

Czy nowe metody badań genetycznych mogą być przydatne w klinice?

MACIEJ BOROWIEC

Katedra i Zakład Genetyki Klinicznej Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Wykład obejmuje najnowsze doniesienia z zakresu etiopatogenezy cukrzycy w szerokim jej ujęciu identyfikując zarówno podłoże choroby jak i możliwości terapeutyczne. Problemy przedstawiane w wykładzie dotyczą genetycznego podłoża choroby, monogenowych form cukrzycy identyfikowanych w populacji pediatrycznej. W prezentacji przedstawione zostanie dotychczas poznane podłoże genetyczne cukrzycy oraz możliwości interpretacyjne uzyskanego wyniku lub „predykcyjne” (przewidujące, konsultacyjne) mające wpływ na postępowanie z pacjentem od strony diagnostycznej i terapeutycznej np. wpływ na dobór terapii lub weryfikuje (zmienia) już wdrożoną terapię u pacjenta jak i chorych członków rodziny. Jednocześnie wyniki identyfikacji podłoża genetycznego w kolejnych etapach postępowania kliniczno-diagnostycznego w odniesieniu do pacjenta jak i jego rodziny mają duże znaczenie w poradnictwie genetycznym i prognostycznym, niejednokrotnie drastycznie wpływając na podjęcie ważkich decyzji rodzinno-prawnych.

Wykład ma na celu również przybliżenie problemu współczesnej genetyki i jej wykorzystania w laboratoriach specjalistycznych zarówno od strony diagnostycznej jak i naukowej oraz uwidocznienia problemu doboru odpowiednich narzędzi biologii molekularnej w identyfikacji problemu od strony „genetyki molekularnej”. Interpretacja wyniku, jego potwierdzenie i udokumentowanie stanowi na chwilę obecną również duży problem a przedstawienie go w formie czytelnej dla lekarza klinicysty, błędy takiego procesu również są poruszane w powyższym wykładzie. Zaprezentowane zostaną również przykładowe wyniki i interpretacja z zaznaczeniem problemów różnic fenetycznych obrazu klinicznego.

Lekooporność bakterii – nieustające wyzwanie dla medycyny

JANINA ŁUCJA GRZEGORCZYK

Zakład Mikrobiologii i Laboratoryjnej Immunologii Medycznej, Międzywydziałowa Katedra Immunologii Klinicznej i Mikrobiologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Jednym z najważniejszych problemów i wyzwań współczesnej medycyny jest pojawienie się zjawiska antybiotykoodporności, stanowiącego zagrożenie dla zdrowia publicznego na całym świecie. U podłoża tego zjawiska leży nadużywanie oraz niewłaściwe stosowanie antybiotyków, prowadzące do wielolekowej oporności mikroorganizmów, której nabywanie przez drobnoustroje związane jest także z krążącymi w środowisku genami. Pojawiły się szczepy wielooporne (*multi-drug resistant*, MDM) – niewrażliwe, na co najmniej 2 lub 3 antybiotyki z różnych grup; szczepy bardzo szeroko odporne (*extensively resistant*, XDR) – wrażliwe na jeden tylko antybiotyk, a także niewrażliwe na wszystkie dostępne leki (*pan-drug resistant*, PDR). Najpoważniejszy problem stanowią zidentyfikowane ostatnio beta-laktamazy typu NDM-1 (*New Delhi metallo-beta-lactamases-1*), po raz pierwszy wykryte u szczepów *Escherichia coli* i *Klebsiella pneumoniae*. Geny kodujące te enzymy (*bla*NDM-1), odpowiedzialne są za oporność na większość znanych antybiotyków i chemioterapeutyków m.in. na antybiotyki beta-laktamowe.

Badania ostatnich 10 lat wskazują, że antybiotykoterapia może być czynnikiem promującym przejście bakterii (w tym także znanych patogenów człowieka) w stan VBNC (*viable but non-culturable*). Jest to stan przejściowy, z którego bakterie mogą powrócić do formy hodowlanej na drodze tzw. resuscytacji. Są one aktywne metabolicznie i przeprowadzają transkrypcję. W dużej mierze metabolizm jest uśpiony. Zachowują zdolność do wirulencji, co z punktu widzenia klinicznego, stanowi istotny problem, ponieważ diagnozowanie przy pomocy standardowych procedur jest niemożliwe.

W Polsce, wobec narastającego zagrożenia, powstał Narodowy Program Ochrony Antybiotyków na lata 2016-2020, służący koordynacji wdrażania krajowej strategii zapobiegania antybiotykoodporności, wymianie informacji i koordynacji z Komisją Europejską, Europejskim Centrum ds. Kontroli i Zapobiegania Chorób oraz państwami członkowskimi. „Ze względu na dynamikę zjawiska antybiotykoodporności konieczne są prace nad wprowadzaniem nowych leków, szczepień i strategii terapeutycznych.”

Immunologiczne podłoże chorób naczyń i serca

MACIEJ CHAŁUBIŃSKI

Klinika Immunologii, reumatologii i Alergii,
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

W ostatnich latach pojawiło się wiele przesłanek sugerujących udział mechanizmów immunologicznych w patogenezie chorób serca i naczyń. Zaobserwowano związek między nadciśnieniem tętniczym, a okołonaczyniowym procesem zapalnym, w którym zaangażowane są komórki T i B oraz cytokiny prozapalne (RANTES, IP-10). U chorych z niewydolnością serca uszkodzone kardiomiocyty uwalniają IL-33, aktywując w efekcie oś IL-33-ST2. Ten receptor dla IL-33 może stać się w przyszłości obok NT-proBNP laboratoryjnym markerem niewydolności krążenia. W blaszce miażdżycowej obserwujemy dominację odpowiedzi Th1-zależnej, przy niedoborze aktywności komórek Th2 i Treg oraz aktywację śródbłonna naczyniowego, który pod wpływem utlenionych form cholesterolu, IL-4 i IL-33 i innych cytokin uwalnia liczne mediatory zapalne, zmniejsza właściwości barierowe oraz ulega apoptozie. Istotną rolę w zaburzeniach metabolicznych przyczyniających się do rozwoju chorób układu krążenia odgrywa zmniejszona aktywność komórek ILC2 (*Innate Lymphoid Cells 2*). Identyfikacja mechanizmów immunologicznych biorących udział w patogenezie chorób serca i naczyń może doprowadzić do opracowania alternatywnych metod leczenia tych chorób opartych na immunomodulacji.

Wysiłek a układ immunologiczny – czy sport to zawsze zdrowie?

MARCIN KUROWSKI

Klinika Immunologii, Reumatologii i Alergii,
Healthy Aging Research Center (HARC),
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Wysiłek fizyczny może mieć zarówno korzystny, jak i szkodliwy wpływ na mechanizmy odporności. Wpływa on na większość mechanizmów odpowiedzialnych za zapewnienie ochrony przed szkodliwymi patogenami, a pozytywny bądź negatywny wpływ wysiłku fizycznego obserwuje się w odniesieniu zarówno do mechanizmów swoistych, jak i nieswoistych, humoralnych oraz komórkowych. Obserwuje się jednak różnice w efektach wpływu wysiłku fizycznego na układ immunologiczny w zależności od charakteru obciążenia treningowego. Regularny umiarkowany wysiłek fizyczny stymuluje mechanizmy odpornościowe, podczas gdy powtarzalny intensywny wysiłek może prowadzić do upośledzenia odpowiedzi immunologicznej, a tym samym zwiększonej podatności na infekcje. Odrębny charakter ma także wpływ na mechanizmy immunologiczne wywierany przez pojedyncze, intensywne obciążenie wysiłkiem.

W licznych badaniach klinicznych i epidemiologicznych zaobserwowano zwiększoną częstość infekcji układu oddechowego u sportowców wyczynowych. Związek natężenia wysiłku z podatnością na infekcje układu oddechowego obrazuje tzw. model „krzywej J” (*J-shaped curve model*). Zakłada on, że o ile umiarkowana aktywność fizyczna wpływa korzystnie na odpowiedź immunologiczną, to długotrwały, powtarzalny wysiłek na poziomie wyczynowym wywołuje efekt wręcz przeciwny. Warto wspomnieć, że średnio jedynie w około 40-50% przypadków objawów klasyfikowanych u sportowców jako infekcje oddechowe udaje się zidentyfikować bądź wyizolować patogenny drobnoustrój. Za epizody zaostrzeń objawów ze strony górnych dróg oddechowych, w przebiegu których nie udaje się zidentyfikować zakaźnego czynnika etiologicznego, odpowiedzialna jest najprawdopodobniej utrata kontroli nad przewlekłym procesem zapalnym o niewielkim nasileniu (*chronic low-grade inflammation*) w drogach oddechowych.

Opisuje się również korzystny wpływ regularnego wysiłku fizycznego na przebieg i rokowanie w chorobach nowotworowych. Związane jest to prawdopodobnie ze stymulacją odpowiedzi immunologicznej, przede wszystkim wskutek aktywacji komórek immunokompetentnych oraz ich zwiększonego napływu do guza.

Zagadnienia związane z immunologią wysiłku fizycznego cieszą się coraz szerszym zainteresowaniem zarówno naukowców, jak i lekarzy praktyków oraz innych osób związanych pośrednio lub bezpośrednio ze sportem uprawianym zarówno na poziomie wyczynowym, jak i amatorskim. Ze względu na masowe uprawianie rekreacyjnego wysiłku fizycznego, jak i duże emocje, jakie powszechnie wywołuje rywalizacja sportowców wyczynowych, wpływ wysiłku na stan odporności zasługuje na szerokie zainteresowanie badaczy.