



Książka streszczeń

Drugie Dni Farmakologii Polskiej 2025

Ustroń-Jaszowiec, 8-11 czerwca 2025 r.

Tytuł:

Książka streszczeń

Drugie Dni Farmakologii Polskiej 2025

Redaktorzy: Prof. dr hab. Tomasz Kocki

Dr hab. Bernadeta Szewczyk

Dr Anna Rafało-Ulińska

Dr Dorota Bederska-Łojewska

ISBN 978-83-908945-3-9



Instytut Farmakologii
im. Jerzego Maja
Polskiej Akademii Nauk



**Polskie Towarzystwo Farmakologiczne
oraz Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja
Polskiej Akademii Nauk zapraszają na konferencję**

**2-gie DNI FARMAKOLOGII POLSKIEJ
08-11 CZERWCA 2025**



Hotel Jawor / Ustroń-Jaszowiec

Projekt dofinansowany ze środków
budżetu państwa przyznanych przez
Ministra Nauki w ramach
Programu Doskonała Nauka II



Ministerstwo Nauki
i Szkolnictwa Wyższego

PAN
POLSKA AKADEMIA NAUK



www.jaszowiec.ptf.info.pl

Komitet naukowy

Prof. dr hab. Tomasz Kocki – Przewodniczący

dr hab. Bernadeta Szewczyk

Prof. dr hab. Małgorzata Filip

Prof. dr hab. Ryszard Brus

Prof. dr hab. Henryk Trzeciak

Prof. dr hab. Piotr Popik

Prof. dr hab. Przemysław Mikołajczak

Prof. dr hab. Ewa Obuchowicz

Prof. dr hab. Halina Car

Prof. dr hab. Marek Kowalczyk

Prof. dr hab. Andrzej Małecki

Prof. dr hab. Agnieszka Nikiforuk

Komitet organizacyjny

Prof. dr hab. Tomasz Kocki

Dr hab. Bernadeta Szewczyk

Prof. dr hab. Ryszard Brus

dr hab. Katarzyna Stachowicz

Dr Dorota Bederska-Łojewska

Dr Anna Rafało-Ulińska

Dr Łukasz Gąsior

Dr Katarzyna Wicha-Komsta

Dr Tomasz Słomka

Organizator nie bierze odpowiedzialności za treści zawarte w streszczeniach. Streszczenia nie są recenzowane

Organizatorzy:



Polskie Towarzystwo Farmakologiczne



Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej
Akademii Nauk



Komitet
Nauk Fizjologicznych
i Farmakologicznych

Komitet Nauk Fizjologicznych i Farmakologicznych
Polskiej Akademii Nauk

Projekt dofinansowany ze środków budżetu państwa, przyznanych
przez Ministra Nauki w ramach Programu Doskonała nauka II



Ministerstwo Nauki
i Szkolnictwa Wyższego

Projekt dofinansowany ze środków Polskiej Akademii Nauk



Spis treści

Wykłady

Prof. Riccardo Brambilla Copy Number Variants in Neurodevelopmental Disorders: Dissecting Mental Dysfunctions in 16p11.2 Deletion and Duplication Syndromes	11
Dr Ilaria Morella Cortico-Striatal Dysfunctions in Neurodevelopmental Disorders associated with 16p11.2 Copy Number Variants: Insights from Mouse Models and Human iPSC-derived Medium Spiny Neurons	12
Mgr Saiyara Aniq Maternal western diet and its effects on neurodevelopment: an emphasis on behavioral consequences	13
Prof. dr hab. Halina Car Wybrane substancje o potencjale spowalniania starzenia	14
Dr hab. Katarzyna Szczepańska Gdy całość jest większa niż suma jej części: rola jednoczesnej modulacji receptorów histaminowych H3 oraz sigma-1 w leczeniu bólu neuropatycznego	15
Dr Wojciech Kuban Udział enzymu CYP2D6 w biosyntezie neuroprzekazników i homeostazie mózgowej – od odkryć podstawowych do wskazania nowego celu terapeutycznego	17
Dr hab. Listos Joanna Znaczenie białka BDNF w działaniu inhibitora dipeptydylopeptydazy IV	18
Dr Andrzej Pokrywka Doping w sporcie – aspekty farmakologiczne	19
Dr Aneta Zygułska Neurotoksyczność współczesnego leczenia systemowego w onkologii	20
Dr hab. Puskulluoglu Mirosława Koniugaty przeciwciało-lek – jak złożoność mechanizmów oporności kształtuje przyszłość terapii celowanej w onkologii	21
Dr Palacz-Wróbel Marta Przegląd lekowy jako niezbędny element pracy farmakologa szpitalnego	22
Filip Górawski Zależne od płci zmiany zachowania i neuroprzekaznictwa w OUN u szczurów po ekspozycji pre- i postnatalnej na paracetamol	23
Dr Paweł Grochecki Wpływ ekspozycji na mefedron w okresie młodzieńczym na fenotyp dorosłego szczura – ocena behawioralna i molekularna	24

<i>Dr hab. Patrycja Kaczara</i> Bioenergetyka płytek krwi a terapia przeciwpłytkowa	25
<i>Dr Palacz-Wróbel Marta</i> Zastosowanie ekstraktów roślinnych jako potencjalnych inhibitorów stanu zapalnego w AZS	27
<i>Dr hab. Ilona Sadok</i> Znaczenie walidacji metod analitycznych w badaniach naukowych i farmakologii na przykładzie oznaczania metabolitów szlaku kinureninowego	29
<i>Dr hab. Małgorzata Starek</i> Czy wiemy co jemy - skuteczność i bezpieczeństwo stosowania suplementów diety	31
Plakaty	
<i>Dr hab. Agnieszka Wąsik</i> Wpływ wielokrotnych podań BSO i GBR 12909 na metabolizm monoamin w mózgu szczura	32
<i>Dr Katarzyna Wicha-Komsta</i> Wpływ kwercetyny na zachowanie, metabolity szlaku kynureninowego oraz integralność bariery jelitowej u szczurów poddanych przewlekłemu umiarkowanemu stresowi	33
<i>Mgr Joanna Gołębiowska</i> Behawioralne skutki obniżonego poziomu serotoniny w mózgu szczurów TPH2-knockdown: Analiza aktywności, lęku i pamięci	35
<i>Mgr Ewelina Cyrano</i> Wykorzystanie sztucznej inteligencji (AI) w analizie preferencji nagrody pokarmowej u szczurów – badania motywacji	36
<i>Dr hab. Zofia Rogóż</i> Suplementacja żelaza w okresie noworodkowym wpływa na zachowanie oraz parametry biochemiczne w mózgu szczurów	37
<i>Dr Magdalena Kukla-Bartoszek</i> Wpływ aktywności fizycznej na zmiany proteomiczne w korze czołowej szczurów prenatalnie narażonych na deksametazon	39
<i>Dr hab. Emil Trofimiuk</i> Wpływ suplementacji grzybami medycznymi na strategie radzenia sobie ze stresem oraz na zachowania depresyjno-lękowe w modelu zwierzęcym	41
<i>Dr Joanna Jastrzębska</i> Wpływ kwasów tłuszczowych omega-3 na potomstwo matek karmionych dietą wysokotłuszczową: skutki poznawcze i molekularne	42
<i>Mgr Zuzanna Sulej</i> Poszukiwanie alternatyw dla ketaminy w leczeniu zaburzeń lękowych: analiza ligandów podjednostki 2B receptora NMDA	43
<i>Prof. dr hab. Marta Kubera</i> Zaburzenia ekspresji CD28 i ICOS w mózgu i tkankach obwodowych w zwierzęcych modelach depresji	45

<i>Dr Dorota Bederska-Łojewska Ocena działania przeciwlękowego mikrodawek grzybni Psilocybe cubensis w modelu myszy</i>	<i>47</i>
<i>Dr Anna Rafał-Ulińska Wpływ przewlekłego stresu i niedoboru cynku na aktywność komórek glikowych w strukturach mózgu myszy.....</i>	<i>48</i>
<i>Mgr inż. Kinga Ożga Kierunki modulacji szlaku kinureninowego w raku żołądka.....</i>	<i>49</i>
<i>Prof. dr hab. Władysław Lasoń Teranostyczne nanonośniki leków neuroprotektoryjnych.</i>	<i>51</i>
<i>Mgr Nikola Gapińska Ocena wpływu SSR504734, selektywnego inhibitora transportera glicyny typu 1, na epileptogenezę w modelu kindlingu z ciała migdałowatego oraz zmiany w ekspresji wybranych genów.....</i>	<i>53</i>
<i>Mgr Maya Śliwa Wpływ kwasów tłuszczowych DHA i EPA na fenotyp depresyjny oraz procesy mielinizacji mózgu u potomstwa.....</i>	<i>54</i>
<i>Mgr inż. Alicja Bryk Badanie potencjalnych behawioralnych predyktorów rozwoju fenotypów otyłości u szczurów rasy Wistar.....</i>	<i>55</i>
<i>Dr Agnieszka Potasiewicz Analiza wokalizacji szczurów jako narzędzie oceny efektów $\alpha 7nAChR$ PAMs w neurorozwojowym modelu autyzmu.....</i>	<i>56</i>
<i>Dr Katarzyna Rafa-Zabłocka Czy nadreaktywność płytek krwi w miażdżycy ma związek z ich metabolizmem energetycznym?.....</i>	<i>57</i>
<i>Dr Miłosz Gołyszny Wenlafaksyna powoduje wzrost ekspresji w systemie relaksynergicznym i wzrost ekspresji mRNA dla BDNF w mózgowiu szczurów samców szczepu Wistar poddanych działaniu stresu we wczesnym okresie życia.....</i>	<i>58</i>
<i>Dr hab. n. med. Anna Bielecka-Wajdman Zmiany metabolomu wywołane amitryptyliną w nawrotowych komórkach glejaka wielopostaciowego.....</i>	<i>59</i>
<i>Dr Wojciech Kuban Znaczenie CYP2D6 w odpowiedzi komórek nerwowych na stres: dane z modelu SH-SY5Y z nadekspresją.....</i>	<i>60</i>
<i>Dr Wojciech Kuban PremodiALS: od badań podstawowych do kliniki – definiowanie profili biomarkerów przedobjawowych i prodromalnych w stwardnieniu zanikowym bocznym (ALS)</i>	<i>61</i>
<i>Mgr inż. Renata Pukło Wpływ podania obwodowego oraz iniekcji domózgowych CP-101,606 – antagonisty podjednostki GluN2B receptora NMDA, na ekspresję i aktywność wątrobowego enzymu CYP2C11</i>	<i>63</i>
<i>Wydarzenie specjalne 60-lecie Polskiego Towarzystwa Farmakologicznego.....</i>	<i>65</i>
<i>Prof. dr hab. Henryk Trzeciak Nasi Mistrzowie i Nauczyciele.....</i>	<i>67</i>
<i>Prof. dr hab. Waldemar Turski O lubelskiej Szkole Farmakologii i nie tylko</i>	<i>69</i>
<i>Prof. dr hab. Władysław Lasoń Instytut Farmakologii PAN i Polskie Towarzystwo Farmakologiczne – współpraca.....</i>	<i>71</i>
<i>Prof. dr hab. Ryszard Brus Refleksje.....</i>	<i>75</i>

- Wykłady/prezentacje ustne -

Copy Number Variants in Neurodevelopmental Disorders: Dissecting Mental Dysfunctions in 16p11.2 Deletion and Duplication Syndromes

Riccardo Brambilla*

University of Pavia, Department of Biology and Biotechnology, “Lazzaro Spallanzani”, Pavia, Italy

*E-mail: riccardo.brambilla@unipv.it

Copy number variants (CNVs) at the chromosomal region 16p11.2 result in complex and heterogeneous syndromes, associated with autism spectrum disorder, intellectual disability, attention deficit hyperactivity disorder, epilepsy, mood disorders, and anxiety. Currently, diagnosis of 16p11.2 CNV-associated syndromes relies on behavioural and psychiatric evaluations, which are complicated by the heterogeneity and variable penetrance of phenotypes, hence the need of novel biomarkers to support diagnosis and prognosis. Our study aimed to evaluate the impact of 16p11.2 CNVs on behavioural phenotypes and correlate signalling proteins' alterations in patient-derived peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) with specific behavioural phenotypes. Altogether, our data demonstrate the negative impact of 16p11.2 deletion and duplication across several psychiatric, cognitive and neurodevelopmental domains in children. In addition, we identified dysregulations in peripheral signalling components, thus providing a basis for future quantitative strategies complementing clinical assessments in 16p11.2.

Cortico-Striatal Dysfunctions in Neurodevelopmental Disorders associated with 16p11.2 Copy Number Variants: Insights from Mouse Models and Human iPSC-derived Medium Spiny Neurons

Ilaria Morella*

University of Pavia, Department of Biology and Biotechnology, “Lazzaro Spallanzani”, Pavia, Italy

*E-mail: ilariamaria.morella@unipv.it

A growing body of studies suggests a role of cortico-striatal dysfunctions in neurodevelopmental disorders, which could explain some of the behavioural alterations frequently observed in these conditions, such as hyperactivity, motor coordination deficits, stereotyped movements, and deficits in reward and social behaviour. Our study aimed to characterise striatal pathology in 16p11.2 copy number variants (CNVs), associated with neurodevelopmental disorders, by employing both mouse models and human medium spiny neurons (MSNs) differentiated from induced pluripotent stem cells (iPSCs). The latter approach is particularly relevant for capturing early neuropathology during development in a human cellular context. Our mouse data point to sex-specific dopaminergic impairments in a mouse model of 16p11.2 duplication syndrome. In addition, we uncovered several abnormalities in the neurogenesis, differentiation and cell-cycle kinetics of human iPSC-derived MSNs in both 16p11.2 deletion and duplication conditions. Altogether, our data reveal a potential pathogenic role of dopaminergic signalling and MSNs development in 16p11.2 CNVs-associated syndromes, thus potentially opening new avenues for therapeutic intervention.

Maternal Western diet and its effects on neurodevelopment: an emphasis on behavioral consequences.

Saiyara Aniq^{1*}, Joanna Jastrzębska¹, Renata Pieni¹, Małgorzata Frankowska¹,
Małgorzata Filip¹

¹Department of Drug Addiction Pharmacology, Maj Institute of Pharmacology, Polish Academy of Sciences, Kraków, Poland

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

The rising incidence of neurodevelopmental disorders, including autism spectrum disorder (ASD) and attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD), has been associated with genetic and environmental factors during the prenatal, perinatal, and postnatal stages. Recent findings from animal research indicate that maternal intake of an imbalanced, high-fat, high-sugar Western diet (WD) during pregnancy or lactation may adversely affect neurodevelopment.

This study investigates the effect of maternal WD on offspring's behavioral traits during particular postnatal days (PND).

Wistar Han rat dams were allocated to either a control diet (CD) or a Western diet (WD) during gestation and lactation for 14 weeks. Following weaning, offspring of both genders were shifted to a CD. Behavioral evaluations were performed on postnatal days 30, 60, and 90, utilizing assessments including locomotor activity (LA), novel object recognition (NOR), marble burying (MB), open field (OF), self-grooming (SG), novelty-suppressed feeding (NSFT), and the elevated zero maze (EZM). On postnatal day 90, progeny were euthanized for molecular analysis, with blood, brain, adipose tissue, heart, liver, spleen, and kidneys obtained for examination.

WD male progeny had greater body weights and increased fat tissue in both sexes, whereas glucose levels remained steady. In OF tests, WD males crossed more lines on PND 30 and 60 but not PND 90; in females, WD crossing lines also slightly increased at 30, with no center time differences. In SG tests, WD males groomed longer on PND 30, with shorter latencies on later days; no changes were detected in females. In EZM, WD females had more head dips on PND 30, total arm entries increased in WD males, while time spent in open arms increased in WD females on PND 90. NSFT demonstrated longer latencies in both sexes; WD offspring.

Maternal WD exposure results in early-life behavioral alterations, particularly in male progeny, as evidenced by OF and SG assessments. Exploratory behaviors were influenced, exhibiting prolonged NSFT latencies and intensified EZM exploration. The findings reveal maternal diet during pregnancy and lactation impacts neurodevelopmental outcomes, with behavioral alterations perhaps signifying lasting impacts on offspring brain function.

Acknowledgment: This study was supported by research grant UMO-2022/45/B/NZ4/03951 from the National Science Centre, Kraków, Poland (to M. Filip) and partially funded by the Maj Institute of Pharmacology, Polish Academy of Sciences.

Wybrane substancje o potencjale spowalniania starzenia

Halina Car*

Zakład Farmakologii Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Polska

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

Złożoności procesu starzenia i brak hipotezy obejmującej wszystkie dotychczas znane zagadnienia starzenia skłania do ustawicznego poszukiwania substancji o skutecznym działaniu anti-aging. Wielopoziomowa modyfikacja funkcji komórek, narządów i układów w zakresie metabolizmu jest ważną propozycją spowalniania starzenia. Nowa teoria pro-aging (PAMRP) poprzez degeneracyjne przeprogramowanie metaboliczne trwające w czasie oraz informacyjna teoria starzenia wskazują na istotną reorganizację komórkową i genetyczną. Rosnąca liczba preparatów, substancji o działaniu senoterapeutycznym rozszerza możliwości spowalniania starzenia.

Gdy całość jest większa niż suma jej części: rola jednoczesnej modulacji receptorów histaminowych H3 oraz sigma-1 w leczeniu bólu neuropatycznego

Katarzyna Szczepańska^{1*}, Tadeusz Karcz², Maria Dichiaro³, Carmen M. Ruiz-Cantero⁴, Szczepan Mogilski⁵, Enrique J. Cobos⁴, Holger Stark⁶, Steffen Pockes⁷, Ilona Obara⁸, Emanuele Amata⁹, Katarzyna Kieć-Kononowicz²

¹Zakład Chemii Leków, Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk, Kraków, Polska,

²Katedra Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków, Polska,

³Wydział Nauk o Lekach i Zdrowiu, Uniwersytet w Katanii, Katania, Włochy,

⁴Katedra Farmakologii oraz Instytut Nauk Neurologicznych (Centrum Badań Biomedycznych), Uniwersytet w Granadzie, Granada, Hiszpania,

⁵Katedra Farmakodynamiki, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków, Polska,

⁶Instytut Chemii Farmaceutycznej i Medycznej, Uniwersytet Heinricha Heinego w Düsseldorfie, Düsseldorf, Niemcy,

⁷Instytut Farmacji, Wydział Chemii i Farmacji, Uniwersytet w Ratyzbonie, Regensburg, Niemcy,

⁸Szkoła Farmacji, Wydział Nauk Medycznych, Uniwersytet w Newcastle, Newcastle upon Tyne, Anglia (Wielka Brytania),

⁹Wydział Nauk o Lekach i Zdrowiu, Uniwersytet w Katanii, Katania, Włochy

*E-mail: k.szczep@if-pan.krakow.pl

Ból neuropatyczny dotyka od 1,3% do 17,9% populacji na całym świecie. Może być wynikiem różnych stanów patologicznych, takich jak choroby metaboliczne, infekcje, udar czy nowotwory. Pomimo postępów w zrozumieniu mechanizmów leżących u podstaw bólu neuropatycznego, jedynie 33% pacjentów osiąga jego skuteczną kontrolę przy użyciu dostępnych leków. Do tej pory żadna terapia nie wykazała długoterminowej skuteczności i dobrej tolerancji w leczeniu tego schorzenia.

Obiecującym podejściem w farmakoterapii jest wykorzystanie zjawiska synergizmu farmakodynamicznego, w którym jednoczesne oddziaływanie na różne cele biologiczne prowadzi do efektu większego, niż wynikałoby to z prostego sumowania działania poszczególnych składników terapii. W tym kontekście coraz większą uwagę zwracają ligandy wielocelowe (ang. multi-target directed ligands, MTDLs) – związki zaprojektowane tak, aby modulować aktywność więcej niż jednego receptora lub szlaku sygnalizacyjnego. W przeciwieństwie do klasycznych leków jednocelowych, ligandy wielocelowe mogą zwiększać skuteczność leczenia, zmniejszać ryzyko działań niepożądanych oraz ograniczać rozwój tolerancji na terapię.

Co istotne, najnowsze badania wykazały, że niektórzy antagoniści receptora H3 histaminowego (H3R), oceniani w badaniach klinicznych, wykazują dodatkowe powinowactwo do receptorów sigma-1 (σ 1R), co może odgrywać kluczową rolę w ich działaniu farmakologicznym.¹ Ponadto, zarówno receptory H3 histaminowe, jak i sigma-1

są zaangażowane w patomechanizmy bólu o podłożu nocyceptywnym i neuropatycznym, a ich antagoniści mogą stanowić obiecujących kandydatów na innowacyjne leki przeciwbólowe.

Co ciekawe, w naszych badaniach wykazaliśmy, że jednoczesne podanie wysoce selektywnego antagonisty receptora H3 (JNJ 5207852) oraz selektywnego antagonisty receptora sigma-1 (S1RA) skutkowało silniejszym efektem przeciwbólowym niż podanie tych substancji osobno (nieskuteczna dawka S1RA znacząco nasilała działanie skutecznej dawki JNJ 5207852).² Taki synergizm działania dwóch odrębnych mechanizmów może być niezwykle korzystny w kontekście opracowania skutecznej metody leczenia bólu. Ponadto, opracowaliśmy serię dualnych antagonistów H3R/σ1R,³ spośród których najbardziej aktywny związek, KSK107, wykazał wyjątkowo wysoką skuteczność przeciwbólową zarówno w modelach bólu o podłożu nocyceptywnym, jak i neuropatycznym, przewyższając pod tym względem selektywne ligandy (JNJ 5207852, S1RA) oraz opioidy. Wyniki te potwierdzają wysoki potencjał terapeutyczny KSK107 i wskazują na możliwość zastosowania wielocelowej modulacji H3R/σ1R jako nowatorskiego podejścia w leczeniu bólu. Dalsze badania nad tym związkiem mogą przyczynić się do opracowania skuteczniejszych i bezpieczniejszych terapii przeciwbólowych.

Badania zostały przeprowadzone dzięki wsparciu finansowemu Narodowego Centrum Nauki w ramach grantu Opus 23 (2022/45/B/NZ7/03101).

Udział enzymu CYP2D6 w biosyntezie neuroprzekaźników i homeostazie mózgowej – od odkryć podstawowych do wskazania nowego

Wojciech Kuban*

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

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

Neurodegeneracja stanowi wynik wielowymiarowych interakcji czynników genetycznych, środowiskowych i molekularnych, obejmujących m.in. stres oksydacyjny, przewlekły stan zapalny oraz dysfunkcję synaps. Kluczową barierę przed postępującym uszkodzeniem układu nerwowego tworzą enzymy metabolizujące neuroprzekaźniki i neutralizujące toksyny, wśród nich szczególne miejsce zajmuje rodzina cytochromów P450 (CYP). Choć od dawna postrzegana jest przez pryzmat wątroby, coraz więcej dowodów wskazuje, że aktywność CYP w mózgu odgrywa niebagatelną rolę w regulacji procesów neurochemicznych. Cytochrom CYP2D6, znany głównie z udziału w wątrobowym metabolizmie leków, wykazuje znaczną ekspresję w korze mózgowej, hipokampie i istocie czarnej. Sugeruje się, że może modulować stężenia kluczowych neuroprzekaźników (dopaminy, serotoniny) oraz neurotoksyn, wpływając pośrednio na podatność neuronów na stres i degenerację. Jednak dotąd nie wyjaśniono w pełni, w jaki sposób zmiany poziomu CYP2D6 a zwłaszcza jego nadekspresja przekładają się na przeżywalność komórek nerwowych w warunkach obciążenia neurotoksycznego. W niniejszym projekcie zastosowaliśmy komplementarne modele badawcze: model *in vitro* stabilnie transfekowaną linię neuroblastoma SH-SY5Y z nadekspresją CYP2D6, pozwalającą analizować bezpośredni wpływ enzymu na metabolizm neuroprzekaźników i odpowiedź komórek, oraz model *in vivo* szczury z neuronową nadekspresją CYP2D6, umożliwiające ocenę efektów enzymu w złożonym środowisku mózgowym. Połączenie obu podejść dostarczyło wielopoziomowych danych dotyczących dynamiki neuroprotekcji. Uzyskane wyniki wskazują, że nadekspresja CYP2D6 zwiększa żywotność neuronalną, może normalizować poziom dopaminy i serotoniny oraz ich reaktywnych metabolitów, ograniczając akumulację toksycznych adduktów białkowych. Łącznie dane te rzucają nowe światło na mechanizmy neuroprotekcyjne powiązane z aktywnością CYP2D6 i wskazują ten enzym jako obiecujący cel terapeutyczny w chorobach neurodegeneracyjnych i psychiatrycznych. Głębsze zrozumienie funkcji CYP2D6 w ośrodkowym układzie nerwowym otwiera drogę do opracowania strategii farmakologicznych wzmacniających wewnętrzne systemy antyoksydacyjne i detoksykacyjne *neuronów, zwiększając ich odporność na stres i toksyny*.

Znaczenie białka BDNF w działaniu inhibitora dipeptydylopeptydazy IV

Joanna Listos^{1*}, Krzysztof Fronc², Adrian Pysiewicz¹, Piotr Listos³

¹Katedra i Zakład Farmakologii z Farmakodynamiką, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska,

²Instytut Fizyki Polskiej Akademii Nauk, Warszawa, Polska,

³Katedra Patomorfologii i Weterynarii Sądowej, Wydział Medycyny Weterynaryjnej, Uniwersytet Przyrodniczy w Lublinie, Polska

*E-mail: a.listos@umlub.pl

Linagliptyna jest selektywnym inhibitorem dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4), która hamuje rozkład peptydu glukagonopodobnego-1 (GLP-1) zwiększając jego stężenie we krwi. Peptyd GLP-1 jest hormonem inkretynowym uwalnianym z jelit do krwiobiegu w odpowiedzi na spożycie pokarmu. Stymuluje on komórki β wysp trzustki do uwalniania insuliny. Wiadomo, że peptyd GLP-1 odgrywa także ważną, neuromodulującą rolę w mózgu.

Celem zaprezentowanych eksperymentów było zbadanie czy linagliptyna, selektywny inhibitor DPP-4, ma wpływ na zaburzenia pamięci indukowane ketaminą u myszy, w teście biernego unikania. Dodatkowo przeprowadzono eksperymenty, w których badano poziom białka BDNF w hipokampie oraz korze przedczołowej metodą immunoenzymatyczną. Linagliptynę podawano w dawkach 10 i 20 mg zarówno jednorazowo jak i przewlekłe. Wykazano, że ekspozycja na linagliptynę zmniejszała zaburzenia pamięci u myszy. W badaniu immunoenzymatycznym obserwowano zmiany poziomu białka BDNF w korze przedczołowej u myszy. W niniejszych eksperymentach potwierdzono neuromodulujące właściwości linagliptyny.

Doping w sporcie – aspekty farmakologiczne

Andrzej Pokrywka*

Katedra i Zakład Biochemii i Farmakogenomiki, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Polska
Agencja Antydopingowa

*E-mail: andrzej.pokrywka@wum.edu.pl

Obowiązująca obecnie w świecie sportu definicja dopingu, opublikowana przez Światową Agencję Antydopingową (WADA), nie ogranicza się jedynie do stosowania substancji lub metod zabronionych. Za doping uznane są również: niewyrażenie zgody lub niezgłoszenie się na kontrolę antydopingową, unikanie pobrania próbki, nieprzedstawienie wymaganych informacji na temat miejsca pobytu sportowca, manipulowanie lub próba manipulowania jakąkolwiek częścią kontroli antydopingowej, posiadanie substancji bądź metod zabronionych, handel nimi, podanie lub próba ich podania zawodnikowi czy też pomaganie, zachęcanie, ułatwianie lub podżeganie do niedozwolonego wspomagania, ukrywanie tego faktu oraz współpraca z osobami, na które nałożono sankcje za naruszenie przepisów antydopingowych. Tym samym odpowiedzialność za naruszenie reguł antydopingowych ponoszą nie tylko sportowcy, ale także trenerzy, lekarze, fizjoterapeuci, farmaceuci, dietetycy, działacze itp. Co więcej, w niektórych krajach za złamanie reguł antydopingowych grożą nie tylko sankcje dyscyplinarne, ale także karne.

Z drugiej strony, stwierdzenie obecności substancji zabronionej lub jej markerów w próbce sportowca pobranej podczas kontroli dopingu nie zawsze jest równoznaczne ze świadomym wspomaganie farmakologicznym. Przyczyną niezamierzonego użycia substancji zabronionej może być na przykład spożycie produktów żywieniowych zawierających substancje dopingujące (w tym suplementów diety zanieczyszczonych lub zafałszowanych środkami dopingującymi), przyjęcie zanieczyszczonych produktów leczniczych, kontakty seksualne z osobami stosującymi doping czy też pomoc w aplikacji leków innym osobom lub podawanie ich zwierzętom.

Co więcej, popularne hasło „sport to zdrowie” już dawno przestało się kojarzyć ze sportem profesjonalnym. Z uwagi na różne schorzenia, wielu zawodników wymaga w trakcie sezonu leczenia farmakologicznego. Jest to istotny problem także z tego względu, że w doborze odpowiedniego leczenia sportowców, oprócz profilu bezpieczeństwa zalecanej terapii, należy pod uwagę wziąć także potencjalny wpływ leków chociażby na zdolności wysiłkowe organizmu, przyrost masy ciała czy inne działania niepożądane, które mogłyby się przyczynić do pogorszenia wyniku podczas zawodów. Konieczne jest także dostosowanie terapii farmakologicznej do aktualnych wytycznych WADA, w tym m.in. uzyskanie stosownej zgody (tzw. wyłączenia dla celów terapeutycznych), jeśli konieczne jest zastosowanie leku zawierającego substancję dopingującą.

Neurotoksyczność współczesnego leczenia systemowego w onkologii

Aneta Zygulska*

Katedra i Klinika Onkologii Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński, Oddział Kliniczny Onkologii Szpital Uniwersytecki, Kraków, Polska

*E-mail: zygulska@poczta.onet.pl

Neurotoksyczność – obok mielosupresji szpiku – jest najczęstszym powikłaniem w onkologii skłaniającym onkologa do przerwy w leczeniu, redukcji dawki należytnej lub definitywnego zakończenia leczenia systemowego, co może prowadzić do skrócenia czasu do progresji i/lub czasu całkowitego przeżycia. Ponadto wystąpienie powikłań neurologicznych przyczynia się do pogorszenia jakości życia pacjentów onkologicznych. W wykładzie zostaną przedstawione grupy leków stosowanych w onkologii i onkohematologii najczęściej wywołujące neurotoksyczność obwodową i centralną, czynniki zwiększające ryzyko oraz skala oceny nasilenia powikłań (Common Terminology Criteria for Adverse Events). Zostanie poruszona kwestia prewencji oraz leczenia neurologicznych skutków ubocznych leczenia onkologicznego w odniesieniu do obowiązujących wytycznych ESMO (Europejskiego Towarzystwa Onkologii Medycznej).

Koniugaty przeciwciało-lek – jak złożoność mechanizmów oporności kształtuje przyszłość terapii celowanej w onkologii

Mirosława Püsküllüoğlu*

Klinika Onkologii Klinicznej NIO-PIB Oddział Kraków, Polska

*E-mail: mira.puskulluoglu@gmail.com

Koniugaty przeciwciało-lek (ADCs) zmieniły sposób leczenia zaawansowanego raka piersi. Ich skuteczność jest udokumentowana w badaniach rejestracyjnych, jednak w praktyce klinicznej obserwuje się ograniczenia wynikające z narastającej oporności. Mechanizmy te są złożone i obejmują m.in. zmniejszenie ekspresji docelowego antygenu, zaburzenia procesów endocytozy, czy aktywację pomp błonowych. W efekcie skuteczność kolejnych linii terapii opartej na ADCs ulega obniżeniu, a oporność krzyżowa – zwłaszcza przy powtarzanym mechanizmie działania ładunku – staje się realnym problemem terapeutycznym.

W odpowiedzi na te wyzwania powstają nowe generacje koniugatów, projektowane z myślą o obejściu znanych mechanizmów oporności. Wśród strategii znajduje się modyfikacja ładunków cytotoksycznych, stosowanie stabilniejszych lub enzymatycznie aktywowanych linkerów, wprowadzanie nowych celów molekularnych, a także rozwój nowych konstrukcji ADC (bispecyficznych czy immunomodulujących). W dłuższej perspektywie to właśnie zrozumienie i uwzględnienie mechanizmów oporności będzie wyznaczać kierunki dalszego rozwoju terapii celowanej z wykorzystaniem ADCs.

Przegląd lekowy jako niezbędny element pracy farmakologa szpitalnego

Marta Palacz-Wróbel^{1*}, Adam Szewc²

¹Wydział Lekarski Uniwersytet Opolski Zakład Farmakologii, Polska,

²Wielospecjalistyczny Szpital Powiatowy S.A. w Tarnowskich Górach, Polska

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

Współczesna farmakoterapia szpitalna wymaga nie tylko trafnego doboru leków, lecz także ich stałego monitorowania pod względem skuteczności, bezpieczeństwa oraz kosztów. Przegląd lekowy staje się zatem jednym z kluczowych narzędzi pracy farmakologa szpitalnego, szczególnie w realiach funkcjonowania Wielospecjalistycznego Szpitala Powiatowego im. Dr. W. B. Hagera w Tarnowskich Górach.

Celem pracy farmakologa jest aktywne uczestnictwo w procesie terapeutycznym poprzez ocenę farmakoterapii pacjenta – zarówno pod kątem zgodności z aktualnymi wytycznymi, jak i w aspekcie bezpieczeństwa stosowania leków, interakcji oraz dublowania substancji czynnych. Przegląd lekowy pozwala na identyfikację potencjalnych i rzeczywistych problemów lekowych (DRP – drug-related problems), które mogą negatywnie wpływać na stan zdrowia pacjenta lub wydłużać czas hospitalizacji.

W WSPSA przeglądy lekowe realizowane są systematycznie, ze szczególnym uwzględnieniem oddziałów o dużym zużyciu leków oraz pacjentów wielochorobowych. W codziennej praktyce farmakolog analizuje dokumentację medyczną, konsultuje się z personelem lekarskim i pielęgniarskim, a także wprowadza rekomendacje zmian w farmakoterapii, jeśli są one uzasadnione klinicznie lub ekonomicznie.

Dzięki prowadzonym przeglądom lekowym możliwe jest:

- eliminowanie nieuzasadnionych lub dublujących się terapii,
- dostosowywanie dawek do aktualnego stanu klinicznego pacjenta (np. funkcji nerek, masy ciała),
- przeciwdziałanie interakcjom i działaniom niepożądanym,
- wdrażanie tańszych, równie skutecznych zamienników (gospodarka lekami refundowanymi i generykami),
- skracanie czasu hospitalizacji dzięki szybszej optymalizacji leczenia.

Rola farmakologa szpitalnego w tym procesie nie ogranicza się jedynie do aspektu klinicznego – istotnym elementem jest także współpraca z działem farmacji szpitalnej i administracją w celu racjonalizacji gospodarki lekowej oraz wspierania ekonomizacji leczenia.

Podsumowując, przegląd lekowy w WSPSA w Tarnowskich Górach to nie tylko standard pracy farmakologa, ale rzeczywisty instrument poprawy jakości opieki nad pacjentem i narzędzie wspierające politykę racjonalnego gospodarowania zasobami. Jego skuteczność znajduje odzwierciedlenie zarówno w danych klinicznych, jak i ekonomicznych, a rosnące zainteresowanie tym obszarem pracy potwierdza jego wartość w strukturze szpitala.

Zależne od płci zmiany zachowania i neuroprzeżytkowania w OUN u szczurów po ekspozycji pre- i postnatalnej na paracetamol

Filip Górawski^{1*}, Kamilla Blecharz-Klin¹, Agnieszka Piechal¹, Justyna Pyrzanowska¹, Ilona Joniec-Maciejak¹, Ewa Widy-Tyszkiewicz¹, Dagmara Mirowska-Guzel¹

¹Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Centrum Badań Przedklinicznych i Technologii CePT, Warszawa, Polska

*E-mail: filip.gorawski@uckwum.pl

Wpływ paracetamolu na funkcje ośrodkowego układu nerwowego (OUN) oraz związane z tym zmiany behawioralne u potomstwa narażonego na działanie leku w okresie rozwoju płodowego nie zostały dotąd w pełni wyjaśnione — szczególnie w kontekście różnic zależnych od płci. Celem badania była ocena wpływu prenatalnej oraz wczesnej postnatalnej ekspozycji na paracetamol w dawkach 10 i 30 mg/kg m.c./dobę na poziom neuroprzeżytkowników oraz zachowanie u potomstwa szczurów obu płci.

W zależności od wcześniejszej ekspozycji prenatalnej potomstwo podzielono na sześć grup doświadczalnych, osobno  i . Uzyskano w ten sposób dwie grupy kontrolne otrzymujące wodę pitną (Con  i Con ) i grupy otrzymujące paracetamol rozpuszczony w wodzie pitnej (P10 , P10 , P30 , P30 ). Podawanie leku kontynuowano przez okres trzech miesięcy, w trakcie których przeprowadzono szereg testów behawioralnych oceniających eksplorację i funkcje kognitywne zwierząt w tym: test rozpoznawania nowego obiektu (Novel Object Recognition test), test schodów (Staircase test) test labiryntu wodnego (Water Maze test) oraz test Hole Board. Stężenia neuroprzeżytkowników w wybranych strukturach OUN oznaczano z wykorzystaniem wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC).

Zarówno analizy biochemiczne, jak i testy behawioralne wykazały zróżnicowane reakcje na podanie paracetamolu w zależności od płci. Samice narażone na działanie paracetamolu prezentowały niższy poziom lęku w teście Hole Board w porównaniu do samców otrzymujących adekwatne dawki. W podwzgórzu samców z grupy P30 stwierdzono najwyższe stężenia metabolitów dopaminy (DA) – MHPG i HVA – oraz podwyższony stosunek HVA/DA względem grupy kontrolnej i zwierząt otrzymujących niższą dawkę leku. Takiej zależności nie zaobserwowano w grupie samic, przy czym jednocześnie u samic z grupy P30 zaobserwowano nasilony metabolizm DA do DOPAC w tej samej strukturze mózgu w porównaniu do samców otrzymujących tę samą dawkę.

W rdzeniu przedłużonym stężenie DA uległo zmniejszeniu wyłącznie u samców. W korze przedczołowej najwyższe poziomy noradrenaliny (NA) występowały u samic eksponowanych na niższą dawkę leku, podczas gdy u samców najwyższe stężenia NA notowano w grupie zwierząt otrzymujących paracetamol w dawce 30 mg. Istotne zmniejszenie poziomu NA w hipokampie dotyczyło wyłącznie samców z grupy P30.

Uzyskane wyniki sugerują, że narażenie na paracetamol w krytycznych okresach rozwoju ośrodkowego układu nerwowego, w sposób zależny od płci, może modulować funkcje poznawcze oraz regulować neuroprzeżytkowanie u potomstwa.

Wpływ ekspozycji na mefedron w okresie młodzieńczym na fenotyp dorosłego szczura – ocena behawioralna i molekularna

Paweł Grochecki^{1*}, Irena Smaga², Ewa Gibuła-Tarłowska¹, Ewa Kędzierska¹, Małgorzata Filip², Jolanta Kotlińska¹

¹Katedra i Zakład Farmakologii z Farmakodynamiką, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska,

²Zakład Farmakologii Uzależnień, Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk, Kraków, Polska

*E-mail: pawelgrochecki@umlub.pl

Mefedron (4-metylo-N-metylokatynon) to syntetyczna substancja o działaniu psychostymulującym i empatogennym, stosowana przede wszystkim przez osoby młode. W badaniach oceniono wpływ ekspozycji na mefedron w okresie młodzieńczym (PND 30–50) na fenotyp dorosłych szczurów.

Celem prezentowanego cyklu badań była ocena wpływu wielokrotnego podawania mefedronu w okresie młodzieńczym na wybrane aspekty funkcji poznawczych, zachowania związanego z nagrodą oraz plastyczności neuronalnej u dorosłych szczurów. Szczególną uwagę poświęcono roli metaloproteinazy macierzy pozakomórkowej 9 (MMP-9) i jej interakcji z receptorami NMDA.

W badaniach wykazano, że ekspozycja na mefedron w późnym okresie młodzieńczym (PND 30–49) prowadziła u dorosłych szczurów do trwałych deficytów pamięci przestrzennej, ocenianej w labiryncie kołowym Barnesa. Towarzyszyły temu zmiany ekspresji MMP-9 oraz podjednostek GluN2B i GluN2A receptora NMDA w hipokampie i korze przedczołowej. Efekty te były wyraźniejsze po mefedronie niż po amfetaminie.

Wykazano również, że wcześniejsza ekspozycja na mefedron uwrażliwia dorosłe szczury na nagradzające działanie etanolu w procedurze warunkowanej preferencji miejsca (CPP). Efekt ten nie występował u młodych dorosłych osobników. Zmianom behawioralnym towarzyszyła regulacja w górę ekspresji MMP-9, receptorów D1, podjednostki kanału wapniowego Cav1.2 oraz podjednostki GluN2B receptora NMDA w prążkowi brzuszny. Jednoczesne podanie minocykliny, inhibitora MMP-9, znosiło ten efekt, co wskazuje na udział MMP-9 w długotrwałym programowaniu wrażliwości na nagrodę.

W trzeciej części badań zastosowano model PTSD oparty na warunkowaniu awersyjnym. Wykazano, że wcześniejsze doświadczenie stresowe (bodziec elektryczny) zwiększało podatność na preferencję miejsca wywołaną mefedronem. Ponadto mefedron zaburzał wygaszanie pamięci awersyjnej oraz wpływał na ekspresję MMP-9 i GluN2B w hipokampie i ciele migdałowatym — strukturach zaangażowanych w uczenie awersyjne.

Wnioski z badań sugerują, że ekspozycja na mefedron w okresie intensywnego rozwoju ośrodkowego układu nerwowego prowadzi do trwałych zaburzeń poznawczych oraz zwiększa ryzyko uzależnień w wieku dorosłym. Kluczowym mechanizmem tych zjawisk wydaje się być nadmierna aktywacja MMP-9 oraz zaburzenia w przewodnictwie glutaminergicznym i dopaminergicznym. Dane te mogą mieć znaczenie dla profilaktyki i terapii osób używających mefedronu w młodym wieku oraz dla współwystępowania PTSD i uzależnień.

Bioenergetyka płytek krwi – nowy cel wzmacniania terapii przeciwplatekowej

Patrycja Kaczara^{1*}, Anna Kurpińska¹, Olena Lytvynenko¹, Agnieszka Kij¹, Kamil Przyborowski¹, Katarzyna Rafa-Zabłocka¹, Stefan Chłopicki¹

¹Uniwersytet Jagielloński w Krakowie, Jagiellońskie Centrum Rozwoju Leków (JCET) , Polska

*E-mail: patrycja.kaczara@uj.edu.pl

Płytki krwi pełnią istotną rolę w rozwoju zakrzepicy naczyń krwionośnych - poważnego problemu klinicznego obserwowanego u pacjentów z chorobami układu krążenia. Główną strategią ograniczania ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych związanych z zakrzepicą jest terapia przeciwplatekowa. Jednakże nie u wszystkich pacjentów okazuje się ona w pełni skuteczna; w przebiegu chorób metabolicznych często rozwija się hiperreaktywność płytek krwi, mimo stosowania leczenia przeciwplatekowego. Sugeruje to, że u podłoża tej patologii mogą leżeć zmiany w metabolizmie energetycznym płytek krwi. W ostatnim czasie szlaki metaboliczne zaczynają być postrzegane jako nowe cele terapeutyczne, a połączenie regulatorów metabolizmu z klasycznymi lekami przeciwplatekowymi może doprowadzić do opracowania strategii ograniczających hiperreaktywność płytek krwi bez zakłócania ich fizjologicznych funkcji. Wysoka plastyczność metaboliczna płytek krwi stanowi jednak wyzwanie dla takich interwencji.

Celem naszych badań była ocena, czy częściowe zahamowanie metabolizmu energetycznego płytek krwi - na poziomie glikolizy lub/i oddychania mitochondrialnego - może wzmacniać przeciwagregacyjne działanie kanreloru, antagonisty receptora P2Y₁₂, który samodzielnie nie wpływa na metabolizm energetyczny. W tym celu płukane płytki krwi wyizolowane od zdrowych dawców poddano działaniu cząsteczki uwalniającej tlenek węgla (CORM-A1; hamuje zarówno oddychanie mitochondrialne, jak i glikolizę) lub mieszaniny 2-deoksy-D-glukozy (2DG; inhibitor heksokinazy) i oligomycyny (inhibitor syntazy ATP), pojedynczo lub w połączeniu z kanrelorem. Funkcję płytek krwi oraz ich metabolizm energetyczny oceniano przy użyciu agregometrii opartej na pomiarach transmisji światła widzialnego, analizy techniką Seahorse oraz chromatografii cieczowej z tandemową spektrometrią mas (LC-MS/MS). Wewnątrzplatekowe poziomy metabolizmu ATP oraz produkcji reaktywnych form tlenu monitorowano za pomocą testów luminescencyjnych i fluorescencyjnych. Uzyskane wyniki wskazują, że jednoczesne, łagodne zahamowanie glikolizy i oddychania mitochondrialnego synergistycznie wzmacniało działanie przeciwagregacyjne kanreloru. Pomimo, że CORM-A1 i kombinacja oligomycyny z 2DG modulowały oddychanie mitochondrialne i glikolizę w różny sposób, wspólnym efektem obu strategii była zwiększona akumulacja adenozy - potencjalnie odpowiadającej za zahamowanie agregacji płytek krwi. Natomiast obniżenie produkcji reaktywnych form tlenu oraz eikozanoidów wydaje się raczej skutkiem, a nie przyczyną zmniejszonej aktywności płytek krwi.

Podsumowując, farmakologiczna modulacja metabolizmu energetycznego płytek krwi może wzmacniać działanie leków przeciwplatekowych. Wyniki naszych badań mogą mieć istotne znaczenie dla opracowania terapii łączonych - obejmujących leki przeciwplatekowe i

preparaty normalizujące metabolizm - szczególnie u pacjentów z cukrzycą, otyłością lub miażdżycą. Podziękowania: Narodowe Centrum Nauki [OPUS 2021/41/B/NZ7/01426]

Zastosowanie ekstraktów roślinnych jako potencjalnych inhibitorów stanu zapalnego w AZS

Marta Palacz-Wróbel^{1*}, Magdalena Skonieczna², Joanna Nackiewicz³, Dominika Czerwińska-Główka⁴, Monika Rykaczewska-Czerwińska⁴, Marek Główka⁵, Przemysław Nowak¹

¹Zakład Farmakologii, Collegium Medicum Uniwersytetu Opolskiego Wydział Lekarski, Polska

²Katedra Inżynierii i Biologii Systemów, Politechnika Śląska, Wydział Automatyki, Elektroniki i Informatyki, Polska,

³Wydział Chemii i Farmacji, Uniwersytet, Opolski, Polska,

⁴Zakład Farmakologii, Uniwersytet Opolski, Wydział Lekarski, Polska,

⁵Instytut Łukasiewicza Blachownia, Polska

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

Patogeneza AZS jest bardzo złożona i obejmuje dysfunkcję bariery skórnej oraz zaburzenia regulacji immunologicznej, które są napędzane przez interakcje z czynnikami genetycznymi i środowiskowymi. Funkcje bariery skórnej obejmują regulację przeznaskórkowej utraty wody (TEWL), obronę przed działaniem zewnętrznych czynników fizykochemicznych i agresywnych mikroorganizmów. Funkcje te są w dużej mierze zależne od struktur bariery naskórkowej, takich jak np. filagryna. Upośledzenie struktury i funkcji bariery naskórkowej zwiększa przepuszczalność skóry, co zwiększa ryzyko przerwania zdrowej interakcji skóry z mikrobiomem skóry i czynnikami środowiskowymi oraz ułatwia interakcję zewnętrznych antygenów z komórkami odpornościowymi rezydującymi w skórze, napędzając miejscowy stan zapalny, a nawet prowadząc do ogólnoustrojowych odpowiedzi immunologicznych.

Produkty naturalne mają potencjalne działanie farmakologiczne jako modulatory wielu szlaków transdukcji sygnału, a nie pojedynczego trybu działania. Liczne badania dowiodły, że produkty naturalne, w tym flawonoidy, alkaloidy, terpeny, glikozydy i inne związki, mają naukowe podstawy dla ich bezpiecznego i skutecznego leczenia atopowego zapalenia skóry. Wiele wyników badań wskazuje, że produkty naturalne mogą odwracać zmiany patologiczne atopowego zapalenia skóry lub wspomagać terapię tradycyjną.

Celem niniejszego projektu jest ocena potencjału terapeutycznego ekstraktów roślinnych w leczeniu atopowego zapalenia skóry (AZS) poprzez analizę ich wpływu na poprawę funkcji bariery skórnej, zmniejszenie stanu zapalnego oraz regulację odpowiedzi immunologicznej. Uszkodzone keratynocyty, w przebiegu AZS, wysyłają cząsteczki alarmowe w postaci białek szoku cieplnego (HSP), peptydów przeciwdrobnoustrojowych (defensyn), interleukin (IL)-1a, IL-33 i IL-8. Te ostatnie indukują odpowiedź immunologiczną poprzez receptory Toll-podowe (TLR). Aktywacja szlaku prowadzi do translokacji czynnika jądrowego-kappa B (NF-κB) do jądra komórkowego w celu indukcji ekspresji genów kodujących białka, takie jak cytokiny prozapalne IL-1, IL-6, czynnik martwicy nowotworów alfa (TNF-α), chemokina IL-8 lub enzym cyklooksygenaza-2 (COX-2).

Materiał do badań stanowiły ekstrakty roślin uprawianych ekologicznie z terenów Podlasia. Zarejestrowano i przeanalizowano widma absorpcyjne UV-Vis wodno-etanolowych

ekstraktów z babki lancetowatej, kwiatu błławatka, ziela ogórecznika oraz ziela owsa. Widma pokazały charakterystyczne pasma absorpcyjne związane z obecnością związków fenolowych, flawonoidów oraz innych składników chromoforowych. Zaobserwowano różnice w położeniu i intensywności pasm pomiędzy badanymi związkami, co wskazuje na zróżnicowaną zawartość jakościową i ilościową związków czynnych. Badane ekstrakty zostały też poddane analizie HPLC, która wskazała na zawartość związków aktywnych o udowodnionej aktywności biologicznej.

Znaczenie walidacji metod analitycznych w badaniach naukowych i farmakologii na przykładzie oznaczania metabolitów szlaku kinureninowego

Ilona Sadok^{1*}, Kinga Ożga²

¹ Katedra Chemii Biomedycznej i Analitycznej, Katolicki Uniwersytet Lubelski Jana Pawła II, Wydział Medyczny, Instytut Nauk Biologicznych, Lublin, Polska,

² Katedra Biomedycyny i Badań Środowiskowych, Katolicki Uniwersytet Lubelski Jana Pawła II, Wydział Medyczny, Instytut Nauk Biologicznych, Lublin, Polska

*E-mail: ilona.sadok@kul.pl

Szlak kinureninowy (KP, kynurenine pathway) stanowi główną drogę katabolizmu tryptofanu (TRP) i inicjowany jest aktywnością trzech enzymów: 2,3-dioksygenazy tryptofanowej (TDO) oraz 2,3-dioksygenazy indoloaminowej (IDO1 i IDO2). Szlak rozpoczyna się od przekształcenia TRP do N-formylo-L-kinureniny - związku nietrwałego, który szybko ulega przemianie do bardziej stabilnej formy - kinureniny. Metabolit ten, w wyniku dalszych reakcji enzymatycznych, przekształcany jest w szereg innych biomolekuł zaangażowanych w różnorodne, często przeciwstawne, procesy fizjologiczne. Aktywność enzymów uczestniczących w KP regulowana jest przez czynniki endogenne (np. cytokiny prozapalne, glukokortykoidy, stres oksydacyjny) oraz egzogenne (np. leki, dieta, czynniki środowiskowe). Zaburzenia metabolizmu TRP w obrębie tego szlaku obserwuje się m.in. w depresji, schizofrenii, chorobach neurodegeneracyjnych i autoimmunologicznych oraz w nowotworowych. Dlatego też enzymy KP są badane jako potencjalne cele terapeutyczne w różnych dziedzinach medycyny - przykładowo inhibitory IDO1 testowane są pod kątem działania przeciwnowotworowego, a aktywatory lub modulatory KMO (kinurenino-3-monooksygenazy) rozważane są w terapii zaburzeń neurodegeneracyjnych. Badania nad regulacją KP mają charakter interdyscyplinarny i obejmują takie dziedziny jak chemia analityczna, immunologia, neurobiologia oraz farmakologia. Zrozumienie mechanizmów regulujących aktywność KP może mieć istotne znaczenie dla opracowywania nowych strategii terapeutycznych, lecz wymaga zastosowania narzędzi bioanalitycznych umożliwiających ilościowy pomiar aktywności enzymów oraz stężeń metabolitów TRP. Prawidłowe oznaczanie metabolitów KP w próbkach biologicznych wymaga stosowania dokładnych, precyzyjnych i selektywnych metod analitycznych, takich jak chromatografia cieczowa sprzężona ze spektrometrią mas (LC-MS/MS). Niezależnie od wybranej techniki, kluczowe znaczenie ma potwierdzenie, że dana metoda lub procedura spełnia określone wymagania i jest odpowiednia do zamierzonego zastosowania. Poprzez walidację metod analitycznych uzyskuje się formalne potwierdzenie, że dana metoda pomiarowa dostarcza dokładnych, powtarzalnych i wiarygodnych wyników. Stosowanie zwalidowanych metod przekłada się na uzyskanie rzetelnych danych, które mogą być wykorzystane w badaniach klinicznych, farmakologicznych i translacyjnych.

Komunikat podkreśla znaczenie integracji wiedzy z różnych dziedzin w badaniach nad szlakiem kinureninowym oraz rolę walidacji metod analitycznych jako fundamentu wiarygodnych wniosków naukowych i skutecznych zastosowań terapeutycznych.

Badania zostały częściowo sfinansowane przez Narodowe Centrum Nauki w ramach grantu Preludium-21 (nr 2022/45/N/NZ5/01753).

Czy wiemy co jemy – skuteczność i bezpieczeństwo stosowania suplementów diety

Małgorzata Starek^{1*}, Monika Dąbrowska¹

¹Katedra Chemii Nieorganicznej i Analityki Farmaceutycznej, Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków, Polska

*E-mail: m.starek@uj.edu.pl

Zgodnie z definicją „suplement diety jest to środek spożywczy, którego celem jest uzupełnienie normalnej diety, będący skoncentrowanym źródłem witamin lub składników mineralnych lub innych substancji wykazujących efekt odżywczy lub inny fizjologiczny, z wyłączeniem produktów posiadających właściwości produktu leczniczego” (art. 3 ust. 3 pkt 39 Ustawy z dn. 25.08.2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia). Rejestr tych produktów prowadzi Główny Inspektor Sanitarny. Światowe organizacje (WHO, EU), a także krajowe raporty (np. NIK) wskazują na liczne doniesienia na temat domniemanych ‘właściwości zdrowotnych’ suplementów, które nie znajdują potwierdzenia. Celem stosowania suplementów jest tylko uzupełnienie normalnej diety. W swym składzie mogą zawierać m.in. witaminy, składniki mineralne, aminokwasy, błonnik, kwasy tłuszczowe, czy składniki roślinne. Niestety produkty te są błędnie kojarzone z lekami – nie wykazują właściwości leczniczych ani profilaktycznych. Dostępne dane wskazują na dużą zmienność jakości wśród suplementów dostępnych na rynku. Nieścisłości dotyczą przede wszystkim różnic między składem deklarowanym a faktyczną zawartością. Wzrost stosowania suplementów diety w wielu krajach wskazuje na ogromną potrzebę uświadamiania pacjentów/klientów, a także wykwalifikowanego personelu na temat jakości produktów dostępnych w sprzedaży. Istniejące wymogi regulacyjne niestety nie nakazują producentom kontroli jakości dla każdego składnika w gotowym produkcie. Eksperti żywieniowi oraz badacze podkreślają, że zdrowa, zrównoważona dieta zazwyczaj zapewnia odpowiednią podaż większości składników odżywczych. Aktualny stan wiedzy sugeruje, aby suplementacja stanowiła tylko funkcję uzupełniającą. W praktyce suplementy diety praktycznie nie podlegają żadnej kontroli, a całe ryzyko związane z ich przyjmowaniem ponosi pacjent. Zalecane jest więc ostrożne podejście do ich spożycia. Suplementy mogą mieć znaczenie przy rzeczywistych niedoborach, natomiast nadmierne lub nieprzemyślane stosowanie może przynieść więcej szkody niż pożytku.

-Plakaty-

Wpływ wielokrotnych podań BSO i GBR 12909 na metabolizm monoamin w mózgu szczura.

Agnieszka Wąsik^{1*}, Zofia Rogóż², Karolina Noworyta¹

¹Zakład Neurochemii, Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk, Kraków,

²Zakład Farmakologii i Biostruktury Mózgu, Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja, Polskiej Akademii Nauk, Kraków, Polska

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

Dane literaturowe wskazują, że zaburzenia w funkcjonowaniu układu dopaminergicznego oraz spadki 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 metabolizm monoamin (dopaminy (DA), noradrenaliny (NA) i serotoniny (5-HT)) w korze przedczołowej, prążkowiu i hipokampie mierzonych w wieku dorosłym. Poziomy monoamin i ich metabolitów oznaczono za pomocą chromatografii wysokociśnieniowej z elektrochemiczną detekcją (HPLC-ED). W tym badaniu wykazano, że BSO podawane samodzielnie obniżało poziom 5-HT oraz HVA w prążkowiu, podczas gdy GBR 12909 podawany samodzielnie obniżał poziom DA i DOPAC w prążkowiu szczura, a także poziom HVA i NMN w korze przedczołowej. Łączne podania obu badanych substancji obniżyły poziom DA i DOPAC w prążkowiu szczura.

Uzyskane wyniki wskazują, że zarówno BSO jak i GBR 12909 wpływają na metabolizm monoamin, statystycznie obniżając poziomy neuroprzekaźników oraz ich metabolitów a najsilniejsze efekty obserwujemy w prążkowiu.

Wpływ kwercetyny na zachowanie, metabolity szlaku kynureninowego oraz integralność bariery jelitowej u szczurów poddanych przewlekłemu umiarkowanemu stresowi.

Katarzyna Wicha-Komsta^{1*}, Ilona Sadok², Agata Chudzik³, Paulina Iwaniak¹, Piotr Dobrowolski⁴, Tomasz Kocki¹

¹Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie,

²Katedra Chemii Biomedycznej i Analitycznej, Instytut Nauk Biologicznych, Katolicki Uniwersytet Lubelski Jana Pawła II w Lublinie, Polska,

³Katedra i Klinika Neurochirurgii i Neurochirurgii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska,

⁴Katedra Anatomii Funkcjonalnej i Cytobiologii, Wydział Biologii i Biotechnologii, Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie, Polska

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

Kwercetyna jest naturalnym flawonolem, szeroko występującym w roślinach, o znaczącym działaniu biologicznym. Liczne badania potwierdziły jej działanie przeciwutleniające, antyagregacyjne i przeciwzapalne, co przyczyniło się do jej szerokiego zastosowania w medycynie. Wykazano również potencjalne działanie przeciwdepresyjne i anksjolityczne tego związku, chociaż mechanizm tych efektów nie jest do końca poznany. Stwierdzono, że zaburzenia depresyjne mogą prowadzić do zakłócenia funkcjonowania osi jelito-mózg, jak również do zaburzenia równowagi na szlaku kynureninowym, a w konsekwencji przewagi metabolitów tryptofanu (TRP) o charakterze neurodegeneracyjnym nad metabolitami neuroprotektoryjnymi (kwas kynureninowy, KYNA). Modyfikacja szlaku kynureninowego przez związki egzogenne może być zatem potencjalnym punktem uchwytu lekówdziałających na OUN, w tym leków przeciwdepresyjnych. Głównym celem eksperymentu była ocena wpływu kwercetyny na zachowanie i poziomy TRP, KYNA i kynureniny (KYN) oraz analiza integralności nabłonka jelita cienkiego u szczurów narażonych na działanie przewlekłego, umiarkowanego stresu. Badania przeprowadzono na samcach szczurów rasy Wistar, u których zastosowano model chronicznego, nieprzewidywalnego stresu (z ang. chronic unpredictable mild stress model, CUMS) oraz jednocześnie podawano dootrzewnowo kwercetynę przez 14 dni. Po zakończeniu procedury zwierzęta zostały poddane testom behawioralnym w celu oceny lęku i aktywności motorycznej (test otwartego pola, OFT) a następnie pobrano kory mózgowe i jelito cienkie do dalszych badań immunohistochemicznych. Oznaczono poziomy KYNA, KYN i TRP metodą UHPLC- MS/MS oraz wykonano oznaczenia ekspresji białek połączeń ścisłych nabłonka jelitowego kładyny-3 i kładyny-10. Wyniki zostały poddane ocenie statystycznej za pomocą wieloczynnikowej oraz jednoczynnikowej ANOVA w programie R Studio (R wersja 4.5.0) oraz Image J- programu do analizy parametrów jelita cienkiego.

Wykazano, że zarówno kwercetyna jak i stres wpływają na poziom TRP, zaobserwowano istotnie statystycznie obniżenie jego poziomu u zwierząt poddanych stresowi oraz wraz ze wzrostem dawki podawanej kwercetyny. Poziom KYN wzrastał przy podawaniu kwercetyny u

zwierząt niestresowanych natomiast obniżał się w warunkach jednoczesnego stresu i podanej substancji. Nie zaobserwowano istotnie statystycznych różnic w poziomach KYNA jak również zmian w teście OFT. Chroniczny stres wpływa negatywnie na integralność bariery jelitowej m.in. przez modulację ekspresji białek połączeń ścisłych kładyny-3 i kładyny-10 zmniejszając istotnie ich ekspresję w błonie oraz osłabiając funkcję bariery jelitowej. Podczas gdy kwercetyna wykazuje działanie ochronne i modulujące, prowadząc do

odwrócenia spadku ekspresji białek kładyny-3 i kładyny-10, obserwowanego w grupach kontrolnych poddanych wyłącznie stresowi.

Wyniki te wskazują na aktywację metabolizmu TRP szlakiem kinureninowym w CUMS i dalszą degradację KYN w kierunku innym niż produkcja KYNA. Chroniczny stres zaburza barierę jelitową poprzez osłabienie struktury i ekspresji białek połączeń ścisłych, zwiększenie przepuszczalności nabłonka i zaburzenia komunikacji jelitowo-mózgowej, co może mieć dalsze konsekwencje prozapalne, podczas gdy kwercetyna wykazuje zdolność do stabilizowania struktury bariery jelitowej w warunkach stresu.

Badania zostały sfinansowane z grantu wewnętrznego Uniwersytetu Medycznego w Lublinie DS 457.

Behawioralne skutki obniżonego poziomu serotoniny w mózgu szczurów TPH2-knockdown: Analiza aktywności, lęku i pamięci

Joanna Gołębiowska^{1*}, Natalia Alenina², Michael Bader², Piotr Popik¹, Agnieszka Nikiforuk¹

¹Zakład Badań Nowych Leków, Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja, Polskiej Akademii Nauk, Kraków, Polska,

²Max-Delbrück-Center for Molecular Medicine (MDC), Berlin, Germany

*E-mail: golebiowska.joanna@gmail.com

Układ serotonergiczny odgrywa kluczową rolę w regulacji wielu procesów zachodzących w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), takich jak nastrój, lęk, sen, apetyt, funkcje poznawcze oraz przetwarzanie bodźców sensorycznych. Głównym enzymem odpowiedzialnym za syntezę serotoniny (5-hydroksytryptaminy, 5-HT) w OUN jest hydroksylaza tryptofanu typu 2 (TPH2). Szczury linii TPH2-knockdown (TPH2-KD) zawierają transgen, który warunkuje indukowalną ekspresję krótkich RNA (shRNA), ukierunkowanych na obniżenie ekspresji genu *tph2*. Podanie doksycykliny (DOX) indukuje ekspresję shRNA, co prowadzi do istotnej redukcji stężenia serotoniny w mózgu.

Celem niniejszej pracy była behawioralna charakterystyka szczurów TPH2-KD po indukcji transgenu. Badania obejmowały ocenę aktywności lokomotorycznej w teście otwartego pola, pomiar poziomu lęku w podniesionym labiryncie krzyżowym (Elevated Plus Maze), analizę pamięci epizodycznej za pomocą testu rozpoznawania nowego obiektu (Novel Object Recognition – NOR) oraz ocenę bramkowania sensomotorycznego w teście PPI (Prepulse Inhibition). Aktywność lokomotoryczną oceniano poprzez pomiar czasu i dystansu pokonanego przez zwierzęta w otwartym polu. Poziom lęku określano na podstawie czasu spędzanego w otwartych ramionach podniesionego labiryntu krzyżowego. Funkcję pamięci epizodycznej oceniano w teście NOR, polegającym na rejestracji spontanicznej eksploracji nowego i znanego obiektu. Test PPI służył do oceny zdolności do sensomotorycznego bramkowania bodźców akustycznych, co odzwierciedla integrację neuronalną związaną z przetwarzaniem bodźców sensorycznych. Redukcja poziomu serotoniny w OUN u szczurów TPH2-KD, wpłynęła na zwiększenie aktywności lokomotorycznej oraz obniżenie poziomu lęku — zwierzęta spędzały istotnie więcej czasu w otwartych ramionach labiryntu krzyżowego, co sugeruje zmniejszoną reaktywność lękową. Ponadto, zaobserwowano zaburzenia wzrokowej pamięci epizodycznej (w 6-cio godzinnym wariacie testu NOR). Natomiast w teście PPI nie odnotowano istotnych różnic w zakresie bramkowania sensomotorycznego, co sugeruje, że krótkoterminowe obniżenie poziomu serotoniny nie wpływa na integrację podstawowych bodźców sensoryczno-motorycznych. Podsumowując, szczurzy model TPH2-KD stanowi wartościowe narzędzie do badania roli serotoniny w regulacji emocji, aktywności oraz funkcji poznawczych. Uzyskane wyniki wskazują, że nagły deficyt serotoniny w mózgu prowadzi do zmian behawioralnych, w tym do obniżenia lęku i zaburzeń pamięci epizodycznej. Może to mieć znaczenie w kontekście modelowania wczesnych objawów zaburzeń afektywnych i neurorozwojowych. Badania były finansowane z grantu ERA-NET Neuron II JTC 2015 oraz z działalności statutowej Zakładu Badań Nowych Leków, Instytut Farmakologii PAN im. Jerzego Maja w Krakowie.

Wykorzystanie sztucznej inteligencji (AI) w analizie preferencji nagrody pokarmowej u szczurów – badania motywacji

Ewelina Cyrano^{1*}, Mateusz Zaborski¹, Natalia Malikowska-Racia¹, Piotr Popik¹

¹Zakład Badań Nowych Leków, Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja, Polska Akademia Nauk, Kraków, Polska

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

Współczesne metody sztucznej inteligencji (AI) pozwalają na zautomatyzowanie rozpoznawania obrazu („computer vision”) zapewniają obiektywne, szybkie i dokładne zastąpienie eksperymentatora.

Jednym z testów, w których wykorzystaliśmy tę technikę jest test oceniający konsumpcję pokarmu z miseczek przez szczury laboratoryjne. Mając do wyboru standardowy pokarm i słodkie mleczne pelletki, szczury preferują bardziej atrakcyjny pokarm. Wykonanie tego testu jest ważne do oceny wysiłku jaki zwierzęta wkładają w zdobycie pokarmu na innych etapach doświadczenia. Jest to szczególnie istotne w zrozumieniu zaangażowania układu dopaminergicznego w procesy motywacyjne, które można nasilać amfetaminą i hamować tetrabenazyną, która blokuje wyrzut dopaminy.

W doświadczeniu porównano obserwacje eksperymentatora z wynikami modelu „markerless tracking”, na 1500 minutach nagrań video uzyskane przez filmowanie klatki doświadczalnej. Wykazaliśmy doskonałą zbieżność pomiędzy obserwacjami człowieka i sieci neuronalnej. Zgodnie z przewidywaniami zwierzęta preferowały słodkie pelletki.

Badanie zostało sfinansowane ze środków statutowych Zakładu Badań Nowych Leków Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk.

Suplementacja żelaza w okresie noworodkowym wpływa na zachowanie oraz parametry biochemiczne w mózgu szczurów.

Zofia Rogóż¹*Kinga Kamińska², Agnieszka Wąsik³

¹Zakład Farmakologii i Biostruktury Mózgu, Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja, Polskiej Akademii Nauk, Kraków, Polska,

²Zakład Neuroendokrynologii Doświadczalnej, Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja, Polskiej Akademii Nauk, Kraków, Polska

³Zakład Neurochemii, Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja, Polskiej Akademii Nauk, Kraków, Polska

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

Żelazo, najobficiej występujący metal w mózgu, uczestniczy jako kofaktor w kluczowych reakcjach enzymatycznych, istotnych m.in. dla syntezy i degradacji neuroprzekaźników, rozgałęziania dendrytów oraz mielinizacji. Ponadto, żelazo wchodzi w skład metaloprotein zaangażowanych w transport tlenu oraz metabolizm energetyczny.

Jednakże powszechnie wiadomo, że żelazo w postaci dwuwartościowej (Fe^{2+}) może reagować z nadtlakiem wodoru w reakcji Fentona, prowadząc do powstania wysoce reaktywnych rodników hydroksylowych, które mogą uszkadzać składniki komórkowe, w tym lipidy błonowe, białka oraz DNA.

Dostępne dane wskazują, że stężenie żelaza w mózgu stopniowo zwiększa się wraz z wiekiem, a jego selektywna akumulacja obserwowana jest w mózgach pacjentów cierpiących na choroby neurodegeneracyjne. Stres oksydacyjny indukowany przez żelazo uznaje się za czynnik patogenetyczny m.in. w chorobie Alzheimera, Parkinsona, Huntingtona i innych schorzeniach neurodegeneracyjnych.

Celem niniejszego badania była ocena wpływu podawanego doustnie żelaza (30 mg/kg m.c.) w okresie wczesnego rozwoju mózgu (dni postnatalne p12–p14) na: pamięć rozpoznawczą (test nowych obiektów), zachowania społeczne (test interakcji społecznych), aktywność eksploracyjną (test otwartego pola), ekspresję mRNA BDNF oraz poziomy monoamin w wybranych strukturach mózgu zaangażowanych w regulację pamięci operacyjnej. Zarówno testy behawioralne, jak i analizy biochemiczne przeprowadzono u szczurów w wieku p88–p92.

Uzyskane wyniki wskazują, że podanie żelaza we wczesnym okresie rozwoju mózgu wywoływało długotrwałe deficyty behawioralne u dorosłych szczurów.

W teście interakcji społecznych odnotowano istotne zaburzenia we wszystkich analizowanych parametrach — skrócenie czasu interakcji oraz zmniejszenie liczby epizodów. W teście nowych obiektów stwierdzono obniżenie retencji pamięci.

Dodatkowo, podanie żelaza zmniejszało aktywność eksploracyjną (skrócenie czasu eksploracji) w teście otwartego pola, obniżało ekspresję mRNA BDNF wyłącznie w hipokampie oraz wpływało na poziomy monoamin w wybranych strukturach mózgu.

Powyższe dane sugerują, że obniżona ekspresja mRNA BDNF wywołana przez żelazo podane w okresie noworodkowym może odgrywać rolę w zaburzeniach pamięci

obserwowanych u dorosłych szczurów. Badanie zostało sfinansowane ze środków statutowych Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja, Polska Akademia Nauk, Kraków.

Wpływ aktywności fizycznej na zmiany proteomiczne w korze czołowej szczurów prenatalnie narażonych na deksametazon

Magdalena Kukla-Bartoszek^{1*}, Maciej Suski², Katarzyna Curzytek³, Beata Grygier³, Katarzyna Głombik³

¹Zakład Endokrynologii Doświadczalnej, Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja, Polskiej Akademii Nauk, Kraków, Polska,

²Zakład Farmakologii, Uniwersytet Jagielloński - Collegium Medicum, Wydział Lekarski, Kraków, Polska,

³Pracownia Immunoendokrynologii, Zakład Neuroendokrynologii Doświadczalnej, Instytut Farmakologii, Polska Akademia Nauk, Kraków, Polska

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

Istnieje silny związek pomiędzy narażeniem płodu na podwyższony poziom glikokortykoidów (zarówno endogennych, związanych ze stresem matki, jak i egzogennych), a trwałymi zmianami w mózgu. Oprócz zaburzeń behawioralnych, w dorosłości obserwuje się m.in. zaburzenia neuroprzekątnictwa, plastyczności synaptycznej, czy też upośledzenie funkcji mitochondriów.

W związku z tym celem niniejszego badania była ocena, czy umiarkowana aktywność fizyczna (trening na bieżni) we wczesnej dorosłości, może złagodzić niekorzystne skutki prenatalnej ekspozycji na deksametazon (DEX) - syntetyczny glikokortykoid.

Ciężarnym samicom szczepu Sprague-Dawley podawano DEX (w dawce 0.1 mg/kg) począwszy od 14 dnia ciąży aż do porodu. Czterotygodniowe męskie potomstwo prenatalnie eksponowane na DEX, poddawano codziennej umiarkowanej aktywności fizycznej. 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. Po zakończonym okresie treningowym przeprowadzono testy behawioralne (test rozpoznawania nowego obiektu - NOR, test podniesionego labiryntu krzyżowego - EPM oraz test wymuszonego pływania - FST), zwierzęta zdekapitowano i wyizolowano korę czołową do badań, przy użyciu ilościowej analizy proteomicznej SWATH-MS (DIA).

Przeprowadzone testy behawioralne wykazały, że zastosowana interwencja ograniczała deficyty poznawcze oraz zachowania lękowe i przypominające depresję, indukowane przez ekspozycję na DEX w życiu prenatalnym szczurów. Analiza proteomiczna kory czołowej ujawniła istotne zmiany w ekspresji 158 białek wywołane treningiem biegowym, spośród których największe dotyczyły: LYAR, HSPB6 i CML5 (zwiększenie ekspresji) oraz KLHL36, KXD1 i TUT1 (obniżenie ekspresji). Analiza wzbogacenia białek zidentyfikowanych jako różnicowo ekspresjonowane wykazała, że uczestniczą one w licznych procesach biologicznych, m.in. w procesach nauki, pamięci, regulacji sekrecji oraz poziomu neurotransmiterów, organizacji połączeń międzykomórkowych, czy regulacji transportu jonów.

Uzyskane wyniki wskazują, że regularny, umiarkowany trening fizyczny może wpływać na regulację różnorodnych ścieżek sygnałowych w mózgu, a przez to przyczyniać się do przywracania funkcji mózgu zaburzonych w wyniku prenatalnego narażenia na DEX, w

efekcie łagodząc behawioralne konsekwencje ekspozycji na nadmiar glikokortykoidów w życiu płodowym. Finansowanie: grant 2020/39/D/NZ7/01610 Narodowe Centrum Nauki,

Wpływ suplementacji grzybami medycznymi na strategie radzenia sobie ze stresem oraz na zachowania depresyjno-lękowe w modelu zwierzęcym

Emil Trofimiuk^{1*}, Halina Car²

¹Zakład Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Polska,

²Zakład Farmakologii Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Polska

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

Badania przedkliniczne wykazują, że jadalny drzewiasty grzyb leczniczy *Hericium erinaceus* chroni przed podwyższonym poziomem kortykosteronu i wzmacnia strategie radzenia sobie ze stresem u gryzoni. Inne drzewiaste grzyby, takie jak *Fomitopsis officinalis* i *Pleurotus djamor*, mogą wykazywać podobne działanie neuroprotekcyjne.

Zbadano zależne od dawki efekty suplementacji *Hericium erinaceus* (HE), *Fomitopsis officinalis* (FO) lub *Pleurotus djamor* (PDJ) na zachowania lękowe oraz strategie radzenia sobie ze stresem u szczurów. Wyniki porównano ilościowo i jakościowo do fluoksetyny (FLX; 20 mg/kg), leku powszechnie stosowanego w terapii zaburzeń psychicznych związanych ze stresem.

Przez 3 tygodnie samcom szczurów Wistar podawano 0, 100, 250 lub 500 mg/kg (doustnie) liofilizowane HE, FO lub PDJ otrzymane z hodowli *in vitro*.

Metody. Następnie zwierzęta poddano serii testów behawioralnych: test otwartego pola (OF), test podniesionego labiryntu (EPM) oraz test wymuszonego pływania (FST).

Wyniki. Średnia dawka FO zwiększyła aktywność pionową w teście OFT, co wskazuje na zmniejszenie zachowań lękowych, oraz nasiliła pływanie, zmniejszając wspinanie się w FST, co sugeruje działanie przeciwdepresyjne i przeciwlękowe porównywalne lub przewyższające fluoksetynę.

Zaobserwowane efekty suplementacji grzybami leczniczymi na zachowania związane ze stresem, zależne od gatunku i dawki, prawdopodobnie wiążą się z modulacją transmisji serotonergicznej. Mechanizm ten może przyczyniać się do działania przeciwlękowego i przeciwdepresyjnego porównywalnego z fluoksetyną, co jednak wymaga dalszych badań nad jego podstawami neurochemicznymi.

Wpływ kwasów tłuszczowych omega-3 na potomstwo matek karmionych dietą wysokotłuszczową: skutki poznawcze i molekularne

Joanna Jastrzębska^{1*}, Małgorzata Frankowska¹, Renata Pieniążek¹, Małgorzata Filip¹, Irena Smaga¹

¹Zakład Farmakologii Uzależnień, Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk, Kraków, Polska

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

Sposób odżywiania się matki w czasie ciąży i karmienia piersią ma ogromne znaczenie dla rozwoju dziecka. Zgodnie z teorią „Rozwojowych Początków Zdrowia i Choroby”, dieta bogata w tłuszcze w tym okresie może zwiększać ryzyko wystąpienia u potomstwa zaburzeń metabolicznych i rozwojowych – m.in. problemów z pamięcią czy trudności emocjonalnych. Takie zmiany są powiązane z nieprawidłowościami w funkcjonowaniu układu glutaminianergicznego w hipokampie, np. obniżeniem poziomu transporterów glutaminianu (GLT-1, xCT), podjednostek receptorów NMDA (GluN2B) oraz czynnika wzrostu BDNF. Kwasy omega-3 wykazują działanie ochronne na mózg – wspierają przekazywanie nerwowe, rozwój neuronów i łagodzą stany zapalne. Dlatego sprawdzono, czy dieta wzbogacona w kwasy omega-3 (Ω3D) może przeciwdziałać negatywnym skutkom diety wysokotłuszczowej u matek.

Ciężarne samice szczurów (szczep Wistar) otrzymywały albo standardową dietę, albo dietę wysokotłuszczową. Po odsadzeniu (22. dzień życia), młode podzielono na grupy i karmiono je dalej albo zwykłą dietą, albo dietą z dodatkiem omega-3. W 63. dniu życia sprawdzano u nich pamięć krótkotrwałą za pomocą testu rozpoznawania nowych przedmiotów (NOR), a zmiany w hipokampie oceniano przy użyciu technik biologii molekularnej (RT-qPCR, ELISA). Potomstwo samic na diecie wysokotłuszczowej miało pogorszoną pamięć krótkotrwałą, ale tylko w przypadku samic – u samców nie zaobserwowano zmian. Towarzyszył temu spadek poziomu GluN2B, GLT-1, xCT oraz BDNF w hipokampie. Suplementacja diety omega-3 po urodzeniu poprawiła pamięć u samic i przywróciła poziom GluN2B, jednak inne zmienne molekularne pozostały bez zmian.

Dieta wysokotłuszczowa u matki może powodować zaburzenia pamięci i zmiany w mózgu u potomstwa, szczególnie u samic. Suplementacja kwasami omega-3 we wczesnym okresie życia może pomóc złagodzić te negatywne skutki, co wskazuje na potencjał takich interwencji dietetycznych w profilaktyce zaburzeń rozwojowych.

Finansowanie: Niniejsze badanie zostało dofinansowane z grantu badawczego UMO-2020/39/D/NZ5/02581 (SONATA 16) Narodowego Centrum Nauki oraz środków statutowych Zakładu Farmakologii Uzależnień, Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk.

Poszukiwanie alternatyw dla ketaminy w leczeniu zaburzeń lękowych: analiza ligandów podjednostki 2B receptora NMDA.

Zuzanna Sulej^{1*}, Magdalena Zielińska¹

¹Zakład Neurotoksykologii, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego, Polskiej Akademii Nauk, Warszawa, Polska

*E-mail: zsulej@imdik.pan.pl

Zaburzenia lękowe są jednymi z najczęstszych zaburzeń psychicznych i stanowią istotny problem zdrowia publicznego, znacząco wpływając na jakość życia i codzienne funkcjonowanie pacjentów. Według danych Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) z 2021 roku, na zaburzenia lękowe cierpiało 4,4% światowej populacji. W Polsce odsetek ten wynosił 4,1%, przy czym problem dotyczył 3,1% mężczyzn i aż 5,7% kobiet, co pokazuje skalę problemu oraz potrzebę poszukiwania skutecznych i bezpiecznych strategii terapeutycznych.

W prowadzonych badaniach, wykorzystując model myszy z delecją genu kodującego transporter glutaminy SAT1, poddanych przewlekłemu stresowi związanemu z porażką społeczną, analizujemy czynniki determinujące rozwój zachowań depresyjno-lękowych.

Analizy wykazały wyraźne zmiany w poziomie białka podjednostki 2B receptora NMDA w rejonie, której udział wiązany jest z patofizjologią rozwoju depresji i zaburzeń lękowych. Zarówno stres, jak i delecja transportera SAT1 powodowała wzrost poziomu ekspresji podjednostki 2B. Jednak efekt nie był addytywny. Te wyjściowe obserwacje skłoniły nas do poszukiwań potencjalnych związków farmakologicznych oddziałujących z podjednostką 2B receptora NMDA.

Ketamina, nieselektywny antagonist receptoru NMDA, poprzez wiązanie do podjednostki 2B, znana jest ze swojego działania przeciwbólowego i anestetycznego. W 2019 roku stosowanie donosowego stereoizomeru (S)-ketaminy zostało dopuszczone przez FDA i EMA jako środek o szybkim działaniu przeciwdepresyjnym, zwłaszcza w leczeniu depresji opornej na inne terapie. Działania niepożądane ketaminy, tj. efekty dysocjacyjne oraz istotny potencjał uzależniający, skłaniają do poszukiwania bezpieczniejszych i równie skutecznych alternatyw.

W tym celu przeprowadziliśmy analizę z wykorzystaniem ogólnodostępnych baz danych w celu identyfikacji oddziałujących z podjednostką 2B receptora NMDA. Przy wyborze kandydatów uwzględniano ich właściwości farmakokinetyczne, specyficzność molekularną oraz dopuszczenie do zastosowań leczniczych obejmujących inne schorzenia niż zaburzenia depresyjno-lękowe. Następnie dla wytypowanych leków przeprowadziliśmy przegląd literatury naukowej określających zastosowania tych związków w leczeniu depresji i/lub zaburzeń lękowych, identyfikując potencjalnych kandydatów do zastosowanie w terapii, o zbliżonych do ketaminy parametrach.

Podsumowując, przeprowadzona analiza umożliwiła identyfikację potencjalnych kandydatów o znaczeniu terapeutycznym w kierunku leczenia zaburzeń lękowych, co będzie stanowiło podstawę do dalszych analiz i badań ukierunkowanych na opracowanie nowych

strategii leczenia. Praca powstała w wyniku realizacji projektu badawczego o nr 2020/39/B/NZ5/01962 finansowanego ze środków Narodowego Centrum Nauki.

Zaburzenia ekspresji CD28 i ICOS w mózgu i tkankach obwodowych w zwierzęcych modelach depresji

Marta Kubera^{1*}, Katarzyna Curzytek¹, Kinga Kamińska¹, Anna Gąsiorek², Stanisław Malicki³

¹Zakład Neuroendokrynologii Doświadczalnej, Instytut Farmakologii im. J. Maja Polskiej Akademii Nauk, Kraków, Polska,

²Wydział Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii, Uniwersytet Jagielloński, Zakład Mikrobiologii, Kraków, Polska,

³Małopolskie Centrum Biotechnologii, Uniwersytet Jagielloński, Kraków, Polska

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

Depresja jest jednym z najczęściej występujących zaburzeń psychicznych, a jej występowanie rośnie na całym świecie. Pomimo wielu lat intensywnych badań, mechanizmy rozwoju zaburzeń depresyjnych pozostają nie do końca poznane, a sama choroba manifestuje się w różnorodny sposób — od zmian w poziomie energii, nastroju i zachowaniu, po objawy somatyczne. Coraz więcej badań wskazuje na aktywację szlaków układu odpornościowego w depresji. Dlatego celem niniejszego badania było zbadanie roli punktów kontrolnych układu odpornościowego (ang. Immune Checkpoint; ICP), mianowicie receptorów aktywujących limfocyty T – CD28 i ICOS – w mechanizmie rozwoju i przebiegu zaburzeń depresyjnych.

Badania przeprowadzono na szczurach Wistar Kyoto (WKY), stanowiących model lekoopornej depresji, oraz na szczurach Wistar poddanych 21-dniowemu stresowi unieruchomienia (CRS). Grupę kontrolną dla obu modeli stanowiły nietraktowane szczury Wistar. Do oceny zachowania lękowego zwierząt zastosowano test podniesionego labiryntu krzyżowego (EPM), natomiast zdolności kognitywne szczurów badano przy pomocy testu rozpoznawania nowego obiektu (NOR). Poziomy ekspresji mRNA oraz poziom białka dla CD28 i ICOS mierzono w wybranych obszarach mózgu (hipokamp, kora czołowa) oraz w tkankach obwodowych (śledziona, obwodowe jednojądrzaste komórki krwi [PBMC] i limfocyty T).

Analiza ekspresji mRNA receptorów CD28 i ICOS w centralnym układzie nerwowym wykazała, że jedynie receptor CD28 ulegał istotnej regulacji — jego poziom był wyraźnie podwyższony w korze czołowej szczurów Wistar poddanych stresowi CRS w porównaniu do grupy kontrolnej. W przypadku receptora ICOS nie odnotowano istotnych zmian w tym regionie. Co istotne, zarówno w hipokampie zwierząt z modelu CRS, jak i w modelu WKY, nie wykryto podstawowej ekspresji mRNA dla CD28 ani ICOS.

W tkankach obwodowych zaobserwowano bardziej złożony obraz. W śledzionie szczurów WKY odnotowano obniżoną ekspresję mRNA zarówno CD28, jak i ICOS, a u zwierząt poddanych CRS — spadek poziomu mRNA ICOS. Jednocześnie, w komórkach PBMC oraz limfocytach T szczurów WKY stwierdzono podwyższoną ekspresję obu badanych genów w porównaniu do szczurów kontrolnych.

Analiza poziomu białka wykazała inny profil niż ekspresja mRNA. W hipokampie szczurów WKY zaobserwowano wzrost poziomów białkowych CD28 i ICOS, mimo braku wykrywalnej ekspresji mRNA. Podwyższone poziomy tych białek stwierdzono także w śledzionie zarówno

u szczurów WKY, jak i u zwierząt poddanych CRS, w porównaniu do odpowiednich grup kontrolnych.

W modelach depresji stwierdzono zmiany w ekspresji receptorów CD28 i ICOS zarówno w mózgu jak i narządach obwodowych. Wyniki sugerują udział punktów kontrolnych układu odpornościowego w patofizjologii depresji. Konieczne są dalsze badania nad ich funkcją w układzie nerwowym i odpornościowym, aby lepiej zrozumieć zależność między zaburzeniami depresyjnymi a towarzyszącym im stanem zapalnym.

Badania były finansowane z grantu OPUS-22 nr 2021/43/B/NZ6/02203, Narodowe Centrum Nauki.

Ocena działania przeciwlękowego mikrodawk grzybni *Psilocybe cubensis* u myszy

Dorota Bederska-Łojewska^{1*}, Klaudia Gąsior¹, Justyna Turek¹, Bernadeta Szewczyk¹, Jan Lazur², Anna Maślanka², Agnieszka Szewczyk², Katarzyna Sutkowska-Ziaja², Katarzyna Kała², Bożena Muszyńska², Andrzej Pilc¹

¹Zakład Neurobiologii, Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja, Polskiej Akademii Nauk, Kraków, Polska,

²Katedra i Zakład Botaniki Farmaceutycznej, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków, Polska

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

Psylocybina to naturalnie występujący związek psychodeliczny obecny w grzybach z rodzaju *Psilocybe*. W ostatnich latach wzbudza rosnące zainteresowanie ze względu na potencjalne działanie terapeutyczne w zaburzeniach nastroju i lękowych, szczególnie w kontekście depresji lekoopornej (Carhart-Harris i in., 2016; Lowe i in., 2021). Pomimo obiecującego profilu, większość badań koncentruje się na oczyszczonej psylocybinie lub psylocynie, a stosunkowo niewiele analizuje potencjał biomasy grzybni *Psilocybe*. Celem niniejszego badania była ocena efektów behawioralnych przewlekłej suplementacji diety niską dawką grzybni *Psilocybe cubensis*, hodowanej in vitro i charakteryzującej się obecnością ergotioneiny, ergosterolu, L-tryptofanu oraz tokoferolu.

Pięcioletniowe samce myszy szczepu C57BL/6J były karmione przez 42 dni dietą kontrolną (n=10) lub dietą wzbogaconą grzybnią (n=10), a następnie zostali poddani serii testów behawioralnych: test opóźnionego karmienia w nowym otoczeniu (NSFT), test preferencji sacharozy (SPT), test wączania moczu samicy (FUST), test zawieszenia za ogon (TST) oraz ocenę aktywności lokomotorycznej (LA). Dietę doświadczalną suplementowano w 3% grzybnią *Psilocybe cubensis* o zawartości psylocybiny wynoszącej 20,78 mg na 100 g suchej masy. Myszy były rozdzielane do indywidualnych klatek w celu precyzyjnego pomiaru spożycia paszy.

Suplementacja istotnie skróciła latencję karmienia w teście NSFT w 22. dniu ($p < 0,05$), co sugeruje wczesne działanie przeciwlękowe i przeciwdepresyjne. Jednakże, nie zaobserwowano istotnych różnic między grupami w kolejnych testach, w tym w drugim NSFT, SPT, FUST, LA oraz TST, co wskazuje na ograniczoną trwałość efektów behawioralnych. Suplementacja grzybnią nie wpłynęła na masę ciała, przyrost masy ciała ani spożycie paszy. Wyniki sugerują, że przewlekła suplementacja grzybnią *Psilocybe cubensis* może wywoływać przemijające działanie przeciwlękowe w początkowym okresie. Konieczne są dalsze badania w celu określenia optymalnych strategii dawkowania oraz oceny długoterminowego potencjału terapeutycznego preparatów na bazie grzybni zawierających związki psychodeliczne.

Wpływ przewlekłego stresu i niedoboru cynku na aktywność komórek glejowych w strukturach mózgu myszy

Anna Rafalo-Ulińska^{1*}, Helena Domin¹, Justyna Turek¹, Łukasz Gąsior¹, Jasiołek Milena¹, Bernadeta Szewczyk¹

¹ Zakład Neurobiologii, Instytut Farmakologii im. Jerzego, Maja Polskiej Akademii Nauk, Kraków, Polska

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

Cynk jest istotnym pierwiastkiem odżywczym, pełniącym kluczową rolę w funkcjonowaniu wielu układów, w tym układu odpornościowego. Niedobór cynku może prowadzić do nadmiernej odpowiedzi immunologicznej oraz zwiększonej produkcji cytokin prozapalnych. Podobne działanie wywołuje przewlekły stres, który przez nadmierną aktywację osi podwzgórze–przysadka–nadnercza (HPA) prowadzi do zwiększonego wydzielania glikokortykosteroidów i nasilenia stanu zapalnego. Zarówno niedobór cynku, przewlekły stres, jak i trwała aktywność cytokin prozapalnych przyczyniają się do przewlekłej neurozapalenia – zjawiska istotnego w patogenezie depresji. Choć mikroglej odgrywa kluczową rolę w regulacji zapalenia w mózgu, istotny udział mają również inne komórki glejowe, takie jak astrocyty.

Celem badania było określenie, czy przewlekły stres unieruchomienia (CRS), eksperymentalnie wywołany niedobór cynku (ZnD) oraz ich jednoczesne zastosowanie (ZnD+CRS) wpływają na aktywność oraz proliferację astrocytów i mikrogleju. Eksperyment przeprowadzono na myszach, analizując zmiany w korze przedczołowej (PFC) i hipokampie (Hp). Wykorzystano markery GFAP (astrocyty) i Iba1 (mikroglej) do analizy poziomu białek metodą western blotting. Dodatkowo, przy pomocy immunohistochemii oceniono proliferację komórek za pomocą markera Ki-67 w PFC.

Zarówno CRS, ZnD, jak i ZnD+CRS spowodowały istotne obniżenie poziomu białka GFAP w PFC, co sugeruje osłabioną aktywność astrocytów.

Nie zaobserwowano zmian poziomu GFAP w Hp. W PFC nie stwierdzono znaczących zmian w ekspresji Iba1, natomiast w Hp zaobserwowano tendencję do osłabienia aktywności mikrogleju w grupach ZnD i ZnD+CRS. Liczba komórek dodatnich dla Ki-67 nie różniła się istotnie między grupami, choć w grupie ZnD+CRS widoczna była tendencja do ich zwiększenia.

Badanie wskazuje, że astrocyty wykazują większą wrażliwość na przewlekły stres i niedobór cynku niż komórki mikrogleju. Ich upośledzone funkcjonowanie może być jednym z mechanizmów leżących u podstaw depresyjnych fenotypów obserwowanych u myszy narażonych na CRS i ZnD. Co istotne, efekty tych czynników różnią się w zależności od struktury mózgu, co podkreśla konieczność lokalnego podejścia w badaniach nad neurozapaleniem i jego rolę w depresji.

Badania zostały sfinansowane przez Narodowe Centrum Nauki (Opus 19 2020/37/B/NZ5/03891).

Kierunki modulacji szlaku kinureninowego w raku żołądka

Kinga Ożga^{1*}, Paweł Stepuch², Ilona Sadok³

¹Katedra Biomedycyny i Badań Środowiskowych, Katolicki Uniwersytet Lubelski, Wydział Medyczny, Instytut Nauk Biologicznych, Lublin, Polska,

²Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. św. Jana z Dukli w Lublinie, Polska,

³Katedra Chemii Biomedycznej i Analitycznej, Katolicki Uniwersytet Lubelski, Wydział Medyczny, Instytut Nauk Biologicznych, Lublin, Polska

*E-mail: kinga.ozga@kul.pl

Metabolizm TRP szlakiem kinureninowym odgrywa istotną rolę w regulacji procesów zapalnych oraz mechanizmów odpornościowych. Szlak kinureninowy jest kontrolowany przez kluczowe enzymy, takie jak indoloamina-2,3-dioksygenaza (IDO), tryptofan-2,3-dioksygenaza (TDO) oraz monooksygenaza kynureninowa (KMO). Zaburzenia w metabolizmie TRP związane z nadekspresją wyżej wymienionych enzymów zostały powiązane z wieloma nowotworami układu pokarmowego (tj. rak żołądka, trzustki, wątroby) i często korelują z niekorzystnymi cechami klinicznymi oraz gorszym rokowaniem. Terapeutyczne ukierunkowanie na metabolizm TRP, zwłaszcza poprzez rozwój inhibitorów kluczowych enzymów szlaku, stanowi obiecującą strategię leczniczą. W ostatnich latach inhibitory IDO1 były testowane w badaniach klinicznych, wykazując zdolność do wzmacniania skuteczności standardowych terapii onkologicznych. Jednakże niejednoznaczne wyniki uzyskane w późniejszych fazach badań klinicznych określają konieczność głębszego zrozumienia biologii KP oraz jego złożonej roli w patogenezie nowotworów. Leczenie raka żołądka nadal stanowi poważne wyzwanie kliniczne, wymagające kompleksowego i interdyscyplinarnego podejścia terapeutycznego. Wczesne rozpoznanie choroby odgrywa kluczową rolę w skutecznym leczeniu i znacząco zwiększa szanse na powodzenie terapii.

Pomimo postępów w terapii skojarzonej, wskaźnik śmiertelności pozostaje wysoki, co wynika głównie z wczesnego rozsiewu nowotworu oraz ograniczonej skuteczności dostępnych metod leczenia w zaawansowanych stadiach choroby. W związku z tym istnieje pilna potrzeba identyfikacji wiarygodnych celów molekularnych, które zakłócają immunosupresyjne sygnały obecne w mikrośrodowisku guza. Ukierunkowanie terapii może umożliwić przywrócenie skutecznej odpowiedzi przeciwnowotworowej oraz stanowić cenne uzupełnienie standardowych strategii terapeutycznych. W komunikacie zaprezentowano protokół metodyczny oraz wyniki oznaczania metabolitów KP w surowicy krwi ludzkiej metodą LC-MS. Aplikacyjność metody wykazano podczas śledzenia kierunków modulacji KP pacjentów z rakiem żołądka w porównaniu do kontroli (zdrowych osób). Analiza statystyczna, przeprowadzona z wykorzystaniem testów ANOVA lub Kruskala-Wallisa wykazała statystycznie istotne obniżenie poziomu kwasu nikotynowego (NA, $p=0,036$) i kwasu kinureninowego (KYNA, $p=0,01$) w surowicy od pacjentów nowotworowych w porównaniu z grupą kontrolą. Zaobserwowano również tendencję do obniżenia poziomów KYN, kwasu ksanturenowego (XA), 3-hydroksykynureniny (3HKYN) u pacjentów z rakiem żołądka z porównaniu z kontrolą. Równocześnie nie zaobserwowano istotnych zmian w

poziomach kwasu pikolinowego (PIC) pomiędzy badanymi grupami, a tendencję do wzrostu stężenia kwasu chinolinowego (QA). Opracowana metoda może również znaleźć zastosowanie w badaniach regulacji KP i jego metabolitów w stanach chorobowych w celu odkrycia nowych celów terapeutycznych. Finansowanie: Narodowe Centrum Nauki (grant nr 2022/45/N/NZ5/01753)

Teranostyczne nanonośniki leków neuroprotekcyjnych

Władysław Lason^{1*}, Magdalena Regulska¹, Monika Leśkiewicz¹, Krzysztof Szczepanowicz², Beata Grygier¹, Piotr Warszyński², Agnieszka Basta-Kaim¹,

¹Zakład Neuroendokrynologii Doświadczalnej, Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja, Polskiej Akademii Nauk, Kraków, Polska,

²Instytut Katalizy i Fizykochemii Powierzchni im. Jerzego Habera Polskiej Akademii Nauk w Krakowie, Polska

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

Kluczowymi czynnikami w chorobach neurodegeneracyjnych są stres oksydacyjny, akumulacja patologicznych białek i stany neurozapalne. Hamowanie procesów neurodegeneracyjnych jest utrudnione ponieważ wiele substancji antyoksydacyjnych i przeciwzapalnych posiada niekorzystne właściwości farmakokinetyczne i biofarmaceutyczne, słabo penetruje do tkanki mózgowej oraz wykazuje niepożądane efekty obwodowe. Celem badań było opracowanie strategii dostarczania leków o potencjalnym działaniu neuroprotekcyjnym do ośrodkowego układu nerwowego przy pomocy nanonośników, które powinny charakteryzować się brakiem toksyczności, zdolnością przekraczania bariery krew-mózg oraz możliwością detekcji metodą rezonansu jądrowego (MRI). Polimerowe nanonośniki o wielkości poniżej 150 nm z rdzeniem stałym (polikaprolakton, PCL) lub ciekłym (kropla nanoemulsji stabilizowana kompleksem soli sodowej dokuzanu/bromowodorku poli-L-lizyny, AOT/PLL), wytwarzano metodą sekwencyjnej adsorpcji naładowanych polielektrolitów, znaną również jako metoda warstwa po warstwie (LbL). Jej zaletą jest wielofunkcyjność wynikająca z możliwości tworzenia wielowarstwowej powłoki przez liczne naładowane cząsteczki, np. przeciwciała, aptamery lub nieorganiczne nanocząstki. Zsyntetyzowano również oba typy nanokapsułek z gadolinem - czynnikiem kontrastowym do oznaczeń MRI, oraz z rodaminą – znacznikiem fluorescencyjnym do określenia penetracji przez barierę krew-mózg. Analizę cytotoksyczności i potencjału neuroprotekcyjnego uzyskanych nanocząsteczek przeprowadzono w linii komórkowej neuroblastoma SH-SY5Y z użyciem testów MTT i dehydrogenazy mleczanowej (LDH). Nanonośniki AOT i AOT/Gd PCL oraz PCL/Gd jedynie w najwyższych stężeniach wykazały efekty toksyczne na komórki. Stwierdzono także działanie neuroprotekcyjne nanokapsułek AOT i PCL zawierających kwas karnozynowy w modelu uszkodzeń komórek SH-SY5Y wywołanych 0,5 mM nadtlakiem wodoru. Ponadto, wykazano, że nanocząstki AOT i PCL przenikają przez eksperymentalną barierę krew-mózg in vitro, opartą na linii komórek ludzkiego śródbłotka mikronaczyniowego mózgu hCMEC/D3. Zbadano również wpływ dwóch rodzajów teranostycznych nanoprzenośników: nanokapsułek emulsyjnych AOT/(PLL/PGA)2-g-PEG oraz polimerowych PCL/(PLL/PGA)2-g-PEG na integralność błony komórkowej (test LDH) i żywotność komórek SH-SY5Y (test WST-1), a także wpływ na komórki nanoprzenośników zawierających cyklosporynę A lub takrolimus. Testowane nanokapsułki w rozcieńczeniu 20-krotnym i większym nie zmieniały poziomu LDH oraz nie obniżały żywotności komórek SH-SY5Y. Powyższe wyniki wskazują, że nanocząstki AOT i PCL są biokompatybilne i mogą być użyteczne w projektowaniu teranostycznych nanonośników leków neuroprotekcyjnych, lecz te dane wymagają

potwierdzenia w modelach in vivo. Badania realizowano w ramach Grantu NCN GRIEG UMO-2019/34/H/ST5/00578 oraz grantu NCN OPUS-20 nr 2020/39/B/NZ7/01913

Ocena wpływu SSR504734, selektywnego inhibitora transportera glicyny typu 1, na epileptogenezę w modelu kindlingu z ciała migdałowatego oraz zmiany w ekspresji wybranych genów

Nikoła Gapińska^{1,2*}, Piotr Wlaź¹, Bernadeta Szewczyk³, Anna Rafał-Ulińska³, Marcin Jakubiec⁴, Michał Abram⁴, Krzysztof Kamiński⁴, Katarzyna Ciepiela⁴, Katarzyna Socąta¹

¹Katedra Fizjologii Zwierząt i Farmakologii, Wydział Biologii i Biotechnologii, Instytut Nauk Biologicznych, Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej, Lublin, Polska,

²Szkoła Doktorska Nauk Ścisłych i Przyrodniczych, Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej, Lublin, Polska,

³Zakład Neurobiologii, Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja, Polskiej Akademii Nauk, Kraków, Polska,

⁴Zakład Chemii Leków, Katedra Chemii Farmaceutycznej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków, Polska

*E-mail: nikola.gapinska@mail.umcs.pl

Padaczka stanowi heterogenną grupę przewlekłych zaburzeń neurologicznych, których wspólną cechą są nawracające napady drgawkowe będące wynikiem spontanicznej i nadmiernej aktywności bioelektrycznej mózgu. Patogeneza choroby powiązana jest z zaburzeniem równowagi między procesami pobudzenia i hamowania w ośrodkowym układzie nerwowym. Podstawową strategią leczenia padaczki jest farmakoterapia, która okazuje się nieskuteczna u około 30% pacjentów. W związku z tym, konieczne są dalsze badania mające na celu opracowanie nowych, skuteczniejszych i innowacyjnych metod leczenia padaczki.

Glicyna w mózgu działa jako neuroprzekaźnik hamujący, oddziałując na wrażliwe na strychninę receptory glicyny (GlyRs), obecne głównie w rdzeniu kręgowym, pniu mózgu i mózdzku, a także na pobudzające receptory dla kwasu N-metylo-D-asparaginowego (NMDA), które są szeroko rozpowszechnione w ośrodkowym układzie nerwowym. Utrzymanie odpowiednich stężeń pozakomórkowej glicyny jest konieczne dla stabilności neurotransmisji glicynergicznej oraz glutaminianergicznej, a dysregulacja wychwytu glicyny sprzyja głębokim zmianom w prawidłowym funkcjonowaniu neuronów i upośledzeniu funkcji poznawczych. Za kontrolowanie poziomów glicyny w ośrodkowym układzie nerwowym odpowiada głównie transporter glicyny typu 1 (GlyT1).

Celem niniejszych badań było zbadanie wpływu SSR504734, selektywnego inhibitora transportera glicyny typu 1, na epileptogenezę w modelu kindlingu z ciała migdałowatego u myszy oraz ocenę zmian w ekspresji genów kodujących podjednostki receptorów NMDA, AMPA, GlyR GABAA oraz ekspresji BDNF w hipokampie oraz pniu mózgu.

SSR504734 w dawce 30 mg/kg podawany 60 min przed każdą stymulacją ciała migdałowatego nie zahamował rozwoju drgawek rozniecanych. Analiza zmian ekspresji genów związanych z neuroprzekaźnictwem i neuroplastycznością wykazała istotny statystycznie wzrost ekspresji BDNF w pniu mózgu i hipokampie, przy jednoczesnym obniżeniu ekspresji Slc6a9 w pniu mózgu oraz Gria2 w hipokampie.

Finansowanie: Narodowe Centrum Nauki grant, UMO-2021/41/B/NZ7/00328.

Wpływ kwasów tłuszczowych DHA i EPA na fenotyp depresyjny oraz procesy mielinizacji mózgu u potomstwa

Maya Śliwa^{1*}, Joanna Jastrzębska¹, Małgorzata Frankowska¹, Renata Pieniążek¹, Julita Wesołowska², Małgorzata Filip¹, Irena Smaga¹

¹Zakład Farmakologii Uzależnień, Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk, Kraków, Polska,

²Środowiskowe Laboratorium Obrazowania in vivo i in vitro CEPHARES, Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk, Kraków, Polska

*E-mail: maya.sliwa@student.uj.edu.pl

Otyłość matczyna w czasie ciąży i laktacji może negatywnie wpływać na rozwój mózgu potomstwa, zwiększając ryzyko wystąpienia zachowań depresyjnych oraz zaburzając proces mielinizacji. W niniejszym badaniu oceniano, czy dieta wzbogacona w kwasy tłuszczowe omega-3 – kwas dokozaheksaenowy (DHA) lub kwas eikozapentaenowy (EPA) – podawana po odsadzeniu może poprawić zachowania depresyjne i zmiany w strukturze mózgu związane z mieliną u szczurów, których matki były eksponowane na dietę wysokotłuszczową (HFD) w czasie ciąży i laktacji.

Wpływ diety wzbogaconej w DHA lub EPA, stosowanej od okresu po odsadzeniu aż do dorosłości (63. dzień życia), oceniano u potomstwa narażonego na matczyną HFD (60% energii z tłuszczu) podczas ciąży i laktacji. Zachowania depresyjne oceniano za pomocą testu wymuszonego pływania, a zmiany związane z mieliną w korze przedczołowej (obszary przedlimbiczny, infralimbiczny i zakręt obręczy) analizowano za pomocą mikroskopii konfokalnej.

Matczyna HFD skutkowała wydłużonym czasem bezruchu u samców i samic, co towarzyszyło redukcji liczby prekursorów oligodendrocytów oraz dojrzałych oligodendrocytów we wszystkich analizowanych obszarach mózgu. Zarówno DHA, jak i EPA zmniejszały zachowania depresyjne, przy czym EPA wykazywał silniejsze działanie niezależnie od płci, bez wpływu na aktywność lokomotoryczną. Suplementacja EPA po odsadzeniu skutecznie przywracała populacje oligodendrocytów (prekursorowych i dojrzałych) w korze przedlimbicznej, infralimbicznej i zakręcie obręczy zarówno u samców, jak i u samic potomstwa. Z kolei słabszy efekt przywracający zaobserwowano po suplementacji DHA, głównie u samców.

Nasze wyniki sugerują, że suplementacja diety po odsadzeniu kwasami tłuszczowymi omega-3 może pomóc w przeciwdziałaniu negatywnym skutkom ekspozycji na otyłość matczyną w depresji i mielinizacji mózgu potomstwa.

Finansowanie: Badanie zostało sfinansowane z grantu badawczego UMO-2020/39/D/NZ5/02581 (SONATA 16) finansowanego przez Narodowe Centrum Nauki, Kraków, Polska.

Badanie potencjalnych behawioralnych predyktorów rozwoju fenotypów otyłości u szczurów rasy Wistar

Alicja Bryk^{1*}, Karolina Wydra¹, Agata Suder¹, Małgorzata Filip¹

¹Zakład Farmakologii Uzależnień, Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja, Polskiej Akademii Nauk, Kraków, Polska

*E-mail: alicjabryk2000@gmail.com

Otyłość jest problemem globalnym, dotyczącym ponad 2,5 miliarda ludzi na całym świecie. Chociaż nadmierne spożycie pokarmów wysokoenergetycznych, bogatych w tłuszcz i cukier, przyczynia się do rozwoju nadwagi i otyłości, niektóre osoby są odporne na ten proces. Celem eksperymentu było poszukiwanie behawioralnych predyktorów fenotypów otyłości poprzez pomiar: aktywności lokomotorycznej, zachowań prodepresyjnych i prołękowych oraz pamięci krótkotrwałej u młodych samców i samic szczurów karmionych dietą standardową.

Szczury rasy Wistar, zarówno samce, jak i samice, 32 dni po urodzeniu zostały zbadane w testach behawioralnych: aktywność lokomotoryczna (LA), rozpoznawanie nowego obiektu (NOR), wymuszone pływanie (FST) i podwyższony labirynt zerowy (EZM). Następnie, po 12 tygodniach karmienia OID (dieta indukująca otyłość, w której 45% energii pochodziło z tłuszczu) lub kontrolną (SD, gdzie 10% energii pochodziło z tłuszczu), zwierzęta karmione OID podzielono na równe grupy w zależności od zmiany masy ciała: samce i samice szczurów o najniższym przyroście masy ciała zostały sklasyfikowane jako odporne na otyłość (OR), a te z największym przyrostem masy ciała zostały sklasyfikowane jako podatne na otyłość (OP). Podziału dokonano osobno dla samców i samic.

Młode zwierzęta, zarówno samce, jak i samice, sklasyfikowane później jako OP i OR, nie różniły się (1) pod względem wejść do otwartej przestrzeni i czasu spędzonego w otwartej przestrzeni w teście EZM, (2) oraz pod względem bezruchu, czasu pływania i wspinania się w teście FST między sobą i grupą SD. Ponadto nie zaobserwowano zmian w pamięci krótkotrwałej po 1 godzinie i 24 godzinach w teście NOR, oraz nie zaobserwowano zmian w ruchliwości zwierząt po 5 minutach i 1 godzinie obserwacji.

U samców i samic szczurów z ekspozycją na OID dochodzi do rozwoju fenotypów otyłości: OP i OR. Testy przesiewowe nie wykazały żadnych behawioralnych predyktorów rozwoju fenotypów otyłości u tych zwierząt.

Badania zostały zrealizowane w ramach grantu OPUS 22 Narodowego Centrum Nauki (2021/43/B/NZ5/03340).

Analiza wokalizacji szczurów jako narzędzie oceny efektów $\alpha 7$ nAChR PAMs w neurorozwojowym modelu autyzmu

Agnieszka Potasiewicz^{1*}, Piotr Popik¹, Agnieszka Nikiforuk¹

¹Zakład Badań Nowych Leków, Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja, Polskiej Akademii Nauk, Polska

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

Zaburzenia komunikacji werbalnej są jedną z kluczowych cech spektrum autyzmu (ASD). Celem niniejszego badania była ocena skuteczności pozytywnych allosterycznych modulatorów receptora nikotynowego $\alpha 7$ ($\alpha 7$ nAChR PAMs: CCMI oraz PNU120596) w normalizowaniu deficytów wokalizacji u samców szczurów eksponowanych prenatalnie (PND12.5) na kwas walproinowy (VPA, 500 mg/kg, ip) – uznanego modelu zwierzęcego ASD. Ultradźwiękowe wokalizacje (USV) rejestrowano podczas testu interakcji społecznej szczurów w 40 dniu życia. W celu uzyskania kompleksowego profilu wokalizacji, zastosowano zaawansowaną i wielowymiarową analizę obejmującą: liczbę USV, ich rozkład w czasie, strukturę sekwencyjną, parametry akustyczne oraz organizację syntaktyczną. Prenatalna ekspozycja na VPA spowodowała istotne, specyficzne dla samców zmniejszenie liczby USV, liczby sekwencji, tj., grup USV oraz złożoności wokalizacji (mniej USV na pojedynczą sekwencję). Efekty te nie zostały zniesione przez podanie żadnego z badanych związków.

Analiza czasowa wykazała, że szczury eksponowane na VPA później rozpoczynają emitować USV oraz generują dłuższe przerwy pomiędzy USV, co sugeruje zaburzenia w organizacji wokalizacji w czasie. W tym aspekcie leczenie zarówno CCMI, jak i PNU120596 prowadziło do częściowej normalizacji — szczególnie istotne różnice odnotowano w określonych przedziałach czasowych, co wskazuje na dynamiczne, lecz selektywne działanie związków modulujących aktywność $\alpha 7$ nAChR.

Parametry akustyczne (długość trwania, szerokość pasma, dominująca częstotliwość) pozostały niezmiennione przez VPA, CCMI i PNU120596, sugerując, że deficyty dotyczą struktury i dynamiki wokalizacji, a nie ich podstawowych cech fizycznych.

Dodatkowo, z wykorzystaniem nienadzorowanego algorytmu (variational autoencoder), wyodrębniono sześć klastrów USV. Chociaż ogólna dystrybucja klastrów nie uległa zmianie, analiza syntaktyczna ujawniła różnice w przejściach między klastrami. Szczury z grup VPA prezentowały ograniczoną różnorodność syntaktyczną, natomiast podanie związków modulujących aktywność $\alpha 7$ nAChR częściowo przywracało złożoność sekwencji — szczególnie widoczne dla PNU120596.

Wyniki te wskazują, że prenatalna ekspozycja na VPA zaburza komunikację u samców szczurów podczas interakcji społecznej poprzez redukcję intensywności, złożoności i organizacji wokalizacji w czasie. Choć pozytywne allosteryczne modulatory $\alpha 7$ nAChR nie normalizują w pełni wokalizacji, wykazują selektywne, korzystne działanie na strukturę czasową i syntaktyczną, co podkreśla ich potencjał terapeutyczny w kontekście wybranych aspektów deficytów komunikacyjnych w ASD.

Czy nadreaktywność płytek krwi w miażdżycy ma związek z ich metabolizmem energetycznym?

Katarzyna Rafa-Zabłocka^{1*}, Renata Budzyńska¹, Piotr Berkowicz¹, Stefan Chłopicki¹,
Patrycja Kaczara¹

¹Uniwersytet Jagielloński, Jagiellońskie Centrum Rozwoju Leków JCET, Kraków, Polska

*E-mail: katarzyna.rafa@jcet.eu

Podstawową funkcją płytek krwi jest zachowanie hemostazy, czyli zapobieganie utracie krwi. W warunkach patologicznych, nadmierna aktywacja płytek może jednak przyczyniać się do rozwoju blaszki miażdżycowej. Mimo postępu w leczeniu, przyczyny nadreaktywności płytek krwi w miażdżycy pozostają nie w pełni poznane, a istniejące terapie przeciwplatek nie zawsze są wystarczająco skuteczne, co skłania do poszukiwania nowych strategii terapeutycznych. Ponieważ agregacja płytek jest procesem wysoce wymagającym energetycznie, obiecującym kandydatem są inhibitory metabolizmu. Jednym z nich jest CORM-A1, donor tlenku węgla, który hamując mitochondrialną syntazę ATP oraz glikolizę, ogranicza agregację płytek, jak wykazaliśmy wcześniej.

Celem obecnych badań była ocena, czy reaktywność płytek krwi zmienia się wraz z postępowaniem miażdżycy oraz czy zmiany te mogą być związane ze zmianami w metabolizmie energetycznym. Wykorzystano myszy ApoE^{-/-} LDLR^{-/-} jako model miażdżycy, porównując zwierzęta 3-miesięczne (wczesne zmiany) i 7-miesięczne (zaawansowana choroba) do kontroli (myszy C57BL/6J). Z krwi izolowano osocze bogatopłytkowe lub płytki myte, analizując ich aktywność metodą agregacji optycznej oraz cytometrii przepływowej (ekspresja p-selektyny [CD62p] oraz integryny αIIbβ3 [JON/A]). Metabolizm energetyczny płytek oceniano techniką Seahorse XF.

Stwierdzono, że płytki myszy ApoE^{-/-} LDLR^{-/-} zarówno we wczesnym, jak i zaawansowanym stadium miażdżycy, wykazują zwiększoną aktywność agregacyjną po aktywacji konwulksyną (CVX) oraz PAR4. W zaawansowanym stadium miażdżycy zaobserwowano ponadto wzrost ekspresji p-selektyny oraz integryny αIIbβ3 po aktywacji CVX w porównaniu do zwierząt typu dzikiego. Dodatkowo, już w stanie spoczynku płytki miażdżycowe charakteryzowały się wyższą maksymalną pojemnością oddechową. Po aktywacji, skuteczność modulacji oddychania mitochondrialnego płytek krwi przez CORM-A1 była mniejsza u mutantów niż zwierząt typu dzikiego. Podobny wzorzec zaobserwowano także w ekspresji p-selektyny oraz αIIbβ3 w aktywowanych płytkach krwi po zastosowaniu CORM-A1.

Podsumowując, nasze badania wykazały, że zwiększona reaktywność i zmiany metaboliczne płytek krwi pojawiają się już we wczesnym stadium miażdżycy i utrzymują się w fazie zaawansowanej choroby. CORM-A1 częściowo odwraca te zaburzenia, a jego połączenie z lekami przeciwplatekowymi może prowadzić do rozwoju skuteczniejszych strategii terapeutycznych.

Finansowanie: Narodowe Centrum Nauki [OPUS 2021/41/B/NZ7/01426]

Wenlafaksyna powoduje wzrost ekspresji w systemie relaksynergicznym i wzrost ekspresji mRNA dla BDNF w mózgowiu szczurów samców szczepu Wistar poddanych działaniu stresu we wczesnym okresie życia.

Miłosz Gołyszny^{1*}, Michał Zieliński¹, Ewa Obuchowicz¹

¹Zakład Farmakologii, Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny, Polska

*E-mail: mgolyszny@sum.edu.pl

Badania z ostatnich lat wykazały, iż leki przeciwdepresyjne modulują aktywność neuropeptydergiczną i systemów troficznych. Układ RLN-3/RXFP-3 jest zaangażowany m.in. w patofizjologię zaburzeń afektywnych. Z kolei, BDNF jest uważany za jeden z głównych mediatorów, których zmiana aktywności przyczynia się do efektywności stosowanych leków przeciwdepresyjnych. Jak dotychczas, wpływ separacji potomstwa od matki (MS) na modulację relaksynergiczną nie był badany w modelu szczurzym, podczas gdy wpływ stresu we wczesnym okresie życia powodował down-regulację mRNA dla BDNF w strukturach limbicznych.

W naszym badaniu, analizujemy efekty chronicznego podawania wenlafaksyny (VEN) (20mg/kg/1ml dootrzewnowo) na ekspresję mRNA dla relaksyny-3 i jej receptora oraz BDNF w mózgowiu szczurów poddanych działaniu MS. Dodatkowo, oceniamy poziom kortykosteronu (CORT) w surowicy krwi.

Od 2. do 15. dnia rozwoju, odpowiednie mioty były poddawane separacji od matek na 6 godzin dziennie (od 9:00 do 15:00). Potomstwo z miotów kontrolnych pozostawało w tym czasie w gnieździe macierzystym. Tylko samce zostały zakwalifikowane do ekspozycji na działanie leku i następnie do badań biochemiczno-molekularnych. Od 70 dnia rozwoju, VEN lub 0.9% NaCl były podawane szczurom dootrzewnowo przez 21 dni.

Stężenie CORT było analizowane metodą ELISA, ekspresja mRNA dla RLN-3, RXFP-3 oraz BDNF została poddana ocenie metodą qRT-PCR. Nieparametryczna analiza wariancji (Kruskal-Wallis test z poprawką Dunn'a) posłużyła do wskazania znamienności statystycznej uzyskanych wyników.

VEN nasilała ekspresję RLN-3 w pniu mózgu i RXFP-3 w podwzgórzu szczurów poddanych separacji od matki we wczesnym okresie życia.

U szczurów niestresowanych, VEN powodowała wzrost ekspresji RXFP-3, tylko w podwzgórzu. Przeciwnie, MS łagodził ekspresję RLN-3 w pniu mózgu i RXFP-3 w niemal wszystkich badanych strukturach.

Ekspresja BDNF była wyższa w podwzgórzu, ciałach migdałowych, korze czołowej i hipokampach u szczurów MS poddanych działaniu VEN. MS powodował silną supresję ekspresji BDNF. Poziom CORT był wyższy u szczurów poddanych MS oraz działaniu VEN niż w grupach niestresowanych.

Przewlekłe podawanie VEN odwraca efekt down-regulacji RLN-3/RXFP-3 i BDNF indukowany MS w strukturach limbicznych, co może mieć znaczenie dla jej efektów działania.

Zmiany metabolomu wywołane amitryptyliną w nawrotowych komórkach glejaka wielopostaciowego

Anna Bielecka-Wajdman^{1*}, Małgorzata Waszczuk-Jankowska², Wiktoria Struck-Lewicka², Ewa Obuchowicz¹

¹Zakład Farmakologii, Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, Polska,

²Zakład Farmakodynamiki Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, Gdańsk, Polska

*E-mail: bielecka.wajdman@gmail.com

Glejaki to wysoce agresywne nowotwory ośrodkowego układu nerwowego, charakteryzujące się silną hipoksją, generującą specyficzne zmiany metaboliczne, inwazyjny wzrost, oporność na terapię i wznowę. Ponieważ próby implementacji innowacyjnych strategii terapeutycznych nie wpłynęły na wydłużenia życia pacjentów, poszukuje się nowych celów dla przyszłych terapii związanych z remodelingiem metabolicznym.

W ostatnich latach obserwuje się zainteresowanie poszukiwaniem nowych zastosowań leków poza ich wskazaniem głównym (tzw. repozycjonowanie leków) w celu uzupełnienia podstawowej terapii glejaka, opartej na radio-chemioterapii.

Amitryptylina jest trójpierścieniowym lekiem przeciwdepresyjnym, który jest również stosowany w leczeniu bólu neuropatycznego, w tym u pacjentów onkologicznych.

Nasze wcześniejsze badania *in vitro* udowodniły, że amitryptylina wykazuje działanie cytotoksyczne względem komórek glejaka, zmniejsza ekspresję markerów typowych dla komórek macierzystych guza i zmniejsza objętość (obrzękniętych) mitochondriów.

Nie wiadomo jednak, czy i jakie zmiany amitryptylina wywołuje na poziomie metabolomu komórek glejaka.

Badania przeprowadzono na ludzkiej, pierwotnej linii glejaka wielopostaciowego (HROG17) hodowanej w warunkach hipoksji (2.5% tlenu) i ekspozowanej lub nie (grupa kontrolna) na 24 godzinne działanie amitryptyliny (w stężeniu 10 μM). Po osiągnięciu konfluencji 90%, komórki poddane były analizie chromatografii gazowej sprzężonej z kwadropolowym spektrometrem mas, GC-Q-MS (Agilent Technologies) a następnie analizie w ultra wysokosprawnym chromatografie cieczowym sprzężonym z tandemowym spektrometrem mas z analizatorem kwadropolowym i czasem przelotu, UHPLC -QTOF/MS (Agilent Technologies).

Oznaczenia profilu metabolicznego wykazały znaczne zmiany indukowane przez amitryptylinę w komórkach glejaka HROG17 w porównaniu do grupy kontrolnej. Z wyselekcjonowanych z badanego materiału *in vitro* 138 związków zmiany dotyczyły 38, a wśród nich 21% to aminokwasy, peptydy, analogi; 21% alkohole i poliole, 12% kwasy karboksylowe, 9% kwasy tłuszczowe i koniugaty i inne.

Amitryptylina wykazuje właściwości modulujące profil metaboliczny komórek wznowy (HROG17) glejaka wielopostaciowego. Konieczne jest zatem poszerzenie analiz o większą liczbę badanych próbek i określenie znaczenia tych zmian dla interakcji z temozolomidem iradioterapią w modelu *in vivo*.

Badania finansowane były ze środków grantu: PCN-1-152/2/0

Znaczenie CYP2D6 w odpowiedzi komórek nerwowych na stres: dane z modelu SH-SY5Y z nadekspresją

Wojciech Kuban^{1*}, Iwona Jarosz²

¹Zakład Farmakokinetyki i Metabolizmu Leków, Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk, Kraków, Polska,

²Wydział Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii, Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków, Polska

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

Linia komórkowa SH-SY5Y, będąca subklonem neuroblastoma SK-N-SH, stanowi jedno z najpowszechniej wykorzystywanych narzędzi in vitro w badaniach nad patomechanizmami chorób neurodegeneracyjnych, w szczególności choroby Parkinsona. Dzięki zdolności do indukowanego różnicowania w kierunku fenotypu neuronów dopaminergicznych, m.in. przy użyciu kwasu all-trans retinowego (RA), model ten umożliwia badanie procesów neurotoksyczności, neuroprotekcji oraz interakcji neurochemicznych. W badaniach nad chorobą Parkinsona często stosuje się MPP⁺ – toksyczny metabolit MPTP – który selektywnie akumuluje się w neuronach dopaminergicznych poprzez transporter dopaminowy (DAT), gdzie zakłóca funkcje mitochondriów, prowadząc do zahamowania kompleksu I łańcucha oddechowego, deficytu ATP i wzmożonej produkcji reaktywnych form tlenu (ROS).

Istotną rolę w determinowaniu wrażliwości komórek na działanie MPP⁺ mogą odgrywać enzymy z rodziny cytochromów P450 (CYP), a zwłaszcza izoforma CYP2D6 – kluczowy enzym fazy I metabolizmu leków, uczestniczący w biotransformacji około 20–25% wszystkich stosowanych farmaceutyków. Pomimo znacznie niższej ekspresji CYP2D6 w ośrodkowym układzie nerwowym w porównaniu do wątroby, jego aktywność może odgrywać istotną rolę w lokalnym metabolizmie neurotoksycznych ksenobiotyków, potencjalnie modulując przebieg neurodegeneracji.

Celem niniejszego badania była analiza wpływu nadekspresji CYP2D6 na parametry żywotności, proliferacji i potencjału klonogennego w neuronalnym modelu komórkowym SH-SY5Y, zarówno w stanie bazowym, jak i po różnicowaniu z użyciem RA. W tym celu wykorzystano metodę Western blot do oceny poziomu ekspresji CYP2D6 w liniach SH-SY5Y oraz SH-SY5Y-2D6-OX (transfekowanej stabilnie CYP2D6), przed i po różnicowaniu. Żywotność oraz aktywność metaboliczną komórek oceniano za pomocą testu MTS, a potencjał klonogeny – z wykorzystaniem testu formowania kolonii adherentnych.

Uzyskane wyniki stanowią przesłankę do dalszych badań nad neuroprotektynym potencjałem CYP2D6 w kontekście patogenezy chorób neurodegeneracyjnych i wskazują na jego możliwe znaczenie jako celu farmakologicznego w strategiach terapeutycznych modyfikujących przebieg neurodegeneracji.

PremodiALS: od badań podstawowych do kliniki – definiowanie profili biomarkerów przedobjawowych i prodromalnych w stwardnieniu zanikowym bocznym (ALS)

Wojciech Kuban^{1*}, Laura Tzeplaef², Lucas Caldi Gomes², Ana Paulo Galhoz³, Andrej Kovac⁴, Amrei Menzel⁵, Joanne Wu⁶, Nicholas Asthon⁷, Michael Benatar⁶, Philippe Corcia⁸, Florian Kohlmayer⁹, Christof Lenz¹⁰, Yossef Lerner¹¹, Michael Menden², Peter Munch Andersen¹², Mary-Louise Rogers¹³, Hilmi Uysal¹⁴, Markus Weber¹⁵, Norbert Zilka⁴, Paul Lingor²,

¹Zakład Farmakokinytyki i Metabolizmu Leków, Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja, Polskiej Akademii Nauk, Krakow, Polska

²Department of Neurology, Rechts der Isar Hospital of the Technical University Munich, Munich, Germany,

³Department of Biology, Helmholtz Munich, Computational Health Center, Neuherberg, Germany, Ludwig-Maximilians University Munich, Munich, Germany,

⁴Institute of Neuroimmunology, Slovak Academy of Sciences, Bratislava, Slovakia,

⁵Technical University of Munich, Munich, Germany,

⁶Department of Neurology, University of Miami, Miami, Florida (USA),

⁷Department of Psychiatry and Neurochemistry, Sahlgrenska Academy at Gothenburg University, Gothenburg, Sweden,

⁸Department of Neurology, CHRU Bretonneau, Tours, France

⁹Technical University of Munich, Munich, Germany

¹⁰Bioanalytical Mass Spectrometry, Max Planck Institute for Biophysical Chemistry, Göttingen, Germany

¹¹Department of Neurology, Hadassah University Hospital-Ein Kerem, Jerusalem, Israel

¹²Department of Clinical Science, Neurosciences, Umeå University, Umeå, Sweden

¹³Flinders Health and Medical Research Institute, College of Medicine and Public Health of Flinders University, Adelaide, South Australia, Australia

¹⁴Department of Neurology, Akdeniz University Hospital, Antalya, Turkey

¹⁵Neuromuscular Diseases Center/ALS Clinic of the Kantonsspital St. Gallen, St. Gallen, Switzerland

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

Stwardnienie zanikowe boczne (ALS) nadal jest diagnozowane średnio dopiero po upływie roku od pojawienia się pierwszych objawów ruchowych. Tak długi czas do postawienia diagnozy wynika z braku charakterystycznych wczesnych objawów choroby, nakładania się jej cech klinicznych z innymi zespołami przypominającymi ALS oraz zróżnicowanego poziomu pewności diagnostycznej wśród lekarzy pierwszego kontaktu. Aby skrócić ten czas, niezbędne jest opracowanie wiarygodnych, łatwych do wdrożenia biomarkerów, które mogłyby sygnalizować rozwój ALS jeszcze przed wystąpieniem objawów lub bezpośrednio po ich pojawieniu się.

Międzynarodowy projekt premodiALS odpowiada na to niezaspokojone zapotrzebowanie poprzez prospektywne mapowanie krajobrazu kliniczno-molekularnego we wczesnych

stadiach ALS. Do badania rekrutowani są ochotnicy z 10 krajów – bezobjawowi nosiciele patogennych mutacji ALS (PGMC), pacjenci wykazujący objawy ruchowe sugerujące ALS lub choroby pokrewne, a także zdrowi uczestnicy w dobranym wieku i tej samej płci (CTR). Każdy uczestnik przechodzi szczegółową charakterystykę fenotypową na początku badania oraz po 12 miesiącach. Obejmuje ona dokładny wywiad medyczny i środowiskowy, kompleksowe testy neurologiczne i poznawcze, ilościową ocenę funkcji węchowych oraz systematyczne pobieranie próbek surowicy, osocza, moczu, płynu łzowego i płynu mózgowo-rdzeniowego. Profilowanie wieloomiczne – proteomiczne, metabolomiczne i lipidomiczne – przeprowadzane jest z zastosowaniem wysokorozdzielczej spektrometrii mas oraz uzupełniane ukierunkowanymi testami immunologicznymi, zgodnie z ujednoliconymi procedurami operacyjnymi (SOP). Uzyskane warstwy danych są integrowane i analizowane w celu wyodrębnienia podpisów biomarkerowych, które pozwolą na identyfikację osób znajdujących się w bezpośrednim ryzyku zachorowania na ALS, odróżnienie wczesnego ALS od chorób fenotypowo podobnych oraz śledzenie trajektorii molekularnych od stadium przedobjawowego do pełnoobjawowej choroby. Poprzez powiązanie odczytów molekularnych z dokładnym przebiegiem klinicznym, projekt premodiALS dąży do opracowania i walidacji panelu biomarkerów, który przyspieszy diagnozę, umożliwi lepsze dobieranie uczestników do badań klinicznych, a w przyszłości przyczyni się do opracowania terapii modyfikujących przebieg choroby, ukierunkowanych na konkretne mechanizmy patogenetyczne.

Wpływ podania obwodowego oraz iniekcji domózgowych CP-101,606 – antagonisty podjednostki GluN2B receptora NMDA, na ekspresję i aktywność wątrobowego enzymu CYP2C11

Renata Pukło^{1*}, Ewa Bromek¹, Agnieszka Basińska-Ziobroń¹, Anna Haduch¹, Wojciech Kuban¹, Przemysław Danek¹, Władysława Daniel¹

¹Zakład Farmakokinetyki i Metabolizmu Leków, Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk, Kraków, Polska

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

Cytochrom P450 (CYP) to nadrodzina enzymów hemoproteinowych uczestniczących w metabolizmie związków endogennych i ksenobiotyków, w tym leków. W wątrobie szczura dominującym enzymem jest CYP2C11, którego aktywność regulowana jest głównie przez hormon wzrostu (GH) i kortykosteron. Dotychczasowe badania sugerują, że mózgowy układ glutaminianergiczny, poprzez receptory NMDA, może wpływać na regulację CYP. Celem badania była ocena czy efekt antagonisty podjednostki GluN2B receptora NMDA (CP-101,606) zależy od drogi i miejsca jego podania oraz czy jądra podwzgórza – jądro przykomorowe (PVN) i jądro łukowate (ARC) – uczestniczą w regulacji neuroendokrynnej CYP2C11. Eksperyment przeprowadzono na samcach szczurów szczepu Wistar. Zwierzętom podawano związek CP-101,606 przez 5 dni, różnymi drogami: dootrzewnowo (w dawce 20 mg/kg), do komór bocznych mózgu (6, 15 lub 30 µg), oraz miejscowo do jąder przykomorowych (PVN; 3 µg) lub łukowatych (ARC; 3 µg) podwzgórza. Po zakończeniu podawania pobrano tkanki: wątrobę, przysadkę mózgową, podwzgórze oraz krew. Aktywność enzymu CYP2C11 oceniano w mikrosomach wątrobowych na podstawie szybkości specyficznych reakcji metabolicznych (HPLC). Poziom białka oznaczano metodą Western blot, poziom mRNA metodą qRT-PCR, a stężenia hormonów w surowicy, przysadce i podwzgórzu za pomocą testów ELISA. Podanie CP-101,606 dootrzewnowo skutkowało istotnym obniżeniem aktywności, poziomu mRNA i białka enzymu CYP2C11 w wątrobie, czemu towarzyszył spadek stężenia GH, kortykosteronu oraz GHRH. Odmienny efekt zaobserwowano po podaniu dokomorowym: dawka 6 µg zwiększała (względem kontroli), a 30 µg obniżała (względem dawki 6 µg) aktywność i ekspresję CYP2C11, co korelowało ze zmianami poziomu GH i somatostatyny, przy braku wpływu na poziom GHRH. Podanie CP-101,606 do PVN lub ARC powodowało spadek aktywności i ekspresji CYP2C11, podobnie jak po podaniu dootrzewnowym. Po podaniu do PVN stwierdzono wzrost somatostatyny (w PVN i przysadce) oraz spadek GH i kortykosteronu w surowicy. Po podaniu do ARC obserwowano spadek GHRH (w ARC i przysadce) oraz obniżenie poziomu GH i kortykosteronu w surowicy.

Uzyskane wyniki wskazują na udział centralnych mechanizmów neuroendokrynnych w regulacji wątrobowego CYP2C11 oraz istotną zależność efektów od drogi podania CP-101,606. Przeciwny kierunek zmian aktywności i ekspresji CYP2C11 oraz poziomów hormonów po podaniach dootrzewnowych i dokomorowych sugeruje odmienną dystrybucję badanego związku w mózgu. Podania bezpośrednio do jąder ARC i PVN, podobnie jak podania dootrzewnowe, obniżały ekspresję i aktywność CYP2C11, co potwierdza zaangażowanie tych struktur podwzgórza w regulację enzymu.

Finansowanie: grant OPUS 12 nr 2016/23/B/NZ7/02283 oraz środków statutowych.



60-lecie Polskiego Towarzystwa Farmakologicznego 1965 - 2025

Prof. T. Kocki

Otwarcie i przywitanie

•

Prof. H. Trzeciak

Początki. Nasi Mistrzowie i Nauczyciele

•

Prof. W. Turski

O lubelskiej Szkole Farmakologii i nie tylko

•

Prof. W. Lasoń

Instytut Farmakologii PAN i Polskie
Towarzystwo Farmakologiczne - współpraca

•

Prof. R. Brus

Refleksje. Film: Katecholaminy, Kazimierz 1975

•

Dr hab. B. Szewczyk

Zakończenie

www.jaszowiec.ptf.info.pl

Przewodniczący sesji: Prof. dr hab. Tomasz Kocki

Otwarcie i przywitanie.

Prof. dr hab. Tomasz Kocki

Wykład: Początki. Nasi Mistrzowie i Nauczyciele.

Prof. dr hab. Henryk Trzeciak

Polskie Towarzystwo Farmakologiczne

Wykład: O lubelskiej Szkole Farmakologii i nie tylko.

Prof. dr hab. Waldemar Turski

Instytut Medycyny Wsi w Lublinie

Wykład: Instytut Farmakologii PAN i Polskie Towarzystwo Farmakologiczne - współpraca.

Prof. dr hab. Władysław Lasoń

Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk, Kraków

Wykład: Refleksje. Film: Katecholaminy, Kazimierz 1975.

Prof. dr hab. Ryszard Brus

Polskie Towarzystwo Farmakologiczne

Podsumowanie i zakończenie

Prof. IF PAN dr hab. Bernadeta Szewczyk

Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk, Kraków

Wykład 1. Początki. Nasi Mistrzowie i Nauczyciele.

Prof. dr hab. Henryk Ireneusz Trzeciak

Członek Honorowy Polskiego Towarzystwa Farmakologicznego

W ramach „Drugich Dni Farmakologii Polskiej” w Jaszowcu-Ustroniu w dniach 8-11 czerwca 2025 roku zorganizowano symposium związane z 60-leciem Polskiego Towarzystwa Farmakologicznego. Organizatorami byli Polskie Towarzystwo Farmakologiczne (prof. Tomasz Kocki) oraz Instytut Farmakologii PAN w Krakowie (prof. Bernadeta Szewczyk). W spotkaniu uczestniczyło około 80 osób, w tym 3 członków założycieli towarzystwa (prof. Ryszard Brus, prof. Andrzej Plech, prof. Henryk Trzeciak).

Jak dotąd wyniki naszych badań naukowych były prezentowane w „Sekcji Farmakologicznej” Polskiego Towarzystwa Fizjologicznego. Wyłoniła się potrzeba założenia Polskiego Towarzystwa Farmakologicznego (PTFarm.). Przynaglały je zarówno zalecenie WHO dotyczące ustalenia norm studiów medycznych na świecie (1962) jak i powołanie Międzynarodowej Unii Farmakologicznej (1965). Wstępny wysiłek organizacyjny i przygotowanie programu do zwołania I-szego Walnego Zebrania Założycieli Towarzystwa podjął prof. Piotr Kubikowski wraz gronem polskich farmakologów. Z kolei zorganizowanie Walnego Zebrania podjął się doc. Leonidas Samochowiec ze swoim Zespołem w Szczecinie.

Polskie Towarzystwo Farmakologiczne (PTFarm.) zostało powołane 15 października 1965 roku w Szczecinie na I-szym Walnym Zebraniu, na które zaproszono 156 członków założycieli Towarzystwa. W tajnym głosowaniu wybrano władze Zarządu Głównego (prof. Piotr Kubikowski przewodniczący) oraz Komisję Statutową i Komisję Rewizyjną. Po Walnym Zebraniu prof. Piotr Kubikowski wygłosił wykład pt. „Dyskusyjne problemy nauczania farmakologii”.

W ciągu 60 lat do władz Towarzystwa wybrano 20 Przewodniczących Zarządu Głównego i 26 Członków Honorowych (8 zagranicznych i 18 krajowych). Dla kolejnego pokolenia byli i są naszymi mistrzami i nauczycielami farmakologii.

Wśród Członków Założycieli Towarzystwa nie można znaleźć nazwiska prof. Janusza Supniewskiego (zmarł w 1964r,) wspaniałego twórcę „krakowskiej szkoły farmakologicznej” Już jako student II roku medycyny (Uniw. w Warszawie) przerwał studia i zgłosił się do wojska, aby bronić „orlęta lwowskie” w wojnie polsko-sowieckiej, na której został ranny. W 1925 r. zakończył studia medyczne wraz z obroną pracy doktorskiej. Wyjechał do Stanów Zjednoczonych (stypendium Rockefellera) i wrócił w 1929r. z kolejno ukończonymi studiami i pracą doktorską z chemii. Równocześnie został kierownikiem Zakładu Farmakologii Uniwersytetu Jagiellońskiego. W czasie okupacji – obóz koncentracyjny w Sachsenhausen. Po wojnie wykazał przeogromny zapał w pracy naukowej. Profesor Janusz Supniewski był postacią niezwykłą i niepowtarzalną - „perłą w koronie polskiej farmakologii”

Mój udział w powołaniu PTFarm zdarzył się po 15 latach pracy w Katedrze i Zakładzie Farmakologii Śląskiej Akademii Medycznej w Zabrze-Rokitnicy. Uzyskałem wspaniałą możliwość realizowania badań nad miażdżycą doświadczalną u zwierząt pod kierunkiem prof. Tadeusza Chruściela. Szczęśliwy los zrządził, możliwość pracy w niezwykłym zespole dr, dr Marii Chruściel, Zdzisława Kleinrocka, Leonidasa Samochowca, Zbigniewa Hermana,

Stefana Pojdy, Ryszarda Brusa, Waldemara Jańca i Andrzeja Plecha. Wyżej wymienione osoby uzyskały tytuł profesora nauk medycznych.

Ponadto dwie osoby odbyły roczne stypendia naukowe (post doc) i pracowały pod kierunkiem zdobywców Nagrody Nobla, a mianowicie dr Zbigniew Herman (stypendium Fulbrighta, (1967-1968) w Narodowym Instytucie Zdrowia w Betheździe, (USA) pod kierunkiem prof. Juliusa Axelroda oraz dr Stefan Pojda (stypendium Rikera, 1968-1969) w Royal College of Surgeons, Dept. of Pharmacology w Londynie pod kierunkiem prof. Johna R. Vane'a. Po ich powrocie korzystaliśmy z najnowszych osiągnięć nauki.

Po uzyskaniu stopnia doktora habilitowanego: prof. Zdzisław Kleinrok, jako kierownik Zakładu Farmakologii Akademii Medycznej w Lublinie, stworzył „szkołę badań nad epileptologią doświadczalną” na poziomie europejskim, prof. Leonidas Samochowiec kierujący farmakologią w Pomorskiej Akademii Medycznej wprowadził do terapii w Europie nowe postacie leków z liści karczochów, a prof. Waldemar Janiec utworzył na nowym Wydziale Farmaceutycznym, Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Sosnowcu pierwszy w Polsce Zakład Farmakologii zajmujący się „farmakologią kości”.

Mimo okresowych kłopotów ekonomiczno - finansowych z nadzieją oczekujemy nowych metod badawczych i sztucznej inteligencji, która umożliwi stosowanie nowoczesnej farmakoterapii.



Fot. prof. dr hab. Henryk Trzeciak

Wykład 2. Tak było - o Lubelskiej Szkole Farmakologii i nie tylko

Prof. dr hab. Waldemar Turski

Zakład Neurotoksykologii, Instytut Medycyny Wsi w Lublinie; wcześniej od 1981 do 2024 roku Zakład Farmakologii Akademii Medycznej/Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

W ramach obchodów 60-lecia Polskiego Towarzystwa Farmakologicznego przypomniano sylwetkę prof. dr hab. dr h.c. mult. Zdzisława Kleinroka, który był kierownikiem Zakładu Farmakologii Akademii Medycznej (obecnie Uniwersytet Medyczny) w Lublinie od 1967 do 1999 roku, współzałożycielem Towarzystwa i prominentną postacią polskiej farmakologii. Za sprawą Profesora, jego erudycji, taktu i życzliwości oraz zaangażowaniu w życie naukowe zaistniał fenomen określony mianem Lubelskiej Szkoły Farmakologii. Tworzyli ją przede wszystkim pracownicy Zakładu Farmakologii, doktoranci oraz wielu ludzi, którzy dopiero wchodzili na drogę rozwoju naukowego lub pięli się po szczeblach awansów naukowych. Dla wszystkich zainteresowanych drzwi gabinetu Profesora zawsze były otwarte, a On z radością ich przyjmował, wystuchiwał i dyskutował z nimi.

W tym okresie Zakład Farmakologii prowadził szerokie badania nad funkcjonowaniem mózgu. Badano znaczenie układów cholinergicznego, dopaminergicznego, serotonergicznego i GABA-ergicznego, a na przełomie lat 70 i 80-tych XX wieku rozpoczęto pionierskie badania nad układem aminokwasów pobudzających. Jednym z największych osiągnięć było opisanie i spopularyzowanie zwierzęcego modelu drgawek pilokarpinowych, który od cyklu kilku pierwszych publikacji, które ukazały się w 1983 roku i następnych stał się uznanym modelem drgawek do dziś szeroko stosowanym w laboratoriach na całym świecie. Twórcami modelu byli dr Lechośław Turski, prof. Zdzisław Kleinrok, dr Stanisław Czuczwar i dr Waldemar Turski z Zakładu Farmakologii w Lublinie. Ogromny udział w powstaniu modelu mieli dr Esper Cavalheiro z Brazyli i prof. Karl-Heinz Sontag z Niemiec.

Młodszym uczestnikom Konferencji przypomniano tło społeczno-polityczne lat 80-tych XX wieku, od powstania Solidarności, przez stan wojenny do upadku muru berlińskiego i w tym kontekście przybliżono warunki pracy naukowej tego czasu. Mimo siermiężnych warunków i niedostatków aparaturowych oraz braku środków finansowych na odczynniki i certyfikowane substancje kwitło życie naukowe na wysokim światowym poziomie i dokonywano rzeczy wydawałoby się niemożliwych. Na zakończenie wskazano najważniejsze wyzwania stojące przed młodym pokoleniem naukowców, konieczność deponowania wyników w bazach danych i rolę sztucznej inteligencji. W podsumowaniu zaapelowano o zachowanie godnej pozycji naukowca w zmieniającej się rzeczywistości.



Fot. prof. dr hab. Waldemar Turski

Wykład 3. Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja PAN i Polskie Towarzystwo Farmakologiczne – współpraca

Prof. dr hab. Władysław Lasoń

Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja, Polskiej Akademii Nauk, Kraków

Początki Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk sięgają lat 50. ubiegłego wieku. Jego założycielem i pierwszym kierownikiem był prof. Janusz Supniewski (1899 – 1964) – wybitny uczony, lekarz, farmakolog i chemik. W 1954 r. prof. Supniewski zorganizował Zakład Farmakologii PAN na bazie unii personalnej i lokalowej Zakładu Akademii Medycznej w Krakowie przy ul. Grzegórzeckiej 16, którego był także kierownikiem. Rok później, Prof. Supniewski założył Oddział Botaniczno-Farmaceutyczny Zakładu Farmakologii PAN, którego kierownictwo objęła jego żona - dr Halina Jadwiga Supniewska. Po śmierci prof. Supniewskiego kierownikiem zakładu został prof. Józef Hano, a w 1965 r. zakład uzyskał nową lokalizację w Bronowicach przy ul. Ojcowskiej. Rozbudowa i przemiana Zakładu w Instytut Farmakologii nastąpiła w połowie lat 70. po objęciu stanowiska dyrektora przez prof. Jerzego Maja. Instytut Farmakologii zawdzięcza prof. Jerzemu Majowi dynamiczny rozwój kadry, wybór nowych kierunków badawczych oraz poszerzenie możliwości metodycznych. Instytut stał się wiodącym w kraju i liczącym się w Europie ośrodkiem prowadzącym badania z zakresu neuro- i psychofarmakologii. Prof. Maj rozpoczął zakrojone na szeroką skalę badania nad profilem farmakologicznym szeregu klasycznych i nietypowych leków przeciwdepresyjnych. W uznaniu jego badań nad lekami przeciwdepresyjnymi. został uhonorowany w 1982 roku prestiżową nagrodą fundacji Anna Monika. Profesor miał też olbrzymie zasługi na polu organizacji badań i życia naukowego w kraju. Należy jednak podkreślić, iż szybki rozwój neuropsychofarmakologii w IF PAN lat 70. nie byłby możliwy bez współpracy z innymi ośrodkami naukowymi w Polsce. Jest przede wszystkim zasługą prof. Zbigniewa S. Hermana z Śląskiej Akademii Medycznej w Zabrzu Rokitnicy udostępnienie „know how” i wprowadzenie do IF PAN nowoczesnej metody oznaczania neuroprzekazników katecholaminowych i ich metabolitów. Z kolei Lubelskiej Akademii Medycznej i prof. Zdzisławowi Kleinrokowi, IF PAN zawdzięcza sprawnie zarządzającą instytutem kadrę dyrektorską w osobach prof. Jerzego Maja i prof. Edmunda Przegalińskiego. Zakład Farmakologii PAN (później instytut) aktywnie wspierał działalność Polskiego Towarzystwa Farmakologicznego od początku jego założenia w 1965 r. w Szczecinie. Pierwszym wiceprzewodniczącym i współzałożycielem PTF był dyrektor Zakładu Farmakologii PAN w Krakowie prof. Józef Hano. W następnych latach Przewodniczącymi PTF byli także inni przedstawiciele krakowskiego instytutu tj. prof. Jerzy Maj (1973-1975), prof. Edmund Przegaliński (1983-1986) oraz prof. Władysław Lasoń (2010-2013). Statutowe cele PTF obejmowały organizowanie i popieranie wszelkich czynności zmierzających do rozwoju badań i prac naukowych w zakresie farmakologii doświadczalnej i klinicznej oraz toksykologii, zrzeszenie osób pracujących w tych dziedzinach i upowszechnienie osiągnięć naukowych. Ponadto celem stowarzyszenia było reprezentowanie polskiej farmakologii i toksykologii w kraju i zagranicą. W 1978 r. powstało Polskie Towarzystwo Toksykologiczne, a w 2003 r. Polskie Towarzystwo Farmakologii Klinicznej i Terapii, co zmniejszyło zainteresowanie członkostwem i działalnością PTF przez niektórych lekarzy i toksykologów.

Podobnie, utworzenie w latach 90. Polskiego Towarzystwa Badań Układu Nerwowego (PTBUN) przyciągało w większym stopniu niż PTF wielu neurobiologów i neurofarmakologów. Pomimo tych zmian, PTF zachowało pozycję prestiżowego stowarzyszenia naukowców, które posiada niekwestionowane osiągnięcia w promowaniu rozwoju farmakologii i współpracy międzynarodowej. Zakład, a później Instytut Farmakologii PAN, wspierał rozwój farmakologii i tym samym cele PTF poprzez koordynowanie badań farmakologicznych w Polsce, pomoc w organizowaniu kongresów i sympozjów, udział przedstawicieli IF PAN w zarządzie głównym PTF, nawiązywanie współpracy krajowej i zagranicznej oraz wydawanie czasopisma farmakologicznego. Finansowanie nauki w Polsce Ludowej odbywało się w ramach tzw. problemów węzłowych. W 1970 r. Zakład Farmakologii PAN został koordynatorem II stopnia w problemie węzłowym prac prowadzonych w Zakładzie Farmakodynamiki AM w Krakowie, Zakładzie Farmakologii Śląskiej AM w Katowicach oraz Zakładzie Farmakologii AM w Lublinie. W późniejszym okresie do badań w problemie węzłowym dołączył Zakład Farmakologii AM w Białymstoku. Zakład Farmakologii PAN stał się także koordynatorem I stopnia w problemie resortowym „Związki biologicznie czynne” nadzorując kilkadziesiąt placówek naukowych, uczelnianych, a także resortowych. Współpracujące placówki organizowały konferencje naukowe na których prezentowano prowadzone badania. Odbyły się one w Muszynie (1970), Zabrze-Rokitnicy (1971), Lublinie (1972), Kazimierzu Dln. (1974). Posiedzenia Rad Naukowych ZF PAN poprzedzane były sesjami sprawozdawczymi zespołów koordynujących. Koordynator wywierał zasadniczy wpływ na kierunki i tematykę badań farmakologicznych w objętych problemem węzłowym jednostkach. Warto przytoczyć fragment protokołu z Rady Naukowej z 14 listopada 1973 r. : „Imponujący jest zasięg oddziaływania zakładu dawniej nie tak potężnego. Tylko cztery ośrodki nie są objęte zakresem planu: Szczecin, Gdańsk, Łódź i Warszawa. Oznacza to, że Kraków stał się stolicą farmakologii...”. Utworzony w 1974 r. Instytut Farmakologii PAN koordynował w latach 1976 -1980 problem w temacie węzłowym 10.4: „Układ nerwowy oraz systemy i elementy biocybernetyczne”, a w okresie 1981- 1985 problem „Układ nerwowy i mechanizmy regulujące podstawowe czynności organizmu”. W czwartej dekadzie działalności (1980 –1990) Instytut Farmakologii pełnił rolę koordynatora II stopnia w problemie węzłowym 10.4 „Układ nerwowy i mechanizmy regulujące podstawowe czynności organizmu” dla 12 ośrodków i był także koordynatorem II stopnia w problemie międzyresortowym 1.12, podproblem 2 „Związki o wysokiej aktywności biologicznej” dla 36 placówek. Podsumowując, można stwierdzić, że Instytut Farmakologii PAN przez 20 lat koordynował praktycznie całość prowadzonych w kraju badań z obszaru farmakologii i chemii leków ośrodkowego układu nerwowego, a, co należy zaznaczyć, koordynacja oznaczała także rozdział środków finansowych na badania. Ograniczenia finansowe i utrudniona współpraca z ośrodkami zagranicznymi były istotnymi czynnikami hamującymi rozwój badań naukowych w PRL. Niewątpliwą zasługą prof. Maja było nawiązanie szerokich kontaktów ze światem zachodnim, a zwłaszcza z wieloma naukowcami niemieckimi. Przyjacielska współpraca polskich i niemieckich farmakologów została zainicjowana w 1973 r. na Kongresie Polskiego Towarzystwa światowej Farmakologicznego w Łodzi przez Prof. Ulricha Trendelenburga i Prof. Jerzego Maja. Co ciekawe, w czasie II wojny światowej profesorowie walczyli po przeciwnych stronach. Prof. Maj był żołnierzem Armii Krajowej a prof. Trendelenburg służył jako pilot niemieckiej Luftwaffe. Po wojnie oboje doszli do przekonania, że wspólna działalność naukowa może przyczynić się do polepszenia relacji międzyludzkich. Ta idea została poparta przez Prof.

Erica Westermanna, który w 1976 r. zaprosił młodych polskich badaczy do udziału w Kongresie Niemieckiego Towarzystwa Naukowego w Hanowerze. Pomimo istnienia „żelaznej kurtyny”, od 1976 r. polscy i niemieccy farmakolodzy regularnie i aktywnie uczestniczyli w organizowanych przez partnerów kongresach. Polscy uczeni brali udział m.in. w kongresach Niemieckiego Towarzystwa Farmakologicznego (DPhG) w Monachium, Travemünde, Freiburgu, Akwizgranie, Mannheim, Hamburgu i Kolonii. Z kolei, wielu niemieckich naukowców uczestniczyło w 18 kongresach Polskiego Towarzystwa Farmakologicznego, m.in. w Szczecinie, Katowicach, Poznaniu, Warszawie, Lublinie, Białymstoku, Gdańsku, Krakowie i innych. Innym wsparciem dla polskich farmakologów było oficjalne i najstarsze w Polsce czasopismo farmakologiczne wydawane przez IF PAN. Początkowo (od 1954 r.) był to kwartalnik głównie w języku polskim zatytułowany *Dissertationes Pharmaceuticae*. W latach 60. tytuł został poszerzony (*Dissertationes Pharmaceuticae et Pharmacologicae*), a czasopismo było wydawane jako dwumiesięcznik w języku angielskim. Kolejne zmiany tytułu czasopisma nastąpiły w 1973 r. na *Polish Journal of Pharmacology and Pharmacy* i 20 lat później na *Polish Journal of Pharmacology*. Wreszcie w 2005 r. nastąpiła zmiana tytułu na *Pharmacological Reports*. W latach 2014-2019 *Pharmacological Reports* wydawane było we współpracy z wydawnictwem Elsevier. Od 1 stycznia 2020 r. zobowiązania wobec czasopisma przejął nowy wydawca – Springer Nature. Czasopismo *Pharmacological Reports* nie jest oficjalnym czasopismem PTF, ale cieszy się dużą popularnością wśród jego członków, którzy chętnie zamieszczają w nim wyniki swoich prac badawczych. IF PAN wspomaga również organizację kongresów i zjazdów organizowanych przez PTF i jego Oddział Krakowski. Pierwszy, historyczny Zjazd PTF był zorganizowany przez ZF PAN w 1967 r. w Krakowie. Komunikaty drukowano w „*Dissertationes Pharmaceuticae et Pharmacologicae*”, a oficjalnymi językami Zjazdu były język polski, angielski, rosyjski i francuski. W czasie I Zjazdu pracownicy ZF PAN przedstawili 13 komunikatów naukowych. W 2001 w Krakowie odbył się XIV Międzynarodowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Farmakologicznego, a Przewodniczącym Komitetu Organizacyjnego był prof. Andrzej Pilc z IF PAN. Ponadto IF PAN wspiera środowisko farmakologiczne przez organizowanie corocznych Szkół Zimowych o charakterze wybitnie dydaktycznym. W zamiarze było zorganizowanie Szkoły, która pozwoli na przybliżenie nowych kierunków badań, zapoznanie uczestników z najnowszymi osiągnięciami farmakologii i neurobiologii, lecz nie w jednym czy dwóch wykładach plenarnych, jak to odbywa się na zjazdach, ale z całą serią monotematycznych wykładów. Najważniejszym założeniem było zapraszanie wybitnych polskich specjalistów z danej dziedziny, którzy, poza wygłoszeniem wykładu będą dostępni dla wszystkich uczestników w czasie przerw i wieczorami w celu swobodnych dyskusji naukowych. Pomysłodawcami i inicjatorami Szkół Zimowych IF PAN byli prof. Jerzy Vetulani oraz prof. Barbara Przewłocka, aktywnie wspierani przez prof. Irenę Nalepę i pozostałą kadrę naukową instytutu. Ale szczególnie ważną, integrującą od kilkudziesięciu lat polskich farmakologów platformą są coroczne konferencje farmakologiczne w Ustroniu-Jaszowcu. Ich pomysłodawcą, inicjatorem i organizatorem był prof. Ryszard Brus z Śląskiej Akademii Medycznej. W związku z realizacją problemów węzłowych, prof. Brus zaproponował prof. Jerzemu Majowi organizowanie konferencji sprawozdawczych w Ustroniu-Jaszowcu. Odbywały się one w latach 1979 – 1990 pod nazwą Wiosenne Robocze Konferencje. Po transformacji ustrojowej i zmianie systemu finansowania nauki, powstała groźba dezintegracji środowiska polskich farmakologów. Aby temu zapobiec, ponownie prof. Brus i prof. Maj zdecydowali, że należy kontynuować konferencje pod nową nazwą Dni

Neuropsychofarmakologiczne i takie spotkania odbywały się w okresie 1990 – 2013 r. W kolejnych latach nastąpiła przerwa w ich organizowaniu, lecz na Zjeździe PTF w Katowicach Przewodniczący Towarzystwa - prof. Tomasz Kocki zwrócił się do prof. Brusa o pomoc w reaktywowaniu jaszowieckich konferencji z uwagi na jej szczególną wartość, zwłaszcza dla młodszej kadry naukowej. I tak, dzięki ogromnemu zaangażowaniu organizatorów, wiosną 2024 r. odbyły się Pierwsze Dni Farmakologii Polskiej, a w 2025 Drugie Dni, zapoczątkowane uroczystą Sesją z okazji 60-lecia Polskiego Towarzystwa Farmakologicznego. Organizatorami i moderatorami Sesji byli prof. Tomasz Kocki z UML i prof. Bernadetta Szewczyk z IF PAN. Jako prelegenci wystąpili prof. Henryk Trzeciak, prof. Waldemar Turski, prof. Władysław Lasoń oraz prof. Ryszard Brus. W Sesji ukazano etapy rozwoju i problemy badań farmakologicznych w Polsce, uhonorowano Mistrzów i Nauczycieli tej trudnej dziedziny wiedzy i podkreślono ważność dalszej współpracy i integracji naszego środowiska.



Fot. prof. dr hab. Władysław Lasoń

Wykład 4. REFLEKSJE.

Prof. dr hab. Ryszard Brus

Członek Honorowy Polskiego Towarzystwa Farmakologicznego

Historię farmakologii polskiej od jej zarania do roku 1995 opisał Profesor Andrzej Danysz. Jest to bezcenne dzieło. Historię dalszych 20 lat (1995 - 2015) opisał zespół: E. Przegaliński, M. Kowalczyk i R. Brus. Po drugiej wojnie światowej polscy farmakolodzy działali w 56 niezależnych jednostkach, jak zakładach farmakologii w nowo powstałych uczelniach medycznych oraz różnych instytucjach. Związani byli z Polskim Towarzystwem Fizjologicznym. Na historycznym Walnym Zgromadzeniu w Szczecinie 156 Delegatów w dniach 15 - 16 października 1965 roku postanowiło zintegrować polskich farmakologów powołując Polskie Towarzystwo Farmakologiczne. Głównym celem jaki przyświecał założycielom była integracja osób zajmujących się farmakologią i naukami pokrewnymi. Ustalono, że od tej pory co dwa lata będą zwoływane zjazdy na których uczestnicy będą przedstawiali wyniki swych badań, nawiązywali kontakty oraz współpracę a także wystuchiwali referatów starszych doświadczonych farmakologów. Organizacja zjazdów napotykała szereg problemów głównie z powodów ekonomicznych. Odbływały się one na terenach różnych uczelni, gdzie korzystano z sal wykładowych, zaś domy studenckie służyły jako miejsca zakwaterowania uczestników. Szukano wsparcia finansowego u władz wojewódzkich, miejskich a także w terenowych zakładach produkcyjnych. Zjazdy a także inne okolicznościowe imprezy naukowe spotykały się z ogromnym zainteresowaniem i poparciem społeczności farmakologicznej. Przełomowym zjazdem był szósty, zorganizowany w Katowicach przez ówczesnego Docenta Waldemara Jańca. Podjęto wówczas decyzje o przemianowaniu zjazdów na międzynarodowe kongresy, które miały odbywać się co trzy lata w języku angielskim. Celem było łatwiejsze nawiązywanie kontaktów zagranicznych oraz mobilizacja członków towarzystwa do intensywniejszej nauki języka obcego. Powyższy kongres nie odbył się bez kłopotów z powodu niezrozumienia jego celu naukowego i zadań przez ówczesne władze polityczne Województwa Śląskiego. Kolejne kongresy organizowały różne ośrodki w Polsce. Profesor J. Maj posumował: "Te spotkania, zjazdy, kongresy i inne przyczyniły się do nawiązywania bliskich kontaktów koleżeńskich, które miały znaczenie dla klimatu społeczności farmakologicznej w kraju i współpracy naukowej". Potwierdziły to też Dni Farmakologii Polskiej. Ilustracją wspomnianej integracji jest film pt.: "Aminy Katecholowe, Kazimierz 1975", gdzie utrwalono na spotkaniu naukowym zorganizowanym przez ośrodek lubelski sylwetki polskich wybitnych farmakologów działających w tamtym okresie. Na zakończenie przedstawiono trudności, które mogą pojawić się podczas prowadzenia badań naukowych i organizacji różnych form spotkań naukowych w tym kongresów. Dotychczasowa organizacja Dni Farmakologii Polskiej i dalsze zamiary napawają jednak optymizmem.



Fot. prof. dr hab. Ryszard Brus



Fot. od lewej: dr Andrzej Pokrywka, prof. Andrzej Matecki, prof. Henryk Trzeciak, prof. Ryszard Brus



Fot. od lewej: prof. Tomasz Kocki, prof. Ryszard Brus