

Raport

XIV konferencja pt. „Biogenic Amines and Related Biologically Active Compounds” odbyła się w dniach 25 - 27 października 2012 r. w Łodzi, w hotelu Ambassador Centrum, jako wspólne przedsięwzięcie Polskiego Towarzystwa Badań nad Histaminą (PTBH) i Akcji COST CM1103 pt. „Structure-based drug design for diagnosis and treatment of neurological diseases: dissecting and modulating complex function in the monoaminergic systems of the brain” Współorganizatorem Konferencji był Zakład Biochemii Hormonów Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

W konferencji uczestniczyło 38 badaczy, w tym 6 z zagranicy. Wśród tych ostatnich, grupę COST reprezentowali prof.prof.: Massimo Valoti (University of Siena, Italy), Mercedes Unzeta (Autonomous University of Barcelona, Spain), Rona Ramsay (University of St Andrews, UK), Philippe De Deurwaerdere (University of Bordeaux 2, France) i Holger Stark (Johann Wolfgang Goethe University Frankfurt am Main, Germany), a honorowych członków PTBH prof. Madeleine Ennis (The Queen's University of Belfast, Northern Ireland, UK). Przedstawiono 26 wykładów i komunikatów zjazdowych, dotyczących badań podstawowych i klinicznych. Aktualności z toczących się prac nad aminami biogennymi prezentowano w formie komunikatów. Obowiązującym był język angielski.

Otwarcia konferencji i wprowadzenia Prof. M. Unzety, wygłaszającej wykład konferencyjny pt: BIOLOGICAL EVALUATION OF NOVEL MULTIPOTENT MOLECULES (MTDL) DERIVED FROM DONEPEZIL AND PF 9601N DESIGNED FOR THE THERAPEUTIC USE IN ALZHEIMER'S DISEASE, dokonała Prezes Towarzystwa, prof. W. Agnieszka Fogel.

Po wykładzie prof. Unzety wywiązała się ożywiona dyskusja dotycząca chorób neurodegeneracyjnych i opracowywanych na świecie nowych strategii terapeutycznych. Wieczór zakończyła uroczysta kolacja.

W dniu następnym, pierwsza sesja rozpoczęła się wykładem Prof. Rony Ramsay (*invited lecture*) pt INHIBITION OF MAOA BY OLD AND NEW IRREVERSIBLE INHIBITORS. Zebrani mogli się dowiedzieć, że mechanizm nieodwracalnego hamowania obydwu form oksydazy monoaminowej A i B przez klasyczne inhibitory clorgylinę i deprenyl, odpowiednio, polega na tworzeniu kowalencyjnego adduktu z N5 w dinukleotydzie flawinowo-adeninowym (FAD), i że na takiej samej zasadzie hamują MAO nowe związki, PFN i opracowywany w ramach Akcji COST CM 1103, związek wielofunkcyjny, ASS234.

Wykład Prof. Valoti (*invited lecture*) przybliżył zagadnienia interakcji inhibitorów MAO z cytochromem P450, zaangażowanym w metabolizm ksenobiotyków. O udziale

izoenzymów 3A4 i 2B6 cytochromu P450 traktowała kolejna prezentacja, kolegów z Krakowa (Latacz i in.), która dotyczyła biotransformacji ligandów receptora histaminowego H3, antagonistów DL76, DL77.

Receptory H4- najpóźniej odkryte (przełom 1999/2000r) występują preferencyjnie na komórkach układu hemopoetycznego odgrywają ważną rolę w odpowiedzi immunologicznej i zapalnej. Prof. Ennis (*invited lecture*) w swoim wykładzie omówiła szczegółowo funkcje neutrofilów, eozynofilów i komórek NKT w funkcjach obronnych organizmu przeciw zakażeniom bakteryjnym i grzybiczym. Omówiła rolę H4R i podkreśliła potencjalne możliwości wykorzystania blokerów receptora H4 w terapii chorób zapalnych i alergicznych. Z kolei Dr Łażewska przedstawiła najnowsze dane dotyczące wykorzystania w światowych laboratoriach rozmaitych struktur w syntezie antagonistów i odwrotnych agonistów receptora H4, związków blokujących receptor i zaprezentowała prace prowadzone w Krakowskim Ośrodku nad styrylowymi pochodnymi triazynowymi. Przeciwwzapalne działanie zsyntetyzowanych także H4 antagonistów styrylowych pochodnych 1,3,5 triazyny w eksperymentalnym pokarageninowym zapaleniu u myszy pokazali, w kolejnej prezentacji, autorzy Kaminska i wsp. Z badań eksperymentalnych Rzdokiewicza i in. wynikało, że także antagoniści receptorów histaminowych H1 i H3 modyfikują ostry stan zapalny wywołany u szczura (po i.p. podaniu kazeiny). Następne doniesienie dotyczyło receptorów H3. Przedstawiono syntezę i powinowactwo do H3R serii związków należących do nie-imidazolowych blokerów tego receptora (Lipowicz i Walczynski).

Dwa zamykające ten dzień obrad komunikaty koncentrowały się nad wykorzystaniem modelu zakażenia świńskim retrowirusem do pogłębienia wiedzy o ewentualnych skutkach użycia do transplantacji materiału tkankowego pochodzącego od świni (ksenotransplantacja). Przedstawione przez Kimsę i in. wyniki badań wskazywały, że retrowirusowe cDNA może być wbudowywane do genomu. W pracy Gola i in. badano udział serotoniny jako modulatora produkcji TNF. W fibroblastach zainfekowanych retrowirusem świńskim wykryto upregulację genu GPM6B- genu kodującego glikoproteinę błonową, która m.in. wpływa na SERT- i może regulować wychwytywanie serotoniny do komórki. Jest to ważne, bo serotonina jest włączona w regulację odpowiedzi immunologicznej.

Kolejną sesję otworzył wykład prof. Jochema (Śląski Uniwersytet Medyczny). Na modelu szczura pokazano, że długotrwałe podawanie środka przeciwdepresyjnego, amitryptyliny, związane jest z zaburzeniami funkcji sercowo-naczyniowych.

Następne doniesienia dotyczyły kliniki człowieka; 3 z nich odnosiły się do ciężkiej patologii i pochodziły z ośrodków warszawskich; Dr Pyzlak i in. pokazali, że zaburzonej

angiogenezie w trisomii 21 i 18 towarzyszą zwiększona ekspresja receptora typu 1 dla naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostowego VEGFR1 oraz histaminowego typu H1. W ciąży powikłanej cukrzycą stwierdzono zwiększoną aktywność dekarboksylazy histydynowej, skutkującą zwiększoną syntezą histaminy oraz zwiększoną ekspresją receptora bradykininowego B1, związanego z zapaleniem (Prof. Szukiewicz i in.). Podobnie, w zapaleniu błon płodowych stwierdzano podwyższoną aktywność dekarboksylazy histydynowej i w konsekwencji wysoki poziom histaminy przy równocześnie wysokim poziomie peptydu beta-defensyny 3, o silnej aktywności przeciwbakteryjnej (Szukiewicz i in.). Autorzy następnych dwóch komunikatów (Janikowska i in.; Jeda i in) przedstawili profile genowe w raku błony śluzowej macicy. Stwierdzono, odpowiednio, obniżenie ekspresji genów dla receptorów adrenergicznych oraz obniżenie ekspresji genu dla cytochromu CYP1B1 związanego z układem adrenergicznym, korelujące ze złośliwością raka.

Kolejne komunikaty z badań wykonanych na materiale klinicznym ujawniły zmiany w profilu genowym w starczym zwyrodnieniu plamki żółtej. Badano ekspresję genów związanych z substancjami sygnałowymi potencjalnie zaangażowanymi w procesy angiogenezy, zapalenia i przebudowy tkankowej tj. histaminy (Strzałka-Mrozik i in.), kinin (Michalska-Małecka i in.) oraz metaloproteinaz macierzowych (Kimsa i in.). Stwierdzono zwiększoną ekspresję 32 genów związanych z sygnalizacją komórkową za pośrednictwem receptorów H1-H4 i obniżenie ekspresji 40 genów zależnych od histaminy. Podobnie, w przypadku kinin stwierdzono nadekspresję 12tu, a obniżenie ekspresji 25 genów. W odniesieniu do metaloproteinaz macierzowych ekspresja 8 genów różniła się znacząco od poziomów kontrolnych, przy czym dla 7 genów stwierdzano jej podwyższenie a dla 1 genu, obniżenie. Autorzy na tej podstawie sugerowali, że receptory histaminowe i kininowe mogą być celem działań terapeutycznych w AMD.

W badaniach podstawowych *in vitro* sprawdzono wpływ peptydów należących do rodziny sekretyny VIP i 3 form peptydu PACAP o różnej długości łańcucha na przeżywalność komórek retinoblastoma. PACAP 38 i PACAP6-38 wykazywały działanie cytotoksyczne prawdopodobnie za pośrednictwem receptora PAC1 lub non PAC1R. Badania będą kontynuowane.

Następnie zebrani wysłuchali 3 wykładów związanych z dopaminą, jej uwikłaniem w chorobę Parkinsona, drugą po ch. Alzheimerera najczęściej występującą chorobę neurodegeneracyjną. Prof. De Deurwaerdere (*invited lecture*) przedstawił wyniki terapii L-DOPA uzyskane na modelu szczura (uszkodzenie mózgu wywołane było 6-

hydroksydopaminą). Sugerował, że uwolnienie dopaminy w następstwie podawania leku L-DOPA jest uwarunkowane funkcją neuronów serotonergicznym oraz noradrenergicznym. Włókna serotonergiczne regulują uwalnianie dopaminy, a noradrenergiczne klirens pozakomórkowej dopaminy. Prof. Kieć-Kononowicz omówiła wykorzystanie ligandów antagonistycznych do receptora adenozyнового A2A w terapii choroby Parkinsona i zaprezentowała serię zsyntetyzowanych przez jej Zespół związków dwufunkcyjnych, charakteryzujących się właściwościami antagonistycznymi w stosunku do receptora adenozyнового i agonistycznymi do receptora dopaminowego D2. Uzyskano wyniki zachęcające do dalszych prac w tym kierunku. Z kolei badania grupy Prof. Starke (*invited lecture*) idą w kierunku wykorzystania agonistów receptora dopaminowego D3. Tu również uzyskano wysoce zachęcające wyniki (vide Kottke i in.). Dwie ostatnie prezentacje związane były z przewodem pokarmowym. Pokazano, że u szczura chronicznie traktowanego salsolinolem, pochodną tetrahydroizochinoliny, dochodzi do degranulacji komórek tucznych w ścianie jelita. Lokalnie zmniejszała się liczba komórek tucznych, a w surowicy podnosiło stężenie histaminy. Zdaniem autorów (Kurnik i in.) salsolinol może bezpośrednio aktywować komórkę tuczną. Wymaga to jednak potwierdzenia w dalszych pracach. Ostatni komunikat dotyczył zmian w ekspresji genów kodujących receptory dla galaniny w zapaleniu jelita grubego wywołanego u świni przez infekcję *Brachyspira hyodysenteriae*. Stwierdzono, że wzrost galaniny może odpowiedzią na dramatyczny spadek mRNA dla receptorów GalR1 i GAI2.

Potem odbyła się ogólna dyskusja, po której Prezes PTBH podziękowała za udział w Konferencji wszystkim uczestnikom- wykładowcom i słuchaczom, i zaprosiła na następną w 2014r. Zaapelowała także, aby jak największa liczba członków Towarzystwa wzięła udział w 42 Dorocznym Zjeździe Europejskiego Towarzystwa Badań Nad Histaminą, który odbędzie się w maju 2013 w Łodzi, i którego lokalnym organizatorem jest Zarząd Główny PTBH wspólnie z Zakładem Biochemii Hormonów UM.

W godzinach popołudniowych, 27 października, odbyło się spotkanie naukowców zaangażowanych w Akcji COST CM 1103. Polskę reprezentowała prof. WA Fogel.

Uczestnicy XIV Konferencji PTBH wzięli także udział w towarzyszących Zjazdowi imprezach kulturalnych. W Filharmonii Łódzkiej mieli okazję wysłuchać koncertu symfonicznego „Notes from the journey”, w programie którego znalazły się utwory Hummela i Mendelssohna-Bartoldy, a pozostający do niedzieli obejrzą przedstawienie operowe „Tosca” Giacomo Pucciniego.

