

Folia Medica Lodziensia

tom 38 numer 2

2011

Spis treści

<i>Marek Pawlikowski</i>	97
Praca badawcza w naukach biomedycznych – wybrane zagadnienia Research in biomedical sciences – selected problems	
<i>Elżbieta Brzezińska</i>	117
Badania <i>in silico</i> w przewidywaniu zdolności przenikania leków przez barierę krew-mózg <i>In silico</i> prediction of blood-brain barrier penetration of drugs	
<i>Jerzy Niedzielski</i>	145
Wady wrodzone odbytu i odbytnicy u dzieci - rozpoznanie, podział i postępowanie Anorectal malformations in children – diagnostics, classification and management	
<i>Jerzy Niedzielski, Józef Kobos</i>	167
Is rectoperineal fistula in anorectal malformations an ectopic anal canal with an internal anal sphincter? Czy przetoka odbytniczo-kroczoowa w wadach odbytu i odbytnicy jest ektopowym kanałem odbytu ze zwieraczem wewnętrznym odbytu?	
<i>Magdalena Kujawiak, Janina Grzegorzczak</i>	177
Current view about basophils and their significance in the allergic immune response Aktualna wiedza o bazofilach i ich roli w reakcjach alergicznych	
<i>Katarzyna Taran, Anna Sitkiewicz, Ewa Andrzejewska, Józef Kobos</i>	201
Potential prognostic importance of minichromosome maintenance 2 (MCM2) protein in chosen rare solid tumors in children Potencjalna wartość prognostyczna białka MCM2 w wybranej grupie rzadkich guzów litych u dzieci	
<i>Katarzyna Taran, Agata Owecka, Anna Sitkiewicz, Józef Kobos</i>	215
Estimation of Cyclin E expression and its possible prognostic value in nephroblastomas, rhabdomyosarcomas and teratomas in children Ocena ekspresji i potencjalnej wartości prognostycznej Cykliny E w nerczaku płodowym, mięśniakomięśaku prążkowanokomórkowym oraz grupie potworniaków dojrzałych u dzieci	
<i>Karolina Beda-Maluga, Julita Fuss-Chmielewska, Jacek Świętosławski, Katarzyna Winczyk</i>	227
The effects of peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists and fluorouracil on Colon 38 cancer growth <i>in vitro</i> Wpływ agonistów receptorów aktywowanych proliferatorami peroksyosomów typu gamma i fluorouracylu na wzrost komórek raka linii Colon 38 <i>in vitro</i>	

<i>Mariusz Stasiołek i Andrzej Lewiński</i>	245
Lokalny układ renina-angiotensyna - nowy łącznik pomiędzy mózgiem a tarczycą? Renin-angiotensin system – new link between brain and thyroid?	
<i>Natalia Bożena Zawada, Jolanta Kunert-Radek</i>	285
Akromegalia jako problem interdyscyplinarny Acromegaly - an interdisciplinary problem	
<i>Od Redakcji</i>	319
Instrukcja dla autorów, Lista Recenzentów	

Praca badawcza w naukach biomedycznych – wybrane zagadnienia

Research in biomedical sciences – selected problems

MAREK PAWLIKOWSKI

Zakład Immunoendokrynologii I Katedry Endokrynologii,
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Praca przedstawia przemyślenia autora, pracownika nauki z ponad 50-letnim stażem, na temat ogólnych zasad pracy badawczej w naukach biomedycznych. Autor omawia takie zagadnienia, jak wybór tematu badań, formułowanie hipotezy roboczej, wybór obiektu (modelu) badawczego i metod badania, interpretacja danych, przygotowanie pracy do publikacji; omawia także specyfikę badań *in vitro*, badań na zwierzętach i badań klinicznych włącznie ze związaną z nimi problematyką etyczną.

Słowa kluczowe: praca naukowa, nauki biomedyczne, hipoteza, badania *in vitro*, badania na zwierzętach, badania kliniczne, bioetyka, interpretacja danych, redakcja publikacji.

Abstract

The paper presents the reflections of the author, a scientist with over 50 year scientific activity, concerning the general rules of biomedical research. The author discusses such problems, as the choice of the research topic, selection of the objective and experimental model, methods of the study, interpretation of the data and paper edition. The specific problems (including ethical problems) of the *in vitro* studies, animal experimentation and clinical studies are also discussed.

Key words: research activity, biomedical sciences, hypothesis, *in vitro* studies, animal experimentation, clinical studies, bioethics, data interpretation, paper edition.

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. n. med. Marek Pawlikowski. Zakład Immunoendokrynologii I Katedry Endokrynologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi; 91-425 Łódź, Sterlinga 3; e-mail: marek.pawlikowski@umed.lodz.pl

Badania *in silico* w przewidywaniu zdolności przenikania leków przez barierę krew-mózg

In silico prediction of blood-brain barrier penetration of drugs

ELŻBIETA BRZEZIŃSKA

Zakład Chemii Analitycznej Katedry Chemii Medycznej
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Bariera krew-mózg (ang. *Blood-brain barrier* - BBB) jest złożonym systemem, który oddziela ośrodkowy układ nerwowy (OUN) od krwioobiegu. Zdolność przenikania bariery krew-mózg (ang. *Blood-brain barrier permeability* – BBBp) stanowi jedną z najważniejszych właściwości farmakokinetycznych dla leków działających ośrodkowo. Równocześnie, poziom przenikania do mózgu leków działających poza OUN powinien być niski, dla uniknięcia ośrodkowych działań niepożądanych. Ustalenie BBBp substancji leczniczej jest ważnym elementem projektowania leków. Najczęściej używanym wskaźnikiem poziomu przenikania jest współczynnik rozdziału pomiędzy mózg i krew (log BB). Modele matematyczne ilościowej zależności pomiędzy strukturą i aktywnością (ang. *quantitative structure-activity relationship* - QSAR) dają możliwość przewidywania parametru log BB na podstawie badania struktury związku chemicznego. Doświadczalne ustalenie wartości log BB jest trudne, czasochłonne i praco-chłonne. Bardzo przydatna jest więc możliwość przewidywania współczynnika rozdziału związku pomiędzy mózg i krew, na podstawie właściwości fizyko-chemicznych lub ich struktury. Znacząca rola różnych deskryptorów molekularnych w przewidywaniu log BB została udowodniona w wielu doświadczeniach. W niniejszej pracy opisano najważniejsze z parametrów, często używanych do tworzenia modeli QSAR oraz popularne metody modelowania QSAR. Stosowanie modeli *in silico*, opartych na metodach QSAR, jest bardzo rozpowszechnione. We wstępnej fazie poszukiwania leku użyteczność tych metod jest ograniczona brakiem dostępu do danych z badań *in vivo*.

Słowa kluczowe: bariera krew-mózg, modelowanie QSAR, deskryptory molekularne.

Abstract

Blood-brain barrier (BBB) is a complex cellular system, which separates the brain and central nervous system (CNS) from the bloodstream. BBB permeability (BBBp) is one of the most important pharmacokinetic properties not only for CNS-active drugs. The brain penetration of CNS-nonactive drugs should be very low to minimize the unwanted CNS side effects. Determination of BBBp of therapeutic compounds is an important component in the design of drugs. Usually the blood-brain partition coefficient (log BB) is used to determine BBB permeability of chemical compounds.

Quantitative structure-activity relationship (QSAR) models offer predicting log BB from the molecular structure of a compound. Experimental determination of log BB of the compound is difficult, labour-consuming and time-consuming. It is desirable to predict the blood-brain partition coefficient of compounds from their molecular structures or from physicochemical properties. Various descriptors have been revealed in many studies to be important for predicting BBBp of small molecules via passive diffusion. The most important descriptors usually used to build QSAR models and the QSAR modeling methods were presented in this work. The *in silico* models based on QSAR are frequently used, but are limited by the restricted accessibility of *in vivo* data during the early drug discovery phase.

Key words: blood-brain barrier (BBB), QSAR modeling, molecular descriptors.

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. Elżbieta Brzezińska. Zakład Chemii Analitycznej
Katedry Chemii Medycznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi; 90-151 Łódź, Muszyńskiego 1;
e mail: elzbieta.brzezinska@umed.lodz.pl

Wady wrodzone odbytu i odbytnicy u dzieci - rozpoznanie, podział i postępowanie

Anorectal malformations in children
– diagnostics, classification and management

JERZY NIEDZIELSKI

Oddział Kliniczny Chirurgii i Urologii Dziecięcej
Uniwersytecki Szpital Kliniczny Nr 4 im. Marii Konopnickiej
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Autor omówił w pracy wady wrodzone odbytu i odbytnicy (WOO): ich występowanie, rozpoznawanie, typy wad oraz wady towarzyszące. Autor porównał metody leczenia chirurgicznego WOO oraz wyniki leczenia w poszczególnych typach wad. Następnie omówił techniczne aspekty dostępu tylnego strzałkowego, metody operacyjnej preferowanej przez autora, a także sposób pooperacyjnej oceny czynności kanału odbytniczo-odbytowego przy użyciu manometrii odbytniczej. Pierwszy opis WOO przedstawił już w VII w.n.e. grecki chirurg Paulus Aegineta, ale skuteczne, w sensie czynnościowym, metody operacyjne pojawiły się dopiero w latach 70 tych ubiegłego wieku: operacja krzyżowo-kroczo Stephens'a i operacja krzyżowo-brzuszo-kroczo Kiesewetter'a. Wyniki leczenia WOO były jednak niezadowolające, aż do momentu wprowadzenia w 1982 roku przez de Vries i Peña operacji z dostępu strzałkowego tylnego (ang. posterior sagittal approach). Operacja polega na dotarciu do niedrożnego jelita od strony krocza poprzez rozdzielenie wszystkich struktur mięśniowych idealnie w linii pośrodkowej, opierając się na założeniu, że takie cięcie nie uszkadza symetrycznego, bilateralnego unerwienia i unaczynienia tej okolicy. Nowa technika operacyjna zawiera kilka elementów mających znaczenie w aspekcie pooperacyjnej czynności kanału odbytniczo-odbytowego, m.in.: użycie elektro-stymulacji, zastosowanie szwów trakcyjnych i „tapering” czyli dopasowanie jelita rozmiarem do istniejących struktur mięśniowych. Poprzednio obowiązujące podziały WOO uzasadnione były przede wszystkim koniecznością doboru odpowiedniej metody operacyjnej, innej w wadach typu niskiego i innej dla wad typu wysokiego. Dostęp strzałkowy tylny umożliwia korekcję każdej wady odbytu niezależnie od jej typu. Metoda może być użyta również w reoperacjach u pacjentów z niezadowolającym wynikiem czynnościowym po operacji innymi metodami.

Słowa kluczowe: wady odbytu i odbytnicy, wady towarzyszące, manometria odbytnicza, dostęp strzałkowy tylny.

Abstract

Author presented anorectal malformations (ARM): their incidence, diagnostics, classification and associated anomalies. Author compared operative methods used in treatment of ARM and results of treatment in regards to the type of ARM. He discussed technical considerations of the posterior sagittal approach, a new operative method of author's preference, as well as the use of anorectal manometry in assessment of postoperative function of the anorectal canal. The first description of ARM was presented by Paulus Aegineta in VII, however functionally effective operative methods appeared in the 70's of last century: sacroperineal operation by Stephens and sacroabdominoperineal procedure by Kiesewetter. Though postoperative results were unsatisfactory till 1982 when de Vries and Peña introduced posterior sagittal anorectoplasty. The concept of approaching the defect through a wide posterior sagittal incision with division of all muscle structures exactly in the midline was based on the assumption that such an incision cannot damage the symmetrical, bilateral nerve and blood supply. The idea of the new operation is based on some elements of importance for the postoperative function of the rectoanal canal, i.e. use of electrostimulation, traction sutures and "tapering" - tailoring of the rectum to match the size of muscle structures. All previously used classifications of ARM were prepared mostly due to the necessity of choosing the proper corrective operations different for low and different for high ARM. Posterior sagittal approach allows correction of defect independent on type of ARM. It can also be used successfully in reoperations in incontinent children after correction of ARM with use of other operative technique.

Key words: anorectal malformations, associated anomalies, anorectal manometry, posterior sagittal approach.

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. n.med. Jerzy Niedzielski. Oddział Kliniczny Chirurgii i Urologii Dziecięcej, Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 4 UM w Łodzi; 91-738 Łódź, ul. Sporna 36/50. tel. 426177711; e-mail: jerzy.niedzielski@umed.lodz.pl

Is rectoperineal fistula in anorectal malformations an ectopic anal canal with an internal anal sphincter?

Czy przetoka odbytniczo-kroczoowa w wadach odbytu i odbytnicy jest ektopowym kanałem odbytu ze zwieraczem wewnętrznym odbytu?

JERZY NIEDZIELSKI¹, JÓZEF KOBOS²

¹Department of Pediatric Surgery and Urology.

²Department of Pathology of the Age of Development,
Konopnicka Memorial Hospital,
Medical University of Lodz, Poland

Abstract

Authors tried to determine the role of an internal anal sphincter (IAS) in patients with rectoperineal fistula undergoing PSARP, with or without IAS saving procedure.

Materials and methods: 20 girls and 6 boys with rectoperineal fistula undergoing PSARP between 1993-2008 were included in the study. An IAS saving operation was performed in 19 children (73.1%), 17 girls and 2 boys, while 7 children underwent regular PSARP with resection of narrowed distal portion of fistula.

Results: Functional postoperative result according to the „10” score was good (8-10 pts.) in all 26 children. There was no significant difference in RAP (16.3 vs. 16.9 vs. 17.2 cmH₂O) and ACL (1.7 vs. 1.7 vs. 1.9 cm) values between children with and without preserved IAS and the reference group. Positive RAIR was observed in 13 of 19 children with preserved IAS, and in 2 of 7 patients after resection of IAS, but this incidence did not differ statistically ($p = 0.095$). The major functional disorder in the examined children was constipation, observed in 9 children after sphincter-saving procedure and in 2 patients after regular PSARP, but the difference was not significant ($p = 0.658$).

Conclusions: An IAS is important, but not a decisive factor in fecal continence and IAS-saving procedures are associated with high incidence of constipation. Authors suggest that IAS can be spared, wherever it was possible, i.e. the fistula is wide (at least 8 mm) and it will not impair function of the neoanus.

Key words: anorectal malformations, rectoperineal fistula, internal anal sphincter, anorectal manometry, posterior sagittal approach.

Streszczenie

Autorzy podjęli próbę oceny roli zwieracza wewnętrznego odbytu (ZWO) u pacjentów z przetoką odbytniczo-kroczoową po operacji wady odbytu metodą PSARP, z wycięciem lub oszczędzeniem ZWO.

Materiały i metody: Badaniami objęto grupę 20 dziewczynek i 6 chłopców z przetoką odbytniczokroczową operowanych metodą PSARP w latach 1993-2008. Operację oszczędzającą ZWO przeprowadzono u 19 dzieci (73,1%), 17 dziewczynek i 2 chłopców, natomiast u 7 pacjentów wykonano operację PSARP z wycięciem zwężonego, dystalnego odcinka przetoki.

Wyniki: Pooperacyjny wynik czynnościowy wg skali „10” był dobry (8-10 pkt.) u wszystkich 26 dzieci. Nie stwierdzono istotnej różnicy w wartościach RAP (16,3 vs. 16,9 vs. 17,2 cmH₂O) i ACL (1,7 vs. 1,7 vs. 1,9 cm) u dzieci z i bez ZWO oraz grupą referencyjną. RAIR wywołano u 13 spośród 19 dzieci z zachowanym ZWO oraz u 2 spośród 7 pacjentów bez ZWO, bez różnicy statystycznej ($p = 0,095$). Najpoważniejszym zaburzeniem czynnościowym u dzieci były zaparcia obserwowane u 9 pacjentów z zachowanym ZWO i u 2 dzieci po klasycznej operacji PSARP, bez różnicy statystycznej ($p = 0,658$).

Wnioski: ZWO jest ważnym, ale nie decydującym czynnikiem w mechanizmie trzymania stolca, a operacjom oszczędzającym ZWO towarzyszy wysoki odsetek zaparć w okresie pooperacyjnym. Autorzy sugerują oszczędzenie ZWO, jeżeli jest to możliwe, tzn. ujście przetoki jest szerokie (co najmniej 8 mm) i nie upośledza to czynności nowego odbytu.

Słowa kluczowe: wady odbytu i odbytnicy, przetoka odbytniczokroczowa, zwieracz wewnętrzny odbytu, manometria odbytnicza, dostęp strzałkowy tylny.

Corresponding author: Prof. dr hab. n.med. Jerzy Niedzielski. Oddział Kliniczny Chirurgii i Urologii Dziecięcej, Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 4 UM w Łodzi; 91-738 Łódź, ul. Sporna 36/50; tel. 42-6177711, e-mail: jerzy.niedzielski@umed.lodz.pl

Current view about basophils and their significance in the allergic immune response

Aktualna wiedza o bazofilach i ich roli w reakcjach alergicznych

MAGDALENA KUJAWIAK, JANINA GRZEGORCZYK

Department of Laboratory Medical Immunology, Faculty of Pharmacy,
Medical University of Lodz, Poland

Abstract

Basophils are one of major effector cells participating in the immune response despite the fact that they constitute a small population of peripheral blood leukocytes. They are activated by cross-linking of an antigen with IgE through FcεRI and then they release a wide range of mediators, implicated in the pathogenesis of allergic diseases. Basophils are essential cells in IgG-mediated systemic anaphylaxis and currently are considered as antigen-presenting cells. This review summarizes recent studies and reports on basophils, their origin and role in the immune response, and their participation in diseases. Widening of our knowledge about basophils can help us to understand better the mechanisms of the complex processes in which those cells are involved.

Key words: cytokines, Th1/Th2 response, late-phase reaction (LPR), releasability, cell differentiation.

Streszczenie

Bazofile to jedne z najistotniejszych komórek uczestniczących w odpowiedzi immunologicznej, mimo iż stanowią niewielką populację we krwi obwodowej. Ulegają aktywacji w krzyżowej reakcji wiązania antygeny przez przeciwciało IgE do receptora FcεRI. Uwalniają szerokie spektrum mediatorów, co przekłada się na implikacje w patogenezie chorób alergicznych. Odgrywają także znaczącą rolę w uogólnionych reakcjach anafilaktycznych z udziałem przeciwciał IgG, a także jako komórki prezentujące antygen. Ta praca jest podsumowaniem aktualnej wiedzy o bazofilach, ich pochodzeniu i roli w reakcjach alergicznych oraz znaczeniu w jednostkach chorobowych. Poszerzenie wiedzy z tego zakresu jest niezbędne do lepszego zrozumienia mechanizmów skomplikowanych procesów, w których bazofile uczestniczą.

Słowa kluczowe: cytokiny, odpowiedź Th1/Th2, zjawisko „basophil releasability”, reakcja późnej fazy (LPR), różnicowanie komórek.

Potential prognostic importance of minichromosome maintenance 2 (MCM2) protein in chosen rare solid tumors in children

Potencjalna wartość prognostyczna białka MCM2
w wybranej grupie rzadkich guzów litych u dzieci

KATARZYNA TARAN^{1,2}, ANNA SITKIEWICZ²,
EWA ANDRZEJEWSKA², JÓZEF KOBOS³

¹Department of Pathology, Medical University of Lodz

²Department of Oncology and Pediatric Surgery, Konopnicka Memorial Hospital, Medical University of Lodz

³Department of Pathology of the Age of Development, Konopnicka Memorial Hospital, Medical University of Lodz

Abstract

Introduction: Pediatric solid tumors represent a variety of morphologic pictures and clinical behavior. Unexpected results of the performed treatment point that the biology of those entities is still not completely known. In nephron-blastoma and neuroblastoma group of tumors – the commonest extracranial pediatric solid tumors, the list of prognostic factors is numerous and most widely accepted. Unfortunately, among rarely appearing entities, one of the main clinical problems is still the estimation of prognosis in individual cases. The aim of our study was to examine the expression of minichromosome maintenance 2 (MCM2) by immunohistochemistry in a chosen group of rare solid children tumors and to estimate its possible prognostic value by the comparison with the main accepted prognostic markers for this group - histological type of tumor.

Materials and methods: We selected study 20 formalin-fixed and paraffin-embedded tumor tissue sections of pediatric solid tumors: 8 cases of rhabdomyosarcoma, 3 EWS/PNETs, 2 cases of fibromatosis and 7 cases of other sarcomas. All those tumor tissue samples were used for immunohisto-chemical research with the use of minichromosome maintenance 2 (MCM2) antibody produced by Thermo Scientific Comp. Labeling index (LI) of the MCM2 protein positive cells was scored in 10 HPF in every case and 1000 tumor cells were examined.

Results: Our studies showed that MCM2 expression appeared to correlate with the prognosis based on the histology of the tumor. We found the highest MCM2 expression (90%) among cases with unfavorable histology and unfavorable course of disease.

Conclusions: MCM2 is a promising marker in prognostication of solid tumors in children and further studies on a more numerous group are necessary in order to assess the clinical value of MCM2 protein in this group of tumors.

Key words: MCM2, solid tumors, childhood, prognosis

Streszczenie

Wstęp: Guzy lite wieku dziecięcego prezentują dużą różnorodność obrazów zarówno pod względem morfologicznym, jak i w przebiegu klinicznym. Nieoczekiwane negatywne rezultaty zastosowanego leczenia wskazują, że biologia tych rozrostów nie jest jeszcze całkowicie poznana. Dla nerczaka zarodkowego i nerwiaka zarodkowego – najliczniejszych reprezentantów poza czaszkowych guzów litych u dzieci została stworzona powszechnie uznana lista czynników prognostycznych. Niestety dla rzadziej występujących przedstawicieli guzów litych wieku dziecięcego sformułowanie prognozy w indywidualnych przypadkach jest istotnym problemem klinicznym. Celem naszej pracy było zbadanie metodą immunohistochemiczną ekspresji białka MCM2 (minichromosome maintenance 2 – MCM2) w wybranej grupie rzadkich guzów litych wieku dziecięcego i ocena jej potencjalnej wartości prognostycznej poprzez porównanie z głównym powszechnie akceptowanym markerem, jakim jest w tej grupie typ histologiczny nowotworu.

Materiały i metody: Do badań wybrano 20 utrwalonych w formalinie i zatopionych w blokach parafinowych wycinków tkankowych guzów litych: 8 przypadków mięśniakomięsaka prążkowano-komórkowego, 3 przypadki guzów z grupy EWS/PNETs, 2 przypadki fibromatoz i 7 przypadków innych mięsaków. Skrawki guzów zostały wykorzystane do badań immunohistochemicznych z użyciem przeciwciała przeciwko MCM2 wyprodukowanego przez Thermo Scientific Comp. Indeks komórek guza wykazujących dodatni odczyn liczono każdorazowo w 10 dużych polach widzenia, oceniając 1000 komórek.

Wyniki: Przeprowadzone przez nas badania wskazują, że ekspresja MCM2 koreluje z prognozą opartą na histologii guza. Najwyższe wartości indeksów ekspresji MCM2 (90%) zaobserwowano w przypadkach o niekorzystnej histologii i ciężkim przebiegu klinicznym.

Wnioski: Ekspresja MCM2 jest obiecującym markerem prognostycznym w grupie rzadziej występujących guzów litych wieku dziecięcego. Dalsze badania obejmujące większą liczbę przypadków są niezbędne dla ostatecznej oceny wartości klinicznej ekspresji MCM2 w badanej grupie rozrostów.

Słowa kluczowe: MCM2, guzy lite, dzieci, prognoza

Estimation of Cyclin E expression and its possible prognostic value in nephroblastomas, rhabdomyosarcomas and teratomas in children

Ocena ekspresji i potencjalnej wartości prognostycznej Cykliny E w nerczaku płodowym, mięśniakomięsaku prążkowanokomórkowym oraz grupie potworniaków dojrzałych u dzieci

KATARZYNA TARAN^{1,2}, AGATA OWECKA²,
ANNA SITKIEWICZ³, JÓZEF KOBOS²

¹Department of Pathology, Medical University of Lodz

²Department of Pathology of the Age of Development, Konopnicka Memorial Hospital, Medical University of Lodz

³Department of Oncology and Pediatric Surgery, Konopnicka Memorial Hospital, Medical University of Lodz

Abstract

Introduction: Nephroblastoma is the most common malignant renal tumor of childhood, rhabdomyosarcoma is the most common sarcoma of childhood, teratomas are a special group of entities typically occurring at the age of development. All of the examined entities belong to solid tumors of childhood and they are treated according to the histology and stage of the disease. Unexpected poor results of performed treatment prove the presence of complicated mechanisms of progression and still undiscovered prognostic factors. Cyclin E is involved in the regulation of the cell cycle and its activity is regulated by suppressor gene products. Its high expression was observed in malignant neoplasms among adults and leukemias and lymphomas of childhood. The aim of the study was to evaluate the expression and possible prognostic value of Cyclin E in nephroblastomas, rhabdomyosarcomas, and mature teratomas in children.

Material and methods: 44 tumor tissue samples were selected for the study: 19 cases of nephroblastoma, 8 cases of rhabdomyosarcoma and 17 cases of mature teratomas. Formalin fixed and paraffin embedded tumor tissue samples were cut into 3-4 micrometer sections and stained with hematoxylin and eosine (HE) and used in immunohistochemical research with the use of mouse monoclonal antibody against Cyclin E (Novocastra Laboratories Ltd.) A nuclear type of reaction – brown color of tumor cell nuclei was interpreted as a positive reaction. Cyclin E expression was shown as an index (the percentage of Cyclin E- positive tumor cells) by counting 1000 tumor cells. In a statistical analysis we also investigated differences in the expression of Cyclin E in the two groups with and without chosen clinical features: the presence of metastases, recurrences and deaths of the disease. The differences were considered statistically significant if $p < 0.05$.

Results: The higher values of Cyclin E indices in nephro-blastoma group were observed in cases with a less favorable prognosis: with metastases (26.5%) and recurrences (9.2%) as opposed to cases without metastases (14.9%) and recurrences (7.7%). Among rhabdomyo-sarcomas the values of Cyclin E indices seen in children who died of the disease were higher than among the patients who survived (38.3 % vs. 34.2%). The detected correlations failed to prove statistically significant.

The expression of the investigated marker were not observed in any of the examined mature teratoma tissue samples.

Conclusion: The obtained results indicated that the high values of Cyclin E indices may be indicative for a poor prognosis in nephroblastomas and rhabdomyosarcomas of childhood.

Key words: Cyclin E, solid tumors, childhood, prognosis.

Streszczenie

Wstęp: Nerczak płodowy jest najczęstszym złośliwym nowotworem nerek u dzieci, mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy jest najczęściej występującym mięsakiem wieku dziecięcego. Potworniaki są specyficzną grupą guzów, których biologia zależy od reprezentowanego utkania. Wszystkie poddane badaniu rozrosty należą do grupy guzów litych i jako takie są leczone zgodnie z typem histologicznymi i stopniem zaawansowania choroby. Nieoczekiwane złe wyniki zastosowanego leczenia w niektórych przypadkach wskazują na skomplikowane mechanizmy progresji choroby i dowodzą obecności nieznanych jeszcze czynników prognostycznych. Cyklina E uczestniczy w regulacji cyklu komórkowego, a jej aktywność zależy od ekspresji genów supresorowych. Jej wysoka ekspresja została zaobserwowana w nowotworach złośliwych u dorosłych oraz białaczkach i chłoniakach u dzieci. Celem pracy była ocena ekspresji i potencjalnej wartości prognostycznej cykliny E w nerczaku płodowym, mięśniakomięsaku prążkowanokomórkowym i potworniakach dojrzałych u dzieci.

Materiały i metody: Do badań wybrano 44 utrwalone w formalinie i zatopione w blokach parafinowych wycinki tkankowe guzów litych: 19 przypadków nerczaka płodowego, 8 przypadków mięśniakomięsaka prążkowano-komórkowego i 17 przypadków potworniaków dojrzałych. Wykonano z nich 3 4-mikrometrowej grubości skrawki, zabarwiono rutynowo (hematoksyliną i eozyną) oraz wykorzystano do przeprowadzenia badań immuno-histochemicznych z użyciem przeciwciała przeciwko cyklinie E (wyprodukowanego przez Novocastra Laboratories Ltd.). Za dodatni odczyn przyjmowano brązowe zabarwienie jąder komórkowych, a ekspresja cykliny E przedstawiana była jako indeks (procent komórek pozytywnych na 1000 komórek nowotworu). W analizie statystycznej poszukiwano różnic w ekspresji cykliny E w grupach: z i bez obecności wybranych cech klinicznych: przerzutów, wznowy i śmierci w wyniku choroby nowotworowej. Znamienność statystyczną przyjęto na poziomie $p < 0,05$.

Wyniki: W grupie nerczaka płodowego wyższe wartości indeksów cykliny E zaobserwowano w przypadkach o trudniejszym przebiegu klinicznym: z obecnością przerzutów (26,5%) i wznów (9,2%) w stosunku do przypadków bez przerzutów (14,9%) i bez wznów (7,7%). Wśród mięśniakomięsaków prążkowanokomórkowych wartości indeksów cykliny E były wyższe w przypadkach śmierci z powodu choroby nowotworowej (38,3 % vs. 34,2%). Różnice te nie okazały się znamienne statystycznie. W żadnym ze zbadanych przypadków potworniaka dojrzałego nie stwierdzono ekspresji cykliny E.

Wnioski: Uzyskane wyniki wskazują to, że wysokie indeksy cykliny E mogą być wykładnikiem złego rokowania w nerczaku płodowym i mięśniakomięsaku prążkowanokomórkowym u dzieci.

Słowa kluczowe: cyklina E, guzy lite, dzieci, prognoza

Corresponding author: Katarzyna Taran M.D., Ph.D. Department of Pathology, Medical University of Lodz; Pomorska 251 str., 92-213 Lodz; e-mail: dr.taran.patho@gmail.com

The effects of peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists and fluorouracil on Colon 38 cancer growth *in vitro*

Wpływ agonistów receptorów aktywowanych proliferatorami peroksysomów typu gamma i fluorouracylu na wzrost komórek raka linii Colon 38 *in vitro*

KAROLINA BEDA-MALUGA, JULITA FUSS-CHMIELEWSKA, JACEK ŚWIĘTOSŁAWSKI,
KATARZYNA WINCZYK

Department of Neuroendocrinology, Chair of Laboratory Diagnostics,
Medical University of Lodz, Poland

Abstract

Introduction: Colon cancer is a very serious medical problem in Europe and also in Poland. For many years fluorouracil has been used as a main agent in chemotherapy, but its effectiveness is not sufficient. Recently several modern drugs were introduced in the treatment of colon cancer and also various of therapeutic options have been tested but the survival time of patients with cancer has not been extended significantly. For that reason more efficient drugs have still been looked for. One of the potential anticancer drugs are thiazolidinediones (TZDs) – agonists of peroxisome proliferator-activated receptors gamma (PPAR γ) which in the last years were used in diabetes treatment. Therefore, we decided to examine the effect of two TZDs – pioglitazone (PIO) and rosiglitazone (ROS) on the growth of murine colon cancer and to compare their action with the efficacy of routinely used fluorouracil (FU). Furthermore, we evaluated the PPAR γ expression in colon cancer cells by using the immunocytochemical method.

Material and methods: Cell line of murine cancer – Colon 38 was used in our experiment. The growth of cancer cells was assessed by using EZ4Y kit based on the modified colorimetric Mosmann method. In 24 and 48 h cell culture the effects of ROS and PIO at concentrations 10^{-4} , 10^{-5} , 10^{-6} , 10^{-7} M and FU at concentrations 4×10^{-6} and 10^{-6} M were examined. Immunohistochemistry was performed with the use of murine specific polyclonal antibodies anti PPAR γ 1,2 and the streptavidin-biotin-peroxidase method.

Results: The immunopositive reaction for PPAR γ was shown in the nuclei of Colon 38 cells. Both, the examined TZDs and fluorouracil significantly decreased the growth of colon cancer and their efficacy was dependent on the concentration of examined compounds and also the incubation time. Rosiglitazone, in all used concentrations, acted more strongly than PIO. Fluorouracil showed anti-cancer activity only in 48 h culture and its inhibitory effect was weaker than both TZDs at the highest concentration (10^{-4} M).

Conclusions: Our data indicate that PPAR γ agonists, especially rosiglitazone, inhibit the growth of Colon 38 cancer. However, the potential usefulness of rosiglitazone and pioglitazone for the chemoprevention and treatment of colon cancer requires further studies.

Key words: PPAR γ agonists, pioglitazone, rosiglitazone, fluorouracil, colon cancer.

Streszczenie

Wstęp: Rak jelita grubego stanowi poważny problem medyczny zarówno w Polsce, jak i w całej Europie. Przez wiele lat jako główny chemioterapeutyk stosowano fluorouracyl, niestety jego skuteczność okazała się niewystarczająca. Zastosowanie w terapii raka jelita grubego nowych leków i różnych opcji terapeutycznych nie wydłużyło istotnie czasu przeżycia pacjentów. Z tego powodu nadal poszukiwane są bardziej skuteczne formy leczenia. Związkami o potencjalnym działaniu przeciwnowotworowym są tiazolidinediony (TZDs) – agoniści receptorów gamma aktywowanych proliferatorami peroksydomów (PPAR γ), które w ostatnich latach wykorzystywano w leczeniu cukrzycy. W związku z tym, w pracy oceniono wpływ dwóch TZDs – pioglitazonu (PIO) i rosiglitazonu (ROS) na wzrost mysiego raka jelita grubego, a ich działanie porównano ze skutecznością fluorouracylu (FU). Ponadto w komórkach raka jelita grubego metodą immunohistochemiczną oceniono ekspresję PPAR γ .

Materiał i metody: Badanie przeprowadzono na linii komórkowej mysiego raka jelita grubego – Colon 38. Wzrost komórek nowotworowych mierzono za pomocą zestawu EZ4Y opartego na metodzie kolorymetrycznej Mosmann'a. W hodowli 24- i 48-godzinnej oceniono wpływ ROS i PIO w stężeniach 10^{-4} , 10^{-5} , 10^{-6} , 10^{-7} M, a działanie fluorouracylu w stężeniach 4×10^{-6} i 10^{-6} M. W badaniu immunohistochemicznym wykorzystano mysie poliklonalne przeciwciała anti-PPAR γ 1,2 i streptawidynowo-biotynowo-peroksydazową metodę wizualizacji.

Wyniki: W komórkach raka Colon 38 wykazano immunopozytywny jądrowy odczyn dla PPAR γ . Badane TZDs i fluorouracyl znacząco zahamowały wzrost raka jelita grubego, a ich skuteczność zależna była od stężenia i czasu inkubacji. Działanie ROS było silniejsze niż PIO we wszystkich użytych stężeniach. Przeciwnowotworowe działanie fluorouracylu stwierdzono po 48 godzinach inkubacji, jednakże jego efekt był słabszy niż wpływ TZDs w najwyższym badanym stężeniu (10^{-4} M). Wnioski: Uzyskane wyniki wskazują, że agoniści receptorów PPAR γ , a w szczególności rosiglitazon, hamują wzrost raka Colon 38. Jednakże wykorzystanie rosiglitazonu i pioglitazonu w leczeniu raka jelita grubego wymaga dalszych badań.

Słowa kluczowe: agoniści PPAR γ , pioglitazon, rosiglitazon, fluorouracyl, rak jelita grubego.

Corresponding author: Karolina Beda-Maluga. Department of Neuroendocrinology, Chair of Laboratory Diagnostics, Medical University of Lodz; 1/3 Sterling Str., 91-425 Lodz, Poland; tel. 42 675-76-13; e-mail: karolina.beda@umed.lodz.pl

Lokalny układ renina-angiotensyna - nowy łącznik pomiędzy mózgiem a tarczycą?

Renin-angiotensin system – new link between brain and thyroid?

MARIUSZ STASIOŁEK i ANDRZEJ LEWIŃSKI

Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych
Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi

Streszczenie

Układ renina-angiotensyna (ang. *renin-angiotensin system* - RAS) jest jednym z najbardziej efektywnych systemów regulacyjnych ludzkiego organizmu. Badania ostatnich lat znacznie poszerzyły wiedzę na temat struktury i funkcji RAS. Opisane zostały alternatywne szlaki enzymatyczne i nowe aktywne metabolity angiotensyny oraz specyficzne dla nich receptory. Powstała również koncepcja swoistych dla poszczególnych tkanek i narządów lokalnych układów RAS. Niniejsza praca skoncentrowana została na przedstawieniu lokalnego układu RAS ośrodkowego układu nerwowego i jego roli w rozwoju zaburzeń poznawczych oraz patogenezie demencji. Przedyskutowano również potencjalne znaczenie interakcji lokalnych układów RAS z hormonami tarczycy.

Słowa kluczowe: układ renina-angiotensyna; ośrodkowy układ nerwowy; tarczyca; demencja; choroba Alzheimera

Abstract

Renin-angiotensin system (RAS) belongs to the most effective regulatory circuits in human biology. Research-data generated in the last years considerably improved the understanding of RAS structure and function. Alternative enzymatic pathways have been described as well as new angiotensin-metabolites reacting with their specific receptors. An existence of local – tissue and organ specific RAS has been suggested in opposition to the classical hormonal system. This review has been focused on the local RAS of the central nervous system and its role in the development of cognitive dysfunction and in the pathogenesis of dementia. A potential interaction of local RAS and thyroid hormones was also discussed.

Key words: renin-angiotensin system; central nervous system; thyroid; dementia; Alzheimer's disease

Akromegalia jako problem interdyscyplinarny

Acromegaly - an interdisciplinary problem

NATALIA BOŻENA ZAWADA, JOLANTA KUNERT-RADEK

Klinika Endokrynologii Katedry Endokrynologii
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Praca omawia epidemiologię i patogenezę akromegalii ze szczególnym zwróceniem uwagi na naturę i patofizjologię hormonu wzrostu. Autorzy poruszają szeroko problem guzów przysadki z uwzględnieniem miejsca akromegalii w różnorodnych kryteriach podziału gruczolaków przysadki. Przedstawiają charakterystyczny obraz kliniczny i kryteria rozpoznania tej endokrynopatii, odnosząc się w szczególności do konsensusu Amerykańskiego Towarzystwa Endokrynologów Klinicznych z 2011 roku, dotyczącego diagnostyki i leczenia akromegalii. Podnoszą zagadnienie wciąż wiele lat opóźnionego rozpoznania choroby. Podkreślają interdyscyplinarny, złożony problem terapii tej endokrynopatii i zaangażowanie lekarzy wielu specjalności. Omawiają zasady etapowego leczenia akromegalii, podkreślając wciąż wiodącą rolę leczenia operacyjnego. Dużo uwagi poświęcają różnym formom farmakoterapii akromegalii, coraz szerzej stosowanym w inwazyjnych gruczolakach somatotropowych, również jako metody pierwszego wyboru. Autorzy podkreślają nadzieje związane z nowymi lekami oraz konieczność łączenia wielu metod terapeutycznych w celu wyleczenia akromegalii.

Słowa kluczowe: akromegalia, hormon wzrostu, guzy przysadki, analogi somatostatyny.

Abstract

The aim of this article is to review the epidemiology and pathogenesis of acromegaly with regard to the nature and pathophysiology of growth hormone. The authors give a broad view of pituitary tumours and especially focus on acromegaly. They pay attention to clinical presentation and criteria for diagnosis of this endocrinopathy with reference to the new guidelines of the American Association of Clinical Endocrinologists published in 2011 which focus on the diagnosis and treatment of acromegaly. The authors also raise a query about the diagnosis of acromegaly which is delayed for several years. They also highlight the interdisciplinary, complex problem of therapy of this endocrinopathy and the need for interdisciplinary collaboration of many medical specialists. They discuss the treatment of acromegaly step by step stressing the crucial role of surgery. They pay much attention to different forms of pharmacotherapy, more broadly used in invasive somatotroph adenomas, also as a treatment of choice. The authors discuss new forms of pharmacotherapy

of acromegaly and stress that in some patients a combination of several treatment options is necessary to cure acromegaly.

Key words: acromegaly, growth hormone, pituitary tumours, somatostatin analogs.

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. Jolanta Kunert-Radek, Klinika Endokrynologii Katedry Endokrynologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi. 90-425 Łódź, Sterlinga 3, Polska; e-mail: jolanta.kunert-radek@umed.lodz.pl