioną odpowiedź inotropową (siłę; ΔFc) i chronotropową (szybkość) wywołaną przez nadciśnienie płucne (p<0.05). Wykazano korzystny wpływ terapii skojarzonej na parametr przerostu prawej komory serca oraz masy serca, wskazując na częściową normalizację wskaźników RV, co sugeruje ograniczenie remodeling'u serca w porównaniu do grupy PAH obu płci (PAH: samiec 0,286±0,008g; samica 0,259±0,02g vs. PAH+Arg+NCA: samiec 0,213±0,009g; samica 0,116±0,005g). Analiza histologiczna i morfometryczna wykazała, że połączenie L-argininy i nikotynamidu istotnie ograniczyło przebudowę ścian tętnic płucnych (p<0.001) oraz poprawiło obraz histopatologiczny płuc, redukując zmiany zapalne i obrzęk w porównaniu do grupy PAH (p<0.001) obu płci.
Wnioski: Łączna suplementacja L-argininy i nikotynamidu wykazuje działanie kardioprotekcyjne w modelu PAH, poprawiając funkcję mięśnia sercowego (±dF/dt, Fc), ograniczając przerost prawej komory (RV, wskaźnik Fultona) oraz redukując zmiany histopatologiczne w płucach. Terapia poprawia nie tylko samą siłę mięśnia sercowego, ale przede wszystkim sprawność, z jaką serce radzi sobie z cyklem pracy pod obciążeniem adrenergicznym w warunkach nadciśnienia płucnego. Efekt ten zależy częściowo od płci i sugeruje potencjalne zastosowanie terapii skojarzonej w modulacji zmian sercowo-naczyniowych w PAH.

Effects Of Arboreal Medicinal Mushrooms On Stress-Coping And Neuropsychiatric Behaviors

Trofimiuk Emil[1*], Fijałkowska Agata[2], Oniszczuk Hubert[1], Car Halina[1], Muszyńska Bożena[2]

[1] Zakład Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
[2] Katedra Biotechnologii Roślin i Grzybów Leczniczych ,Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

E-mail: emil.trofimiuk@umb.edu.pl

Comparative neuropharmacological effects of Hericium erinaceus, Fomitopsis officinalis, and Pleurotus djamor on stress-related behaviors in rats
Assumptions: Chronic stress is a primary environmental risk factor for affective disorders, driving neuroinflammation, monoaminergic imbalances, and impaired neuroplasticity. Nutritional psychiatry identifies arboreal medicinal mushrooms as a source of neuroactive compounds, including erinacines, 5-hydroxy-L-tryptophan (5-HTP), γ-aminobutyric acid (GABA), and anti-inflammatory polysaccharides. While Hericium erinaceus (HE) is well-documented for its neurotrophic properties, the comparative dose-dependent effects of Fomitopsis officinalis (FO) and Pleurotus djamor (PDJ) on anxiety and depression remain under-investigated in vivo.
This study aims to evaluate the dose-dependent impact of dietary supplementation with HE, FO, and PDJ on anxiety-like behavior and stress-coping strategies in murine models. We hypothesize that these species exert psychotropic effects comparable to fluoxetine (FLX) via distinct serotonergic, noradrenergic, and GABAergic mechanisms depending on their unique bioactive profiles.
Methods: Male Wistar rats received oral doses (100,250, or 500 mg/kg) of lyophilizates from in vitro cultures of HE, FO, or PDJ for 21 days. Behavioral assessments included the Open Field Test (OFT), Elevated Plus Maze (EPM), and Forced Swim Test (FST). Data were analyzed using one-way ANOVA with Tukey's post-hoc tests and Pearson's correlations for coping parameters (P<.05 considered significant).
In the OFT, FO at 250 mg/kg significantly increased rearing (P=.0027), suggesting enhanced exploration. EPM results demonstrated anxiolytic-like effects for FO at 100 mg/kg (70.7±6.8 s in open arms vs. 35±6.8 s in control; P=.0309) and PDJ at 100 mg/kg (67.5±11.65 s; P=.0383). In the FST, all three species significantly reduced immobility time (P<.01). Specifically, FO (250 mg/kg) increased swimming, indicating serotonergic mediation, while HE and PDJ (250–500 mg/kg) primarily increased climbing, indicating noradrenergic-mediated coping. Immobility was strongly negatively correlated with swimming (r=−0.75, P<.0001) and moderately with climbing (r=−0.43, P<.001), supporting distinct neurotransmitter-driven strategies.
Dietary supplementation with HE, FO, and PDJ provides effective, dose-specific modulation of stress coping mechanisms. The results confirm that FO acts predominantly through serotonergic pathways—likely due to its high 5-HTP content—whereas HE and PDJ leverage noradrenergic and neurotrophic support. These findings support the potential of arboreal mushrooms as natural interventions for stress-related psychiatric disorders, offering multi-target therapeutic profiles similar to conventional antidepressants.

Niedobór cynku i przewlekły stres jako model depresji lekoopornej: selektywna skuteczność psylocybiny oraz jej wpływ na plastyczność synaptyczną w modelu mysim

Turek Justyna[1*], Chruścicka-Smaga Barbara [1], Bobula Bartosz [2], Multan Nikola [2], Gąsior Łukasz [1], Szewczyk Bernadeta [1]

[1] Zakład Neurobiologii, Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja, Polska Akademia Nauk, ul. Smętna 12, 31-343 Kraków, Polska
[2] Zakład Fizjologii, Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja, Polska Akademia Nauk, ul. Smętna 12, 31-343 Kraków, Polska

*E-mail: turek@if-pan.krakow.pl

Depresja jest jedną z najczęstszych chorób psychicznych, a szczególnym problemem klinicznym pozostaje depresja oporna na leczenie (treatment-resistant depression, TRD), dotycząca ok. 30% pacjentów [1]. U osób z depresją obserwuje się obniżone stężenie cynku (Zn), natomiast jego suplementacja może zwiększać skuteczność leków przeciwdepresyjnych [2,3]. Badania przedkliniczne wykazały, że dieta uboga w cynk (zinc-deficient diet, ZnD), zwłaszcza w połączeniu z przewlekłym stresem unieruchomienia (chronic restraint stress, CRS), wywołuje u gryzoni fenotyp niewrażliwy na klasyczne leki przeciwdepresyjne oraz ketaminę [4]. Model ZnD+CRS może więc odzwierciedlać mechanizmy leżące u podstaw TRD. W celu oceny możliwości farmakologicznego odwrócenia tych zmian zastosowano psylocybinę — psychodelik badany obecnie jako potencjalna terapia depresji lekoopornej [5].
Badania przeprowadzono na samcach myszy szczepu C57BL/6J utrzymywanych przez 4 tygodnie na diecie standardowej (ZnA, 50 mg Zn/kg) lub ubogiej w cynk (ZnD, 3 mg Zn/kg). Po tygodniu część zwierząt poddano CRS przez 21 dni. Po zakończeniu CRS jednorazowo podano psylocybinę (PSY, 1 mg/kg), a po 4 dniach wykonano badania elektrofizjologiczne ex vivo w hipokampie (HIP) i przyśrodkowej korze przedczołowej (mPFC). Oceniano podstawową transmisję synaptyczną, krótkotrwałą plastyczność synaptyczną (paired-pulse stimulation) oraz długotrwałe wzmocnienie synaptyczne (LTP) indukowane protokołem theta-burst stimulation (TBS).
W HIP nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie podstawowej transmisji synaptycznej, krótkotrwałej plastyczności synaptycznej ani LTP. Zarówno ZnD+CRS, jak i podanie PSY nie wpływały istotnie na parametry fEPSP w polu CA1. W mPFC nie obserwowano istotnych zmian podstawowej transmisji synaptycznej pomiędzy grupami. Jednak ZnD+CRS istotnie obniżał krótkotrwałą plastyczność synaptyczną ocenianą metodą paired-pulse stimulation oraz osłabiał indukcję LTP. Podanie PSY odwracało zaburzenia krótkotrwałej plastyczności synaptycznej wywołane ZnD+CRS, przywracając wartości do poziomu zbliżonego do grupy kontrolnej. W przypadku LTP obserwowano częściową normalizację odpowiedzi po podaniu PSY, jednak efekt ten nie osiągnął istotności statystycznej względem grupy ZnD+CRS.
Model ZnD+CRS wywołuje bardziej nasilone zaburzenia plastyczności synaptycznej w mPFC niż w HIP, przy względnie zachowanej podstawowej transmisji synaptycznej. PSY (1 mg/kg m.c.) częściowo odwraca zmiany indukowane ZnD+CRS, szczególnie w zakresie krótkotrwałej plastyczności synaptycznej w mPFC. Wyniki wskazują na większą wrażliwość mPFC na działanie ZnD+CRS oraz potencjalne działanie modulujące PSY wobec zaburzeń plastyczności

synaptycznej. Dalsze badania są konieczne do wyjaśnienia mechanizmów leżących u podstaw obserwowanych zmian.

Projekt badawczy finansowany przez Narodowe Centrum Nauki 2020/37/B/NZ5/03891, 2023/49/B/NZ7/02978.

1. *Cui, L., Li, S., Wang, S. et al. Major depressive disorder: hypothesis, mechanism, prevention and treatment. Sig Transduct Target Ther 9, 30 (2024).*
2. *Siwek, M. et al. Serum zinc level in depressed patients during zinc supplementation of imipramine treatment. Journal of Affective Disorders 126, 447–452 (2010).*
3. *Nowak G, Siwek M, Dudek D, Zieba A, Pilc A. Effect of zinc supplementation on antidepressant therapy in unipolar depression: a preliminary placebo-controlled study. Pol J Pharmacol. 2003 Nov-Dec;55(6):1143-7. PMID: 14730113.*
4. *Pochwat, B. et al. Combined hyperforin and lanicemine treatment instead of ketamine or imipramine restores behavioral deficits induced by chronic restraint stress and dietary zinc restriction in mice. Front Pharmacol 13, 933364 (2022).*
5. *Borissova A, Rucker JJ. The development of psilocybin therapy for treatment-resistant depression: an update. BJPsych Bull. 2024 Feb;48(1):38-44. doi: 10.1192/bjb.2023.25. PMID: 37357767; PMCID: PMC10801413.*

Wpływ wielokrotnych podań BSO i GBR 12909 na poziom glutaminianu w mózgu szczura

Wąsik Agnieszka[1*], Rogóż Zofia[2], Noworyta Karolina[1]

[1] Zakład Neurochemii, Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja PAN w Krakowie
[2] Zakład Farmakologii, Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja PAN w Krakowie

*E-mail: wasik@if-pan.krakow.pl

Wykazano, że zaburzenia balansu redoks, spowodowane obniżeniem poziomu glutationu (GSH) mogą odgrywać istotną rolę w etiopatogenezie schizofrenii. Łączne, wielokrotne podania l-butioniny-(S,R)-sulfoksyminy (BSO), inhibitora syntezy glutationu, i dichlorowodorku 1-[2-bis(4-fluorofenylo)metoksy]etylo]-4-(3-fenylopropylo)piperazyny (GBR 12909), inhibitora wychwytu zwrotnego dopaminy stanowią nowy, neurorozwojowy model schizofrenii.
Celem naszego badania była ocena wpływu BSO i GBR 12909 podawanych samodzielnie lub w skojarzeniu szczurom rasy Sprague-Dawley w okresie wczesnego rozwoju postnatalnego (p5-p16) na poziom glutaminianu w korze przedczołowej, prążkowiu i hipokampie mierzonych w wieku dorosłym. Poziom glutaminianu oznaczono za pomocą chromatografii wysokociśnieniowej z elektrochemiczną detekcją (HPLC-ED).
W tym badaniu wykazano, że zarówno BSO jak i GBR 12909 podawane samodzielnie obniżały poziom glutaminianu w korze przedczołowej, podczas gdy łączne podanie obu związków wywołało przeciwstawny efekt. Podobne zmiany poziomu glutaminianu zaobserwowano w prążkowiu. Natomiast w hipokampie, BSO zarówno podany samodzielnie oraz łącznie z GBR 12909 wywoływał spadek poziomu glutaminianu.

Uzyskane wyniki wskazują, że oba badane związki, BSO oraz GBR 12909, wpływają na poziom glutaminianu w wybranych strukturach mózgu szczura statystycznie obniżając jego poziom. Natomiast łączne podania tych związków podnoszą poziom glutaminianu w korze przedczołowej oraz prążkowiu.

Finansowanie: Powyższe badania były finansowane z działalności statutowej Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja PAN w Krakowie.

Chromatografia cienkowarstwowa wybranych kumaryn o potencjalnym działaniu terapeutycznym z chemometryczną analizą retencji

Tokarz Karolina[1], Komsta Łukasz[1], **Wicha-Komsta Katarzyna[2*]**, Kocki Tomasz[2], Obradović Darija[3]

[1] Katedra i Zakład Chemii Leków, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny w Lublinie
[2] Instytut Nauk Medycznych Wydział Medyczny Katolicki Uniwersytet Lubelski Jana Pawła II ul. Konstantynów 1H, 20-708 Lublin
[3] Narodowy Instytut Fizyki w Belgradzie, Serbia

*E-mail: katarzyna.wicha-komsta@kul.pl

Kumaryny stanowią liczną grupę związków organicznych charakteryzujących się wspólnym szkieletem benzo-α-pironu. Ich dość duże zróżnicowanie, wynikające m.in. z obecności licznych podstawników, przekłada się na szerokie i różnorodne właściwości fizykochemiczne oraz farmakologiczne. Wykazują działanie przeciwzakrzepowe, przeciwzapalne, przeciwnowotworowe oraz przeciwutleniające. Mechanizmy ich działania są zróżnicowane i obejmują interakcje z enzymami, modulację szlaków sygnałowych oraz wpływ na procesy oksydacyjno-redukcyjne.
Dotychczasowe chromatograficzne badania kumaryn koncentrują się na ograniczonej liczbie związków badanych w jednej pracy, a literatura nie zawiera doniesień obejmujących jednoczesną analizę szerszego zestawu tych związków, prowadzoną w ujednoliconych warunkach eksperymentalnych z porównawczą, zaawansowaną analizą uzyskanych parametrów retencyjnych. Stanowiło to zasadniczą przesłankę do ponownego podjęcia tej problematyki.
Analizie poddano 16 kumaryn: bergapten, kumarynę, 5,7-dihydroksykumarynę, dikumarol, eskuletynę, fraksetynę, herniarynę, hymekromon, imperatorynę, izopimpinelinę, ostol, psoralen, skopoletynę, skoparon, umbeliferon i ksantotoksynę.
Chromatografię prowadzono na płytkach RP18. Jako fazę ruchomą stosowane były mieszaniny wody z modyfikatorami: acetonitryl, aceton, dioksan, etanol, izopropanol, metanol i tetrahydrofuran. Fazy z metanolem były również użyte w celach porównania adsorbentów na płytkach CN, DIOL i NH2.
Uzyskane dane retencyjne zostały poddane wielowymiarowej analizie technikami PCA (analiza głównych składowych) oraz HCA (hierarchiczna analiza skupień) co pozwoliło na ocenę ilości wielowymiarowych trendów w retencji tych związków (dzięki ocenie wyjaśnienia zmienności możliwej do kompresji do dwuwymiarowej podprzestrzeni), jak również interpretację zmian retencji w kontekście budowy chemicznej (dzięki ocenie położenia wektorów obciążeń i ich projekcji na uzyskaną dwuwymiarową podprzestrzeń).
Dendrogramy stanowią uzupełniającą analizę porównawczą – chociaż nie jest możliwa w ich przypadku analiza wektorów obciążeń, prezentują pełną zmienność i zawierają informacje, które przy analizie PCA zostają utracone w dopełnieniu ortogolnalnym dopasowanej podprzestrzeni.

Wpływ pęcherzyków zewnątrzkomórkowych patogenów na zmiany w funkcjonowaniu komórek glejowych – badania in vitro

Wiktorowska-Owczarek Anna[1*], Gawlak-Socka Sebastian[1], Sokołowska Paulina[1], Waleron Krzysztof[2], Dziomba Szymon[3], Karbownik Michał[1], Kowalczyk Edward[1]

[1] Zakład Farmakologii i Toksykologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
[2] Zakład Mikrobiologii Farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny w Gdańsku
[3] Zakład Toksykologii, Uniwersytet Medyczny w Gdańsku

E-mail: anna.wiktorowska-owczarek@umed.lodz.pl

Pęcherzyki zewnątrzkomórkowe (EVs) to struktury błonowe pochodzenia komórkowego, obejmujące egzosomy i mikropęcherzyki, które mogą przenikać przez bariery biologiczne, w tym barierę krew–mózg. Występują w płynach ustrojowych i odgrywają istotną rolę w procesach fizjologicznych oraz patologicznych. Badania wskazują, że EVs wydzielane przez bakterie patogenne mogą transportować swoje składniki do mózgu i przyczyniać się do rozwoju neurozapalenia.
Celem pracy było sprawdzenie, czy EVs uzyskane z dwóch gatunków bakterii – Streptococcus oralis oraz Staphylococcus aureus – wykazują zmiany w zakresie funkcjonowania komórek glejowych poprzez określenie ich wpływu na cytotoksyczność i stymulację do wydzielania cytokin i innych czynników mających znaczenie w rozwoju neurozapalenia. EVs patogenów wyizolowano w Gdańskim Uniwersytecie Medycznym, a badania biologiczne przeprowadzono na Uniwersytecie Medycznym w Łodzi, analizując ich cytotoksyczność wobec komórek glejowych oraz wpływ na wydzielanie cytokin IL-6 i IL-8.
Cytotoksyczność oceniano metodą MTT, natomiast poziom cytokin oznaczano testami ELISA po 24 i 48 godzinach inkubacji komórek z EVs w stężeniach 12,5-100 µg/ml. Zaobserwowano zależne od stężenia EVs obniżenie żywotności komórek glejowych oraz zmiany zależne od stężenia i czasu inkubacji w wydzielaniu cytokin prozapalnych.
Uzyskane wyniki wskazują, że zewnątrzkomórkowe pęcherzyki mogą indukować zapalenie w komórkach nerwowych oraz zmienić ich funkcjonowanie.

Walidacja i optymalizacja modelu komórkowego do oceny lizosomalnej degradacji białek zewnątrzkomórkowych

Godziek Jakub, Wojdyła Bartosz, Mordyl Barbara, Siwek Agata, Głuch-Lutwin Monika, Marcinkowska Monika, **Wolak Małgorzata***

Zakład Chemii Leków Katedra, Chemii Farmaceutycznej, Wydział Farmaceutyczny UJ CM

*E-mail: malgorzata.dybala@uj.edu.pl

Nadmierna aktywność białek macierzy zewnątrzkomórkowej, w tym metaloproteinaz macierzy, odgrywa istotną rolę w procesach nowotworzenia, inwazji komórek oraz remodelowania tkanek. Szczególne znaczenie przypisuje się metaloproteinazom MMP-2 oraz MMP-9, których podwyższona aktywność koreluje z agresywnością wielu nowotworów oraz stanów zapalnych. Klasyczne podejścia terapeutyczne oparte na inhibitorach enzymatycznych okazały się niewystarczające ze względu na ograniczoną selektywność i działania niepożądane. Alternatywną strategią jest ukierunkowana eliminacja białek z przestrzeni zewnątrzkomórkowej poprzez indukcję ich internalizacji i degradacji w lizosomach.
Celem pracy jest ocena terapeutycznego potencjału bifunkcyjnych związków degradujących, zdolnych do wiązania białek obecnych w środowisku zewnątrzkomórkowym i kierowania ich do szlaku lizosomalnego, oraz walidacja powtarzalnego modelu komórkowego umożliwiającego ilościową analizę skuteczności tego procesu. Badania koncentrują się na ocenie eliminacji MMP-2 i MMP-9 jako modelowych białek docelowych.
Eksperymenty prowadzone są z wykorzystaniem hodowli komórkowych stanowiących model do oceny skuteczności internalizacji i degradacji białek zewnątrzkomórkowych. Komórki inkubowane są z badanymi degraderami w różnych stężeniach i punktach czasowych, co pozwala na analizę zależności dawka–efekt oraz kinetyki procesu. Związki te tworzą kompleks z białkiem docelowym w przestrzeni zewnątrzkomórkowej, a następnie inicjują jego internalizację i transport do lizosomów.
W celu potwierdzenia udziału szlaku lizosomalnego zastosowano chlorochinę jako inhibitor zakwaszania lizosomów. Porównanie poziomu białek docelowych w warunkach obecności i braku chlorochiny umożliwia weryfikację, czy obserwowany efekt wynika z degradacji lizosomalnej. Materiał do analiz obejmuje zarówno lizaty komórkowe, jak i frakcję pochodzącą z pożywki hodowlanej, co pozwala na jednoczesną ocenę zmian całkowitego poziomu białek oraz ich eliminacji ze środowiska zewnątrzkomórkowego.
Oznaczenia ilościowe wykonywane są z zastosowaniem zautomatyzowanej elektroforezy kapilarnej w systemie Jess, zapewniającej wysoką czułość i powtarzalność pomiarów w porównaniu z klasycznym Western blot.
Przeprowadzone badania pozwalają na ilościową charakterystykę wpływu bifunkcyjnych degraderów na poziom metaloproteinaz oraz dostarczają danych potwierdzających możliwość wykorzystania lizosomalnych szlaków degradacyjnych do eliminacji patologicznych białek z przestrzeni zewnątrzkomórkowej. Jednocześnie opracowany i zwalidowany model komórkowy wraz z procedurą analityczną stanowi uniwersalną platformę do dalszego testowania nowych cząsteczek degradujących.
Uzyskane wyniki tworzą podstawę do rozwoju innowacyjnych strategii terapeutycznych ukierunkowanych na eliminację białek zaangażowanych w procesy nowotworzenia, inwazji

komórkowej oraz patologicznego remodelowania tkanek, stanowiąc alternatywę dla klasycznych inhibitorów enzymatycznych.

Mitochondria jako cel przeciwnowotworowego działania kannabidiolu (CBD) w komórkach glejaka

Zioła Patryk, **Wróblewska Weronika***, Bielecka-Wajdman Anna

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

*E-mail: weronika.wroblewska@sum.edu.pl

Glejak wielopostaciowy (Glioblastoma multiforme-GBM) jest najbardziej złośliwym pierwotnym guzem mózgu pochodzenia glejowego. Obecne schematy terapeutyczne (resekcja chirurgiczna, radio-chemioterapia z zastosowaniem Temozolomidu (TMZ) oraz postęp jaki dokonał się na przestrzeni kilku lat w metodach neuroobrazowania i technikach neurochirurgicznych nie wpłynął na wydłużenie średniej długości życia pacjentów z GBM (ok 15 m-cy). Nie przełożył się także na zahamowanie wznowy procesu nowotworowego będącego bezpośrednią przyczyną śmierci w tej grupie pacjentów. Konieczne jest zatem poszukiwanie nowych rozwiązań terapeutycznych, zwłaszcza takich, ukierunkowanych na nadaktywność mitochondrialną i mitochondriopatię, ściśle związaną z procesem wznowy miejscowej GBM.
Badania ostatnich lat zwracają uwagę na rolę kannabidiolu (CBD) w terapii adjuwantowej GBM z uwagi na hamowanie prze niego niektórych cech złośliwości GBM , co zaobserwowano w przedklinicznych modelach eksperymentalnych. Nie jest jednak poznany dokładny wpływ CBD na metabolizm energetyczny komórek GBM i zmiany indukowane na poziomie mitochondrialnym.Badania przeprowadzono na pierwotnych ludzkich liniach GBM (HROG02, HROG17), hodowanych w warunkach hipoksji (2,5% tlenu) i poddanych 72 godzinnej ekspozycji CBD i/lub TMZ. Analiza mitochondrialna została wykonana za pomocą standardowo stosowanych testów cytotoksyczności oraz zaawansowanej, bezznacznikowej technologii wykorzystywanej w mikroskopie holotomograficznym 3D Cell Explorer Nanolive z modułem AI.
Badania wykazały specyficzne działanie CBD ukierunkowane na mitochondria komórek glejaka. Ekspozycja komórek GBM na CBD spowodowała dynamiczne zmiany w testach cytotoksyczności oraz spadku liczby mitochondriów o 95% (HROG02) i o 82% (HROG17). Efekt ten był silniejszy niż działanie samego TMZ (odpowiednio 19 % i 42%).
CBD z uwagi na mitochondrialny profil działania wydaje się być atrakcyjnym kandydatem do terapii adjuwantowej glejaka. Wymagane są dalsze badania w tym kierunku na większej liczbie tkanek.

Warsztaty z autoprezentacji

Dr Krystian Dudek, Prof. Akademii WSB

Akademia WSB, Instytut PUBLICO