

Sprawozdanie z Kongresu Biochemii i Biologii Komórki

W dniach 7-11 września 2008 roku odbył się Kongres Biochemii i Biologii Komórki w Olsztynie. Został zorganizowany przy udziale Polskiego Towarzystwa Biochemicznego, które w roku bieżącym obchodzi swoje 50-lecie, Polskiego Towarzystwa Biologii Komórki oraz Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie. Podczas uroczystego rozpoczęcia kongresu wspomniano i uczczono minutą ciszy pamięć prof. Przemysława Janika i zmarłej w sierpniu prof. Liliany Konarskiej, prezesa, a następnie *vice* prezesa Polskiego Towarzystwa Biochemicznego oraz redaktor naczelną *Acta Biochimica Polonica*.

W czasie zjazdu odbyło się 14 sesji, wśród których na szczególną uwagę zasługiwały:

- **Komórki macierzyste – wyzwania biologiczne, biochemiczne i biomedyczne** – sesja plenarna
- **Ruch i środowisko zewnątrzkomórkowe**
- **Nowotwory – patologia sygnału komórkowego**
- **Nowotwory – biologia nowotworów**

Obrady Kongresu rozpoczęła sesja plenarna, współorganizowana przez Komitet Cytobiologii PAN, a poświęcona w całości komórkom macierzystym, w której wykład inauguracyjny wygłosił prof. Mariusz Ratajczak z University of Louisville, pracujący jednocześnie na Uniwersytecie w Szczecinie. Był to wykład na temat „Komórki macierzyste – Wiedza, Nadzieje, Etyka”. Został w nim przedstawiony obecny stan wiedzy na temat komórek pluripotencjalnych i sposobów wykorzystania ich w medycynie regeneracyjnej. Duża część wykładu poświęcona była wykryciu przez grupę prof. Ratajczaka w szpiku kostnym, a także w innych tkankach dorosłego organizmu populacji bardzo małych komórek, podobnych do macierzystych komórek embrionalnych (VSELs – *very small embryonic like cells*), które posiadają markery charakterystyczne dla pluripotencjalnych komórek macierzystych, epiblastycznych komórek macierzystych i zarodkowych komórek macierzystych. Została postawiona hipoteza, że VSELs są komórkami pochodzącymi z ektodermy, które zostały „zdeponowane” podczas gastrulacji w rozwijających się tkankach/organach. Badania wskazują, że VSELs mogą być użyte w terapii i stanowić alternatywę dla kontrowersyjnych metod z użyciem ludzkich macierzystych komórek embrionalnych.

Następnie dr hab. Maria Anna Ciemerych-Litwinienko z Uniwersytetu Warszawskiego przedstawiła wykład pt: „Zarodkowe komórki macierzyste – ich właściwości i możliwości manipulowania nimi”. Zaprezentowała w nim historię odkryć w dziedzinie embrionalnych komórek macierzystych, metody ich różnicowania w warunkach *in vitro* i *in vivo* oraz potencjalne ich

wykorzystanie w terapii, a także obecny stan poszukiwań innych źródeł komórek pluripotencjalnych.

Wykład na temat „Nowotworowe komórki macierzyste jako nowy cel w leczeniu nowotworów” wygłosiła dr Joanna Miłoszewska z Zakładu Biologii Komórki Centrum Onkologii – Instytutu w Warszawie. Zostały w nim omówione: historia odkryć macierzystych komórek nowotworowych (CSC) z uwzględnieniem nowotworów układu krwionośnego i guzów litych, jak również teorie powstawania nowotworów – teoria uwzględniająca udział CSC oraz teoria selekcji klonalnej, polegającej na uzyskaniu przewagi proliferacyjnej (pod wpływem mutacji) przez określony klon komórek obecnych w guzie. Omówione zostały także metody terapii nowotworów nakierowane na komórki macierzyste nowotworu, związane z blokowaniem dróg przekazywania sygnału w tych komórkach, działaniem na niszę nowotworu, różnicowaniem komórek macierzystych nowotworu oraz terapię „kombinezonową”, polegającą na jednoczesnym, bądź kolejnym podawaniu substancji działających na różne drogi sygnalizacyjne w komórce. Wśród terapii „kombinezonowanych” na szczególną uwagę zasługuje model polegający na wstępnym zmniejszeniu masy guza przy pomocy klasycznych metod leczenia, a następnie traktowaniu pozostałych komórek (w tym macierzystych) czynnikami różnicującymi. Na zakończenie wykładu zostały przedstawione wyniki naszego zespołu.

W dalszym ciągu sesji prof. Maciej Kurpisz z Instytutu Genetyki Człowieka w Poznaniu omówił rolę komórek macierzystych w regeneracji narządowej. W wykładzie „Komórki macierzyste w regeneracji narządowej, ze szczególnym uwzględnieniem regeneracji pozawałowego mięśnia sercowego” dał obraz możliwości wykorzystania somatycznych komórek macierzystych. Jako przykład omówił wykorzystanie CPC (*cardiac progenitor cells*) do regeneracji mięśnia sercowego po przebytych zawałach. Metoda ta została wykorzystana w dwóch próbach klinicznych (podanie do myocardium przy operacji *by-pass* I próba, oraz podanie do żyły wieńcowej, II próba) i przyniosła pozytywne dla pacjentów efekty.

W popołudniowej części sesji zostały omówione badania własne zespołów badawczych, prowadzące do klinicznych zastosowań komórek macierzystych otrzymanych z różnych źródeł. Prof. Józef Dulak z Uniwersytetu Jagiellońskiego omówił geny antyoksydacyjne w komórkach progenitorowych śródbłonna (EPC) i ich ewentualne znaczenie dla terapii. Obecne badania nad oksygenazą hemową i jej rolą w EPC wskazują na szczególne znaczenie genów antyoksydacyjnych w procesach

neowaskularyzacji i mogą w przyszłości mieć znaczenie w klinicznych aplikacjach komórek progenitorowych.

Następnie prof. Barbara Łukomska z Centrum Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN w Warszawie przedstawiła badania z Pracowni Neuroreparacji, dotyczące krwi pępowinowej jako źródła neuralnych komórek macierzystych, które mogą być wykorzystane w procesach naprawczych uszkodzeń ośrodkowego układu nerwowego, a prof. Zygmunt Pojda z Zakładu Hematologii Eksperymentalnej Centrum Onkologii – Instytutu w Warszawie omówił komórki macierzyste pochodzenia płodowego, ich biologię i perspektywy zastosowań klinicznych.

Kontynuując temat VSELs, poruszony wcześniej przez prof. Ratajczaka, dr Magdalena Kucia z University of Louisville omówiła stan metylacji genów, wykazujących imprint somatyczny w tych komórkach, izolowanych z dorosłych tkanek oraz implikacje fizjologiczne i patologiczne tego procesu.

Sesję **Komórki macierzyste** prowadzili prof. Marek Maleszewski z Uniwersytetu Warszawskiego i prof. Bogusław Machaliński z Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie.

W sesji **Ruch i środowisko zewnątrzkomórkowe**, zorganizowanej przy współudziale Polskiej Sieci Naukowej Mechanizmy Ruchów Komórkowych „Mobilitas.pl”, w skład której wchodzi między innymi Zakład Biologii Komórki Centrum Onkologii – Instytutu w Warszawie, wysłuchaliśmy wykłady na temat endocytozy, mechanizmu tego procesu i jego roli w transdukcji sygnału (dr hab. Marta Miączyńska z Międzynarodowego Instytutu Biochemii i Biologii Komórki, Warszawa) oraz interakcji pomiędzy podjednostkami białek motorycznych (dr hab. Andrzej Kasprzak z Instytutu Biologii PAN im. Nenckiego w Warszawie). Natomiast dr Justyna Drukała z Uniwersytetu Jagiellońskiego w wykładzie „Migracja keratynocytów w gojeniu ran – implikacje kliniczne” omówiła alternatywną do przeszczepu skóry metodę leczenia głębokich oparzeń. Keratynocyty pochodzące z biopsji zdrowej skóry pacjenta są namnażane w hodowli tkankowej, a następnie transplantowane bezpośrednio na tkankę pokrytą ziarniną. W głębszych uszkodzeniach stosuje się dodatkowo pokrycie rany za pomocą Integry.

Wśród doniesień na tematy związane bezpośrednio z ruchem komórek, w tym również komórek nowotworowych na uwagę zasługuje doniesienie ustne z Zakładu Biologii Komórki Centrum Onkologii – Instytutu w Warszawie na temat „Badanie inwazyjnych subpopulacji komórek linii komórkowych raka prostaty DU-145 i LNCaP” (autorzy: M. Gos, J. Miłoszewska, M. Przybyszewska, H. Trembac). Sesję prowadzili prof. Maria Jolanta Rędownicz z Instytutu im. Nenckiego i prof. Zbigniew Madeja z Uniwersytetu Jagiellońskiego.

Tematyka związana z nowotworami została podzielona między dwie sesje. W sesji **Nowotwory – patologia sygnału komórkowego** można było wysłuchać wykładów związanych z transdukcją sygnału w komórkach nowotworowych.

Sesję rozpoczął wykład prof. Macieja Żylicza z Międzynarodowego Instytutu Biochemii i Biologii Komórki w Warszawie na temat „Molekularne podstawy działania supresora transformacji nowotworowej – białka p53”. Następnie prof. Jerzy Ostrowski z Centrum Kształcenia Podyplomowego i Centrum Onkologii – Instytutu w Warszawie wygłosił wykład pt.: „Podstawy genetyczno-molekularne rozwoju raka jelita grubego”.

Prof. Czesław Cierniewski z Uniwersytetu Medycznego w Łodzi omówił interakcje między integrzynami $\beta 1$ a metaloproteinazami w komórkach nowotworowych.

Prof. Bożena Kamińska z Instytutu Biologii Doświadczalnej im. Nenckiego w Warszawie omówiła molekularne mechanizmy regulujące inwazyjność komórek nowotworowych, a dr Andrzej Stepulak z Uniwersytetu Medycznego w Lublinie proces hamowania przekazywania glutaminowego jako cel terapii przeciwnowotworowej.

Sesji przewodniczyli prof. Jolanta Barańska, prof. Bożena Kamińska (obie z Instytutu im. Nenckiego) i prof. Jerzy Kawiak (Instytut Biocybernetyki i Inżynierii Biomedycznej PAN oraz Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego).

Drugiej sesji, związanej z tematyką nowotworów, zatytułowanej: **Biologia nowotworów** przewodniczył prof. Mieczysław Chorąży. Rozpoczęła się ona wykładem prof. Włodzimierza Korohody pt.: „Heterogenność populacji komórek nowotworowych – próby rozwiązywania problemów z tego wynikających”. W populacji komórek nowotworowych, izolowanych z guza bądź otrzymanych z ustalonej linii komórkowej, obserwuje się dużą heterogenność. W związku z tym wyniki badań nad takimi komórkami mogą czasami dawać niejednoznaczne wyniki. Dlatego wskazana jest duża ostrożność w ich interpretacji.

Następnie dr Katarzyna Lisowska z Centrum Onkologii w Gliwicach wygłosiła wykład na temat: „Genomika w badaniach nad rakiem piersi i rakiem jajnika”. Omówiła wyniki własne zespołu z badań przy użyciu techniki *microarray* z materiału otrzymanego od chorych na raka jajnika i raka piersi.

Dr hab. Dariusz Kowalczyk z Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu omówił TGF- β jako cel w terapii chorób nowotworowych, a prof. Tadeusz Pawełczyk z Uniwersytetu Medycznego w Gdańsku wygłosił wykład zatytułowany: „Regulacja ekspresji genu NDRG1 i jego rola w rozwoju choroby nowotworowej: znaczenie prognostyczne w onkologii klinicznej”.

Każdej z 14 sesji towarzyszyła sesja plakatowa, w której można było zapoznać się z doniesieniami z wielu ośrodków badawczych oraz wziąć udział w dyskusji. W sesji plakatowej: **Biologia nowotworów** zostały zaprezentowane dwa doniesienia z Zakładu Biologii Komórki Centrum Onkologii – Instytutu w Warszawie: „Efekt dwuetapowej terapii przeciwnowotworowej na modelu mysiej linii komórkowej raka jelita CT-26” (autorzy: A. Lipiec, J. Miłoszewska, M. Przybyszewska, M. Gos) oraz „Podwyższona

ekspresja prokaspazy 3 w komórkach nowotworowych zwiększa ich wrażliwość na doksorubicynę” (autorzy: S. Rzońca, M. Małecki).

W Kongresie uczestniczyło około 800 osób z ośrodków krajowych i zagranicznych; z Zakładu Biologii Komórki Centrum Onkologii – Instytutu w Warszawie udział wzięło 7 osób.

Streszczenia wszystkich wykładów, prezentacji ustnych oraz doniesień z sesji plakatowych zostały opublikowane w kwartalniku Polskiego Towarzystwa Biochemicznego *Acta Biochimica Polonica* 2008; 55: suppl. 3.

Mgr Halina Trembacz
Dr Małgorzata Przybyszewska
 Zakład Biologii Komórki
 Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
 w Warszawie

Sprawozdanie ze zjazdu EMBO „Cellular Signaling & Molecular Medicine”

W dniach 29 maja–4 czerwca 2008 roku w Chorwacji, w Cavtat koło Dubrownika, odbył się zjazd zorganizowany przez European Molecular Biology Organization – EMBO. Było to już kolejne, szóste z odbywających się co dwa lata spotkań naukowców zajmujących się biologią molekularną i medycyną, ze szczególnym uwzględnieniem problematyki procesów i chorób nowotworowych. Gospodarzem spotkania i głównym organizatorem był prof. Ivan Dikić, pomysłodawca tych odbywających się od 1998 roku konferencji. Ten znany chorwacki naukowiec, pracujący obecnie w Niemczech, jest współtwórcą Mediterranean Institute for Life Sciences w Splicie.

W bieżącym roku podczas zjazdu odbyło się kilka sesji, podczas których można było zauważyć, że tematyka lepszego zrozumienia onkogenezy i biologii nowotworu oraz nowoczesnej, wielokierunkowej celowanej terapii dominowała w wykładach i plakatowych doniesieniach uczestników. Tak też zatytułowane zostały grupy tematyczne:

1. **Od eksperymentu do zastosowania w leczeniu nowotworów** (*From bench to bedside on cancer treatment*)
2. **Kinazy białkowe i terapia** (*Protein kinases and therapeutic interventions*)
3. **Sieć sygnalizacji komórkowej jako cel terapii** (*Targeting signaling network*)
4. **Dynamika ścieżek sygnałowych** (*Dynamics of signaling pathways*)
5. **Nowe technologie** (*New technologies*)
6. **Biologia molekularna i medycyna** (*Molecular biology and medicine*)
7. **Nowe trendy 2008** (*New trends 2008*).

Obrady otwarto wykładem prof. Josepha Schlessingera, naukowca zajmującego się badaniami kinaz tyrozynowych na Uniwersytecie Yale, a jednocześnie współzałożyciela firmy farmaceutycznej SUGEN, która opracowała inhibitor kinazy tyrozynowej – Sunitinib. Tematem wykładu była sygnalizacja komórkowa, zachodząca poprzez receptory kinaz tyrozynowych; od nauk podstawowych do terapii nowotworów. Zostały w nim poruszone zagadnienia sygnalizacji przez receptor KIT (dla którego ligandem jest SCF – *stem cell factor*)

i mechanizm tego procesu na poziomie molekularnym, a także działanie inhibitora receptorów KIT, PDGFR, VEGFR oraz RET – Sunitinibu (Sutentu). Preparat ten jest używany obecnie w leczeniu zaawansowanego raka nerki i wywodzącego się ze stromy nowotworu przewodu pokarmowego GIST, w przypadku jego niewrażliwości na imatinib. Co ciekawe, FDA po raz pierwszy zaaprobowła nowy lek przeciwnowotworowy do leczenia dwóch schorzeń jednocześnie.

W sesji pt.: **Od eksperymentu do zastosowania w leczeniu nowotworów** można było wysłuchać kilku interesujących wykładów, a wśród nich wystąpienia dr. Paula Manleya z Novartis Institute for BioMedical Research pt.: *Nilotinib – od laboratorium do zastosowania – nowa terapia przewlekłej białaczki szpikowej (CML)*. Autor omówił odkrycie, właściwości oraz zastosowanie nowego leku, który tak jak imatinib (Glivec) jest inhibitorem kinazy BCR – Abl. Nilotinib hamuje działanie dzikiego typu tego fuzyjnego białka, a jednocześnie działa *in vitro* i *in vivo* na 32 z 33 zmutowanych jego form, opornych na działanie imatinibu. Lek ten o nazwie Tasigna z sukcesem przeszedł badania kliniczne i został zaaprobowany w USA i Europie do leczenia pacjentów z CML, u których wystąpiła oporność lub brak tolerancji na imatinib.

Ciekawy wykład na temat kontroli asymetrycznych podziałów komórek macierzystych w raku piersi oraz w normalnych komórkach gruczołu mlekowego przez białko Numb wygłosił prof. Pier Paolo Di Fiore z Istituto FIRC di Oncologia Molecolare z Mediolanu. Numb jest białkiem obecnym w komórkach macierzystych i determinuje przyszłe ich losy. W ludzkim raku piersi białko to okazało się supresorem procesu nowotworowego. Stwierdzono, że utrata ekspresji Numb powoduje zaburzenia w przekazywaniu sygnałów drogą Notch (szlak ten jest charakterystyczny dla komórek macierzystych, w niektórych przypadkach także dla macierzystych komórek nowotworu, CSC) oraz w aktywności supresorowego genu p53. Efektem tego jest zarówno pobudzenie szlaku Notch, jak i osłabienie działania proapoptotycznego białka p53, co powoduje wzmożoną proliferację i powstanie