

Received: 2013.04.26
Accepted: 2014.02.07
Published: 2014.04.10

Znaczenie putrescyny w organizmie człowieka

The importance of putrescine in the human body

Zygmunt Zdrojewicz¹, Michał Lachowski²

¹ Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

² Studenckie Koło Naukowe Endokrynologii przy Katedrze i Klinice Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

Streszczenie

Putrescyna odgrywa znaczącą rolę w regulacji podziału, różnicowania i dojrzewania komórek oraz procesu apoptozy. Jako związek polikationowy stabilizuje strukturę DNA i uczestniczy w funkcjonowaniu błon komórkowych. Może wchodzić w interakcje z wieloma kanałami jonowymi i wykazuje powinowactwo do wielu receptorów. W artykule omówiono udział putrescyny w gospodarce żelaza oraz mechanizm jej transportu przez błony biologiczne. Szczególny wpływ na homeostazę putrescyny ma dekarboksylaza ornityny i dostępność jej substratu - ornityny. Oddziaływanie na ten enzym jest najprostszym i szeroko stosowanym sposobem regulowania stężenia putrescyny. W tym celu używany jest jego inhibitor - eflornityna. Omówiono również wiele innych enzymów uczestniczących w metabolizmie putrescyny. Uwzględniono także, z klinicznego punktu widzenia, najnowszą wiedzę dotyczącą znaczenia putrescyny m.in w niepłodności, rozwoju zarodkowym, hirsutyzmie, padaczce, chorobie Alzheimera i Parkinsona, zapobieganiu przerzutom nowotworowym oraz krzepnięciu krwi. Zaprezentowano te procesy, w których, według najnowszych doniesień, putrescyna odgrywa główną rolę. Zwrócono uwagę na sytuacje, w których ma ona dobroczynne działanie, jak i na te, w których jest przyczyną patologii. Niektóre z przytoczonych doniesień pozostają w fazie spekulacji nad możliwym jej zastosowaniem, lecz znaczna część jest już potwierdzona i stosowana w praktyce klinicznej. Wiadomości przedstawione w pracy wskazują, na wielkie znaczenie putrescyny i istotną rolę jaką pełni ten prosty związek w procesach metabolicznych żywych organizmów.

Słowa kluczowe:

putrescyna • ornityna • DFM0 • płodność • nowotwór • padaczka

Summary

Putrescine plays a very important role in the regulation of division, differentiation and maturation of cells as well as apoptosis. As the polycationic molecule it stabilizes the structure of DNA and participates in the functioning of cell membranes. It is able to interact with series of ion channels and has affinity for many receptors. The article presents the participation of putrescine in the metabolism of iron and mechanism of its transport across biological membranes. Especially important for the homeostasis of putrescine has ornithine decarboxylase and availability of its substrate - ornithine. Affecting to this enzyme is the simplest and widely used method of controlling the concentration of putrescine. For this purpose its inhibitor - eflornithine is applied. There was also a number of other enzymes involved in the metabolism of putrescine that was presented. Current information about the clinical relevance of putrescine in infertility, embryonic development, hirsutism, epilepsy, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, prevention of metastases and hemostasis was also described. These processes were presented, in which putrescine plays a major role and focused on the latest reports. Attention was drawn to the situations where it has beneficial effects and those in which it is the cause of

	the pathology. Some of the cited reports are in phase of speculation on the possible use of it, but a significant part is already confirmed and used in clinical practice. The facts presented in this article show how great is the meaning of putrescine and how important role this simple specimen plays in the metabolic processes of living organisms.
Key words:	putrescine • ornithine • DFMO • fertility • cancer • epilepsy
Full-text PDF:	http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1098147
Word count:	4717
Tables:	1
Figures:	4
References:	51

Adres autora: prof. zw. dr hab. n.med. Zygmunt Zdrojewicz, Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, ul. Pasteura 4, 50-367 Wrocław; e- mail: zygmunt@zdrojewicz.wroc.pl

Wykaz skrótów: **AcH** – aldehyd octowy (acetaldehyde), **AD** – choroba Alzheimera (Alzheimer's disease), **ADP** – adenylozodifosforanu (adenosine diphosphate), **AZI** – antyenzym (antizyme), **AZIN** – inhibitor antyenzymu (AZI inhibitor), **CAH** – wrodzony przerost nadnerczy (congenital adrenal hyperplasia), **DAO** – diamino oksydaza (diamino oxidase), **DFMO-α** – difluorometylornityna (α-difluoromethylornithine), **GABA** – kwas γ-aminomasłowy (γ-aminobutyric acid), **LH** – hormon luteinizujący (luteinising hormone), **NAPs** – jądrowe agregaty poliamin (nuclear aggregates of polyamines), **NLP** – niesteroidowe leki przeciwzapalne, **NTBI** – układ wiążący żelazo niezależnie od transferyny (non-transferrin-bound iron), **ODC** – dekarboksylaza ornityny (ornithine decarboxylase), **OUN** – ośrodkowy układ nerwowy, **PCOS** – zespół policystycznych jajników (polycystic ovary syndrome), **PDK1** – 3-fosfatydylinozytydozależna kinaza białkowa 1 (3-phosphoinositide-dependent protein kinase-1), **PKB** – kinaza białkowa B (protein kinase B), **PLP** – fosforan pirydoksalu (pyridoxal phosphate), **PSA** – antygen prostaty (prostate-specific antigen), **PSCS** – przedwczesne oddzielenie się chromatyd siostrzanych (premature sister chromatid separation), **PT** – czas protrombinowy (protrombin time), **UFH** – niechciane owłosienie twarzy (unwanted facial hair), **UV-B** – promieniowanie ultrafioletowe – B (ultraviolet – B radiation).

WSTĘP

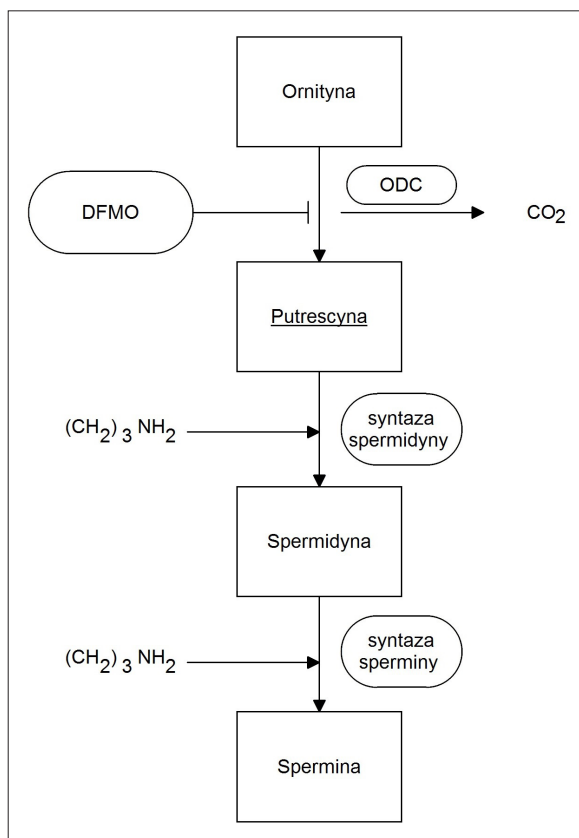
Mimo iż od odkrycia putrescyny i innych poliamin minęło już prawie 150 lat [7], wciąż odkrywa się jej znaczenie w wielu chorobach i nadal prowadzi badania nad jej kolejnymi, innowacyjnymi zastosowaniami we współczesnej medycynie.

BUDOWA I HOMEOSTAZA

Stosunkowo prosty związek – 1,4-diaminobutan, syntetyzowany jest zarówno w organizmach pro-, jak i eukariotycznych. Jest wytwarzany przez dekarboksylację głównie zasadowych aminokwasów (arginina, histydyna, lizyna, ornityna). U ssaków proces ten jest warunkowany przez enzym z klasy liaz – dekarboksylazę ornityny (ornithine decarboxylase – ODC), której koenzymem jest fosforan pirydoksalu (pyridoxal phosphate – PLP), a substratem ornityna [46]. Na tym etapie, w zależności od przyjętej metody leczenia, można również ograniczyć syntezę putrescyny, przez podanie nieodwracalnego inhibitora ODC – α-difluorometylornityny (α-difluoromethylornithine – DFMO), zwanej również eflor-

nityną [25,47]. Metodę tę stosuje się w leczeniu schorzeń, w których putrescyna negatywnie wpływa na proces chorobowy. Putrescyna jest prekursorem kolejnych poliamin – spermidyny i sperminy, których synteza możliwa jest dzięki aktywności syntazy spermidyny i syntazy sperminy (ryc. 1).

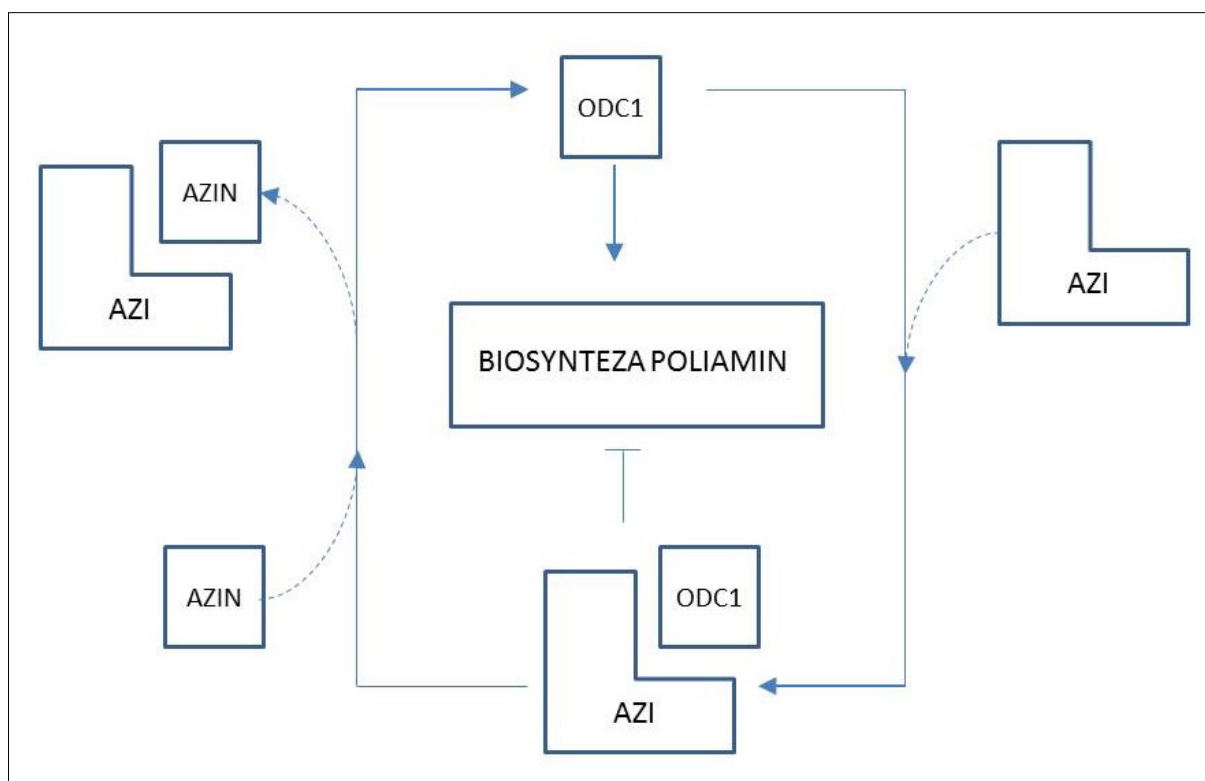
Wewnątrzkomórkowa pula putrescyny, podobnie jak i innych poliamin, regulowana jest w czasie jej transportu przez błonę komórkową oraz syntezy *de novo*. Ponieważ cząsteczka putrescyny w fizjologicznym pH występuje w postaci polikationu, jej przedostanie się przez błonę komórkową musi poprzedzać związanie się z odpowiednim przenośnikiem, który zneutralizuje jej ładunek i pomoże w sposób efektywny przejść w poprzek błony. Rolę tę odgrywa grupa transporterów kationów organicznych (organic cation transporters – OCTs). Są to nieswoiste białkowe cząstki, należące do rodziny SLC22, umiejscowione w podstawnobocznej części komórek nabłonka, biorące udział zarówno w pobieraniu, jak i wydzielaniu wielu krótkołańcuchowych związków. U ludzi potwierdzono ich obecność głównie w hepatocytach i komórkach cewek nerkowych bliższych, a także i w innych narządach. Niestety nie opisano jeszcze transporterów swoistych dla



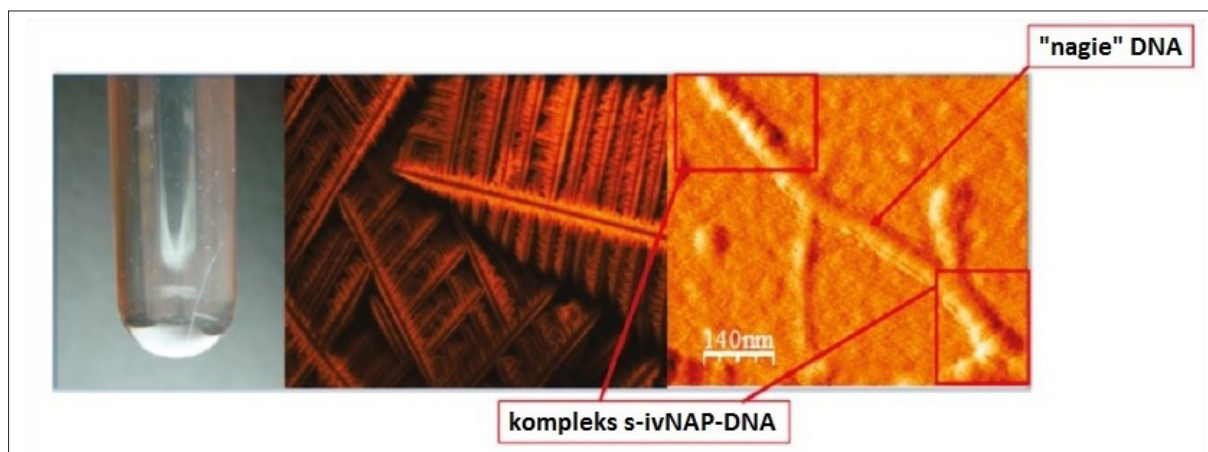
Ryc. 1. Uproszczony szlak syntezy poliamin (wyjaśnienie w tekście) (wg [47] zmodyfikowano)

poliamin, ale uważa się, że one istnieją [42]. Wewnątrzkomórkowe stężenie putrescyny regulowane jest przez złożony układ enzymatyczny, w którego skład wchodzi m.in. trzy tkankowoswoiste białka, będące antyenzymami w stosunku do ODC – AZI1-AZI3 (antyzymsy). Prowadzą one do degradacji dekarboksylazy ornityny. Przeciwdziałają temu natomiast dwie izoformy inhibitorów AZI – AZIN1 i AZIN2 (AZI inhibitors). Podczas badań obserwowano zbliżone powinowactwo inhibitorów AZI do poszczególnych białek AZI (ryc. 2). Ostateczna pula wewnątrzkomórkowej putrescyny jest regulowana w mechanizmie sprzężenia zwrotnego, w którym to niezależnie od czynników zewnętrznych, znaczącą rolę odgrywa miejscowe stężenie samych poliamin. Jeśli staje się ono zbyt duże, następuje regulacja syntezy wyżej wymienionych enzymów na poziomie translacji kodujących je genów [26].

Putrescyna odgrywa bardzo ważną rolę w cyklu komórkowym. Jej obecność warunkuje przejście między kolejnymi fazami tego procesu. Udowodniono, że po obniżeniu stężenia wewnątrzkomórkowej putrescyny, przez dodanie DFMO komórka zatrzymuje się w fazie G1 cyklu. Dzieje się tak za sprawą wzrostu miana inhibitorów kinaz zależnych od cyklin – białka p21 i p27, które są znanymi supresorami cyklu komórkowego [17,36]. Wykluczono mechanizm, w którym obniżenie stężenia putrescyny w badanych komórkach skutkowałoby wzmoczoną fosforylacją białek p21 i p27. Wysunięto jednak inną hipotezę, w myśl której supresja cyklu komórkowego wywołana za sprawą putrescyny, zależnie miała od obniżenia poziomu białka p45, uczestniczącego w degradacji p27. Ostatecznie udowodniono jej słuszność. Kolejnym



Ryc. 2. Regulacja homeostazy wewnątrzkomórkowej poliamin (według [26] zmodyfikowano)



Ryc. 3. Struktura DNA wraz z stabilizującymi ją poliaminami (wg [19])

mechanizmem zahamowania cyklu komórkowego okazało się zaburzenie struktury aktyny, wimentyny i α -tubuliny, co wiązało się z upośledzeniem cytokinezy. Zaobserwowano tu jednak mniej znaczący wpływ putrescyny, niż w przypadku zależnego od p45 podwyższenia białka p27 [51].

Putrescyna odgrywa również bardzo ważną rolę w regulacji proliferacji komórek i regeneracji uszkodzonych tkanek niektórych narządów. Zostało to potwierdzone przez badanie nad wzajemnym oddziaływaniem tej poliaminy i etanolu, który działa antyproliferacyjnie na komórki wątrobowe [39]. Podstawą antagonizmu etanolu względem putrescyny jest hamowanie jej wchłaniania, ma być stymulowanie przemian do kolejnych poliamin i przyspieszenie jej wydzielania do żółci. Potwierdzono to w hodowli komórkowej HepaRG. Mianowicie, jednocześnie z ustaniem proliferacji w komórkach, na które zadziało alkoholem, drastycznie obniżyło się stężenie putrescyny. Proces ten był odwracalny po dodaniu do hodowli roztworu omawianej poliaminy [11].

W razie nagromadzenia zbyt dużej liczby błędów w materiale genetycznym lub kumulacji szkodliwych metabolitów wewnątrz poszczególnych komórek, główny enzym odpowiedzialny za regulację puli putrescyny – ODC, może skierować je na drogę apoptozy. Dzieje się tak za sprawą czynnika transkrypcyjnego c-Myc, zdolnego do stymulacji syntezy tego enzymu. Wykazano związek między aktywnością ODC w klonach badanych komórek, a czasem, po którym następowała ich apoptoza – występowała ona szybciej w komórkach charakteryzujących się zwiększoną aktywnością tego enzymu. Po zablokowaniu ODC obserwowano zmniejszenie częstości apoptozy. Udowodniono również przebieg tego procesu w komórkach pozbawionych genu *c-myc*, co przemawia za tym, że jego produkt jest tylko jednym z kofaktorów ODC w niezwykle złożonym procesie indukcji śmierci komórki. Przyjęto hipotezę, w myśl której, za sprawą zwiększenia wewnątrzkomórkowej puli poliamin oraz indukcji swoistych oksydaz zdolnych do degradacji nagromadzonych związków, tworzone były znaczne ilości wolnych rodników tlenowych. Ich kumulacja jest zjawiskiem prowadzącym w krótkim czasie do zaburzenia metabolizmu poszczególnych komórek, uaktywniając tym

samym kaskadę reakcji wyzwalających w nich proces apoptozy [34]. Najnowsze badania ujawniły dodatkowe czynniki biorące udział w modulacji powyższego procesu, wskazując na udział w nim kinazy białkowej B (protein kinase B – PKB), która przez fosforylację wielu białek działa hamująco na apoptozę [23]. W doświadczeniu przeprowadzonym na komórkach pochodzących z nabłonka jelitowego szczura wykazano, że spadek ilości poliamin, indukuje fosforylację zależnej od 3-fosfatydilinozytydozależnej kinazy białkowej 1 (3phosphoinositide-dependent protein kinase-1 – PDK1), co zwiększa jej zdolność do aktywowania wspomnianej PKB, a więc przeciwdziała apoptozie. Po wysyceniu środowiska reakcji putrescyną obserwowano zniesienie ochronnego działania PKB i indukcję apoptozy [22]. Przytoczone wyniki badań dowodzą, że obecność putrescyny jest niezbędna do prawidłowej regulacji zaprogramowanej śmierci komórki.

Putrescyna przez swoje właściwości polikationowe oddziałuje na ujemnie naładowane składniki komórki, stabilizując ich strukturę i chroniąc przed wolnymi rodnikami. W ciekawy sposób uwidoczniono to w badaniu wykorzystującym do tego celu różnego typu metody obrazowania struktury DNA. Dodatkowo naładowane cząsteczki poliamin tworząc tzw. jądrowe agregaty poliamin (nuclear aggregates of polyamines – NAPs) wykazują zdolność przyłączania się do nici materiału genetycznego w obrębie ujemnie naładowanych reszt fosforanowych. Następstwem wiązania się obu struktur jest utworzenie podobnej do rury otoczki szczelnie zamykającej podwójną helisę (ryc. 3). W rezultacie NAPs wpływają na ostateczną strukturę przestrzenną DNA i chronią ją przed działaniem nukleaz. Dzięki temu zabezpieczają materiał genetyczny, nie ograniczając jednocześnie jego elastyczności [19]. Ponadto stymulują syntezę kwasów nukleinowych i białek, który to proces jest wprost proporcjonalny do stężenia ptomain w środowisku danej reakcji. Dzięki swym właściwościom hydrofobowym są naturalnymi składnikami błon komórkowych, warunkującymi wymianę substancji między jej wnętrzem, a otoczeniem [2,20] poprzez zdolność do oddziaływania na różne receptory i kanały jonowe [21,48].

W ostatnim czasie opisano również udział putrescyny w gospodarce żelaza. Według badań prowadzonych na modelu

Tabela 1. Redukcja aneuploidii poprzez suplementację putrescyny w komórkach jajowych myszy starszych (wg [45] zmodyfikowano)

Grupa:	N (komórki)	Hipoploidia		Euploidia	Hiperploidia		PSSC	% hiperploidii	% aneuploidii
		18	19	20	21	22			
Kontrolna	142	7	12	106	1	0	16	0,7	12,7
poaż putrescyny	114	4	21	83	0	0	6	0	5,3

ludzkiego nabłonka jelitowego, który stworzono na bazie komórek z raka okrężnicy, cechujących się spontanicznym podziałem i różnicowaniem, uczestniczy ona w wchłanianiu żelaza niehemowego na poziomie enterocytów, należąc do układu wiążącego żelazo niezależnie od transferyny (non-transferrin-bound iron - NTBI). Efektywność wchłaniania trójwartościowego żelaza (Fe[III]) korelowała z wchłanianiem poszczególnych poliamin. Stosunek stężenia pobranego żelaza do putrescyny wynosił ok. 0,7 i był nieco wyższy dla pozostałych poliamin. Wyniki takie są odzwierciedleniem budowy chemicznej putrescyny, zawierającej dwie grupy aminowe, zdolne do wiązania się z powstałymi kompleksami anionowymi żelaza. Jednocześnie z rosnącą w środowisku reakcji zawartością putrescyny opisywano proporcjonalnie zwiększające się stężenie wewnątrzkomórkowej ferrytyny - białka biorącego udział w magazynowaniu zasobów żelaza. Wchłonięte żelazo mogło być jednak wykorzystane jedynie przez intensywnie dzielące się komórki nabłonka, gdyż nie stwierdzono, aby wchłonięte w ten sposób żelazo mogło być transportowane poza komórki nabłonka, które je zmagazynowały [27].

Egzogenna putrescyna jest obecna w wielu produktach spożywczych, lecz najwyższe jej stężenia stwierdza się w pokarmach pochodzenia zwierzęcego - mięso, ryby, sery. Znaczne podwyższenie zawartości poliamin w pożywieniu jest warunkowane jego kolonizacją przez bakterie wytwarzające je w procesie degradacji aminokwasów. Powoduje to toksyczny wzrost stężenia m.in. putrescyny i prowadzi do zaburzeń głównie ze strony układu pokarmowego [1,8].

ZNACZENIE PUTRESCYNY W POSZCZEGÓLNYCH ETAPACH ROZRODU

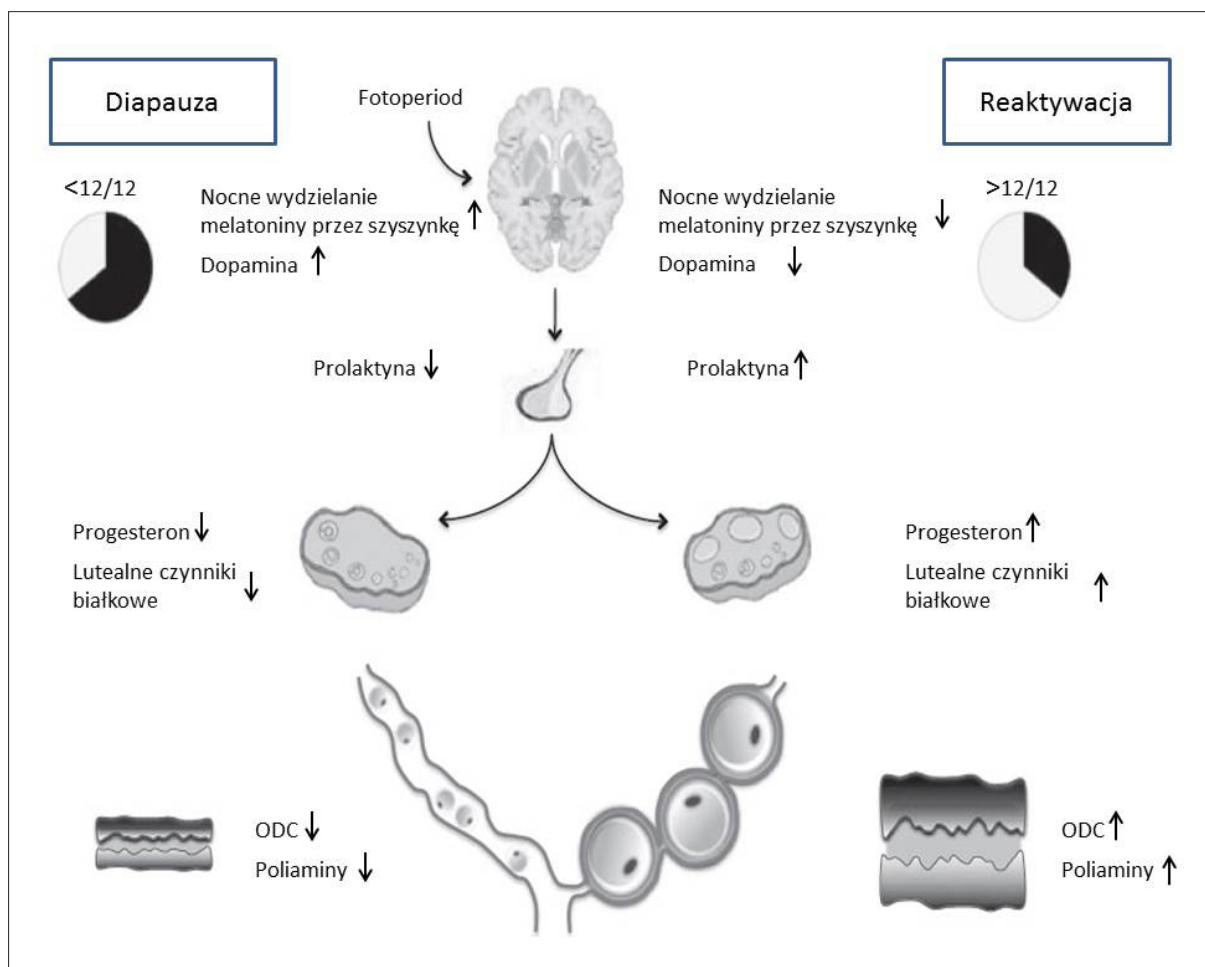
Problem niepłodności w Polsce i na świecie staje się coraz bardziej powszechny. Szacuje się, że 13-15% małżeństw w Polsce, w wieku reprodukcyjnym, ma problemy z prokreacją. Przyczyna leży po obu stronach związku z podobną częstością - zarówno kobiety, jak i mężczyźni w 20-30% są czasowo lub stale niepłodni. Pozostałe przypadki odnoszą się do obu płci jednocześnie lub mają inne, często nieuchwytnie przyczyny [24]. Parom dotkniętym problemem służą pomocą, ciesząc się rosnącą popularnością, kliniki niepłodności, oferujące stale poszerzane możliwości. Oprócz dobrze znanych i wciąż rozwijanych metod, takich jak zapłodnienie *in vitro*, poszukuje się alternatywy, bądź wsparcia już istniejących nowymi zabiegami, których wyniki wydają się bardzo obiecujące. Przedmiotem badań naukowców w tej dziedzinie jest m.in. putrescyna, która odgrywa

znaczącą rolę na etapie zapłodnienia, implantacji zarodka i jego embriogenezy [35].

Już w drugiej połowie ubiegłego wieku udowodniono, że poziom ODC zmienia się w zależności od etapu cyklu menstruacyjnego. Proces ten jest nierozzerwalnie związany z wahaniami miana putrescyny w tkance endometrium. Jej stężenie stopniowo wzrasta wraz z intensywnie proliferującym endometrium w fazie folikularnej, osiągając najwyższe stężenia w czasie owulacji. Kolejny szczyt na krzywej przedstawiającej zależność stężenia od dnia cyklu obserwujemy podczas menstruacji [18,33]. W badaniach prowadzonych na kilku modelach mysich udowodniono związek między niedoborem ODC, a nieprawidłowościami w dojrzewaniu oocytów. Dotyczyły one zaburzeń jakościowych i ilościowych w materiale genetycznym komórek jajowych. Zmiany te nasilają się wraz ze starzeniem się osobników. Przez suplementację egzogennej putrescyny uzyskano u starszych myszy ponad dwukrotną redukcję liczby oocytów, zawierających nieprawidłową liczbę chromosomów. Potwierdzono tym samym wpływ niedoboru ODC pochodzenia jajnikowego na występowanie związanych z wiekiem aneuploidii w macicznych komórkach jajowych (tab.1). Na podstawie wyników badań przeprowadzonych metodami inżynierii genetycznej uważa się, że putrescyna jest niezbędna do właściwego rozdziału chromatyd siostrzanych podczas pierwszego podziału mejotycznego komórek rozrodczych. Dla potwierdzenia tej tezy wykonano podobne próby, zastępując putrescynę inhibitorem ODC - DFMO. Uzyskano niemal dwukrotny wzrost aneuploidii w badanych oocytach [45].

Myszom C57BL/6 (8-miesięczne) podawano zwykłą wodę (kontrola) lub 1% wodny roztwór putrescyny przez 1 tydzień. Pęcherzyki zarodkowe wyizolowano z jajników myszy z grupy kontrolnej i inkubowano przez 17 godzin. Oocyty wyizolowane z grupy pojęonej putrescyną inkubowano przez 17 godzin w środowisku zawierającym dodatkowo 5 mM putrescyny. Kariotypowano dojrzewające *in vitro* komórki jajowe w stadium metafazy drugiej, a wyniki przedstawiono wyżej. PSSC- przedwczesne oddzielenie się chromatyd siostrzanych.

Omówione doniesienia wskazują na możliwość zastosowania tej metody w terapii ludzkich komórek rozrodczych. Idealnym przykładem wydaje się zapobieganie występowaniu zespołu trisomii 21 u dzieci matek po 35 roku życia. U tych kobiet obserwuje się wyraźne zwiększenie prawdopodobieństwa wydania na świat potomstwa ze wskazaną wyżej wadą.



Ryc. 4. Mechanizm diapauzy zarodkowej u ssaków (wg [32] zmodyfikowano; wyjaśnienie w tekście)

Innym etapem rozrodu kontrolowanym przez putrescynę jest wczesny podział zarodka i jego implantacja w ścianie macicy. Zjawisko to nazywane diapauzą zarodkową obserwowane jest przez badaczy wielu gatunków ssaków – głównie łasicowatych i fokowatych. Za jego sprawą potomstwo jest wydawane na świat w warunkach pozwalających na przeżycie i prawidłowy rozwój. Pozwala w pewnym sensie zmaksymalizować dobrobyt w jakim przyjdzie wychowywać młode i zwiększyć szanse na zapewnienie ciągłości gatunku. Przechodząc do sedna tego procesu, dowiedziono, że za tzw. ucieczkę z diapauzy obligatoryjnej (związanej z okresowymi, niekorzystnymi zmianami środowiska) odpowiada, oprócz hormonów przysadki i jajników, wzrost stężenia putrescyny. Jest to rezultat spadku wydzielania melatoniny i dopaminy w odpowiedzi na przeważającą długość dnia nad nocą. W rezultacie zwiększa się wyrzut prolaktyny, co stymuluje jajniki do wytwarzania progesteronu i hormonu luteinizującego – LH (luteinising hormone – LH). Mechanizm ten przyspiesza transkrypcję genów odpowiedzialnych za kolejne etapy syntezy teŝe poliaminy w odpowiednio pobudzonej macicy (ryc. 4). Wynikiem translacji powstałych transkryptów jest wzrost zawartości wspomnianych juŝ na wstępie ODC, AZIN-1. Po podaniu DFMO zaobserwowano spadek aktywności ODC, zmniejszenie zawartości putrescyny

ny i w rezultacie wejście w stan odwracalnego zahamowania rozwoju zarodka. Ostatecznym dowodem na potwierdzenie roli putrescyny w „prowadzeniu” zarodka przez kolejne fazy rozwoju, jest eksperyment polegający na inkubacji *in vitro* zarodka w jej 0,5-1,0 μM roztworze, która powodowała przejście ze stanu zahamowania i stymulację dalszego rozwoju ontogenetycznego [32].

Skupiając uwagę na głównym enzymie odpowiedzialnym za utrzymanie odpowiedniej puli putrescyny, jakim jest ODC, dowiedziono, że w zarodku za jego syntezę odpowiedzialny jest zarówno sam embrioblast, jak i trofoblast. Wykazano, że zarodkowa ODC nie jest niezbędna do prawidłowej implantacji. Do fazy blastocysty zarodki myszy, homozygotyczne pod względem genu kodującego dekarboksylazę ornityny $\text{ODC}^{-/-}$, nie wykazywały nieprawidłowości funkcjonalnych i strukturalnych. Jednak dalszy etap rozwoju u tych osobników nie przebiegał w sposób prawidłowy. Wykazano *in vitro* zahamowanie proliferacji i obumarcie komórek węzła zarodkowego. Dodatkowo próba „obejścia” braku ODC, przez suplementację putrescyny, nie przyniosła oczekiwanych rezultatów w postaci pobudzenia podziału i różnicowania się komórek. Dowiedziono tym samym, że niedobór poliamin przed tym stadium jest decydującym czynnikiem po-

wodującym brak zdolności komórek wężła do proliferacji i zapoczątkowującym proces apoptozy [35].

Dalsze etapy rozwoju zarodkowego są nie mniej uzależnione od dynamicznie zmieniającego się stężenia putrescyny. Przyglądając się drugiej połowie rozwoju embrionalnego u zwierząt, uzyskano liczne dowody, potwierdzające jej ważną rolę w procesie prawidłowego rozwoju płodu. ODC łożyskowa i płodowa różnią się czasem półtrwania. Dzieje się tak za sprawą odmiennej zawartości AZI i AZIN w obu środowiskach. Łożyskowa aktywność ODC jest o wiele większa, niż w obrębie rozwijającego się płodu, czy pęcherzyka żółtkowego, jednak stężenie poliamin jest odwrotne. Mianowicie w obrębie płodu stwierdzono o wiele wyższe stężenie poliamin, niż w łożysku. Dużą aktywność ODC w łożysku wiąże się z intensywnie proliferującymi komórkami tego narządu, a wzrost miana poliamin w płodzie z dużą aktywnością tego enzymu w płodowej części łożyska, która zapewnia rozwijającemu się organizmowi niezbędną pulę putrescyny, przekształcaną następnie w spermidynę i sperminę. Niższe miana poliamin w łożysku łączy się z dużą aktywnością diaminooksydazy (diamino oxidase - DAO) w jego matczynej części. Uważa się, że mechanizm ten związany jest z niewystarczającą aktywnością ODC płodowej, która nie jest w stanie samodzielnie zapewnić intensywnie rosnącemu organizmowi odpowiedniej ilości poliamin [28]. Na potwierdzenie tej tezy przytacza się obserwację zahamowania wzrostu wewnątrzmacicznego wskutek zmniejszenia dostępnej puli poliamin [50].

Przedstawione informacje dotyczą jedynie części procesów, w których zaangażowane są poliaminy, a wśród nich putrescyna. Jako, że publikacja ta ma na celu przedstawienie znaczenia właśnie putrescyny, przedstawiono jedynie te mechanizmy, w których odgrywa ona główną rolę. Należy jednak pamiętać, że spermidyna i spermina, zaangażowane w etapy od gametogenezy po rozwój ontogenetyczny, syntetyzowane są przez właściwe sobie enzymy właśnie z putrescyny. Wykazanie tego powiązania ukazuje dopiero w pełni rolę jaką odgrywa ona w prokreacji.

BLOKADA ODC W LECZENIU HIRSUTYZMU U KOBIET

Niechciane owłosienie jest problemem w aspekcie psychologicznym, z którym zmagają się, według różnych autorów, 5-15% populacji [25]. Problem dotyczy zwłaszcza kobiet, szczególnie gdy przybiera postać nadmiernego owłosienia twarzy – niechciane owłosienie twarzy (unwanted facial hair - UFH) i jej okolicy – szyi oraz karku. Zauważono, że wśród dojrzewających dziewcząt dotkniętych tą przypadłością częste jest występowanie zaburzeń depresyjnych, lękowych, obniżonej samooceny, a jakość życia jest wyraźnie obniżona [12]. Potwierdzeniem dużej skali tego problemu są dane mówiące o tym, że główną przyczyną hirsutyzmu – zespół policystycznych jajników, występuje nawet u 6-8% kobiet w wieku rozrodczym. Dodatkowym czynnikiem wywołującym niepokój jest zaburzenie miesiączkowania, któremu towarzyszy lęk przed niemożnością zajścia w ciążę [12,14]. Przedstawiony problem ma odzwierciedlenie w jakości ży-

cia osób dotkniętych tym mankamentem, co powoduje ich wycofanie z życia społecznego, rodzinnego i towarzyskiego.

Etiologii UFH doszukiwać się można w wielu schorzeniach z kręgu endokrynopatii, tj. zespół policystycznych jajników (polycystic ovary syndrome - PCOS), wrodzony przerost nadnerczy (congenital adrenal hyperplasia - CAH), dysfunkcje tarczycy, hiperinsulinemia, akromegalia, zespół Cushinga, czy nowotwory wydzielające androgeny [5,12]. Nadmierne owłosienie może się pojawić również w okresie pomenopauzalnym, gdy poziom LH ulega zwiększeniu, a z nadnerczy wydzielana jest większa ilość androgenów. Dodatkowo tendencję do zaostrenia opisywanej przypadłości obserwowano u kobiet z nadwagą lub otyłych, przy czym obniżenie masy ciała skutkowało przynajmniej częściowym ustępowaniem niepożądanego owłosienia. Tłumaczy się to podwyższeniem stężenia insuliny w osoczu badanych kobiet, który stymuluje nadnercza do nadmiernego wytwarzania androgenów [5,13]. Mimo postępu i rozwoju coraz to nowszych procedur diagnostycznych nadal więcej niż 10% przypadków klasyfikuje się jako hirsutyzm idiopatyczny – zarówno ze zwiększonym, jak i fizjologicznym poziomem androgenów [12,13].

Nowoczesna medycyna radzi sobie z widocznymi skutkami tych chorób w sposób zadowalający zarówno klinicystów, jak i samych pacjentów. Dzięki zabiegom dermatologii estetycznej (laseroterapia, elektroliza) i terapii hormonalnej trwała poprawa obserwuje się nawet u 94% pacjentek. Wynik ten uzyskuje się dzięki łączeniu poszczególnych metod w złożone i długotrwałe procedury terapeutyczne. Ciesząc się największym uznaniem jest ta, w skład której wchodzi depilacja laserowa wspierana przez eflornitynę [13,25]. Preparat dostępny jest na rynku w postaci kremu (Vaniqua), który zawiera 13,9% substancji czynnej. Jego działanie polega na spowodowaniu nieodwracalnego zahamowania aktywności ODC, wskutek czego obniżeniu ulega wewnątrzkomórkowe stężenie putrescyny.

Mieszki włosowe jako jedne z najintensywniej proliferujących struktur organizmu, zgodnie z przytoczoną definicją, wykazują znaczną zawartość putrescyny. Jej właściwości stymulujące podział i różnicowanie komórek mieszków oraz utrzymanie fazy anagenu włosów, promują ich wzrastanie na grubość i długość. Spadek zawartości putrescyny następuje w telogonie – okresie względnego spoczynku mieszków. Najwyższe stężenie putrescyny zaobserwowano w ich najbliższym otoczeniu, co potwierdza istotny związek z procesem wzrastania włosów [40]. Eflornitynę można stosować w monoterapii, lecz nie osiąga się przez to tak zadowalających wyników, jak w połączeniu z depilacją laserową [25,49]. Okres, w którym należy stosować DFMO, uzależniony jest od schorzenia i osobistych predyspozycji (rasa, pigmentacja skóry i włosów). Wynosi on od 8 tygodni do 12 miesięcy. Już w czasie kuracji włosy tracą barwę i stają się cieńsze i ostatecznie następuje zahamowanie rozwoju owłosienia [13,49]. Najlepsze rezultaty widoczne są wśród osób z grup I – III w skali Fitzpatricka, co nie znaczy, że u pacjentów zakwalifikowanych do grup wyższych, nie obserwowano poprawy. Odpowiedź na terapię była u nich jednak słabiej wyrażona

i jej skutki obserwowano po dłuższym czasie leczenia [49]. Dodatkowym atutem miejscowego stosowania kremu jest możliwość smarowania nim miejsc, w obrębie których laseroterapia nie jest wskazana – np. w pobliżu oczu [25].

Należy dodać, że jak każdy środek leczniczy, stosowanie eflornityny w postaci kremu, poza widocznymi korzyściami, niesie za sobą wiele reakcji niepożądanych. Nie obserwuje się wprawdzie działań zagrażających życiu pacjentów poddanych jej działaniu, lecz głównie miejscowe powikłania w postaci trądziku, rzekomego zapalenia okolicy mieszkowego brody, pieczenia, klucia, mrowienia, świądu i innych objawów skórnych. Po przeanalizowaniu wyników badań kobiet z grupy badanej i porównaniu z grupą kontrolną, wykazano istotny związek ze stosowaniem eflornityny tylko niektórych z tych objawów, tzn. pieczenia, klucia i mrowienia, tłumacząc wystąpienie pozostałych zmian jako niezależne od kuracji DFMO, ponieważ występują one często wśród kobiet dotkniętych hirsutyzmem [14,49]. Najnowsze badania dotyczące stosowania preparatów eflornityny wskazują dodatkowo na neurologiczne implikacje tej terapii. Eksperymenty prowadzone na zwierzętach, u których po zastosowaniu DFMO w różnych postaciach – roztwór do picia i podanie dokomorowe, obserwowano długotrwały spadek zawartości putrescyny w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Po kilku tygodniach suplementacji stężenie putrescyny wynosiło jedynie 10-20% poziomu wyjściowego. Zwierzęta miały wiele odchyleń dotyczących zachowania, pamięci i uczenia się. Sprawiały wrażenie zalegnionych i miały większe problemy w poruszaniu się po znanym im wcześniej obszarze, w porównaniu z grupą kontrolną, co przemawia za pojawieniem się u nich pewnego deficytu w orientacji przestrzennej i pamięci krótkotrwałej [15]. Przytoczone odkrycia nakazują uwzględnianie możliwości wystąpienia działań niepożądanych podawania eflornityny, których jednak nie powinno się zbyt obawiać jeśli podaje się ją miejscowo, na skórę.

PUTRESCYNA W CHOROBAH NEUROLOGICZNYCH

Na podstawie znajomości charakterystyki putrescyny można przypuszczać, że uczestniczy w patomechanizmie niektórych zespołów chorobowych. Jej udział potwierdzono m.in. w takich schorzeniach jak padaczka [4,16], choroba Alzheimera [29], czy choroba Parkinsona [2]. Próbowano również wyjaśnić rolę putrescyny w szeroko pojętych urazach OUN, skupiając się głównie na ogniskach niedokrwiennych, lecz autorom nie udało się jednoznacznie wyjaśnić jakie działanie ma zmieniające się wówczas stężenie poliamin [31]. Zdania są podzielone. Opublikowano prace twierdzące, iż putrescyna uczestniczy w tworzeniu i rozwoju ogniska niedokrwiennego, inne udowodniały działanie neurotoksyczne egzogennej putrescyny, czy pogłębianie stresu oksydacyjnego. Jednak potwierdzono też jej zaangażowanie w procesach naprawczych i ochronnych w obrębie OUN. Pewne rozbieżności tłumaczy się różnicami w odpowiedzi na nią między ośrodkowym i obwodowym układem nerwowym. O ile opisywano wzrost stężenia zarówno putrescyny jak i spermidyny oraz sperminy w układzie obwodowym, o tyle w układzie ośrodkowym obserwowano tzw. niekompletną odpowiedź poliamin, a więc wzrost stężenia jedynie putre-

scyny [10]. Wyjaśnia to, z pozoru przeciwstawne, opinie ekspertów, i przestrzega przed wyciąganiem pochopnych wniosków, bez wcześniejszego zgłębienia metabolizmu poliamin w poszczególnych rejonach układu nerwowego.

Interesujące zjawisko zostało opisane przez zespół badający odpowiedź OUN na farmakologicznie wywołany stan padaczkowy. Doświadczenie prowadzone było na szczurach, którym podawano kwas kainowy, wywołujący u nich napad padaczkowy. Wykorzystywano tym samym tzw. efekt downregulation w stosunku do presynaptycznych receptorów GABA_B (gamma-aminobutyric acid - GABA), których pobudzenie powoduje zahamowanie napadu drgawkowego [16]. Za cel postawiono sobie wykazanie różnicy w intensywności syntezy putrescyny w poszczególnych strukturach OUN po przebytych napadzie. Najwyższe i zarazem najdłużej utrzymujące się stężenie, zaobserwowano w obrębie hipokampa; nieco niższe zanotowano w korze mózgu, śródmózgowiu i prążkowiu; podwzgórze, rdzeń przedłużony i mózdek również zawierały podwyższone stężenie putrescyny, w stosunku do stanu sprzed napadu. Bardzo istotne jest to, że wzrost zawartości putrescyny odzwierciedlał stopień zniszczenia poszczególnych struktur mózgowia [10]. Również i tym razem nie udało się jednoznacznie ustalić, czy wzrost stężenia putrescyny był wyrazem protekcyjnego działania na uszkodzane struktury, czy też bezpośredniego zaangażowania w śmierć komórek. Kwestia ta do tej pory pozostaje niewyjaśniona.

W innym doświadczeniu ukazano bezspornie ochronny wpływ putrescyny na funkcjonowanie OUN. Podczas wywołanego farmakologicznie stanu padaczkowego zauważono, że po pierwszym podaniu środka wywołującego drgawki, napad występował szybciej, niż po kolejnym zaaplikowaniu tej substancji. Efekt ten, jak się uważa, był pośrednim skutkiem zwiększenia wewnątrzkomórkowej puli putrescyny po pierwszym napadzie, opisano bowiem mechanizm, w którym to putrescyna przekształcana jest, głównie za sprawą DAO, poprzez związki pośrednie w GABA. Wysoki poziom kwasu gamma-aminomasłowego, działając na wspomniane wcześniej receptory presynaptyczne GABA_B, hamował nieskoordynowaną czynność elektryczną mózgowia, opóźniając napad drgawkowy. Dla potwierdzenia tego odkrycia wykonano próby z podaniem DFMO, które zaowocowały skróceniem czasu do napadu oraz blokowaniem receptorów GABA_B, co powodowało zniesienie efektu protekcyjnego putrescyny [4].

Schorzeniem dotyczącym OUN, w którego patogenezie potwierdzono udział putrescyny, jest choroba Alzheimera (AD). Pod uwagę wzięto również pochodne putrescyny – spermidynę i sperminę. Wykazano, że stężenia ptomain u tych chorych odbiegały od normy. Zawartość spermidyny była podwyższona w korze skroniowej, a putrescyny i sperminy – obniżona zarówno w korze skroniowej, jak i potylicznej. Każda z poliamin była przy tym zdolna do przyspieszania agregacji i fibrylizacji amyloidu-β, które to zjawisko jest podstawą zmian patomorfologicznych w AD. Poszczególne poliaminy promują tworzenie, odmiennych pod względem strukturalnym, konformacji przestrzennych patologicznej białka. Potwierdzono również, że putrescyna wykazuje

w tym względzie najmniejszą efektywność, na tle pozostałych związków. Zjawisko to tłumaczy budowa każdej z poliamin. W neutralnym pH cząsteczka amyloidu- β zawiera trzy grupy z ładunkiem dodatnim i sześć obdarzonych ładunkiem ujemnym. Stąd putrescyna, która zawiera najmniej dodatnio naładowanych grup aminowych, wykazuje najmniejsze powinowactwo do amyloidu- β . Badacze wskazują jednocześnie na kolejny aspekt patologicznego działania poliamin. Zdaniem wielu autorów mogą one współzawodniczyć z jonami miedzi i cynku o miejsce wiązania w cząsteczce amyloidu- β i wypierać je, zwiększając tym samym stężenie wolnych jonów tych metali do poziomu toksycznego dla OUN [29].

Podobnie działa mechanizm u chorych z zespołem Parkinsona. Również i w tym schorzeniu dowiedziono, że poliaminy stymulują agregację białka α -synukleiny i tworzenia przez nie umiejscowionych wewnątrzkomórkowo złogów, tzw. ciałek Lewy'ego, jednego z głównych elementów tej choroby. Po inkubacji wspomnianego białka w roztworach poliamin obserwowano przyspieszenie jego agregacji i zmianę struktury z luźno rozproszonych włókien w zwartą sieć. Analogicznie, jak w AD, putrescyna wykazywała najmniejsze powinowactwo spośród opisywanych poliamin, do zawierającej dwadzieścia cztery ujemnie naładowane grupy funkcyjne, α -synukleiny [2].

Uwzględniając powyższe informacje można przypuszczać, że w niedalekiej przyszłości medycyna będzie mogła wykorzystać wiedzę w terapii wyżej wymienionych schorzeń. Możliwość ich zwalczenia lub chociażby spowolnienia postępującego procesu chorobowego, dałyby szansę wielu pacjentom na samodzielne życie i odciążenie swojego otoczenia.

ZAPOBIEGANIE ZMIANOM NOWOTWOROWYM

Znaczenie putrescyny i innych poliamin w procesie nowotworzenia znane jest już od wielu lat [41,43], dlatego przedstawiono jedynie najnowsze doniesienia z tej szybko rozwijającej się dziedziny medycyny.

Próbuje się, w coraz skuteczniejszy sposób, zapobiec rozprzestrzenianiu i przerzutowaniu zmian nowotworowych. Uwzględniając opisywany wyżej udział poliamin w proliferacji komórek, aby ograniczyć rozprzestrzenianie się zmian metastatycznych, stosuje się DFMO [38,44].

W badaniach nad znaczeniem poliamin w patogenezie chorób nowotworowych zauważono związek między toczącym się procesem zapalnym i podwyższonym stężeniem wspomnianych związków, a zwiększeniem częstości występowania różnych nowotworów. W wypadku raka stercza po rocznej terapii DFMO, obserwowano zmniejszenie się objętości dotkniętej procesem nowotworowym prostaty oraz obniżenie markera - antygenu prostaty (prostate specific antygen - PSA). Opisano także korzystne rezultaty kilkuletniego stosowania DFMO z niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym (NLP) u pacjenta z wykrytymi zmianami polipowatymi okrężnicy. Po 3 latach kuracji regresji uległo prawie 70% polipów i 90% gruczolaków [3,38].

Istnieją również mniej optymistyczne doniesienia dotyczące terapii wykorzystującej DFMO i NLP. Dotyczą one nieczerniakowych raków skóry. Przeprowadzono je na myszach poddawanych działaniu promieniowania UVB. Jednej grupie podawano dwa wymienione wyżej leki razem z analogiem witaminy D₃. Druga grupa nie otrzymywała żadnej ochrony farmakologicznej. Po 37 tygodniach nie zaobserwowano istotnych różnic, w liczbie zgonów, guzów i ich wielkości oraz dotyczących innych objawów, między badanymi grupami [37].

Jak widać na podstawie powyższych informacji, zrozumienie podłoża nowotworzenia daje możliwość znacznego zahamowania tego procesu, a nawet regresji jego skutków. Odkrycia te są obiecujące i w przyszłości należy się spodziewać jeszcze lepszych rezultatów w walce z nowotworami. Należy jednak pamiętać, że nie każda zmiana nowotworowa jest podatna na tego typu leczenie.

UDZIAŁ PUTRESCYNY W HEMOSTAZIE

Istotność i ogromne zróżnicowanie funkcji putrescyny w organizmie przedstawia inne doniesienie o działaniu przeciwplatek. W doświadczeniu mającym potwierdzić to założenie wykorzystano króliki z prawidłowym i podwyższonym stężeniem cholesterolu. Do monitorowania aktywności płytek wykorzystywano osocze z trombocytami badanych osobników, które agregowały w obecności adenylozynodifosforanu (ADP) lub kolagenu. Gdy dodawano także poszczególne poliaminy, obserwowano zróżnicowane ograniczenie aktywności płytek. W grupie z fizjologicznym stężeniem cholesterolu uzyskiwano około 75% zahamowanie agregacji. Natomiast w grupie z hipercholesterolemią ograniczenie tego procesu było mniej efektywne. W porównaniu do spermidyny i sperminy putrescyna wykazywała najsłabsze działanie przeciwplatekowe [9].

W ludzkich płytkach krwi wykryto enzym arginazę, za sprawą której z L-argininy powstaje ornityna i mocznik. Ornityna jest substratem dla ODC, która zapewnia odpowiednią pulę poliamin niezbędnych do kontroli homeostazy płytek [30]. Znaczenie tego procesu *in vivo* wymaga jeszcze potwierdzenia w badaniach klinicznych.

Rolę putrescyny w mechanizmie krzepnięcia krwi opisano również na przykładzie przewlekłego nadużywania alkoholu. Produkt rozkładu etanolu – aldehyd octowy (acetaldehyd - AcH) wykazuje znaczną toksyczność wyrażoną przez odwracalne i nieodwracalne przyłączanie się m.in. do białek i kwasów nukleinowych. Ogranicza przez to aktywność enzymów i prawidłową ekspresję genów. Głównym organem cierpiącym w tej sytuacji jest wątroba – miejsce syntezy większości białek zaangażowanych w kaskadzie krzepnięcia.

Wykazano tym samym zależność nadmiernego wytwarzania AcH od obniżenia aktywności wątrobowych czynników krzepnięcia, co przejawiało się wydłużeniem czasu protrombinowego (prothrombin time - PT). Aby to zobrazować, do osocza dodawano AcH i osiągnęto wydłużenie PT. Co ciekawe, podobne rezultaty opisano po dodaniu putrescyny, lecz

gdy mieszało i odpowiednio inkubowano obie substancje, zaobserwowano skrócenie czasu protrombinowego w porównaniu z tym, który zmierzono po dodaniu każdej z tych substancji osobno. Za zjawisko to odpowiada, zdaniem autorów, utworzenie tzw. zasady Shiffa między poliaminą, a ACh i neutralizacja jego toksyczności [6].

PODSUMOWANIE

W pracy nie wyczerpano wszystkich informacji zgromadzonych do tej pory na temat putrescyny. Część problemów omówiono bardziej szczegółowo, niektóre natomiast jedynie zasygnalizowano. Zaprezentowane właściwości putrescyny i wynikających z niej sposobów działania tego związku ma na celu przybliżenie patofizjologii opisanych chorób oraz fizjologicznych procesów regulujących funkcjonowanie ludzkiego organizmu. Znaczna część przytoczonych spostrzeżeń poszczególnych badaczy opiera się na eksperymentach prowadzonych na zwierzętach, co świadczy o tym, że odkrycia te mogą także odnosić się do ludzkiego organizmu, lecz niewątpliwie wymagają potwierdzenia w kolejnych badaniach klinicznych.

Już dziś wykorzystuje się część nowej wiedzy w celu ograniczania, zatrzymywania, lub nawet cofania zmian chorobowych, np. w terapii stosowanej w hirsutyzmie kobiet. Dzięki zrozumieniu patofizjologii wielu schorzeń i mechanizmu działania putrescyny, dzisiejsza medycyna jest w stanie niemal w pełni radzić sobie np. z przedstawionym UFH, co znacząco poprawia jakość życia pacjentek. Niektóre zastosowania, mimo że nie stosowane jeszcze na szeroką skalę, ze względu na imponujące wyniki wstępnych badań, w przyszłości na pewno będą wykorzystane. Na przykład zastosowanie putrescyny do niwelowania nieprawidłowej

liczby chromosomów w komórkach jajowych u kobiet po 35 roku życia. Wprowadzenie takiego rozwiązania wspomogłoby skuteczność metody *in vitro* u matek w czwartej i piątej dekadzie życia, chroniąc w pewnym stopniu płód przed wystąpieniem zespołów wad wrodzonych. Wielopłaszczyznowa regulacja poczęcia, daje nadzieje parom bezskutecznie starającym się o potomstwo. Opisano wiele etapów, w których zaangażowana jest putrescyna i wydaje się bardzo prawdopodobne, że w przyszłości będziemy potrafili wykorzystać zdobytą wiedzę w leczeniu niepłodności u osób z tym problemem.

Niestety spora część schorzeń, mimo iż poznaliśmy dość dokładnie zjawisko odpowiedzialne za wystąpienie danej patologii, nie poddaje się celowanemu leczeniu. U sedna problemu leży często złożoność danego procesu. Przedstawione choroby neurodegeneracyjne i neurozwyrodnieniowe potwierdzają to stwierdzenie. Z powodu rosnącej z roku na rok liczby dotkniętych tymi przypadłościami osób, przełom w tej dziedzinie byłby ogromnym sukcesem, poprawiającym jakość życia ludziom, którzy skazani są często na różnego stopnia postępujące inwalidztwo. Rośnie również liczba chorych z nowotworami. Po odkryciu związku między wzmoczoną syntezą putrescyny i nowotworzeniem oraz wprowadzeniu do terapii DFMO, skuteczność leczenia pacjentów z określonymi typami zmian nowotworowych znacząco wzrosła, a jakość ich życia uległa znacznej poprawie.

Złożoność reakcji, w których uczestniczy putrescyna nie pozwoli zapewne wypracować jednego uniwersalnego schematu regulacji jej stężenia. Sądząc po zainteresowaniu naukowców tym prostym związkiem, mającym tak wielorakie zastosowanie, z pewnością będziemy w najbliższym czasie świadkami kolejnych fascynujących odkryć.

PIŚMIENICTWO

- [1] Al Bulushi I., Poole S., Deeth H., Dykes G.: Biogenic amines in fish: roles in intoxication, spoilage, and nitrosamine formation - a review. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, 2009; 4: 369-377
- [2] Antony T., Hoyer W., Cherny D., Heim G., Jovin T.M., Subramaniam V.: Cellular polyamines promote the aggregation of α -synuclein. *J. Biol. Chem.*, 2003; 5: 3235-3240
- [3] Babbar N., Gerner E.W.: Targeting polyamines and inflammation for cancer prevention. *Recent results. Cancer Res.*, 2011; 188: 49-64
- [4] Bell M.R., Belarde J.A., Johnson H.F., Aizenman C.D.: A neuroprotective role for polyamines in a *Xenopus* tadpole model of epilepsy. *Nat. Neuroscience*, 2011; 4: 505-512
- [5] Bode D., Seehusen D.A., Baird D.: Hirsutism in women. *Am. Fam. Physician.*, 2012; 85: 373-380
- [6] Brecher A.S., Riaz A.H.: Polyamines detoxify the anticoagulant effect of acetaldehyde on prothrombin time. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 2012; 60: 1-7
- [7] Brieger L.: Ueber Ptomaine. Nabu Press, Charleston 2009
- [8] Cieślak I., Migdał W.: Aminy biogenne w żywności. *Bromat. Chem. Toksykol.*, 2011; 44: 1087-1096
- [9] de la Peña N.C., Sosa-Melgarejo J.A., Ramos R.R., Méndez J.D.: Inhibition of platelet aggregation by putrescine, spermidine, and spermine in hypercholesterolemic rabbits. *Arch. Med. Res.*, 2000; 31: 546-550
- [10] de Vera N., Camon L., Martinez E.: Cerebral distribution of polyamines in kainic acid-induced models of status epilepticus and ataxia in rats. Overproduction of putrescine and histological damage. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 2002; 12: 397-405
- [11] Do T.H., Gaboriau F., Morel I., Lepage S., Cannie I., Loreal O., Lescoat G.: Modulation of ethanol effect on hepatocyte proliferation by polyamines. *Amino Acids*, 2013; 44: 869-877
- [12] Drosdzol A., Skrzypulec V., Plinta R.: Quality of life, mental health and self-esteem in hirsute adolescent females. *J. Psychosom. Obstet. Gynaecol.*, 2010; 31: 168-175
- [13] Franks S.: The investigation and management of hirsutism. *J. Fam. Plann. Reprod. Health Care*, 2012; 38: 182-186
- [14] Głuszak O., Stopińska-Głuszak U., Glinicki P., Kapuścińska R., Snochowska H., Zgliczyński W., Dębski R.: Phenotype and metabolic disorders in polycystic ovary syndrome. *ISRN Endocrinology*, 2012; 2012: 569862
- [15] Gupta N., Zhang H., Liu P.: Chronic difluoromethylornithine treatment impairs spatial learning and memory in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 2012; 100: 464-473

- [16] Haas K.Z., Sperber E.F., Moshé S.L., Stanton P.K.: Kainic acid-induced seizures enhance dentate gyrus inhibition by downregulation of GABA(B) receptors. *J. Neurosci.*, 1996; 13: 4250-4260
- [17] Harper J.W., Adami G.R., Wei N., Keyomarsi K., Elledge S.J.: The p21 Cdk-interacting protein Cip1 is a potent inhibitor of G1 cyclin-dependent kinases. *Cell*, 1993; 4: 805-816
- [18] Holinka C., Gurspide E.: Ornithine decarboxylase activity in human endometrium and endometrial cancer cells. *In Vitro Cell Dev. Biol.*, 1985; 21: 697-706
- [19] Iacomino G., Picariello G., Sbrana F., Di Luccia A., Raiteri R., D'Agostino L.: DNA is wrapped by the nuclear aggregates of polyamines: the imaging evidence. *Biomacromolecules*, 2011; 12: 1178-1186
- [20] Jabłońska-Trypuć A., Czerpak R.: Aktywność biologiczna i terapeutyczna poliamin. *Postępy Fitoterapii*, 2007; 1: 32-38
- [21] Johnson T.D.: Modulation of channel function by polyamines. *Trends Pharmacol. Sci.*, 1996; 17: 7-22
- [22] Keledjian K.M., Marasa B.S., Wang J.Y., Rao J.N.: Induced PDK1 kinase activity suppresses apoptosis in intestinal epithelial cells by activating Akt signaling following polyamine depletion. *Int. J. Clin. Exp. Med.*, 2012; 5: 221-228
- [23] Krześlak A.: Kinaza Akt: kluczowy regulator metabolizmu i progresji nowotworów. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2010; 64: 490-503
- [24] Kurzawa R., Kaniewska D., Bączkowski T.: Niepłodność jako problem kliniczny i społeczny. *Przew. Lek.*, 2010; 2: 149-152
- [25] Lapidoth M., Dierickx C., Lanigan S., Paasch U., Campo-Voegeli A., Dahan S., Marini L., Adatto M.: Best practice options for hair removal in patients with unwanted facial hair using combination therapy with laser: guidelines drawn up by an Expert Working Group. *Dermatology*, 2010; 221: 34-42
- [26] Lefevre P.L., Palin M.F., Murphy B.D.: Polyamines on the reproductive landscape. *Endocr. Rev.*, 2011; 32: 694-712
- [27] Lescoat G., Gouffier L., Cannie I., Lowe O., Morel I., Lepage S., Ropert M., Loreal O., Brissot P., Gaboriau F.: Involvement of polyamines in iron(III) transport in human intestinal Caco-2 cell lines. *Mol. Cell Biochem.*, 2013; 378: 205-215
- [28] Lopez-Garcia C., Lopez-Contreras A.J., Cremades A., Castells M.T., Penafiel R.: Transcriptomic analysis of polyamine-related genes and polyamine levels in placenta, yolk sac and fetus during the second half of mouse pregnancy. *Placenta*, 2009; 30: 241-249
- [29] Luo J., Yu C.H., Yu H., Borstnar R., Kamerlin S.C.L., Graslund A., Abrahams J.P., Warmlander S.K.: Cellular polyamines promote amyloid-beta (A β) peptide fibrillation and modulate the aggregation pathways. *ACS Chem. Neurosci.*, 2013; 4: 454-462
- [30] Méndez J.D., Zarzoza E.: Inhibition of platelet aggregation by L-arginine and polyamines in alloxan treated rats. *Biochem. Mol. Biol. Int.*, 1997; 43: 311-318
- [31] Muralikrishna Rao A., Hatcher J.F., Dempsey R.J.: Polyamine response to CNS injury: for better or for worse? *Recent Res. Develop. Neurochem.*, 1999; 2: 517-532
- [32] Murphy B.D.: Embryonic diapause: advances in understanding the enigma of seasonal delayed implantation. *Reprod. Domest. Anim.*, 2012; 47: 121-124
- [33] Osterberg S., Rosen S., Heby O.: Urinary polyamine excretion during the menstrual cycle. *Clin. Chem.*, 1978; 24: 769-771
- [34] Packham G., Cleveland J.L.: Ornithine decarboxylase is a mediator of c-myc-induced apoptosis. *Mol. Cell. Biol.*, 1994; 9: 5741-5747
- [35] Pendeville H., Carpino N., Marine J.C., Takahashi Y., Muller M., Martial J.A., Cleveland J.L.: The ornithine decarboxylase gene is essential for cell survival during early murine development. *Mol. Cell. Biol.*, 2001; 19: 6549-6558
- [36] Polyak K., Lee M.H., Erdjument-Bromage H., Koff A., Roberts J.M., Tempst P., Massagué J.: Cloning of p27^{Kip1}, a cyclin-dependent kinase inhibitor and a potential mediator of extracellular antimitogenic signals. *Cell*, 1994; 1: 59-66
- [37] Pommergaard H.C., Burcharth J., Rosenberg J., Raskov H.: Topical treatment with diclofenac, calcipotriol (vitamin-D3 analog) and difluoromethylornithine (DFMO) does not prevent nonmelanoma skin cancer in mice. *Cancer Invest.*, 2013; 31: 92-96
- [38] Raj K.P., Zell J.A., Rock C.L., McLaren C.E., Zoumas-Morse C., Gerner E.W., Meyskens F.L.: Role of dietary polyamines in a phase III clinical trial of difluoromethylornithine (DFMO) and sulindac for prevention of sporadic colorectal adenomas. *Br. J. Cancer*, 2013; 108: 512-518
- [39] Ramírez-Farías C., Madrigal-Santillán E., Gutiérrez-Salinas J., Rodríguez-Sánchez N., Martínez-Cruz M., Valle-Jones I., Gramlich-Martínez I., Hernández-Ceruelos A., Morales-González J.A.: Protective effect of some vitamins against the toxic action of ethanol on liver regeneration induced by partial hepatectomy in rats. *World J. Gastroenterol.*, 2008; 14: 899-907
- [40] Ramot Y., Pietila M., Giuliani G., Rinaldi F., Alhonen L., Paus R.: Polyamines and hair: a couple in search of perfection. *Exp. Dermatol.*, 2010; 19: 784-790
- [41] Russell D., Snyder S.H.: Amine synthesis in rapidly growing tissues: ornithine decarboxylase activity in regenerating rat liver, chick embryo, and various tumors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1968; 60: 1420-1427
- [42] Sala-Rabanal M., Li D.C., Dake G.R., Kurata H.T., Inyushin M., Skatchkov S.N., Nichols C.G.: Polyamine transport by the polyspecific organic cation transporters OCT1, OCT2, and OCT3. *Mol. Pharm.*, 2013; 10: 1450-1458
- [43] Seidenfeld J.: Effects of difluoromethylornithine on proliferation, polyamine content and plating efficiency of cultured human carcinoma cells. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 1985; 15: 196-202
- [44] Simoneau A.R., Gerner E.W., Nagle R., Ziogas A., Fujikawa-Brooks S., Yerushalmi H., Ahlering T.E., Lieberman R., McLaren C.E., Anton-Culver H., Meyskens F.L. Jr.: The effect of difluoromethylornithine on decreasing prostate size and polyamines in men: results of a year-long phase IIb randomized placebo-controlled chemoprevention trial. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2008; 17: 292-299
- [45] Tao Y., Liu X.J.: Deficiency of ovarian ornithine decarboxylase contributes to aging-related egg aneuploidy in mice. *Aging Cell*, 2013; 12: 42-49
- [46] Tobias K.E., Mamroud-Kidron E., Kahana C.: Gly387 of murine ornithine decarboxylase is essential for the formation of stable homodimers. *Eur. J. Biochem.*, 1993; 218: 245-250
- [47] Wang J.: Cellular signaling in rapid intestinal epithelial restitution: implication of polyamines and K⁺ channels. *Sheng Li Xue Bao*, 2003; 55: 365-372
- [48] Williams K.: Interactions of polyamines with ion channels. *Biochem. J.*, 1997; 325: 289-297
- [49] Wolf J.E., Shander D., Huber F., Jackson J., Lin C.S., Mathes B.M., Schrode K.: Randomized, double-blind clinical evaluation of the efficacy and safety of topical eflornithine HCl 13.9% cream in the treatment of women with facial hair. *Int. J. Dermatol.*, 2007; 46: 94-98
- [50] Wu G., Bazer F.W., Wallace J.M., Spencer T.E.: Intrauterine growth retardation: implications for the animal sciences. *J. Anim. Sci.*, 2006; 84: 2316-2337
- [51] Yamashita T., Nishimura K., Saiki R., Okudaira H., Tome M., Higashi K., Nakamura M., Terui Y., Fujiwara K., Kashiwagi K., Igarashi K.: Role of polyamines at the G1/S boundary and G2/M phase of the cell cycle. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 2013; 45: 1042-1050

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.