



ARTYKUŁY

WIRUSY JAKO NARZĘDZIA TERAPII GENOWEJ

Viruses as a tools of gene therapy

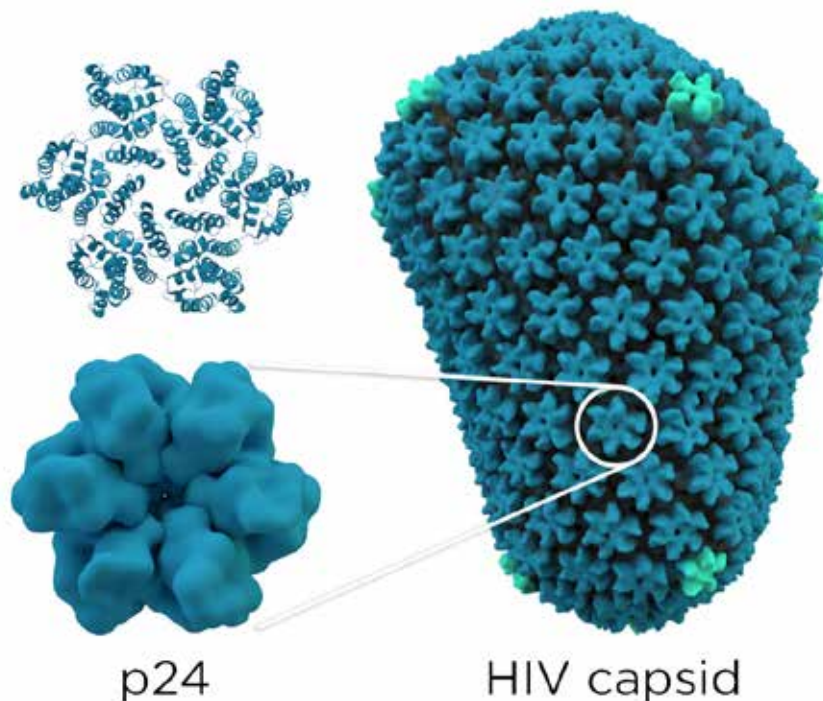
Wojciech Kuban (Kraków)

Streszczenie

Znajdujemy się w punkcie zwrotnym i na progu wielkich zmian w technikach leczenia. Postęp i przełomowe odkrycia w biofarmacji, takie jak terapia genowa, umożliwiają leczenie wielu chorób zupełnie nowymi metodami. Szybkość zmian w medycynie jest napędzana przez innowacje, takie jak możliwość edycji genów metodą CRISPR/Cas9, która umożliwia wysoce precyzyjne korygowanie błędów w naszym genomie. Wektory wirusowe są podstawowym narzędziem dla terapii genowej, a ich ostatecznym celem jest leczenie chorób z zakresu neurologii, neurodegeneracji, chorób metabolicznych i nowotworów. Analizowana jest użyteczność terapeutyczna wektorów zaprojektowanych w oparciu o retrowirusy, adenowirusy, wirusy związane z adenowirusami (AAV) oraz wirusa opryszczki pospolitej. Niektóre wektory wirusowe nadają się do krótkotrwałej tj. episomalnej ekspresji transgeny, podczas gdy inne integrują się z genomem komórki gospodarza w celu zapewnienia długotrwałej ekspresji. Pomimo tego, że jest to stosunkowo młoda dziedzina nauk medycznych, przeprowadza się coraz więcej badań klinicznych z wykorzystaniem terapii genowej.

Abstract

We are at a turning point of great changes in medicine treatment techniques. Advances and breakthroughs in biopharmacy, such as gene therapy, make it possible to treat many diseases with completely new methods. The speed of change in medicine is driven by innovations such as the ability to edit genes using the CRISPR/Cas9 method, which enables high-precision correction of errors in our genome. Viral based vectors are an essential tool for gene therapy with the ultimate goal of treating diseases in the fields of neurology, neurodegeneration, metabolic diseases and cancer. The therapeutic utility of vectors based on retroviruses, adenoviruses, adeno-associated viruses (AAV) and herpes simplex virus are designed and analyzed. Some viral vectors are suitable for short-term episomal expression of the transgene, while others integrate into the host cell genome to ensure long-term expression. Despite the fact that it is a relatively young field of medical science, a large number of clinical trials are carried out and more studies are still planned.



p24

HIV capsid

Ryc. Kapsyd wirusa HIV składa się z około 200 podjednostek białkowych p24. Kapsyd stanowi ochronę dla cząsteczki RNA wirionu przed czynnikami zewnętrznymi (Thomas Splettstoesser (www.scistyle.com), CC BY 3.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>), via Wikimedia Commons)

ARTYKUŁY

NIEZNANE OBLCZE CYKLOOKSYGENAZY

The unknown face of cyclooxygenase

Katarzyna Stachowicz (Kraków)

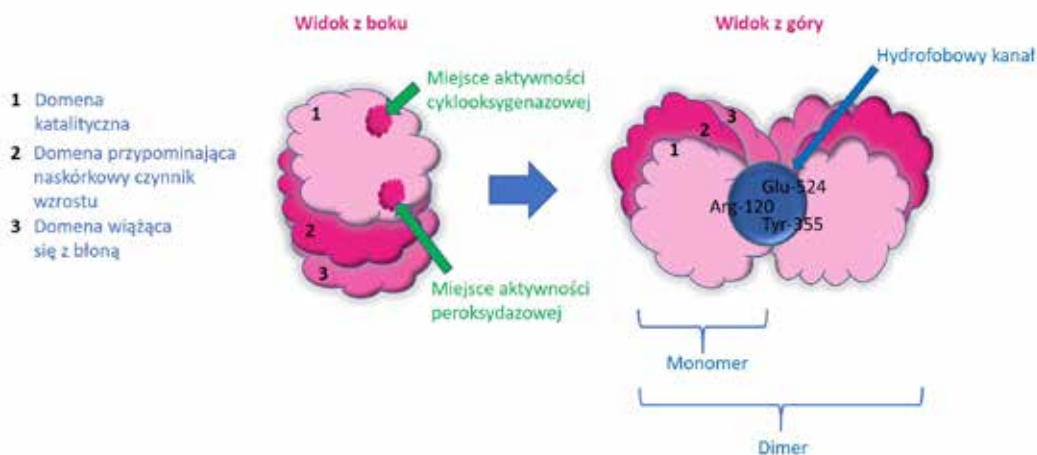
Streszczenie

Cyklooksygenaza (COX), znana szerokiej publiczności jako związek chemiczny biorący udział w stanach zapalnych, posiada również drugie oblicze. Okazuje się, iż inhibitory COX, a więc związki blokujące jej działanie, znalazły zastosowanie nie tylko jako związki przeciwzapalne, ale są również stosowane w klinice pomocniczo w trakcie leczenia schorzeń psychicznych, takich jak depresja czy schizofrenia. Niniejszy artykuł przybliży czytelnikowi aktualny stan wiedzy na temat COX, przedstawi w jaki sposób inhibitory COX są wykorzystywane w klinice, w jakich jednostkach chorobowych wychodzących poza obszar leczenia stanów zapalnych oraz pokrótce przedstawi mechanizmy, dzięki którym inhibitory COX wykazują swoją skuteczność. Odkryte nowe możliwości aplikacyjne inhibitorów COX mogą się okazać przydatne w procesie projektowania nowych skutecznych leków w dziedzinie psychiatrii.

Abstract

Cyclooxygenase (COX), known to the general public as a chemical compounds involved in inflammation, also has a different face. It turns out that COX inhibitors, i.e. compounds that block its action, have been used not only as anti-inflammatory compounds, but are also used in the clinic as an auxiliary during the treatment of mental disorders such as depression or schizophrenia. This article will introduce the reader to the current state of knowledge on COX, show how COX inhibitors are used in the clinic, in which disease entities beyond the treatment of inflammation and briefly present the mechanisms by which COX inhibitors are effective. The discovered new application possibilities of COX inhibitors may prove useful in the process of designing new, effective drugs in the field of psychiatry.

Cyklooksygenaza (COX)



Ryc. Schemat budowy cyklooksygenazy. Cyklooksygenaza składa się z trzech domen: domeny przypominającej naskórkowy czynnik wzrostu (*ang. epidermal growth factor domain*), domeny wiążącej z błoną (*ang. membrane-binding domain*) oraz domeny katalitycznej (*ang. catalytic domain*). Domena katalityczna posiada dwa aktywne miejsca: miejsce o aktywności cyklooksygenazy oraz miejsce o aktywności peroksydazy. Pomiędzy domenami, w środku białka znajduje się hydrofobowy kanał łączący białko cyklooksygenazy z błoną komórkową. Wejście do kanału jest strzeżone przez aminokwasy: argininę-120 (Arg-120), tyrozynę-355 (Tyr-355) oraz glutaminian-524 (Glu-524). To do tych aminokwasów wiążą się leki oraz związki chemiczne hamujące działanie cyklooksygenazy, tzw. inhibitory COX. Rycina – opracowanie własne.

ARTYKUŁY

CZY NEUROPRZEKAŹNIKI MÓZGOWE MOGĄ STEROWAĆ PRACĄ ENZYMÓW WĄTROBOWYCH?

Can brain neurotransmitters control liver enzymes?

Ewa Bromek (Kraków)

Streszczenie

Cytochrom P450 to grupa enzymów znana przede wszystkim ze względu na ich znaczenie w metabolizmie leków. Enzymy te metabolizują w wątrobie większość zażywanych przez nas leków. Uczestniczą też w produkcji wielu ważnych substancji endogennych, np. steroidów. Ze względu na ich znaczenie dla całego organizmu niezwykle istotne jest, aby ich praca była pod ścisłą kontrolą, albowiem rozregulowanie tych enzymów może skutkować m.in. zatruciem organizmu czy niedoborem kluczowych dla prawidłowego funkcjonowania związków. W poniższym artykule przedstawione zostaną dowody na regulację wątrobowego cytochromu P450 poprzez neuroprzekaźniki monoaminowe uwalniane w mózgu.

Abstract

Cytochrome P450 is a group of enzymes, known principally because of their importance in drug metabolism. These enzymes metabolize in the liver the majority of medicines we take. They are also involved in the production of endogenous substances, e.g. steroids. Due to their importance for the whole organism, it is important to keep their work under strict control, because dysregulation of these enzymes may result in poisoning the body or the shortage of key products for the proper functioning of the body. Therefore, in this article evidence for the regulation of liver cytochrome P450 by monoaminergic neurotransmitters released in the brain will be presented.

MÓZGOWY CYTOCHROM P₄₅₀ 2D (CYP_{2D}) – ENZYM O ISTOTNYM ZNACZENIU FIZJOLOGICZNYM I FARMAKOLOGICZNYM

Cerebral cytochrome P₄₅₀ 2D (CYP_{2D}) – the enzyme of significant physiological and pharmacological importance

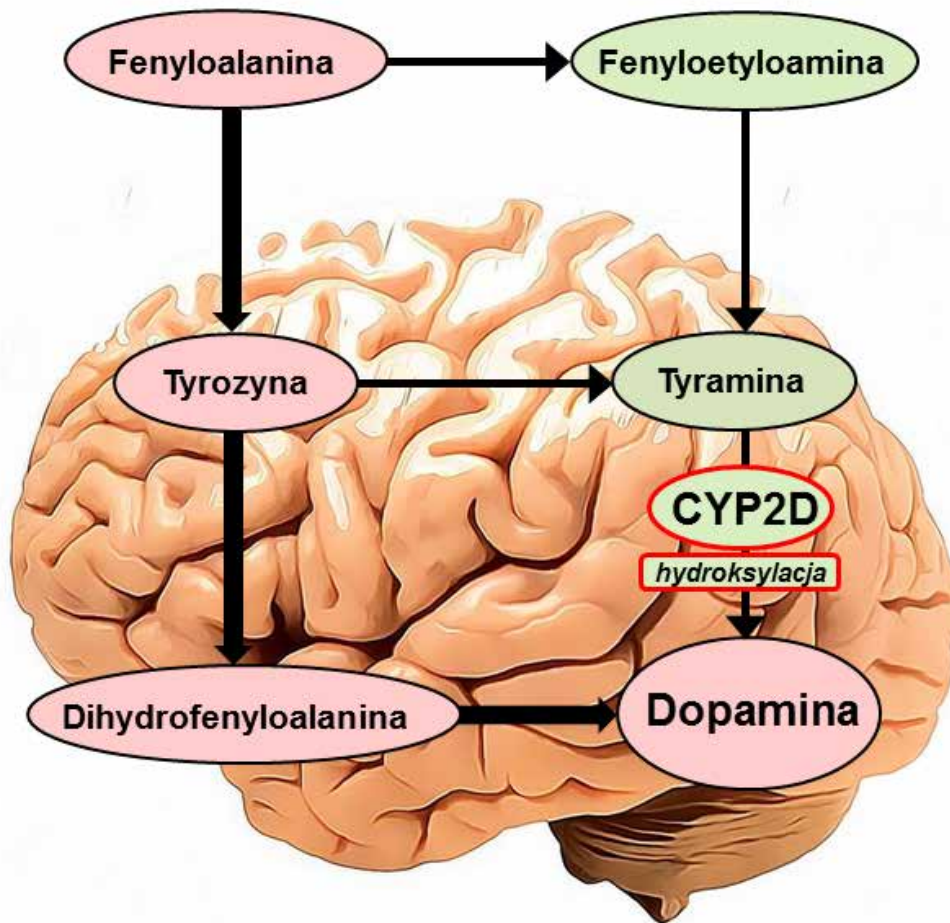
Anna Haduch (Kraków)

Streszczenie

Cytochrom P₄₅₀ (CYP) to grupa wyspecjalizowanych enzymów, które stanowią unikalny system obronny wspomagający ochronę naszego zdrowia. Największa pula enzymów CYP znajduje się w wątrobie, w której metabolizują leki i inne substancje ze środowiska zewnętrznego. Główną podrodziną enzymów CYP występującą w mózgu jest podrodzina CYP_{2D}. U człowieka jest ona reprezentowana przez jeden enzym CYP_{2D6}, podczas gdy u szczura składa się z 6 enzymów o zbliżonych właściwościach katalitycznych do ludzkiego cytochromu. Enzymy te spełniają istotną rolę w biotransformacjach endogennych substratów, w tym neuroprzekaźników dopaminy i serotoniny, zwanych potocznie hormonami szczęścia, niezbędnych dla prawidłowego funkcjonowania mózgu. Główne pule tych neuroprzekaźników są zasilane podstawowymi drogami syntezy dopaminy z fenyloalaniny i tyrozyny oraz serotoniny z tryptofanu. CYP_{2D} katalizuje dodatkowe ścieżki syntezy dopaminy i serotoniny z alternatywnych substratów, które mogą uzupełniać niedobory neuroprzekaźników w mózgu, często obserwowane w depresji i chorobie Parkinsona. Stąd występujące w populacji ludzkiej międzyosobnicze zróżnicowanie aktywności CYP_{2D6} oraz zaburzenia jego funkcjonowania mogą z jednej strony wpływać na podatność na choroby psychiczne i neurodegeneracyjne oraz uczestniczyć w ich rozwoju, a z drugiej strony enzym ten jest zdolny wspomagać organizm w obronie przed chorobami. Jednocześnie mózgowy CYP_{2D} część swojej aktywności poświęca na lokalny metabolizm leków działających w ośrodkowym układzie nerwowym, dzięki czemu może modyfikować ich efekty terapeutyczne. Obiecującym celem przyszłych farmakoterapii chorób psychicznych i neurodegeneracyjnych są leki regulujące produkcję neuroprzekaźników poprzez wpływ na enzym CYP_{2D6}, katalizując w ten sposób alternatywne ścieżki syntezy dopaminy i serotoniny.

Abstract

Cytochrome P₄₅₀ (CYP) is a group of specialized enzymes that constitute an unique defense system that helps protect our health. The largest pool of CYP enzymes is in the liver, where they metabolize drugs and other substances from the external environment. The major subfamily of CYP enzymes found in the brain is the CYP_{2D} subfamily. In humans, it is represented by one enzyme CYP_{2D6}, while in the rat it consists of 6 enzymes with similar catalytic properties to the human cytochrome. These enzymes play an important role in the biotransformation of endogenous substrates, including the neurotransmitters dopamine and serotonin, colloquially known as happiness hormones, necessary for the proper functioning of the brain. The main pools of these neurotransmitters are powered by the primary roads of dopamine synthesis from

ŚCIEŻKA PODSTAWOWA**ŚCIEŻKA ALTERNATYWNA**

Ryc. Schemat syntezy dopaminy w mózgu dwiema drogami: ścieżka podstawowa – dopamina produkowana jest z fenyloalaniny, ścieżka alternatywna – mózgowy cytochrom P450 2D (CYP2D) katalizuje syntezę dopaminy z tyraminy.

ROLA UKŁADU OREKSYNOWEGO W MODULACJI PAMIĘCI EMOCJONALNEJ

The role of the orexinergic system in the modulation of emotional memory

Jasmin D. Klich (Kraków, Berlin), Łukasz Chrobok, Marian H. Lewandowski (Kraków)

Streszczenie

Układ oreksynowy bocznego podwzgórza to układ neuronów zawierających jako neuroprze-kaźnik 28–33 aminokwasowe peptydy - oreksyny, stanowiący układ niespecyficzny, który odpowiedzialny jest za przekazywanie informacji o wzbudzeniu do wielu jąder neuronalnych mózgowia. Poprzez rozległe, dyfuzyjne unerwienie struktur ośrodkowego układu nerwowego, trudno jest jednoznacznie określić specyficzną funkcję tego układu. Aktywność neuronów oreksynowych nasila aktywność eksploracyjną i pobieranie pokarmu, reguluje rytmy biologiczne, układ nagrody i motywacji, a także wiele innych procesów i zachowań. Jednakże zaburzone funkcjonowanie układu oreksynowego jest powodem występowania jednostki chorobowej zwanej narkolepsją/katapleksją. W naszej krótkiej pracy przeglądowej skupiamy się na udziale układu oreksynowego w procesach pamięciowych. Bazując na dostępnych doniesieniach literaturowych, podkreślamy selektywną modulację pamięci emocjonalnej i procesów warunkowania przez oreksyny. Skupiamy się na opisie badań neuroanatomicznych i behawioralnych aspektów interakcji układu oreksynowego i pamięci, ale także nakreślamy ich ograniczenia i przyszłe ścieżki badań.

Abstract

The orexinergic system of the lateral hypothalamus is a subset of neurons utilising 28–33 amino acid peptides – orexins as neurotransmitters. It constitutes a non-specific brain system which provides arousal-related information for the plethora of neuronal structures. Due to extensive neuronal connections, the function of the orexinergic system is hard to narrow down to one specific area of investigation; the activity of orexinergic neurons is linked with enhanced exploratory behaviour and food intake, regulation of circadian rhythmicity, reward and motivation and many others. However, the malfunctioning of the orexinergic system causes severe health problems, including narcolepsy/cataplexy. In this short review, we focus on the interface of the orexinergic system and memory. Based on recent advances, we highlight the selective modulatory action of orexins on the emotional memory processes and conditioning. We explore neuroanatomical and behavioural aspects of this interaction and draw the limitations and future perspectives of experimental studies on the orexinergic control of memory functions.

DROBIAZGI

CIEKAWE STRATEGIE PRZETRWANIA U WYBRANYCH GATUNKÓW OWADÓW

Gatunki w przyrodzie wykazują dążność do szybkiego tempa rozmnażania się. Wydanie jak największej ilości potomstwa umożliwia bowiem przetrwanie gatunku. To nadrzędny cel realizowany przez każdy gatunek. Temu celowi podporządkowane są rozmaite działania umożliwiające wydanie zdrowego potomstwa, jak najlepiej przystosowanego do życia w określonych warunkach środowiskowych. Nie oznacza to jednak, że w tych zmaganiach zwyciężają tylko silniejsi fizycznie... Na przykładach kilku wybranych gatunków owadów przedstawię interesujące sposoby zwiększające szanse na przetrwanie.



Ryc. 1. Zmrózka ośmioplamka. Fot. M. Olszowska.