

Terapeutyczny potencjał ektonukleotydaz

dr Joanna Łęcka

Institut National de la Recherche Scientifique, Québec, Canada

Streszczenie:

Ektonukleotydazy należą do rodziny ektoenzymów zlokalizowanych na powierzchni komórek. Znajdujące się poza komórką centrum katalityczne pozwala na hydrolizę zewnątrzkomórkowych nukleotydów do odpowiednich nukleozydów. Odkryte, sklonowane i scharakteryzowane ektonukleotydazy należą do: difosfohydrolaz ektonukleozydowych trifosforanowych (NTPDazy 1,2,3, i 8), pirofosfataz/fosfodiesteraz ektonukleozydowych (NPP1-5), ekto-5'-nukleotydaz, ekto-deaminaz adenylanowych (ADA), ekto-kinaz i ekto-fosfataz. Identyfikacja molekularna, inżynieria genetyczna, analizy mutacji i wytwarzanie przeciwciał specyficznych dla poszczególnych podrodzin zaowocowały znajomością ich struktury i funkcji, a to pozwoliło na zdefiniowanie ich fizjologicznej i patofizjologicznej roli. Biologiczne efekty działania ektonukleotydaz są związane z ich aktywnością fosohydrolityczną kontrolującą poziom nukleotydów i nukleozydów pozakomórkowych i w konsekwencji regulującą sygnalizację purynoreceptorów (P1 i P2). Przestrzenna i czasowa regulacja ekspresji tych białek ma wpływ na utrzymanie organizmu w homeostazie, a zaburzenia w ich działaniu prowadzą do aktywacji i rozwoju procesów patofizjologicznych, których przykładem mogą być zmiany w metabolizmie komórkowym (adhezja, aktywacja i migracja), prowadzące do przedłużonych odpowiedzi rozwojowych (prolifерacja komórek, różnicowanie i apoptoza). Zmiany te obserwowane są w przypadku miażdżycy tętnic, zwyrodnieniowych chorób neurologicznych, rozwoju raka, przewlekłego zapalenia płuc, nefropatii cukrzycowej, chorobach zapalnych jelit (IBD) i w szeregu zaburzeń odpowiedzi układu immunologicznego. W tym świetle ektonukleotydazy mogą pełnić rolę markerów diagnostycznych, a manipulacje molekularne prowadzące do zmian w ich aktywności stanowią nowe strategie terapeutyczne.