

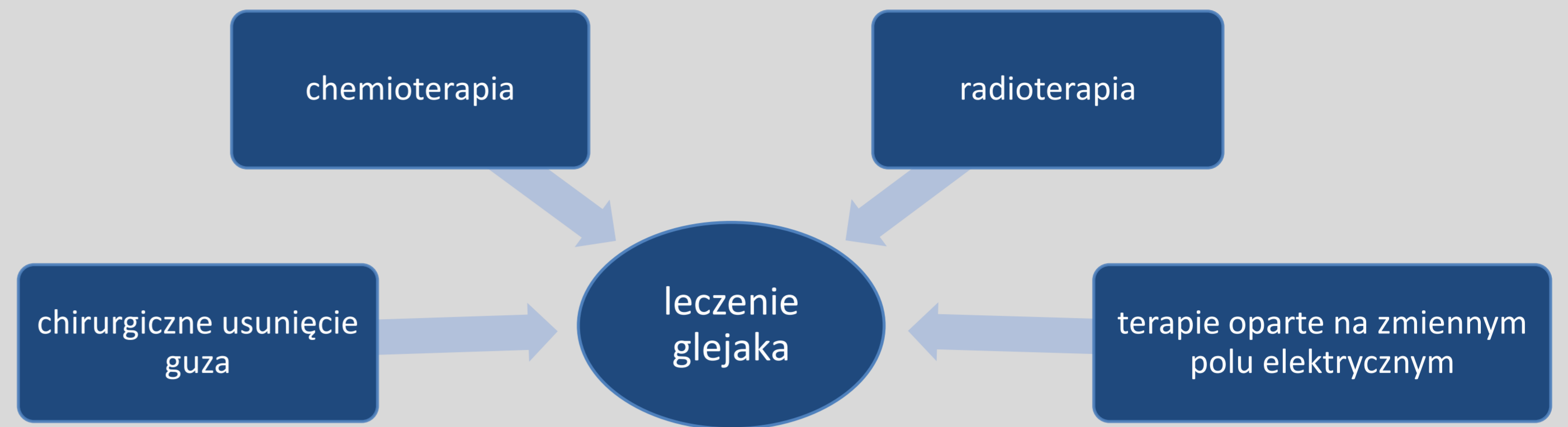
Metyloksantyny – potencjalne zastosowanie w terapii glejaka wielopostaciowego

Paulina Goździk, Michał Klinikowski, Fryderyk Wypij
Zakład Biochemii Farmaceutycznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Glejaki wielopostaciowe (GBM) jest jednym z najczęściej występujących nowotworów pierwotnych ośrodkowego układu nerwowego.



- Charakteryzuje się on przede wszystkim:
- wysoką heterogennością komórek,
 - szybką angiogenezą,
 - wysokim indeksem proliferacji.



Mimo stosowania agresywnych terapii, najczęściej **nie ma możliwości uzyskania całkowitej remisji**, lub też pojawiają się nawroty choroby.

Ze względu na to, że nadal brakuje metod pozwalających na leczenie glejaka, wciąż prowadzone są badania nad substancjami potencjalnie skutecznymi w terapii tego nowotworu.

Istnieją doniesienia dotyczące zaburzeń niektórych szlaków sygnałowych w komórkach glioblastomy, które mogą stanowić punkt uchwytu do poszukiwania nowych terapii. Przykładem są zaburzenia działania **fosfodiesteraz (PDE)**.

Jedną z grup związków branych pod uwagę w badaniach nad nowymi metodami walki z glejakiem są związki pochodzenia naturalnego, a wśród nich – **metyloksantyny (MXT)**.

średnia długość życia od wykrycia choroby u pacjentów nieleczonych:
3 miesiące

średnia długość życia od wykrycia choroby u pacjentów leczonych:
1 rok

odsetek pięcioletnich przeżyć pacjentów z glejakiem:
5%

Istnieją doniesienia dotyczące zaburzeń niektórych szlaków sygnałowych w komórkach glioblastomy, które mogą stanowić punkt uchwytu do poszukiwania nowych terapii. Przykładem są zaburzenia działania fosfodiesteraz (PDE).
Jedną z grup związków branych pod uwagę w badaniach nad nowymi metodami walki z glejakiem są związki pochodzenia naturalnego, a wśród nich – metyloksantyny (MXT).

Metyloksantyny to związki, które należą do grupy **puryn** (ksantyna: 2,6-dioksy puryna). Są to **związki pochodzenia naturalnego**, które można znaleźć na przykład w:

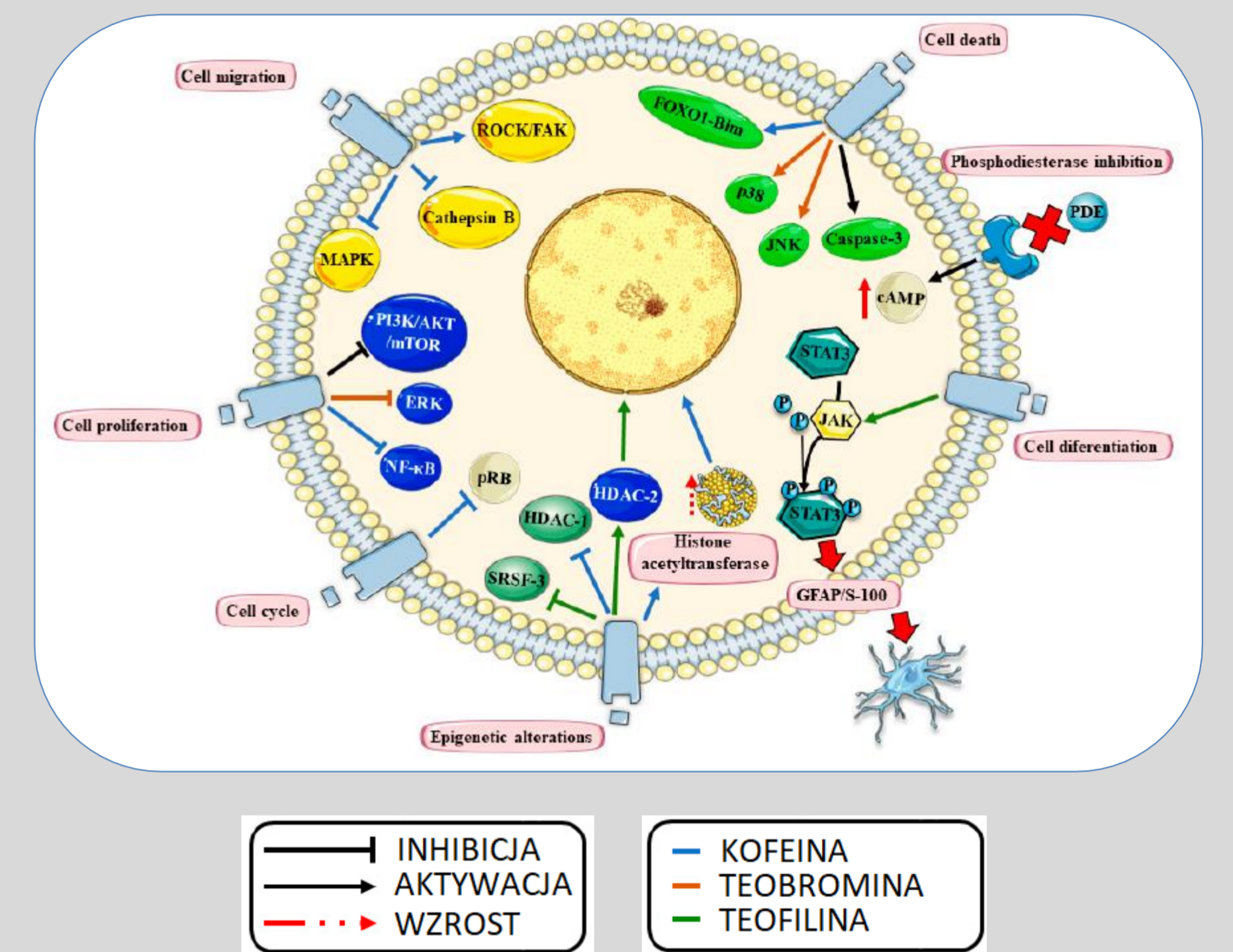
- kawie,
- kakao,
- herbacie.



Udowodniono, że metyloksantyny mogą być z powodzeniem stosowane w leczeniu i wspomaganiu leczenia wielu schorzeń.

- Dowodniono, że metyloksantyny mogą wpływać na różne procesy komórkowe:
- proliferację,
 - bieg cyklu komórkowego,
 - zdolność do migracji,
 - aktywację szlaków apoptozy,
 - różnicowanie.

Ich działanie może wiązać się także z **hamowaniem fosfodiesteraz**, które to, jak dotychczas udowodniono, pełnią ważne funkcje w komórkach glioblastomy.



METYLOKSANTYNA	KOFEINA (Coffea sp.)	TEOBROMINA (Theobroma cacao)	TEOFILINA (Camellia sinensis)
wzór półstrukturalny	<chem>CN1C=NC2=C1C(=O)N(C)C2=O</chem>	<chem>CN1C=NC2=C1C(=O)N(C)C2=O</chem>	<chem>CN1C=NC2=C1C(=O)N(C)C2=O</chem>
wybrane zastosowania	<ul style="list-style-type: none"> • bezdech wcześniaków • chroniczne zmęczenie • bóle głowy, migreny • niedociśnienie ortostaticzne • depresja, zaburzenia lękowe • urazy mózgowia • choroba Alzheimera • choroba Parkinsona • glioma 	<ul style="list-style-type: none"> • POChP • rak piersi • rak szyjki macicy • rak płuca • glioma 	<ul style="list-style-type: none"> • astma • POChP • katar alergiczny • rak piersi • rak szyjki macicy • glioma

Fosfodiesterazy pełnią istotne funkcje w komórkach nowotworowych. Opisane zostały zaburzenia w działaniu tych enzymów w komórkach glejaka wielopostaciowego.

FOSFODIESTERAZA	Funkcje	GBM
PDE1	promuje proliferację i migrację komórek	nadekspresja PDE1C
PDE2	reguluje przepuszczalność śródbłonka i proliferację komórek	nadekspresja PDE2A w gliomie (G1)
PDE3	promuje angiogenezę, ma działanie antyapoptotyczne i przeciwnapalnicze	?
PDE4	promuje angiogenezę ma działanie antyapoptotyczne i przeciwnapalnicze	promowanie wzrostu guza; hipermetylacja promotora PDE4C: ↑ złośliwość, ↓ przeżywalność
PDE5	reguluje sygnalizację komórkową	nadekspresja PDE5: ↑ przeżywalność; inhibicja PDE5: ↑ inwazyjność
PDE7	moduluje proliferację limfocytów T	nadekspresja PDE7B indukuje wzrost guza
PDE8	wpływa na migrację limfocytów T	ekspresja PDE8A: ↑ przeżywalność
PDE9	bierze udział w modulowaniu synaptycznej plastyczności i funkcji poznawczych	?
PDE10	reguluje sygnalizację wewnątrzkomórkową i ekspresję genów w prądkowiu	delecja PDE10A

Obecnie znane są już niektóre efekty działania metyloksantyn na komórki glejaka.

kofeina	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ ID50 i ID90 cisplatyny podanej komórkom U251, ↑ apoptozy • ↓ migracji komórek C6 i U87MG • uwrażliwienie komórek U87MG, T98G i U373MG na promieniowanie, ↑ apoptozy • ↑ cytotoxyczności kamptotecyny w komórkach U251 • modyfikacje epigenetyczne, ↑ apoptozy w komórkach RT2
teobromina	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ proliferacji, ↑ apoptozy w komórkach U87MG
teofilina	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ przeżywalności, ↓ proliferacji komórek A-172 i U87MG • indukcja zmian morfologicznych w mysich komórkach glejaka

Istnieją nieliczne badania dotyczące wpływu metyloksantyn na komórki glejaka. Obecnie brak jest też danych odnoszących się do **specyficzności** działania tych związków oraz sposobu oddziaływania na poszczególne fosfodiesterazy.

Ponadto, rola niektórych fosfodiesteraz w glejaku także nie została jeszcze opisana.

Niezbędne jest przeprowadzenie kolejnych badań, szczególnie oceniających **mechanizm działania metyloksantyn** w komórkach glejaka oraz możliwości zastosowania tych związków w leczeniu tego nowotworu.

[1] Lipton R.B. et al.: Caffeine in the management of patients with headache, w: *J Headache Pain*, 2017, 18.

[2] Doyle L.W. et al.: Neonatal Caffeine Treatment and Respiratory Function at 11 Years in Children under 1,251 g at Birth, w: *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 10.

[3] Pérez-Pérez D. et al.: Methylxanthines: Potential Therapeutic Agents for Glioblastoma, w: *Pharmaceuticals*, 2019, 12.

[4] Domvri K. et al.: Potential synergistic effect of phosphodiesterase inhibitors with chemotherapy in lung cancer, w: *J Cancer*, 2017, 8.

[5] Takanaga H. et al.: cAMP-induced astrocytic differentiation of C6 glioma cells is mediated by autocrine interleukin-6, w: *J Biol Chem*, 2004, 279.

[6] Sugimoto N. et al.: Theobromine, the primary methylxanthine found in Theobroma cacao, prevents malignant glioblastoma proliferation by negatively regulating phosphodiesterase-4, extracellular signal-regulated kinase, Akt/mammalian target of rapamycin kinase, and nuclear fact, w: *Nutr Cancer*, 2014, 66.