

Received: 2013.07.21  
Accepted: 2014.10.09  
Published: 2015.01.09

## 18 kDa białko translokatorowe – implikacje w funkcje komórki

### 18 kDa translocator protein – implications in cell's functions

**Agnieszka Kołodziejczyk**

Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Śląskiego Uniwersytetu Medycznego im. A. Mielęckiego w Katowicach

#### Streszczenie

Mitochondrialne białko translokatorowe (18 kDa –TSPO) po raz pierwszy wyizolowano w 1977 r. podczas badania zdolności wiązania diazepam w tkankach obwodowych. Nazwą bardziej znaną jest wcześniej używany termin – receptor benzodiazepinowy typu obwodowego (PBR). TSPO/PBR różni się budową anatomiczną, strukturą oraz właściwościami fizycznymi i farmakologicznymi od centralnego receptora benzodiazepinowego (CBR). TSPO występuje w większości komórek, ale jego ekspresja jest największa w komórkach, w których są syntezowane steroidy, m.in. w korze nadnerczy, jajnikach, jądrach i łożysku. O roli TSPO świadczy obumieranie we wczesnym okresie płodowym zarodków myszy, którym inaktywowano gen TSPO. TSPO bierze udział w wielu funkcjach komórek, m.in. w steroidogenezie, oddychaniu komórkowym, regulowaniu potencjału błony mitochondrialnej, biosyntezie hemu, reakcjach immunologicznych, apoptozie i proliferacji komórkowej. Współdziała z innymi białkami komórkowymi: kanałem anionowym zależnym od potencjału (VDAC), translokazą nukleotydów adeninowych (ANT), cyklofiliną D, heksokinazą, kinazą kreatyninową, inhibitorem wiązania diazepam (DBI), transporterem fosforanu i rodziną białek Bcl-2. Białka te w miejscu styku zewnętrznej i wewnętrznej błony mitochondrialnej współtworzą por zmiany przepuszczalności mitochondrialnej (MPTP) oraz decydują o jego aktywności. Właściwości megakanala w przeciwieństwie do jego składu są dość dobrze poznane. Ekspresja TSPO w komórce nie jest wartością stałą, a jej zmiany wiążą się z wieloma chorobami, m.in.: neurologicznymi, nowotworami, zaburzeniami psychicznymi, miażdżycą i uszkodzeniem niedokrwienno-reperfuzyjnym. Dotychczasowe badania przeprowadzane w warunkach *in vitro* oraz *in vivo* wydają się potwierdzać wielofunkcyjność TSPO w komórce oraz wskazują możliwości jego wykorzystania w diagnostyce i terapii różnych chorób.

#### Słowa kluczowe:

**białko translokatorowe 18 kDa • TSPO • por przejściowej zmiany przepuszczalności • obwodowy receptor benzodiazepinowy • homeostaza komórki • apoptoza • transduceosom • steroidogeneza • ligand**

#### Summary

The mitochondrial 18kDa Translocation Protein (TSPO) was first identified in 1977 by its capability to bind benzodiazepines in peripheral tissues. It is more commonly known after its previous name – peripheral benzodiazepine receptor (PBR) as opposed to the central benzodiazepine receptor (CBR), from which it differs by location, structure and function. It is ubiquitous with highest expression in steroid-producing tissues, like adrenal cortex, ovaries, testicles, and placenta. The role of TSPO is crucial for living; its inactivation results in early embryonic-lethal phenotype in mice. TSPO has been implicated in various functions of cell,

<b>Keywords:</b>	including steroidogenesis, cellular respiration, reactive oxygen species production, heme biosynthesis, immunomodulation, apoptosis, and cellular proliferation. TSPO has been shown to interact with other cellular proteins: 32 kDa voltage-dependent anion channel (VDAC), 30 kDa adenine nucleotide translocase (ANT), cyclophilin D, hexokinase, creatinine kinase, diazepam binding inhibitor (DBI), phosphate carrier and Bcl-2 family. They are – involved in the formation and regulation of mitochondrial permeability transition pore (mPTP) at the junction of the inner and outer mitochondrial membranes. While the function and characteristics of the mPTP are known, its well defined, but its structure remains speculative. Changes in TSPO expression are associated with multiple disorders, including cancer, ischaemia-reperfusion injury, neurological diseases and psychiatric disorders, atheromatosis, and others. – TSPO is able to bind cholesterol, porphyrins and other ligands with different affinity. The current knowledge of TSPO implicates its potential use as a diagnostic marker and therapeutic target in different diseases and their therapies.
<b>Keywords:</b>	<b>18 kDa Translocator Protein • TSPO • mitochondrial permeability transition pore • peripheral benzodiazepine receptor • cell homeostasis • apoptosis • transduceosome • steroidogenesis • ligand</b>
<b>Full-text PDF:</b>	<a href="http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1135420">http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1135420</a>
<b>Word count:</b>	6877
<b>Tables:</b>	3
<b>Figures:</b>	1
<b>References:</b>	90

**Adres autorki:** lek. med. Agnieszka Kołodziejczyk, Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Śląskiego Uniwersytetu Medycznego im. A. Mielęckiego w Katowicach, ul. Francuska 22/24, 40-027 Katowice, e-mail: agako10@interia.pl

**Wykaz skrótów:** **CBR** – receptor benzodiazepinowy typu ośrodkowy, **DBI** – inhibitor wiązania diazepam, **GA-BA<sub>A</sub>** – receptor gabaergiczny, **IMM** – wewnętrzna błona mitochondrialna, **IMS** – przestrzeń międzybłonowa, **mitoTSPO** – mitochondrialne białko translokatorowe, **MPTP** – por zmiany przepuszczalności mitochondrialnej, megakanal, **nucTSPO** – jądrowe białko translokatorowe, **OMM** – zewnętrzna błona mitochondrialna, **PAP 7** – białko towarzyszące obwodowemu receptorowi benzodiazepinowemu, **PKA** – kinaza białkowa A, **PBR** – receptor benzodiazepinowy typu obwodowego, **PK11195** – 1-(2-chlorofenilo)-N-Metylo-N-(1-metylpropyl)-3-izochinolinokarboksamid, **Ro5 4684** – 7-chloro-5-(4-chlorofenyl)-1,3-dihydro-1-metylo-2H-1,4-benzodiazepin-2-one, **ROS** – wolne rodniki tlenowe, **StAR** – białko ostrej regulacji steroidogenezy, **TSPO** – białko translokatorowe.

## WSTĘP

Białko translokatorowe 18 kDa (translocator protein, TSPO) po raz pierwszy zostało wyizolowane w 1977 r. i opisane jako obwodowe, alternatywne dla centralnego receptora benzodiazepinowego, miejsce wiążące diazepam [10]. Przez ponad 30 lat od odkrycia TSPO było przedmiotem wielu badań, które pozwoliły poznać budowę i umiejscowienie w komórce, tkankach, narządach i organizmie oraz prawdopodobny mechanizm działania. TSPO różni się farmakologicznie, strukturalnie i fizjologicznie od receptora benzodiazepinowego typu ośrodkowego (central benzodiazepine receptor, CBR) [23]. Występuje w większości komórek organizmu, jego stężenie różni się w poszczególnych tkankach w zależności od ich typu i zachodzących w nich procesów. TSPO jest obecne

głównie w zewnętrznej błonie mitochondrialnej (outer mitochondrial membrane, OMM), a takie umiejscowienie w komórce decyduje o jego znaczeniu – TSPO uczestniczy w wielu funkcjach mitochondrium i całej komórki, m.in. w steroidogenezie, regulowaniu potencjału błony mitochondrialnej, przepuszczalności mitochondrialnych kanałów wapniowych zależnych od napięcia i mitochondrialnego łańcucha oddechowego, dojrzewaniu, różnicowaniu się oraz apoptozie komórek, modulacji odpowiedzi immunologicznej, a także w: uszkodzeniu niedokrwienno-reperfuzyjnym, aktywacji mikrogleju w odpowiedzi na uszkodzenie mózgu o różnej etiologii, proliferacji komórek nowotworowych, reakcji na stres [23,58,62]. O znaczeniu TSPO w komórce świadczy powstanie letalnego fenotypu myszy po inaktywacji genu TSPO, powodującej obumieranie płodów we wczesnej embriogenezie [39].

## HISTORIA ODKRYCIA I NOMENKLATURA

Białko translokatorowe po raz pierwszy wyodrębniono w nerce szczura i opisano jako miejsce obwodowego wiązania benzodiazepiny (peripheral binding benzodiazepine, PBBS) [10]. Długo było znane pod nazwą receptora benzodiazepinowego typu obwodowego (peripheral-type benzodiazepine receptor, PBR) [86]. W literaturze pojawiały się również inne propozycje jego określenia: mitochondrialny receptor benzodiazepiny (mitochondrial benzodiazepine receptor, MBR), kompleks mitochondrialny receptora inhibitora wiązania diazepam (mitochondrial diazepam-binding inhibitor receptor complex, mDRC), miejsce wiązania PK11195 (PK11195-binding siting, PK11195 binding site, PKB), białko wiążące izochinolinę (isoquinoline-binding protein, IBP), obwodowy receptor benzodiazepiny (benzodiazepine receptor peripheral), pk18, Omega3 receptor [58,62,80]. Wymienione nazwy określają pewne właściwości białka, jednak żadna nie opisuje właściwej, obecnie znanej. Obecna nazwa, która wydaje się najbardziej poprawna i uwzględnia budowę oraz pełnione funkcje została przyjęta przez HUGO Gene Nomenclature Committee (HGNC) dopiero w 2006 r. Wyróżniono mitochondrialne białko translokatorowe 18 kDa (mitochondrial translocator protein, mitoTSPO) i jądrowe białko translokatorowe 18 kDa (nuclear translocator protein, nucTSPO), opierając się na wynikach prowadzonych badań, uwzględniono różnice w ich roli fizjologicznej, zależnej od umiejscowienia w komórce. TSPO jest homologiczny do białka odkrytego u prokariotów fotosyntetyzujących – roślin i bakterii purpurowych (*Rhodospirillum rubrum*), którego poziom ekspresji zależy od stężenia tlenu, a skład aminokwasowy jest bogaty w reszty tryptofanowe (Tryptofan-rich Sensory Protein for Oxygen). TSPO jest dla tych organizmów niezbędne w syntezie chlorofilu – uczestniczy w transporcie protoporfiryn do chloroplastów/plastycydów, jego ekspresja jest podwyższona w komórkach intensywnie fotosyntetyzujących, gdy stężenie tlenu i/lub natężenie światła jest niewielkie, natomiast ekspresja białka pozostaje na niskim poziomie, gdy bakterie rosną w warunkach komfortu tlenowego [88]. Gen *tspO* został również wyodrębniony w genomie bakterii niefotosyntetyzujących *Pseudomonas fluorescens* MF37 [13]. Białko, które koduje gen *tspO* ma podobną strukturę i funkcjonalność do mitochondrialnego TSPO ssaków, m.in. może tworzyć dimery [89]. Ligandy TSPO również mają powinowactwo do bakteryjnego TSPO i mogą ingerować w czynność komórki, np. PK11195 zmniejsza zdolność bakterii *Pseudomonas fluorescens* do adhezji i tym samym osłabia ich wirulencję (zjadliwość) [13]. Obecność TSPO w komórkach bakterii potencjalnie umożliwia wybór dotychczasowego leczenia zakażeń, ale należy rozważyć dodatkowe działania powszechnie stosowanych ligandów TSPO – benzodiazepin, które wynikają z interakcji z receptorem obecnym zarówno w komórkach gospodarza, jak i w komórkach drobnoustroju chorobotwórczego.

## UMIEJSCOWIENIE TKANKOWE I NARZĄDOWE

TSPO występuje w większości komórek, przy czym poziom jego ekspresji jest zróżnicowany tkankowo. Dysproporcje te wynikają z funkcji pełnionej przez daną tkankę i udziału

TSPO w niezbędnych do pełnienia tych funkcji procesach komórkowych. Największą ekspresją TSPO cechują się tkanki gruczołowe i wydzielnicze, m.in. kory nadnerczy, gonad, szyszynki, łożyska i przysadki mózgowej. Niższy poziom ekspresji TSPO stwierdza się w nerce oraz w układzie sercowo-naczyniowym, w którym są obecne w sercu i w ścianie naczyniowej: w komórkach śródbłonna, mięśniówki gładkiej i w komórkach tucznych [12]. Pośrednim poziomem ekspresji cechują się elementy morfotyczne krwi: płytki, erytrocyty i leukocyty, przy czym ekspresja w monocytach i granulocytach jest większa niż w limfocytach i w komórkach NK (natural killers, naturalni zabójcy); wśród limfocytów najsilniejszą ekspresję obserwuje się w limfocytach pomocniczych T4 (T4-helper cells) [83]. Niewielką liczbę molekuł białka ma natomiast wątroba [11]. Szczególnym zróżnicowaniem ekspresji TSPO cechuje się mózg, w którym występuje ono głównie w komórkach glejowych – mikrogleju i astrocytach; rozmieszczenie TSPO w poszczególnych regionach OUN jest zgodne z jego budową histologiczną, największa ekspresja występuje w śródmózgowiu i we wzgórzu – obszarach mózgu zawierających dużą liczbę komórek glejowych, a najmniejsza w korze czołowo-ciemieniowo-skroniowej i w mózdzku, w których mikroglej nie występuje, a dominujące w tych częściach mózgu neurocyty zawierają śladową ilość molekuł białka translokatorowego [35]. Zawartość TSPO nie jest wartością stałą, ale zmienia się m.in. pod wpływem hormonów, leków i w stanach chorobowych [23,47]. Chirurgiczne usunięcie przysadki mózgowej powoduje zmniejszenie ekspresji TSPO w warstwach pasmowatej i siateczkowatej kory nadnerczy, w jajnikach i jądrach, podany wówczas egzogenny hormon adrenokortykotropowy (ACTH) zwiększa syntezę molekuł białka translokatorowego w nadnerczach, ekspresja TSPO w jądrach obniża się pod wpływem podawania estradiolu, octanu cyproteronu i octanu testosteronu [16,47]. Długotrwałe podawanie progesteronu zwiększa poziom ekspresji TSPO w korze mózgowej i w nerkach. Kastracja u mężczyzn obniża zawartość TSPO w gruczołach opuszkowo-cewkowych, tzw. gruczołach Cowpera, które zapewniają prawidłowy skład nasienia [47]. W jajnikach ekspresja TSPO zmienia się w czasie cyklu owulacyjnego i osiąga maksymalną wartość w okresie owulacji [11]. U szczurzy TSPO wykrywa się w ciałku żółtym ciążyowym we wczesnym etapie ciąży [76]. W prawidłowej nerce najwięcej cząsteczek tego białka wykrywa się w nabłonku części grubej ramienia wstępującego pętli Henlego i w kanaliku zbiorczym, w kanaliku bliższym natomiast jest syntetyzowane tylko w przebiegu uszkodzenia niedokrwiennie-reperfuzyjnego – można je wówczas wykryć także w torebce Bowmana, w śródbłonku uszkodzonych naczyń oraz w naciekających makrofagach [80]. Angiotensyna II nie zmienia ekspresji TSPO w nerce, co sugeruje początkowy brak różnic w dystrybucji nerkowej TSPO w normo- i hipertensji. Zmienia się dopiero, gdy w przebiegu nadciśnienia uszkodzeniu ulegają kanaliki proksymalne. Ekspresja TSPO w nerce zwiększa się po stosowaniu furosemidu, a spada po adrenalektomii, temu spadkowi zapobiega aldosteron [11]. Szczególna nadekspresja TSPO występuje w tkankach nowotworowych.

## ZMIANY STOPNIA EKSPRESJI BIAŁKA TRANSLOKATOROWEGO W PRZEBIEGU ONTOGENEZY

Stopień ekspresji TSPO w okresie prenatalnym zależy od etapu ciąży. Badania przeprowadzone dotychczas u płodów i noworodków zwierząt wykazały największą dynamikę zmian liczby molekuł białka translokatorowego w sercu i płucach – gwałtowny wzrost następuje bezpośrednio przed urodzeniem. W okresie pourodzeniowym ekspresja TSPO również zmienia się w poszczególnych narządach. Wysoka ekspresja białka występuje m.in. w szpiku kostnym, nadnerczach i jądrach. W jądrach i w nadnerczach wykazuje tendencję wzrostową, z maksimum ekspresji w jądrach w okresie dojrzewania i stopniowe zmniejszanie po jego osiągnięciu. W okresie starzenia się najwyraźniejsze obniżenie ekspresji TSPO obserwowano w nerce [83]. Badania przeprowadzone techniką PET z użyciem  $^{11}\text{C}[\text{R}]\text{PK11195}$  w zróżnicowanej wiekowo grupie ludzi wykazały, że w mózgu liczba molekuł zwiększa się z wiekiem, przy czym jest zachowany ogólny wzór jego rozmieszczenia w poszczególnych obszarach, a za przyczynę tego wzrostu uważa się przewlekłe, chociaż niewielkie uszkodzenie neuronów i glejozę [35]. Wydaje się także, że w niektórych narządach (np. w sercu) ekspresja TSPO pozostaje na stałym poziomie [83].

## UMIEJSCOWIENIE KOMÓRKOWE TSPO

Białko translokatorowe występuje głównie w zewnętrznej błonie mitochondrialnej, ale można je także wykryć w błonie jądrowej, w błonach otaczających lizosomy i peroksisomy oraz w błonach tworzących aparat Golgiego [5,74]. TSPO w jądrze komórkowym i w błonach plazmatycznych skupionych w okolicy okołojądrowej odgrywa prawdopodobnie istotną rolę w podziale i różnicowaniu się komórek. Takie umiejscowienie białka najczęściej stwierdza się w komórkach nowotworowych, m.in. raka piersi, okrężnicy i stercza [5]. TSPO może być obecne również w komórkach pozbawionych mitochondriów i jądra komórkowego, np. w dojrzałych erytrocytach – wówczas znajduje się tylko w błonach plazmatycznych [56]. Podstawową jednostką czynnościową TSPO jest monomer o masie 18 kDa, który może polimeryzować przez tworzenie kowalencyjnych wiązań między resztami tyrozyny (powstają dimery, tetramery, pentamery i heksamery o masie odpowiednio: 36, 72, 90 i 108 kDa), zwłaszcza w wyniku stymulacji hormonalnej [19,39,44]. TSPO jako dimer dominuje w komórkach nowotworowych, a czynnikiem indukującym jego powstanie są wolne rodniki tlenowe (reactive oxygen species, ROS), których komórka zmieniona kancerogennie wytwarza więcej niż prawidłowa [19]. Białko TSPO jest kodowane przez genom jądrowy. Gen TSPO jest konserwatywny ewolucyjnie, analiza porównawcza sekwencji cDNA TSPO, uzyskanych od gryzoni, wołu i ludzi wykazała prawie 80% homologię sekwencji nukleotydowej [13]. U człowieka gen TSPO znajduje się w regionie q13.3 chromosomu 22 [65]. Aberracje chromosomu 22 są przyczyną stosunkowo dużej liczby wrodzonych i nabytych chorób, w tym rów-

niez nowotworowych. Delecja genu TSPO w komórkach Leydiga powoduje zablokowanie transportu cholesterolu do mitochondrium i zmniejszenie syntezy steroidów. Powtórna transfekcja tych komórek wektorem zawierającym brakujący gen przywraca zdolność steroidogenezy. Ludzkie TSPO składa się z 169 reszt aminokwasowych, wśród których szczególnie częsta jest reszta tryptofanu. Jest zbudowane z 5-alfa-helikalnych przezbłonowych domen (każda zawiera 21 aminokwasów), C-końca zwróconego do cytosolu, zawierającego sekwencję aminokwasową (fragment 153–169 reszty aminokwasowej) rozpoznającą i wiążącą cholesterol (cholesterol recognition amino acid consensus, CRAC) oraz umożliwiającą jego przenoszenie do mitochondrium. Utrata C-końca TSPO lub mutacja domeny CRAC pozbawia tak zmienione białko zdolności wiązania cholesterolu. W CRAC unikatową sekwencją jest motyw Schellmana (a motyw Schellman) między 103 a 108 resztą aminokwasową. Prawdopodobnie jest on niezbędny w dotarciu kodowanego w jądrze komórkowym i syntetyzowanego w rybosomach TSPO do mitochondrium, którego zewnętrzna błona jest ostatnim miejscem w komórce [67]. Uszkodzenie motywu Schellmana blokuje inkorporację TSPO w zewnętrzną błonę mitochondrialną [49]. N-koniec zwrócony do mitochondrialnej przestrzeni międzybłonowej wiąże benzodiazepiny [9]. Ligandy TSPO mogą się wiązać z TSPO w różnych jego miejscach – pierwsza pętla cytoplazmatyczna prawdopodobnie również wiąże endo- i egzogenne ligandy, natomiast syntetyczne oksysomy o strukturze podobnej do cholesterolu mają powinowactwo do C-końca [8,38,79]. Domeny przezbłonowe wspólnie tworzą kanał o pozbawionym ładunku wnętrzu, przez które może się odbywać transport cholesterolu do wewnętrznej błony mitochondrialnej [39,67].

## MEGAKANAL. INTERAKCJE TSPO Z BIAŁKAMI MEGAKANALU

TSPO współtworzy złożony kompleks białkowy o masie 200–240 kDa, zwany porami zmiany przepuszczalności mitochondrialnej (mitochondrial permeability transition pore, MPTP) lub megakanalem (mitochondrial megachannel) [6,28,58,78]. Ten zespół białek znajduje się w miejscach kontaktu błon mitochondrialnych (mitochondrial contact site, MMC): zewnętrznej i wewnętrznej, a właściwie tworzy ten kontakt, umożliwiając koordynację metaboliczną między cytosolem, mitochondrialną przestrzenią międzybłonową i macierzą mitochondrialną [75]. Dokładny jego skład białkowy i rola fizjologiczna nie zostały dotąd ustalone, ale przyjmuje się, że mogą go współtworzyć następujące białka [78]:

- **Kanał anionowy zależny od potencjału** (voltage-dependent anion channel; VDAC) [73].
- **Translokaza nukleotydów adeninowych** (adenine nucleotide translocator, ANT) [28].
- **Inhibitor wiązania diazepam** (diazepam binding inhibitor, DBI). DBI jest agonistą TSPO [2]. Wynikiem dzia-

łania DBI oraz produktów jego rozpadu (tzw. endoze-pin, m.in. triakontatetreneuropeptydu DBI (TTN) – jest m.in. stymulacja steroidogenezy *in vitro* – kortykostero-nu i aldosteronu w mitochondriach wyizolowanych z komórek kory nadnerczy żaby oraz testosteronu w mi-tochondriach komórek Leydiga szczura. TSPO pośredni-czy również w indukcji syntezy testosteronu przez TTN we fragmentach ludzkiej tkanki jądrowej *in vitro*, a moż-na ją zablokować, podając flunitrazepam (antagonista TSPO). Przypuszczalnie DBI i jego pochodne indukują steroidogenezę w komórkach zdolnych do steroidoge-nezy, a które nie podlegają stymulacji hormonami tropowymi (ACTH, LH/FSH, hcG). W ośrodkowym układzie nerwowym – indukcja neurosteroidogenezy odbywa się auto- i/lub parakrylnie przez stymulację TSPO [18]. Po-danie DBI bezpośrednio do komór mózgu u myszy *in vivo* zwiększało w surowicy stężenia testosteronu u samców lub estradiolu – u samic. Wzrost był zależny od dawki, występował po około 1 h i utrzymywał się do 4 h [17]. Kliniczne obserwacje wydają się potwierdzać udział endoze-pin w biosyntezie steroidów: długotrwała terapia benzodiazepinami u mężczyzn zmniejsza stężenie testo-steronu, a zwiększa LH w surowicy krwi [18].

#### **BIĄTKO TOWARZYSZĄCE OBWODOWEMU RECEPTOROWI BENZODIAZEPINOWEMU**

Interakcje między TSPO a PRAX-1, które polegają na wiązaniu pojedynczej molekuly PRAX-1 z kilkoma cząstkami TSPO w OMM analizuje się pod kątem włączenia PRAX-1 w implikacje TSPO w niektóre zaburzenia psychiczne i dziedziczne demencje degeneracyjne [22].

- **Cyklofilina D** (cyclophilin-D, Cyp-D) [32].
- **Izoenzym mitochondrialny kinazy kreatynowej** (mitochondrial creatine kinase, mtCK) [66].
- **Mitochondrialna izoforma heksokinazy** (hexokinase, HK) [78].
- **Mitochondrialny transporter fosforanów** (phosphate carrier, PiC) [9].
- **Białka z rodziny Bcl-2** (podrodzina białek antyapoptycznych Bcl-2: Bcl-2, Bcl-x, Bcl-xL, Bcl-w i podrodzina białek proapoptycznych Bax: Bax, Bcl-xS, Bak, Bid). Interakcje białek z rodziny Bcl-2 z TSPO kontrolują przepuszczalność zewnętrznej błony mitochondrialnej [69,84].

MPTP reguluje stężenie Ca<sup>++</sup> i pH w macierzy mitochondrialnej, potencjał przezbłonowy błony wewnętrznej mitochondrium (uwarunkowany gradientem protonów) i objętość mitochondrium. Otwarcie megakanalu prowadzi do tzw. zmiany przepuszczalności mitochondriów (mitochondria permeability transition, MPT) [32]. Osiągając maksymalną średnicę 2,0-3,0 nm, megakanal pozwala na transport cząsteczek o masie do 1,5 kDa z macierzy do przestrzeni międzybłonowej mitochondrium [27].

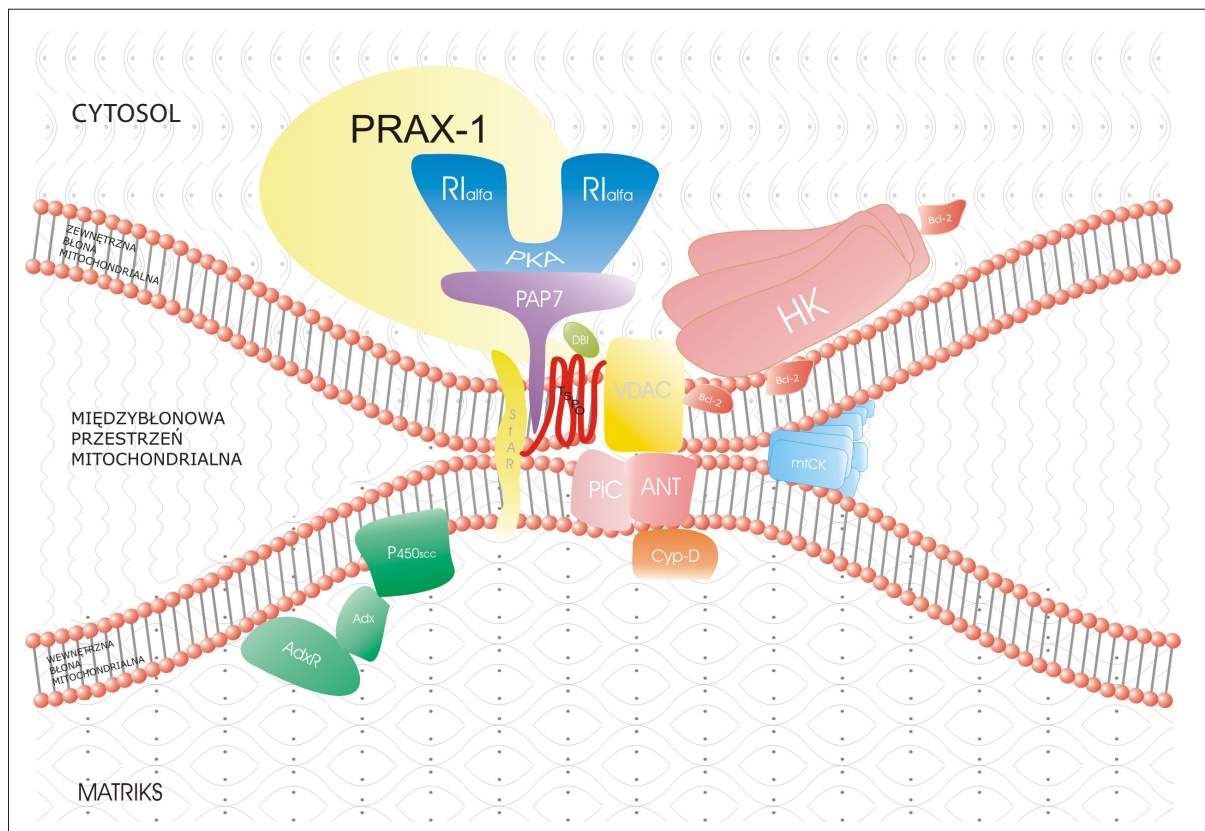
**Tabela 1.** Czynniki regulujące otwieranie megakanalu przez interakcje z TSPO

Aktywatory otwierania kanału	Blokery otwierania kanału
Chlorek kobaltu (Co(Cl) <sub>2</sub> ) [90]	
PK11195	SSR180575 [83]
Lorazepam	TRO40303 [52]
FGI-1-27 [83]	TRO19622 [45]
AHN 086 [83]	
Ro5 4864 [83]	

#### **ODDZIAŁYWANIE TSPO Z INNYMI BIAŁKAMI. TRANSDUCEOSOM**

Transducesom jest kompleksem białkowym o dużej rozpiętości masy cząsteczkowej, 66-800 kDa, zależnej od stopnia polimeryzacji TSPO [49,67]. W skład trasducesomu oprócz TSPO wchodzi:

- **białko towarzyszące obwodowemu receptorowi benzodiazepinowemu** (PBR-associated protein, PAP 7) o masie 60 kDa jest obecne w aparacie Golgiego i w zewnętrznej błonie mitochondrialnej, w bezpośrednim sąsiedztwie TSPO [42,43]. PAP7 należy do rodziny białek kotwiczących, rekrutuje kinazę białkową A (w postaci holoenzymu) do białka translokatorowego, stąd jego inna, równorzędna nazwa – **białko kotwiczące kinazę A** (A kinase anchor protein, AKAP) [43,68]. Interakcje PKA-AKAP(PAP7)-TSPO pozwalają uznać PAP7 za element sprzęgający wymienione białka [60];
- **kinaza białkowa A** (protein kinase A, PKA) jest syntetyzowana jako nieaktywne enzymatycznie probiałko, tetramer jest zbudowany z 2 podjednostek regulatorowych i 2 podjednostek katalitycznych. Aktywacja enzymu następuje pod wpływem cAMP i w jej wyniku uwolnione jednostki katalityczne powodują fosforylację StAR, natomiast jednostki regulatorowe (każda o masie 54 kDa) pozostają połączone z PAP7-TSPO [43];
- **białko ostrej regulacji steroidogenezy** (steroidogenic acute regulatory protein, StAR), w postaci prekursorowej, o masie 37 kDa (285 reszt aminokwasowych) jest syntetyzowane w cytosolu większości komórek albo w wyniku stymulacji hormonami tropowymi (ACTH, hcG, LH) lub czynnikami auto- i parakrylnymi (steroidogeneza niezależna od cAMP) [43]. Jedynym narządem, w którym StAR nie występuje, a w którym przebiega intensywna steroidogeneza jest łożysko, funkcje StAR pełni białko MNL64 (metastatic lymph node 64) [50]. Okres półtrwania natywnego StAR jest krótki (t<sub>0,5</sub> wynosi ok. 15 min) – jeśli StAR w tym czasie nie zostanie inkorporowany w wewnętrzną błonę mitochondrialną, to ulegnie rozkładowi przez cytoplazmatyczne proteazy [25]. StAR i TSPO współdziałają w regulacji transportu cholesterolu do mitochondriów. W mitochondriach, w których molekuł TSPO jest niewiele steroidogeneza jest znacznie wolniejsza [67]. C-koniec białka StAR wiąże cholesterol w cytoplazmie i dostarcza go do TSPO, transport cholesterolu przez zewnętrzną błonę



Ryc. 1. Lokalizacja komórkowa TSPO. Interakcje międzybiałkowe w miejscach kontaktu (hipotetyczny skład megakanalu): **TSPO** – białko translokatorowe, **VDAC** – kanał anionowy zależny od potencjału, **ANT** – translokaza nukleotydów adeninowych, **DBI** – inhibitor wiązania diazepam, **Cyp-D** – cyklofilina D, **mtCK** – mitochondrialna kinaza kreatynowa, **HK** – heksokinaza, **Pic** – transporter fosforanów, **PRAX-1** – białko towarzyszące obwodowemu receptorowi benzodiazepiny, **Bcl-2** – białka pro- i antyapoptotyczne z rodziny Bcl-2, **PKA** – kinaza białkowa, **StAR** – białko ostrej regulacji steroidogenezy, **PAP7** – białko towarzyszące obwodowemu receptorowi benzodiazepiny, cytochrom **P<sub>450scc</sub>**, **Adx** – adrenodoksyna, **AdR** – reduktaza adrenodoksyny

nę mitochondrialną odbywa się przez TSPO, który pełni funkcję kanału i przebiega jednocześnie z przejściem StAR przez zewnętrzną błonę mitochondrialną. StAR jest aktywny tylko w zewnętrznej błonie mitochondrialnej [9,50]. Po przejściu do mitochondrialnej przestrzeni międzybłonowej odłącza się N-końcowa sekwencja sygnałowa i powstaje postać nieaktywna – końcowa postać StAR o masie 30 kDa, którą wykrywa się także w wewnętrznej błonie mitochondrialnej i w macierzy [9]. Końcowa StAR nie pełni w mitochondrium żadnej funkcji, a jego nagromadzenie może być potencjalnie dla tej organelli szkodliwe i dlatego musi ulec proteolizie przez enzymy mitochondrialne ( $t_{1/2}$  30 kDa Star wynosi ok. 4 h) [25]. StAR jest fosfoproteiną, zawiera dwa miejsca fosforylacji, z których jedno ulega fosforylacji przez kinazę białkową A, a drugie przez kinazę białkową C [54]. Fosforylacja przez kinazę A warunkuje aktywność StAR, chociaż niektóre analizy dowodzą, że tylko ją zwiększa, a obecność fosforylowanego StAR jest przyczyną nasilenia steroidogenezy indukowanej w porównaniu ze steroidogenezą podstawową [9,45]. Istnieją dowody o niezbędności zarówno StAR jak i TSPO w steroidogenezie: mutacje genu białka StAR powodują **lipoidowy wrodzony przerost kory nadnerczy** (congenital lipoid adrenal hyperplasia, lipoid CAH) – za-

burzony jest transport cholesterolu do mitochondriów i jego nadmiar gromadzi się w cytoplazmie, co przeładowuje nadnerczy lipidami i blokuje steroidogenezę, z klinicznymi cechami niedoboru hormonów nadnerczowych (zespół śmiertelny we wczesnym dzieciństwie) [68]. Zniszczenie genu TSPO w komórkach linii nowotworowej Leydiga wiąże się z defektem transportu cholesterolu do mitochondriów i brakiem steroidogenezy [49]. Bardzo długo nie znano mechanizm jej stymulacji przez hormony peptydowe (hCG) i cAMP, podanie ich może szybko, w ciągu kilku minut, nasilić syntezę hormonów steroidowych. Doświadczalnie wykazano, że bezpośrednio po podaniu wymienionych stymulatorów w komórkach zdolnych do steroidogenezy następuje tworzenie polimerów TSPO, synteza 37 kDa StAR i jego transport z cytosolu do zewnętrznej błony mitochondrialnej oraz transport PAP7 z aparatu Golgiego. Wiązanie PAP7 z TSPO obecnym w zewnętrznej błonie mitochondrialnej umożliwi fosforylację StAR przez kinazę białkową A [60,67]. Prawdopodobnie StAR wymaga obecności VDAC, który zapobiega degradacji fosforylowanego StAR przez proteazę cysteinową jeszcze przed jego importem do mitochondrium [9]. Skutkiem opisanych procesów jest transfer cholesterolu do wewnętrznej błony mitochondrialnej, gdzie obecny

enzym  $P_{450sc}$  (cytochrom P450 cholesterol side-chain cleavage enzyme, enzym P450 odłączający boczny łańcuch cholesterolu) przekształca go w pregnenolon – hormon prekursorowy wszystkich hormonów steroidowych [49]. Do wyjaśnienia pozostaje pytanie, dlaczego aktywacja hormonalna steroidogenezy jest szybka w warunkach *in vivo* (w ciągu kilku min), a o wiele wolniejsza (10-20 min) w warunkach *in vitro*? I dlaczego synteza StAR następuje jeszcze później – po około 20-30 min od podania hormonów? Czy w pierwszej fazie jest przenoszony cholesterol, który może być już związany z TSPO w zewnętrznej błonie mitochondrialnej (tzw. cholesterol niestrukturalny), a niewielka ilość StAR obecna stale w komórce jest wynikiem regulacji innej niż stymulacja hormonalna i dopiero później następuje synteza cytosolowego 37 kDa StAR i intensywna steroidogeneza [60,67];

- **kompleks desmolazy cholesterolowej** składający się z **cytochromu P450sc**, **reduktazy adrenodoksyny** (adrenodoxin reductase, AdR) i **adrenodoksyny** (adrenodoxin, Adx) [67].

### Biosynteza steroidów

Synteza steroidów (steroidogeneza) jest prawdopodobnie najlepiej poznany szlakiem metabolicznym zachodzącym z udziałem białka translokatorowego. TSPO działające w kompleksie transduceosomu pośredniczy w transporcie cholesterolu w komórce: z cytosolu do mitochondriów. Brak TSPO lub jego niepełnowartościowość skutkuje brakiem steroidogenezy [58].

### Transport porfiryn i biosynteza hemu

Białko translokatorowe uczestniczy w biosyntezie hemu, w którym łączy jego etap cytoplazmatyczny i mitochondrialny – transportuje koproporfirynogen III z cytoplazmy do macierzy mitochondrialnej [3]. Poza koproporfirynogenem III również endo- i egzogenne dikarboksyłowe porfiryny (protoporfiryna IX, mesoporfiryna IX, deuteroporfiryna IX, hematoporfiryna IX) mają powinowactwo do TSPO [64,73]. TSPO pełni podwójną rolę: białka transportowego, gdy pełni funkcję kanału transportującego porfiryny (lub cholesterol) oraz białka regulatorowego, gdy wiążąc porfirynę o konfiguracji protoporfiryny (ligand), zmienia przepuszczalność megakanalu. Zmiana jest zależna od intensywności naświetlenia: małe dawki światła zamykają MPTP, a duże otwierają. Działanie cytotoksyczne jest proporcjonalne do natężenia światła. Podstawową rolę TSPO w kontroli fotoaktywności porfiryn potwierdza działanie ligandów TSPO – PK11195, Ro5-4684 i cholesterolu, które zapobiegają działaniu fototoksycznemu, prawdopodobnie przez blokowanie translokacji porfiryn do mitochondrium [64]. Właściwości fototoksyczne barwników porfiryńowych (tylko konfiguracja PPIX) i ich większe gromadzenie się w niektórych typach komórek nowotworowych (m.in.: glejakach mózgu, rakach jajnika, podstawnokomórkowego raka skóry) są wykorzystywane w diagnostyce nowotworów z zastosowaniem zjawiska fluorescencji (photodynamic diagnosis, PDD) i w niszczeniu

tkanki nowotworowej z wykorzystaniem reakcji fotoutleniania (photodynamic therapy, PDT). Akumulację porfiryn w komórkach nowotworowych można tłumaczyć zwiększeniem aktywności deaminazy porfobilinogenu, zmniejszeniem aktywności ferrochelatazy, ale też prawdopodobnie zwiększeniem wychwytu protoporfiryn, spowodowanym nasiloną ekspresją TSPO [3,57].

### Transport jonów $Cl^-$ , $Na^+$ , $K^+$

TSPO obecne w komórkach nabłonkowych przewodu pokarmowego uczestniczy w zależnym od wapnia transporcie chloru ( $Cl^-$ ), potasu ( $K^+$ ) i sodu ( $Na^+$ ) między komórką a światłem przewodu pokarmowego [58]. Komórki gruczołowe ślinianek podżuchwowych cechuje wysoka ekspresja TSPO. Dożylnie podanie szczurom PK11195 przyspiesza wydzielanie śliny, o zwiększonej zawartości  $Na^+$ ,  $K^+$  i  $Cl^-$  [51,74]. TSPO występuje w enterocytach dwunastnicy, jelita czczego i jelita krętego, jego ekspresja jest najwyższa w komórkach części szczytowej kosmków jelitowych, a w komórkach kubkowych krypt jelitowych białka tego się nie stwierdza. Kierunek transportu jonów  $Cl^-$  jest różny w poszczególnych częściach jelita: w dwunastnicy – wydzielenie  $Cl^-$  do światła jelita, w jelicie czczym – absorpcja  $Cl^-$ . Różnice te mogą wynikać z odmiennych proporcji białek w megakanale: ilość TSPO i ANT jest podobna w całym jelicie cienkim, natomiast ekspresja VDAC jest znacznie niższa w dwunastnicy w porównaniu z jelicem krętym i czczym [56].

Białko translokatorowe jest też obecne w mięśni sercowym i wpływa na jego czynność. Ro5-4864 (benzodiazepina), agonista TSPO, skraca czas trwania potencjału czynnościowego kardiomiocytów i osłabia kurczliwość mięśnia sercowego świnki morskiej, podobnie jak blokery kanałów wapniowych [86]. Skutki działania zarówno Ro5 4684, jak i pochodnych dihydropirydyny można odwrócić podaniem PK11195 (antagonisty TSPO).

### Proliferacja i różnicowanie komórkowe

TSPO jest niezbędne już podczas gastrulacji – w czasie powstania pierwotnych narządów osiowych (m.in.: struny grzbietowej, cewy nerwowej, jelita pierwotnego) i przypuszczalnie odgrywa główną rolę w procesie pierwotnej erytropoezy. Hipotezę potwierdzają mutacje knockout genu TSPO u danio przegowanego (łac. *Danio retro*, ang. zebrafish), które prowadzą do nieefektywnej erytropoezy, nie powstają krwinki lub ich liczba jest niewielka [62]. Prawdopodobnie tłumaczy to, a nie jak początkowo przypuszczano brak steroidogenezy – tak wczesną letalność embrionów myszy, nosicieli tej mutacji [39]. Dodatkowym potwierdzeniem takiego patomechanizmu mogą być mutacje genu kodującego białko StAR – brak StAR i steroidogenezy pozwala na przeżycie płodów przez cały okres ciąży, choć są nieprawidłowo rozwinięte (brak syntezy testosteronu jest przyczyną żeńskiego fenotypu u płodów z kariotypem XY), a do ich obumierania dochodzi dopiero we wczesnym etapie pourodzeniowym.

TSPO nasila proliferację komórkową. Antagoniści TSPO hamują proliferację w liniach komórkowych różnych nowotworów, hamują przejście komórek w fazę S i  $G_2/M$ , powodując akumulację komórek w fazie  $G_1/G_0$  cyklu [71].

### Udział w odpowiedzi zapalnej. Immunomodulacja

Obecność białka translokatorowego w komórkach limfoidalnych i makrofagach może świadczyć o jego potencjalnym udziale w reakcjach immunologicznych organizmu. Ligandy TSPO mogą więc modyfikować czynność komórek immunologicznych, nasilając ją (agoniści) lub osłabiając (antagoniści) [86]. Diazepam i Ro5 4864 stymulują migrację i fagocytozę neutrofilów najpewniej wskutek aktywacji białka translokatorowego. PK11195 – antagonistą TSPO, hamuje migrację i fagocytozę neutrofilów indukowaną diazepamem lub Ro5 4864, natomiast L-werapamil, bloker kanałów wapniowych, hamuje tylko fagocytozę. Dowodzi to, że fagocytoza jest następstwem zmian wewnątrzkomórkowego stężenia  $Ca^{2+}$ , natomiast migracja neutrofilów jest procesem niezależnym od zmian stężenia  $Ca^{2+}$ . Diazepam, podany w celu przerwania napadu padaczkowego, osiąga stężenie terapeutyczne w zakresie wartości mikro- i supramikromalarnych, w badaniach *in vitro* wykazano, że takie stężenia są wystarczające do stymulacji neutrofilów do migracji i fagocytozy, stąd dawki terapeutyczne diazepamem mogą modyfikować odpowiedź immunologiczną [44]. Białko translokatorowe moduluje też czynność komórek immunokompetentnych – sekrecję cytokin i immunoglobulin [58].

### Apoptoza

Apoptoza – proces programowanej śmierci komórki, umożliwiający eliminację komórek z nieodwracalnymi defektami lub potencjalnie niebezpiecznych i utrzymywanie homeostazy tkankowej organizmu, może się realizować dwoma sposobami – szlakiem zewnątrz- i wewnątrzpochodnym. TSPO jest włączone w szlak wewnątrzpochodny – mitochondrialny, który jest inicjowany sygnałami pojawiającymi się wewnątrz komórki, a będącymi skutkiem jej nieodwracalnego uszkodzenia. Można do nich zaliczyć ROS oraz sytuacje stresowe komórki, np.: szok cieplny, rozprężenie transportu elektronów, nagromadzenie szkodliwych białek i uszkodzenie DNA. Kompleks megakanału i interakcje między wchodzącymi w jego skład VDAC i TSPO odgrywają główną rolę w mitochondrialnej indukcji apoptozy: w następstwie działania czynników proapoptotycznych megakanały łączące wewnętrzną i zewnętrzną błonę mitochondrium otwierają się i z przestrzeni międzybłonowej uwolnione zostają proapoptotyczne białka, m.in.: cytochrom c, czynnik indukujący apoptozę (apoptosis inducing factor, AIF) i prokaspazy 2,3,9, które inicjują kaskadowe reakcje prowadzące ostatecznie do apoptozy [84].

W świetle obecnych badań oprócz białek z rodziny Bcl-2 – dotychczas oczywistych regulatorów apoptozy, także TSPO może być regulatorem wewnętrznego szlaku apoptozy.

Mutacja genu TSPO typu knockdown w komórkach glejaka C6 powoduje zmniejszenie ekspresji TSPO w mitochondriach i prawie 50% redukcję wiązania jego ligandów oraz zmniejszenie częstości apoptozy tych komórek o około 60%. Obserwacje te sugerują pośrednio, że wzrost ekspresji TSPO w komórkach nowotworowych może nasilać apoptozę. Leki przeciwnowotworowe, np. erucylofosfocholina, erucylofosfohomocholina inicjują apoptozę przez aktywację TSPO i otwarcie MPTP. Ogniwem pośredniczącym w tym procesie są ROS, które aktywują VDAC – zmieniają przebieg gradientu potencjału i otwarcie megakanału. Ligandy TSPO: Ro5 4864 i PK11195 oraz mutacja knockdown genu TSPO blokują wszystkie etapy mitochondrialnego szlaku apoptozy indukowanego przez erucylofosfohomocholinę [84]. U chorych z neuroblastomą PK11195 indukuje apoptozę i wstrzymuje cykl komórkowy w komórkach tego nowotworu oraz dodatkowo uwrażliwia go na klasyczne chemioterapeutyki [49]. Ligandy TSPO o działaniu proapoptotycznym znajdują być może zastosowanie w leczeniu chorób nowotworowych, jako leki przeciwnowotworowe lub środki wspomagające klasyczne leki. Ligandy TSPO o działaniu antyapoptotycznym znajdują być może zastosowanie w leczeniu wtórnych uszkodzeń mózgu, np. po urazie – zapobiegają rozszerzaniu się strefy uszkodzenia neuronów wokół ogniska pierwotnego zniszczenia, którym w warunkach klinicznych może być np. krwawk, stłuczenie lub obrzęk. Z dużym prawdopodobieństwem mogą być także wykorzystane w leczeniu chorób neurodegeneracyjnych, np. w chorobie Alzheimerera, Parkinsona lub Huntingtona [84].

### BIAŁKO TRANSLOKATOROWE W ZABURZENIACH CZYNNOŚCI KOMÓREK I TKANEK

#### Uszkodzenie niedokrwiennie-reperfuzyjne

Uszkodzenie niedokrwiennie-reperfuzyjne może dotyczyć każdego narządu, ale szczególnie groźne następstwa występują, gdy dotyczy serca lub mózgu. Już we wczesnej fazie uszkodzenia niedokrwiennie-reperfuzyjnego komórek mięśnia sercowego dochodzi do zmian w przebiegu fosforylacji oksydacyjnej i przepuszczalności błony mitochondrialnej – białko translokatorowe uczestniczy w obydwu procesach. Kardioprotekcyjne działanie wybranych ligandów TSPO potwierdzono w różnych modelach ostrego niedokrwienia. SSR180575 (7-chloro-N,N,5-trimetylo-4-okso-fenilo-3,5-dihydro-4H-pyrazino[4,5-b]indolo-1-acetamid, nieodwracalny antagonist) zmniejsza rozmiar strefy zawału zarówno *ex vivo* – w izolowanych sercach królika, jak i *in vivo* – u szczurów, którym zamknięto na 30 min lewą tętnicę wieńcową, poprawia się także kurczliwość komórek, do której osłabienia doszło w czasie incydentu niedokrwienia [41]. 4'Chlorodiazepam – inny antagonist, zmniejsza uszkodzenie mięśnia sercowego i poprawia powrót jego czynności skurczowej u szczurów po incydencie niedokrwienym [87]. Wyniki badań doświadczalnych innego antagonisty TSPO – TRO40303 (3,5-seco-4-nor-cholestan-5-one oksyme-3-ol), związku o budowie podobnej do cholesterolu, który wiąże się z C-końcem TSPO zamiast cholesterolu, były tak korzystne, że zdecydowano się na



jego kliniczne przetestowanie i obecnie jest w II fazie prób – otrzymują go chorzy z ostrym niedokrwieniem mięśnia sercowego przed wykonywaniem leczniczej angioplastyki naczyń wieńcowych [53,72]. Kardioprotekcja z użyciem wymienionych antagonistów TSPO polega na redukcji stresu oksydacyjnego, poprawie czynności mitochondriów oraz zmniejszeniu strefy zawału podczas uszkodzenia niedokrwienno-reperfuzyjnego, ale dokładny mechanizm ich działania nie został jednak określony. Rozważana jest hipoteza związku uszkodzenia niedokrwienno-reperfuzyjnego z metabolizmem lipidów w mitochondrium i udziałem w nim TSPO. W fazie reperfuzyji niekontrolowany transport cholesterolu przez TSPO z cytosolu i wzrost jego stężenia w wewnętrznej błonie mitochondrialnej sprzyja autoutlenianiu cholesterolu i jest źródłem toksycznych oksysteroli: 7- i 7-hydroksysteroli, 7-ketocholesterolu i epoksydów cholesterolu, które otwierają megakanał, a 4'-chlorodiazepam i TRO40303 podane przed incydem niedokrwienia, blokując transport cholesterolu, zapobiegają uszkodzeniu mitochondrium [61].

Następstwem **niedokrwienia** mózgu jest uszkodzenie neurocytów i rozplem komórek glejowych z nasiloną ekspresją TSPO, najintensywniejszą między 3 a 7 dniem reperfuzyji [63]. Wzrost ekspresji białka translokatorowego, mierzonej z użyciem [<sup>3</sup>H]PK11195, może być biomarkerem stopnia uszkodzenia neuronów, spowodowanego przejściowym niedokrwieniem. Degeneracji neuronów w przebiegu niedokrwienia prawdopodobnie zapobiegają benzodiazepiny – agoniści TSPO [83]. Nie wyjaśniono czy to neuroprotektoryjne działanie jest wynikiem interakcji benzodiazepin z ośrodkowym, czy z obwodowym receptorem benzodiazepinowym – białkiem translokatorowym (benzodiazepiny są agonistami obydwu receptorów). Podejrzewa się, że neuroprotektoryjne działanie benzodiazepin, realizujące się przez TSPO, jest prawdopodobnie wynikiem nasilenia miejscowej steroidogenezy. W modelach zwierzęcych podanie progesteronu do 24 h po niedokrwieniu przyczynia się do zmniejszenia obszaru zawału i obrzęku mózgu, powoduje zmniejszenie uszkodzeń i nekrozy neuronów, hamowanie syntezy wolnych rodników tlenowych, a także przyspiesza regenerację neuronów, co poprawia zdolność uczenia się i pamięć. Podobną neuroprotekcję wykazywał progesteron podany szczurowi przed zamknięciem tętnicy mózgowej, jeszcze skuteczniejszy w poniedokrwiennej neuroprotekcji jest metabolit progesteronu – tetrahydroprogesteron [77]. Przejściowa okluzja pępowiny u płodów owiec powoduje wzrost syntezy tetrahydroprogesteronu, który chroni mózgi płodów przed skutkami niedotlenienia okołoporodowego [53].

Poznanie mechanizmów uszkodzeń niedokrwienno-reperfuzyjnych przeszczepianych narządów może się przyczynić do poprawy przeżywalności przeszczepów i/lub złagodzić kryteria możliwego dawstwa, a więc pozwolić na przeszczepianie narządów o gorszych parametrach wyjściowych. W wyniku niedokrwiennego uszkodzenia nerki królika wzrasta poziom ekspresji mRNA TSPO, co wiąże się z nasileniem miejscowej steroidogenezy w czasie uszkodzenia niedokrwienno-reperfuzyjnego [70]. Syn-

tetyzowane w komórkach kanalików nerkowych steroidy działają cytoprotekcyjnie. Wykazano, że wzrost ekspresji białka translokatorowego wykazuje działanie nefroprotektoryjne w modelu autoprzyszczepu nerki u świni [30]. Podanie świni SSR180575 – nieodwracalnego antagonisty TSPO – przed incydem niedokrwienia łagodzi stres oksydacyjny występujący podczas reperfuzyji oraz zapobiega apoptozie i nekrozie kanalików nerkowych [36].

## Miażdżycza

Związek TSPO z miażdżycą jest rozpatrywany w kontekście jej diagnostyki prewencyjnej, która pozwoliłaby ocenić stopień stabilności samej płytki miażdżycowej, jej podatność na uszkodzenie i określić ryzyko pęknięcia, związane z konsekwencjami klinicznym w postaci zakrzepicy/zatoru. Niestabilność płytki miażdżycowej jest następstwem zapalenia – jej infiltracji przez makrofagi, przy czym wydaje się, że wskaźnik aktywowanych makrofagów koreluje ze stopniem jej niestabilności – i identyfikacja biomarkera aktywności makrofagów pozwoliłaby na przewidywanie powikłań miażdżycowych i zapobieganie im. Ponieważ aktywowane makrofagi cechują się wysokim stopniem ekspresji TSPO, biomarkerem takim mogłaby być substancja wiążąca się z tym białkiem [7]. Tezę wydają się potwierdzać badania z użyciem PET/TK, przeprowadzone w grupie chorych we wczesnym okresie zmian niedokrwiennych CSN spowodowanych stenozą tętnicy szyjnej, które wykazały, że płytki miażdżycowe powodujące okluzję naczyń wychwytywały intensywniej ligand TSPO <sup>11</sup>C-PK11195 [20].

## Choroby ośrodkowego układu nerwowego

Zdrowa tkanka mózgowa zawiera stosunkowo niewielkie ilości TSPO. Jego ekspresja wzrasta w stanach patologicznych o różnej etiologii, przebiegających z intensywną gleeją [14,70]. Najnowsze badania wskazują, że zwiększona ekspresja TSPO w mikrogleju następuje w reakcji na znaczne uszkodzenie/utratę neuronów, natomiast ekspresja TSPO w astrocytach towarzyszy regeneracji neuronów [14].

### • Urazowe uszkodzenie mózgu

Stopień ekspresji TSPO w komórkach mikrogleju i astrocytach u szczurów wzrasta wielokrotnie w okresie od 6 h do 24 dni po urazie mózgu i jest proporcjonalny do stopnia uszkodzenia [14]. Jednocześnie obserwuje się nasilenie syntezy progesteronu w tych komórkach. Ponieważ progesteron i jego pochodne działają neuroprotektoryjnie, wydaje się, że wzrost ekspresji TSPO i następująca indukcja steroidogenezy są reakcją adaptacyjną. Progesteron u szczura zmniejsza pourazowy obrzęk mózgu i degenerację komórek mózgowych po uszkodzeniu części korowej mózgu, zastosowanie agonisty TSPO stymulującego neurosteroidogenezę może się okazać użyteczne klinicznie. Ligandy TSPO mogą być ponadto markerami pozwalającymi monitorować stopień zaawansowania i przebieg tego procesu, ponieważ aktywacja komórek glejowych występuje w czasie regeneracji w układzie nerwowym [60,77].

- **Choroby neurodegeneracyjne (choroba Alzheimera, stwardnienie rozsiane, stwardnienie zanikowe boczne – choroba Charcota, Huntingtona, Parkinsona, demencja czołowo-ciemiennowa)**

We wszystkich chorobach neurodegeneracyjnych ekspresja białka translokatorowego zwiększa się przede wszystkim w miejscach zmian degeneracyjnych i czasami także w obszarach odległych. W modelu eksperymentalnym autoimmunologicznego zapalenia mózgu i rdzenia u myszy (experimental encephalomyelitis, EAE), który imituje stwardnienie rozsiane, zaobserwowano zmienność ekspresji TSPO w zależności od czasu trwania choroby – przed rozpoczęciem choroby i w czasie pierwszego rzutu ekspresja TSPO jest zwiększona, zmniejsza się podczas drugiego rzutu choroby, a każdy kolejny rzut przebiega z intensywną ekspresją TSPO [46]. Ocenę zmian ekspresji TSPO w mózgu umożliwiło badanie PET z użyciem liganda TSPO (18)F-PBR111. W modelu wrodzonego porażenia mózgowego u królików, które zostało indukowane infekcją wewnątrzmaciczną, podobnie wartościowe diagnostycznie okazało się badanie PET z [<sup>11</sup>C]PK11195, co sugeruje możliwość diagnostyki wrodzonych neuroinfekcji noworodków, których okres płodowy był powikłany zapaleniem błon płodowych u matki [33]. Ligandy TSPO mogą być z powodzeniem markerami oceny stopnia zaawansowania zmian neurodegeneracyjnych i zapalnych CNS – mogą się przyczynić do wczesnej diagnostyki i monitorowania leczenia tych chorób [71]. Farmakoterapia tej grupy chorób również wiąże duże nadzieje z ligandami TSPO, m.in. TRO19622 z grupy olesoksimów wydaje się coraz bliżej zastosowania klinicznego w leczeniu stwardnienia zanikowego bocznego i rdzeniowego zaniku mięśni [8,82].

- **Padaczka**

Badania płata skroniowego u ludzi z padaczką wykazały zwiększony stopień ekspresji TSPO w okolicy hipokampa, która koreluje z utratą neuronów i proliferacją komórek glejowych w tym obszarze mózgu [12]. Przeciwdrgawkowe działanie benzodiazepin stosowanych w leczeniu padaczki może być skutkiem bezpośredniego działania na receptor GABA<sub>A</sub>, ale może następować również przez aktywację białka translokatorowego i stymulację neurosteroidogenezy [4]. Powstający w jej wyniku m.in. allopregnenolon, neurosteroid hamujący aktywność neuronów, w stężeniach nanomolowych – przez modulację allosteryczną receptora GABA<sub>A</sub> – nasila napływ Cl<sup>-</sup> do wnętrza komórki, prowadząc do hiperpolaryzacji i zmniejszenia przewodnictwa neuronalnego, a w wysokich stężeniach (mikromolowych) sam otwiera kanał chlorkowy, co daje podobny efekt kliniczny [77].

- **Encefalopatie metaboliczne**

Zwiększona ekspresja białka translokatorowego, związana z aktywacją gleju jest obserwowana w zaburzeniach metabolicznych przebiegających z objawami mózgowymi (zaburzenia świadomości, śpiączka). W encefalopatii Wernickego, rozwijającej się w wyniku niedoboru tiami-

ny, dochodzi do uszkodzenia i śmierci neuronów wzgórza. Prowadzi to do reaktywnej glejocy i zwiększenia liczby molekuł TSPO. **Hiperamonemia**, występująca m.in. w przebiegu ostrej i przewlekłej niewydolności wątroby lub mutacji dekarboksylazy ornityny, powoduje obrzęk komórek glejowych i uszkodzenia neuronów, a w konsekwencji obrzęk mózgu i śmierć jednocześnie ze zmianami w stężeniu glutaminianu/glutaminy i wytwarzaniem wolnych rodników tlenowych obserwuje się wzrost ekspresji TSPO. Aktywacja białka translokatorowego nasila syntezę licznych neurosteroidów, astrocyty mają zdolność do syntezy m.in. siarczanu pregnenolonu, który może hamować wzmożoną neurotransmisję GABA-ergiczną, indukowaną amoniakiem. *In vivo* pregnenolon zmniejsza toksyczność amoniaku, a *in vitro* – obrzęk astrocytów wywołany hiperamonemią [12]. Intensywna neurosteroidogeneza może wyjaśnić „fenomen” zwiększonego napięcia GABA-ergicznego w przebiegu ostrej niewydolności wątroby i możliwość krótkotrwałej poprawy stanu neurologicznego po podaniu flumazenilu – antagonisty CBR, co jest prognostycznie korzystne [1].

### Choroby obwodowego układu nerwowego

W obwodowym układzie nerwowym białko translokatorowe jest obecne głównie w komórkach Schwanna, ale również w neuronach [70]. Uraz nerwu niezależnie od etiologii (mechaniczny, chemiczny, termiczny), a także neuropatia cukrzycowa powodują znaczący wzrost ekspresji TSPO, zarówno w komórkach obwodowego układu nerwowego, jak i w makrofagach infiltrujących struktury obwodowego układu nerwowego w odpowiedzi zapalnej. TSPO odgrywa ważną rolę w procesach regeneracji uszkodzonego nerwu. Doświadczalne uszkodzenie nerwu kulszowego powoduje długotrwałe zwiększenie ekspresji tego białka w komórkach Schwanna (lemocytach), utrzymujące się przez cały okres regeneracji aksonu. W odpowiedzi na uraz ekspresja TSPO zwiększa się również w neuronach czuciowych zwojów korzeni grzbietowych nerwów rdzeniowych i w neuronach ruchowych rdzenia. Wzrost TSPO w następstwie uszkodzenia nerwu obwodowego jest reakcją adaptacyjną, podobnie jak w tkance mózgowej – zwiększa syntezę neurosteroidów, które stymulują regenerację aksonów i mielinizację [24]. Ligandy TSPO (Ro5 4864, PK11195, Olesoxim, Eifoxin, SSR180575), oprócz udziału w regeneracji nerwu zmniejszają towarzyszący urazowi obrzęk i naciek cytokin zapalnych oraz ból neuropatyczny [70].

### Zaburzenia psychiatryczne

W przebiegu zaburzeń zachowania i chorób psychicznych stwierdza się zmianę ekspresji TSPO w elementach morfotycznych krwi – monocytach i płytkach krwi [58,70]. Zmniejszenie ekspresji TSPO w płytkach krwi zaobserwowano u chorych z długotrwałe utrzymującymi się zaburzeniami lękowymi: zespołem lęku uogólnionego, zespołem stresu pourazowego i zespołem lęku społecznego, natomiast odwrotny kierunek zmian ekspresji TSPO obserwowano podczas krótkotrwałych reakcji stresowych.

Leczenie zaburzeń lękowych diazepamem wiąże się ze zwiększeniem liczby molekuł białka translokatorowego w płytkach krwi [23]. Działanie przeciwlękowe ligandów TSPO, np. MPIGA (2-fenyloindologyksylamid) może wynikać z ich zdolności do nasilenia biosyntezy neurosteroidów (np: allopregnanolon, pregnenolon), które modulują działanie receptora GABA<sub>A</sub>-ergicznego [15,58].

Rozwój schizofrenii może być znacznie wyprzedzony przez patologiczne zmiany w strukturze i fizjologii mózgu. Patologią, która może prowadzić do powstania lub przyspieszenia rozwoju choroby jest najprawdopodobniej zapalenie mózgu. Mózgi osób cierpiących na stosunkowo wczesne stadium choroby (tzn. u których nie minęło więcej niż 5 lat od diagnozy), bardzo silnie wychwytyją cząsteczki [<sup>11</sup>C]PK11195, co wskazuje na zwiększoną syntezę białka translokatorowego przez „pobudzone” komórki mikrogleju [82]. Aktywacja mikrogleju, która występuje we wczesnym etapie choroby u cierpiących na schizofrenię sugeruje etiologię zapalną choroby. Ze zmianami ekspresji TSPO w OUN współwystępują zmiany TSPO w płytkach krwi, przy czym kierunek zmian jest odwrotny. Obrazowi klinicznemu choroby – tendencjom do różnych zmian osobowości i behawioralnych – towarzyszy zróżnicowana ekspresja TSPO w trombocytach: chorzy na schizofrenię, u których obserwuje się bardzo niskie poziomy ekspresji TSPO w płytkach wykazują większą skłonność do agresywnych i wrogich zachowań oraz zaburzeń lękowych, przeciwnie – wzrost liczby molekuł białka translokatorowego odzwierciedla stosunkowo łagodny przebieg choroby i właściwie dobraną farmakoterapię. Ligandy TSPO mogą znaleźć zastosowanie w diagnostyce i terapii zaburzeń psychicznych, w porównaniu z klasycznymi benzodiazepinami – ligandami ośrodkowego receptora benzodiazepinowego, mają korzystniejszy profil farmakologiczny: szybciej występuje wynik działania, nie ma zależności lekowej i nie ulega zaburzeniu psychomotoryka [70]. Skutecznie również hamują objawy psychotyczne występujące w przebiegu psychoz. Możliwość terapeutyczne agonistów TSPO w zaburzeniach psychicznych wynikają z ich zdolności inicjacji biosyntezy neurosteroidów – allopregnanolonu, pregnelonu, progesteronu i tetrahydrodeoksykortykosteronu, które hamują zaburzenia lękowe i zachowania konfliktowe oraz zmniejszają pobudzenie psychoruchowe. U kobiet chorych na schizofrenię korzystne okazało się zastosowanie 17β-estradolu jako adiuwantu w połączeniu z klasyczną terapią [15]. XBD173 (Emapunil) (N-benzylo-N-etylo-2-(7-metylo8-oksy-2-fenylo-puryno-9)acetamid), szybko działa przeciwlękowo, potwierdzone także u ludzi. W porównaniu z alprazolamem (klasyczna benzodiazepina) XBD173 nie ma działania sedatywnego, a dłuższe stosownie nie powoduje rozwoju tolerancji i nie uzależnia [55]. Agoniści TSPO mogą zapobiegać zaburzeniom psychicznym, indukowanym stresem [58].

## Nowotwory

W tkankach zmienionych nowotworowo (piersi, jajnika, endometrium, okrężnicy, gruczołu krokowego, mózgu) poziom ekspresji białka translokatorowego jest znacz-

nie zwiększony w porównaniu ze zdrowymi tkankami [5]. Największą ekspresję TSPO mają komórki przerzutów [19]. Istnieje ścisły związek między ilością tego białka a stopniem złośliwości guza, jego progresją i zdolnością do tworzenia ognisk metastatycznych oraz wskaźnikiem wyleczenia i przeżywalności chorych: im większa jest ekspresja TSPO, tym większa złośliwość nowotworu i mniejsza szansa wyzdrowienia i/lub przeżycia chorego [5]. U myszy z ciężkim, złożonym niedoborem odporności (severe combined immunodeficiency, SCID) komórki raka piersi MCF-7, w których poziom ekspresji TSPO był niewielki, cechowały się niewielką złośliwością w porównaniu z komórkami raka piersi MDA-231, w których wysoka ekspresja TSPO korelowała z intensywną proliferacją komórek nowotworowych, szybkim wzrostem masy guza i skłonnością do przerzutów [21]. Nadekspresja TSPO jest prognostycznie niekorzystnym wskaźnikiem agresywności nowotworu piersi, raka okrężniczo-odbytniczego i prostaty [19]. Związek ekspresji TSPO ze wskaźnikami proliferacji i apoptozy (komórki nowotworowe cechuje intensywne proliferacja i zmniejszony wskaźnik apoptozy) został wykazany w komórkach gwiazdki (*astrocytoma*) – w komórkach z wieloma molekułami TSPO obserwowano najwyższe wartości białka Ki-67, które jest wskaźnikiem indeksu mitotycznego komórek, a stosując technikę TUNEL (terminal deoksynukletydyl transferase mediator d-UTP nick end-labelling) wykryto zmniejszoną liczbę komórek apoptotycznych [85]. W szybko proliferujących komórkach nowotworowych TSPO jest obecne nie tylko w podstawowym, mitochondrialnym umiejscowieniu (mTSPO), ale także w jądrze komórkowym (nTSPO) [29]. Wydaje się, że umiejscowienie TSPO w jądrze współwystępuje ze zwiększoną proliferacją komórkową raka piersi i guza Erlicha. nTSPO jest odpowiedzialny za translokację do jądra komórkowego cholesterolu, który przypuszczalnie może regulować aktywność białek cyklu komórkowego, np: kinazy cyklicznej (cyklin dependent protein kinaza, CDK). Szybko proliferujące komórki nowotworowe mają duży metabolizm – wymagają większej ilości energii oraz substratów do biogenezy błon komórkowych, mTSPO w komórkach nowotworowych występuje prawie wyłącznie w postaci dimerów (36 kDa). Antagoniści TSPO działają antyproliferacyjnie i proapoptotycznie. *In vitro* PK11195 i lorazepam powodują obumieranie komórek nowotworowych, *in vivo* masa guza stercza u myszy jest mniejsza po zastosowaniu tych antagonistów niż w grupie kontrolnej z użyciem placebo, przy czym PK11195 wykazuje silniejsze działanie od lorazepamu. PK11195 zwiększa wrażliwość komórek nowotworowych na chemioterapeutyki, np.: doksorubicynę, paklitaksel, docetaksel, cisplatynę [19]. Badania z użyciem linii komórkowych nerwiaka niedojrzałego (neuroblastomy) potwierdziły, że PK11195, proporcjonalnie do stężenia, powoduje zatrzymanie cyklu komórkowego w fazie G<sub>1</sub>/S i hamuje proliferację, a indukuje apoptozę tych komórek oraz uwrażliwia je na cytotoksyczne działanie chemioterapeutyków [48]. Możliwość oddziaływania na komórkę nowotworową przez ligandy TSPO powoduje, że zwiększona ekspresja TSPO, korelująca za stopniem złośliwości nowotworu, może się okazać, paradoksalnie, korzystna terapeutycznie. W raku

Tabela 2. Wybrane przykłady ligandów o różnej budowie chemicznej

LIGANDY TSPO	DZIAŁANIE
PK11195 (izochinolinokarboksamid)	Ligand prototypowy, diagnostyka, leczenie przeciwnowotworowe
Ro5-4684 (benzodiazepina)	Ligand prototypowy
5'chlorodiazepam (benzodiazepina) [61]	Kardioprotekcja
DAA1106 (fenoksyfenyloacetamid)	Diagnostyka miażdżycy, przeciwłkowe
DAA1097 (fenoksyfenyloacetamid)	Przeciwłkowe
SSR180575	Kardioprotekcja
MPIGA (indolylgloksylamid)	Przeciwłkowe
XBD173/emapunil (acetamid fenylopuryny)	Przeciwłkowe
Etifoxin (benzoksazyna)	Przeciwłkowe, regeneracja nerwów obwodowych
TRO40303 (olesaksim)	Kardioprotekcja
TRO19622 (olesaksim)	Neuroprotekcja, terapia stwardnienia bocznego zanikowego bocznego (SLA) i zaniku rdzeniowego mięśni (SMA)
Diazepam (benzodiazepina)	Przeciwłkowe, przeciwdrgawkowe, w anestezjologii (sedacja, wprowadzenie i podtrzymanie znieczulenia ogólnego)
Alpidem (acetamid imidazopirydyny)	Przeciwłkowe

płaskonabłonkowym płuc i anaplastycznym gwiazdziaku, nowotworach cechujących się dużą złośliwością, zwiększenie ekspresji TSPO, która jest w tych nowotworach niska, może zwiększyć możliwości terapeutyczne i poprawić rokowanie. Lekiem, który indukuje syntezę molekuł TSPO jest kwas walproinowy (depakina). Depakina jest inhibitorem deacetylotransferazy histonowej (histone deacetylase, HDAC) i wiążąc się z nią powoduje nasilenie acetylacji histonów, co hamuje proliferację, a indukuje różnicowanie lub apoptozę komórki nowotworowej. Modyfikacje w białkach histonowych, m.in. ich metylacja i acetylacja są określane jako zmiany epigenetyczne (pozagenowe) i mogą być odpowiedzialne za kancerogenezę. Mechanizmy epigenetyczne prawdopodobnie odpowiadają także za zmiany ekspresji TSPO w komórkach nowotworu piersi i tarczycy, a dzięki temu, że są to zmiany odwracalne powstają nowe możliwości terapii nowotworów [34].

**LIGANDY TSPO. CHARAKTERYSTYKA. MOŻLIWOŚCI DIAGNOSTYCZNE I/LUB TERAPEUTYCZNE**

Ligandy białka translokatorowego początkowo służyły do poznania samego białka (diazepam, Ro5 4684, PK11195). Znakowane radioizotopami (np. <sup>3</sup>H, <sup>11</sup>C) pozwoliły poznać jego umiejscowienie komórkowe i ekspresję narządową u ludzi i różnych gatunków zwierząt oraz interakcje z innymi białkami i współdziałanie w różnych procesach fizjologicznych i patologicznych.

Benzodiazepina (Ro5 4684) (7-chloro-5-(4-chlorophenyl)-1,3-dihydro-1-metylo-2H-1,4-benzodiazepin-2-one) i izochinolinokarboksamid – PK11195 (1-(2-chlorofenyl)-N-metylo-N-(1-metylpropyl)-3-izochinolinokarboksamid) są uznane za prototypowe ligandy i wykorzystywane

jako referencyjne związki w poszukiwaniu nowych molekuł farmakologicznych. Na podstawie analizy termodynamicznej reakcji przebiegających z udziałem obydwu wzorcowych ligandów wstępnie ustalono, że Ro5 4684 jest agonistą lub częściowym agonistą, natomiast PK11195 – antagonistą [14]. Jednak obydwa ligandy, podobnie jak wiele dotychczas zsyntetyzowanych (około 200), mogą wykazywać podobne działanie w zależności od rodzaju tkanki i poszczególnych procesów biologicznych w jakich uczestniczą, np. FGIN-1-27 działa proapoptotycznie, SSR180575 – antyapoptotycznie, obydwa natomiast stymulują steroidogenezę [62].

Większość dotychczasowych badań z udziałem ligandów TSPO przeprowadzono w hodowlach komórkowych i na zwierzęcych modelach doświadczalnych. Mimo stosunkowo dużej homologii w budowie (prawie 80%) TSPO istnieją jednak pewne różnice międzygatunkowe, które ograniczają możliwości klinicznych zastosowań terapeutycznych, opartych na wynikach uzyskiwanych eksperymentalnie. Istnieje jednak perspektywa szerokiego zastosowania ligandów TSPO w diagnostyce i leczeniu, która wynika z udziału tego białka w decyzyjnych dla organizmu procesach fizjologicznych oraz dynamice zmian jego ekspresji w określonych stanach chorobowych. Wyróżnia się endo- i egzogenne ligandy TSPO. Do pierwszej grupy należy m.in.: cholesterol [38], protoporfiryna (protoporfiryna IX, mezoporfiryna IX, deuteroporfiryna IX), fosfolipaza A2 oraz DBI i jego enzymatyczne pochodne [79]. W grupie egzogennych ligandów wyróżnia się ligandy naturalne (np.: winpocetyna) i syntetyczne [26]. Te ostatnie są coraz liczniejszą grupą, która jest zróżnicowana pod względem budowy chemicznej. Syntetyczne ligandy TSPO to m.in.: pochodne benzodiazepiny, benzotiazepiny,

**Tabela 3.** Najważniejsze możliwości diagnostyczne i terapeutyczne TSPO i jego ligandów wynikające z udziału białka translokatorowego w określonych reakcjach fizjologicznych

MOŻLIWOŚCI DIAGNOSTYCZNE TERAPEUTYCZNE	REAKCJA KOMÓRKOWA
<p><b>ONKOLOGIA</b></p> <p>Nowe leki przeciwnowotworowe o odmiennym od dotychczasowego punkcie uchwytu</p> <p>Adiuwanty wspomagające klasyczne leki przeciwnowotworowe</p> <p>Diagnostyka fotodynamiczna (PDD)</p> <p>Terapia fotodynamiczna (PDT)</p>	<p>Hamowanie proliferacji komórkowej</p> <p>Steroidogeneza</p> <p>Apoptoza</p> <p>Zjawisko fluororescencji wywoływane w molekuule porfiryny (fotouczulaczy)</p> <p>Reakcje chemiczne z syntezą związków silnie toksycznych (m.in. tlenu singletowego)</p>
<p><b>NEUROLOGIA</b></p> <p>Leczenie chorób neurodegeneracyjnych</p> <p>Diagnostyka chorób neurodegeneracyjnych (wczesne wykrycie, tzn. przed wystąpieniem pierwszych objawów, monitorowanie przebiegu choroby)</p> <p>Encefalopatie w przebiegu chorób metabolicznych (ochrona neuronów i łagodzenie objawów mózgowych)</p> <p>Diagnostyka i leczenie udarów mózgu</p> <p>Leczenie neuroinfekcji i monitorowanie jej przebiegu</p> <p>Regeneracja uszkodzonych nerwów</p> <p>Monitorowanie neuropatii obwodowych</p>	<p>Apoptoza</p> <p>Steroidogeneza</p>
<p><b>NEUROCHIRURGIA</b></p> <p>Diagnostyka i monitorowanie urazowego uszkodzenia mózgu</p> <p>Zapobieganie wtórnym uszkodzeniom mózgu</p>	<p>Glejoza</p> <p>Steroidogeneza</p>
<p><b>PSYCHIATRIA</b></p> <p>Leczenie zespołów lękowych</p> <p>Wczesna diagnostyka schizofrenii</p> <p>Leczenie schizofrenii lub łagodzenie przebiegu i objawów choroby</p>	<p>Steroidogeneza</p> <p>Glejoza</p>
<p><b>TRANSPLANTOLOGIA</b></p> <p>Rozszerzenie kryteriów kwalifikacji do przeszczepiania narządów (zwiększenie wskaźnika przeszczepów)</p> <p>Możliwość wydłużenia przeżycia przeszczepu</p>	<p>Apoptoza</p> <p>Steroidogeneza</p> <p>Fosforylacja oksydacyjna</p>
<p><b>KARDIOLOGIA</b></p> <p>Prewencja zmian martwiczych w ostrym niedokrwieniu mięśnia sercowego</p> <p>Wczesna diagnostyka miażdżycy</p> <p>zapobieganie powikłaniom miażdżycy</p> <p>Leczenie zaburzeń rytmu serca [87]</p> <p>Hamowanie rozwoju kardiomiopatii przerostowej [87]</p>	<p>Fosforylacja oksydacyjna</p> <p>Steroidogeneza</p> <p>Aktywacja makrofagów z nadekspresją TSPO</p> <p>Przewodnictwo kanałów anionowych w IMM</p> <p>Regulowanie mitochondrialnego potencjału przez błonowego</p> <p>Apoptoza</p>
<p><b>GASTROENTEROLOGIA</b></p> <p>Profilaktyka choroby wrzodowej żołądka i/lub dwunastnicy oraz łagodzenie jej objawów</p> <p>Monitorowanie przebiegu chorób zapalnych jelit</p>	<p>Sekrecja Cl<sup>-</sup> zależna od Ca<sup>2+</sup></p> <p>Zmiany stopnia ekspresji TSPO</p>
<p><b>ENDOKRYNOLOGIA</b></p> <p>Pierwotny i wtórny hipogonadyzm</p>	<p>Transport cholesterolu</p>
<p><b>IMMUNOLOGIA</b></p> <p>Przeciwzapalne</p>	<p>Odpowiedź immunologiczna, m.in.: migracja i fagocytoza neutrofilów, sekrecja cytokin i immunoglobulin</p>
<p><b>BAKTERIOLOGIA</b></p> <p>Leczenie zakażeń</p>	<p>Działanie przez TSPO bakteryjne: adhezja i wirulencja komórki bakterii</p>

benzoksazepiny, pochodne izochinolinokarboksamidowe i imidazopirydynowe, pirolochinolinowe, indoloacetamidowe oraz indololiglyksylamidowe [79].

## PODSUMOWANIE

Przypadkowe odkrycie w 1977 r. miejsc wiązania benzodiazepin poza ośrodkowym układem nerwowym może być przełomowym wydarzeniem w diagnostyce i leczeniu. Poznanie ich struktury i roli w organizmie wymagało ponad 30 lat badań. Na podstawie zdobytej wiedzy dotychczasowe różnorodne propozycje nazewnictwa ostatecznie zostały zastąpione nazwą „białko translokatorowe” (TSPO), która uwzględnia budowę i funkcje pełnione w komórce. TSPO jest integralnym białkiem błonowym obecnym w większości tkanek i umiejscowionym głównie w zewnętrznej błonie mitochondrialnej, ale o tkankowo zróżnicowanym stopniu ekspresji. Wiele procesów komórkowych jest związanych bezpośrednio lub pośrednio z TSPO: transport cholesterolu i steroidogeneza, transport porfiryn i synteza hemu, apoptoza, proliferacja komórkowa, transport anionów, regulowanie czynności mitochondrium, immunomodulacja. O niezbędności białka translokatorowego w organizmie świadczy to, że inaktywacja jego genu u myszy powoduje obumarcie płodów we wczesnej embriogenezie. Liczba molekuł białka podlega wahaniom fizjologicznym (oddziaływanie hormonalne) lub w stanach

patologicznych organizmu. TSPO może pośredniczyć w rozwoju takich chorób, jak: miażdżyca, nowotwory, choroby neurodegeneracyjne, neuropatie obwodowe, choroby psychiczne, a także uszkodzenia mózgu o różnej etiologii i uszkodzenia niedokrwienno-reperfuzyjne narządów. Udział TSPO w różnorodnych procesach komórki, a także jego implikacje w patomechanizm wielu chorób wynikają ze szczególnego umiejscowienia TSPO w komórce – w miejscach kontaktu błon mitochondrialnych współtworzy pory o zmiennej przepuszczalności mitochondrialnej/megakanaly – oraz z jego interakcji z białkami komórkowymi. Ligandy TSPO wpływają na przebieg wielu procesów komórkowych. Zdolność do regulowania ważnych dla organizmu procesów może zostać wykorzystana w leczeniu wymienionych chorób. Pojemność wiążąca ligandów, zależna od ekspresji białka translokatorowego zmienia się w różnych stanach patologicznych, co może znaleźć zastosowanie w diagnostyce. Lepsza znajomość mechanizmu działania powszechnie używanych leków – ligandów białka translokatorowego – pozwala wyjaśnić szeroki zakres ich działania, m.in. mechanizmy, które dotychczas nie były przedmiotem badań, np. działanie przeciwpalne diazepam, hamowanie proliferacji kolonii limfocytów i komórek śledzionowych pod wpływem diazepam i alprazolamu (działanie obserwowane już po pojedynczej dawce leków) oraz wyjaśni cięższy przebieg krowianki u myszy, którym długotrwale aplikowano diazepam [31,40].

## PIŚMIENNICTWO

- [1] Ahbouha S., Gamrani H., Baker G.: GABAergic neurosteroids: The “endogenous benzodiazepines” of acute liver failure. *Neurochem. Int.*, 2012; 60: 707-714
- [2] Alfonso J., Le Magueresse C., Zuccotti A., Khodosevich K., Monyer H.: Diazepam binding inhibitor promotes progenitor proliferation in the postnatal SVZ by reducing GABA signaling. *Cell Stem Cell*, 2012; 10: 76-87
- [3] Angell-Petersen E.: Light and drug dosimetry considerations in porphyrin precursor-based photodynamic therapy. [https://www.duo.uio.no/bitstream/10852/11156/1/DUO\\_633\\_Angell-Petersen.pdf](https://www.duo.uio.no/bitstream/10852/11156/1/DUO_633_Angell-Petersen.pdf) (03.12.2014)
- [4] Badoni A., Maithani J., Kalra K.: Neuroactive steroids and neuropharmacological disorder. *Int. J. Pharm. Life Sci.*, 2013; 4: 2396-2401
- [5] Batarseh A., Papadopoulos V.: Regulation of translocation protein 18 kDa (TSPO) expression in health and disease states. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2010; 327: 1-12
- [6] Bernardi P.: The mitochondrial permeability transition pore: a mystery solved? *Front. Physiol.*, 2013; 4: 95
- [7] Bird J.L., Izquierdo-Garcia D., Davies J.R., Rudd J.H., Probst K.C., Figg N., Clark J.C., Weissberg P.L., Warburton E.A.: Evaluation of translocation protein quantification as a tool for characterising macrophage burden in human carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 2010; 210: 388-391
- [8] Bordet T., Buisson B., Michaud M., Drouot C., Galéa P.P., Delaage P., Akentieva N.P., Evers A.S., Covey D.F., Ostuni M.A., Lacapere J.J., Mas-saad C., Schumacher M., Steidl E.M., Mau X., Delaage M., Henderson C.E., Pruss R.M.: Identification and characterization of cholest-4-en-3-one, oxime (TRO19622), a novel drug candidate for amyotrophic lateral sclerosis. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2007; 322: 709-720
- [9] Bose M., Whittall R.M., Miller W.L., Bose H.S.: Steroidogenic activity of STAR requires contact with mitochondrial VDAC1 and phosphate carrier protein. *J. Biol. Chem.*, 2008; 283: 8837-8845
- [10] Braestrup C., Squires R.F.: Specific benzodiazepine receptors in rat brain characterized by high-affinity [<sup>3</sup>H]diazepam binding. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1977; 74: 3805-3809
- [11] Bribes E., Casellas P., Vidal H., Dussossoy D., Casellas D.: Peripheral benzodiazepine receptor mapping in rat kidney. Effects of angiotensin II-induced hypertension. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2002; 13: 1-9
- [12] Casellas P., Galiegue S., Basile A.S.: Peripheral benzodiazepine receptors and mitochondrial function. *Neurochem. Int.*, 2002; 40: 475-486
- [13] Chapalain A., Chevalier S., Orange N., Murillo L., Papadopoulos V., Feullolley M.G.: Bacterial ortholog of mammalian translocator protein (TSPO) with virulence regulating activity. *PLoS One*, 2009; 4: e6096
- [14] Chen M.K., Guilarte T.R.: Translocator protein 18kDa (TSPO): molecular sensor brain injury and repair. *Pharmacol. Ther.*, 2008; 118: 1-17
- [15] Costa B., Da Pozzo E., Chelli B., Simola N., Morelli M., Liusi M., Maccheroni M., Taliani S., Simorini F., Da Settimo F., Martini C.: Anxiolytic properties of a 2-phenylindolglyoxylamide TSPO ligand: stimulation of *in vitro* neurosteroid production affecting GABAA receptor activity. *Psychoneuroendocrinology*, 2011; 36: 463-472
- [16] De Souza E.B., Anholt R.R., Murphy K.M., Snyder S.H., Kuhar M.J.: Peripheral-type benzodiazepine receptors in endocrine organs: autoradiographic localization in rat pituitary, adrenal, and testis. *Endocrinology*, 1985; 116: 567-573

- [17] Dong E, Matsumoto K, Watanabe H.: Diazepam binding inhibitor (DBI) reduces testosterone and estradiol levels *in vivo*. *Life Sci.*, 2002; 70: 1317-1323
- [18] Duparc C., Lefebvre H., Tonon M.C., Vaudry H., Kuhn J.M.: Characterization of endozepines in the human testicular tissue: effect of triakontatetrapeptide on testosterone secretion. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003; 88: 5521-5528
- [19] Fafalios A., Akhavan A., Parwani A.V., Bies R.R., McHugh K.J., Pflug B.R.: Translocator protein blockade reduces prostate tumor growth. *Clin. Cancer Res.*, 2009; 15: 6177-6184
- [20] Gaemperli O., Shalhoub J., Owen D.R., Lamare F., Johansson S., Fouladi N., Davies A.H., Rimoldi O.E., Camici P.G.: Imaging intra-plaque inflammation in carotid atherosclerosis with <sup>11</sup>C-PK11195 positron emission tomography/computed tomography. *Eur. Heart J.*, 2012; 33: 1902-1910
- [21] Galiegue S., Casellas P., Kramar A., Tinel N., Simony-Lafontaine J.: Immunohistochemical assessment of the peripheral benzodiazepine receptor in breast cancer and its relationship with survival. *Clin. Cancer Res.*, 2004; 10: 2058-2064
- [22] Galiegue S., Jbilo O., Combes T., Bribes E., Carayon P., Le Fur G., Casellas P.: Cloning and characterization of PRAX-1. A new protein that specifically interacts with peripheral benzodiazepine receptor. *J. Biol. Chem.*, 1999; 274: 2938-2952
- [23] Gavish M., Bachman I., Shoukrun R., Katz Y., Veenman L., Weisinger G., Weizman A.: Enigma of the peripheral benzodiazepine receptor. *Pharmacol. Rev.*, 1999; 51: 629-650
- [24] Girard C., Liu S., Cadepond F., Adams D., Lacroix C., Verleye M., Gillardin J.M., Baulieu E.E., Schumacher M., Schweizer-Groyer G.: Etifoxine improves peripheral nerve regeneration and functional recovery. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2008; 105: 20505-20510
- [25] Granot Z., Geiss-Friedlander R., Melamed-Book N., Eimerl S., Timberg R., Weiss A.M., Hales K.H., Hales D.B., Stocco D.M., Orly J.: Proteolysis of normal and mutated steroidogenic acute regulatory proteins in the mitochondria: the fate of unwanted proteins. *Mol. Endocrinol.*, 2003; 17: 2461-2476
- [26] Gulyás B., Vas A., Tóth M., Takano A., Varrone A., Cselényi Z., Schain M., Mattsson P., Halldin C.: Age and disease related changes in the translocator protein (TSPO) system in the human brain: positron emission tomography measurements with [<sup>11</sup>C]vinpocetine. *Neuroimage*, 2011; 56: 1111-1121
- [27] Halestrap A.P.: What is the mitochondrial permeability transition pore? *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 2009; 46: 821-831
- [28] Halestrap A.P., McStay G.P., Clarke S.J.: The permeability transition pore complex: another view. *Biochimie*, 2002; 84: 153-166
- [29] Hardwick M., Fertikh D., Culty M., Li H., Vidic B., Papadopoulos V.: Peripheral-type benzodiazepine receptor (PBR) in human breast cancer: correlation of breast cancer cell aggressive phenotype with PBR expression, nuclear localization, and PBR-mediated cell proliferation and nuclear transport of cholesterol. *Cancer Res.*, 1999; 59: 831-842
- [30] Hauet T., Han Z., Wang Y., Hameury F., Jayle C., Gibelin H., Goujon J.M., Eugene M., Papadopoulos V.: Modulation of peripheral-type benzodiazepine receptor levels in a reperfusion injury pig kidney-graft model. *Transplantation*, 2002; 74: 1507-1515
- [31] Huemer H.P., Lassnig C., Nowotny N., Irschick E.U., Kitchen M., Pavlic M.: Diazepam leads to enhanced severity of orthopoxvirus infection and immune suppression. *Vaccine*, 2010; 28: 6152-6158
- [32] Javadov S., Karmazyn M., Escobales N.: Mitochondrial permeability transition pore opening as a promising therapeutic target in cardiac diseases. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2009; 330: 670-678
- [33] Kannan S., Balakrishnan B., Muzik O., Romero R., Chugani D.: Positron emission tomography imaging of neuroinflammation. *J. Child Neurol.*, 2009; 24: 1190-1199
- [34] Klubo-Gwieżdźńska J., Jensen K., Bauer A., Patel A., Costello J.Jr, Burman K.D., Wartofsky L., Hardwick M.J., Vasko V.V.: The expression of translocator protein in human thyroid cancer and its role in the response of thyroid cancer cells to oxidative stress. *J. Endocrinol.*, 2012; 214: 207-216
- [35] Kumar A., Muzik O., Shandal V., Chugani D., Chakraborty P., Chugani H.T.: Evaluation of age-related changes in translocator protein (TSPO) in human brain using <sup>11</sup>C-[R]-PK11195 PET. *J. Neuroinflammation*, 2012; 9: 232
- [36] Kunduzova O.R., Escourrou G., De La Farge F., Salvayre R., Séguélas M.H., Leducq N., Bono F., Herbert J.M., Parini A.: Involvement of peripheral benzodiazepine receptor in the oxidative stress, death-signaling pathways, and renal injury induced by ischemia-reperfusion. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2004; 15: 2152-2160
- [37] Łabędzka K., Grzanka A., Izdebska M.: Mitochondrium a śmierć komórki. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2006; 60: 439-446
- [38] Lacapere J.J., Delavoie F., Li H., Péranzi G., Maccario J., Papadopoulos V., Vidic B.: Structural and functional study of reconstituted peripheral benzodiazepine receptor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2001; 284: 536-541
- [39] Lacapere J., Papadopoulos V.: Peripheral-type benzodiazepine receptor: structure and function of a cholesterol-binding protein in steroid and bile acid biosynthesis. *Steroids*, 2003; 68: 569-585
- [40] Lazzarini R., Maiorka P.C., Liu J., Papadopoulos V., Palermo-Neto J.: Diazepam effects on carrageenan-induced inflammatory paw edema in rats: role of nitric oxide. *Life Sci.*, 2006; 78: 3027-3034
- [41] Leducq N., Bono F., Sulpice T., Vin V., Janiak P., Fur G.L., O'Connor S.E., Herbert J.M.: Role of peripheral benzodiazepine receptors in mitochondrial, cellular, and cardiac damage induced by oxidative stress and ischemia-reperfusion. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2003; 306: 828-837
- [42] Liu J., Cavalli L.R., Haddad B.R., Papadopoulos V.: Molecular cloning, genomic organization, chromosomal mapping and subcellular localization of mouse PAP7: a PBR and PKA-R1α associated protein. *Gene*, 2003, 308: 1-10
- [43] Manna P.R., Chandrala S.P., Jo Y., Stocco D.M.: cAMP-independent signaling regulates steroidogenesis in mouse Leydig cells in the absence of StAR phosphorylation. *J. Mol. Endocrinol.*, 2006; 37: 81-95
- [44] Marino F., Cattaneo S., Cosentino M., Rasini E., Di Grazia L., Fietta A.M., Lecchini S., Frigo G.: Diazepam stimulates migration and phagocytosis of human neutrophils: possible contribution of peripheral-type benzodiazepine receptors and intracellular calcium. *Pharmacology*, 2001; 63: 42-49
- [45] Martel C., Huynh L.H., Garnier A., Ventura-Clapier R., Brenner C.: Inhibition of the mitochondrial permeability transition for cytoprotection: direct *versus* indirect mechanisms. *Biochem. Res. Int.*, 2012; 2012: 213403
- [46] Mattner F., Staykova M., Berghofer P., Wong H.J., Fordham S., Callaghan P., Jackson T., Pham T., Gregoire M.C., Zahra D., Rahardjo G., Linares D., Katsifis A.: Central nervous system expression and PET imaging of the translocator protein in relapsing-remitting experimental autoimmune encephalomyelitis. *J. Nucl. Med.*, 2013; 54: 291-298
- [47] Mazurika C., Veenman L., Weitzman R., Bidder M., Leschiner S., Golani I., Spanier I., Weisinger G., Gavish M.: Estradiol modulates uterine 18 kDa translocator protein gene expression in uterus and kidney of rats. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2009; 307: 43-49
- [48] Mendonca-Torres M.C., Roberts S.S.: The translocator protein (TSPO) ligand PK11195 induces apoptosis and cell cycle arrest and sensitizes to chemotherapy treatment in pre- and post-relapse neuroblastoma cell lines. *Cancer Biol. Ther.*, 2013; 14: 319-326
- [49] Midzak A., Rone M., Aghazadeh Y., Culty M., Papadopoulos V.: Mitochondrial protein import and the genesis of steroidogenic mitochondria. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2011; 336: 70-79

- [50] Miller W.L., Bose H.S.: Early steps in steroidogenesis: intracellular cholesterol trafficking. *J. Lipid Res.*, 2011; 52: 2111-2135
- [51] Miszczak D., Słońska A., Golke A., Cymerys J.: Strategie przetrwania herpeswirusów – latencja i apoptoza. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2013; 67: 276-287
- [52] MITOCARE Study Group: Rationale and design of the 'MITOCARE' Study: a phase II, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the safety and efficacy of TRO40303 for the reduction of reperfusion injury in patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Cardiology*, 2012; 123: 201-207
- [53] Nguyen P.N., Yan E.B., Castillo-Melendez M., Walker D.W., Hirst J.J.: Increased allopregnanolone levels in the fetal sheep brain following umbilical cord occlusion. *J. Physiol.*, 2004; 560: 593-602
- [54] Niswender G.D.: Molecular control of luteal secretion of progesterone. *Reproduction*, 2002; 123: 333-339
- [55] Nothdurfter C., Rammes G., Baghai T.C., Schüle C., Schumacher M., Papadopoulos V., Rupprecht R.: Translocator protein (18 kDa) as a target for novel anxiolytics with a favourable side-effect profile. *J. Neuroendocrinol.*, 2012; 24: 82-92
- [56] Ostuni M.A., Péranzi G., Ducroc R.A., Fasseu M., Vidic B., Dumont J., Papadopoulos V., Lacapere J.J.: Distribution, pharmacological characterization and function of the 18 kDa translocator protein in rat small intestine. *Biol. Cell*, 2009; 101: 573-586
- [57] Ozaki H., Zoghbi S.S., Hong J., Verma A., Pike V.W., Innis R.B., Fujita M.: *In vivo* binding of protoporphyrin IX to rat translocator protein imaged with positron emission tomography. *Synapse*, 2010; 64: 649-653
- [58] Papadopoulos V., Baraldi M., Guilarte T.R., Knudsen T.B., Lacapere J.J., Lindemann P., Norenberg M.D., Nutt D., Weizman A., Zhang M.R., Gavish M.: Translocator protein (18 kDa): new nomenclature for the peripheral-type benzodiazepine receptor based on its structure and molecular function. *Trends Pharmacol. Sci.*, 2006; 27: 402-409
- [59] Papadopoulos V., Lecanu L.: Translocator protein (18 kDa) TSPO: An emerging therapeutic target in neurotrauma. *Exp. Neurol.*, 2009; 219: 53-57
- [60] Papadopoulos V., Liu J., Culty M.: Is there a mitochondrial signaling complex facilitating cholesterol import? *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2007; 265-266: 59-64
- [61] Paradis S., Leoni V., Caccia C., Berdeaux A., Morin D.: Cardioprotection by the TSPO ligand 4'-chlorodiazepam is associated with inhibition of mitochondrial accumulation of cholesterol at reperfusion. *Cardiovasc. Res.*, 2013; 98: 420-427
- [62] Rampon C., Bouzaffour M., Ostuni M., Dufourcq P., Girard C., Freyssinet J.M., Lacapere J.J., Schweizer-Groyer G., Vriz S.: Translocator protein (18 kDa) is involved in primitive erythropoiesis in zebrafish. *FASEB J.*, 2009; 23: 4181-4192
- [63] Rao V.L., Bowen K.K., Rao A.M., Dempsey R.J.: Up-regulation of the peripheral-type benzodiazepine receptor expression and [<sup>3</sup>H]-PK11195 binding in gerbil hippocampus after transient forebrain ischemia. *J. Neurosci. Res.*, 2001; 64: 493-500
- [64] Ricchelli F., Sileikyte J., Bernardi P.: Shedding light on the mitochondrial permeability transition. *Biochim. Biophys. Acta*, 2011; 1807: 482-490
- [65] Riond J., Mattei M.G., Kaghad M., Dumont X., Guillemot J.C., Le Fur G., Caput D., Ferrara P.: Molecular cloning and chromosomal localization of a human peripheral-type benzodiazepine receptor. *Eur. J. Biochem.*, 1991; 195: 305-311
- [66] Roberts R., Grace A.M.: Purification of mitochondrial creatine kinase. Biochemical and immunological characterization. *J. Biol. Chem.*, 1980; 255: 2870-2877
- [67] Rone M.B.: Role of protein-protein interactions in mitochondrial protein import, cholesterol transport and steroid biosynthesis. Washington 2010. <https://repository.library.georgetown.edu/bitstream/handle/10822/552850/roneMalena.pdf> (19.11.2014)
- [68] Rone M.B., Fan J., Papadopoulos V.: Cholesterol transport in steroid biosynthesis: role of protein-protein interactions and implication in disease states. *Biochim. Biophys. Acta*, 2009; 1791: 646-658
- [69] Rupniewska Z., Bojarska-Junak A.: Apoptoza: przepuszczalność błony mitochondrialnej i rola pełniona przez białka z rodziny Bcl-2. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2004; 58: 538-547
- [70] Rupprecht R., Papadopoulos V., Rammes G., Baghai T.C., Fan J., Akula N., Groyer G., Adams D., Schumacher M.: Translocator protein (18 kDa) (TSPO) as a therapeutic target for neurological and psychiatric disorders. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2010; 9: 971-988
- [71] Scarf A.M., Kassiou M.: The translocator protein. *J. Nucl. Med.*, 2011; 52: 677-680
- [72] Schaller S., Paradis S., Ngoh G.A., Assaly R., Buisson B., Drouot C., Ostuni M.A., Lacapere J.J., Bassissi F., Bordet T., Berdeaux A., Jones S.P., Morin D., Pruss R.M.: TRO40303, a new cardioprotective compound, inhibits mitochondrial permeability transition. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2010; 333: 696-706
- [73] Sileikyte J., Petronilli V., Zulian A., Dabbeni-Sala F., Tognon G., Nikolov P., Bernardi P., Ricchelli F.: Regulation of the inner membrane mitochondrial permeability transition by the 3outer membrane translocator protein (peripheral benzodiazepine receptor). *J. Biol. Chem.*, 2011; 286: 1046-1053
- [74] Snyder S.H., Verma A., Trifiletti R.R.: The peripheral-type benzodiazepine receptor: a protein of mitochondrial outer membranes utilizing porphyrins as endogenous ligands. *FASEB J.*, 1987; 1: 282-288
- [75] Speer O., Back N., Buerklen T., Brdiczka D., Koretsky A., Wallimann T., Eriksson O.: Octameric mitochondrial creatine kinase induces and stabilizes contact sites between the inner and outer membrane. *Biochem. J.*, 2005; 385: 445-450
- [76] Sridaran R., Philip G.H., Li H., Culty M., Liu Z., Stocco D.M., Papadopoulos V.: GnRH agonist treatment decreases progesterone synthesis, luteal peripheral benzodiazepine receptor mRNA, ligand binding and steroidogenic acute regulatory protein expression during pregnancy. *J. Mol. Endocrinol.*, 1999; 22: 45-54
- [77] Stopińska-Głuszak U., Wasilewska-Dziubińska E., Słowińska-Szrednicka J.: Progesteron – neurosteroid syntetyzowany w układzie nerwowym. *Postępy N. Med.*, 2008; 21: 154-158
- [78] Suh D.H., Kim M.K., Kim H.S., Chung H.H., Song Y.S.: Mitochondrial permeability transition pore as a selective target for anti-cancer therapy. *Front. Oncol.*, 2013; 3: 41
- [79] Taliani S., Pugliesi I., Da Settimo F.: Structural requirements to obtain highly potent and selective 18 kDa translocator protein (TSPO) ligands. *Curr. Top. Med. Chem.*, 2011; 11: 860-886
- [80] Thuillier R., Hauet T.: Role of translocator protein in renal ischemia reperfusion, renal preservation and acute kidney injury. *Curr. Mol. Med.*, 2012; 12: 413-425
- [81] Trophos: Press Release 27 February 2013 Trophos announces positive interim review in pivotal study of olesoxime in Spinal Muscular Atrophy <http://www.trophos.com/news/pr20130227.htm> (10.03.2013)
- [82] van Berckel B.N., Bossong M.G., Boellaard R., Kloet R., Schuite-maker A., Caspers E., Luurtsema G., Windhorst A.D., Cahn W., Lam-mertsma A.A., Kahn R.S.: Microglia activation in recent-onset schizophrenia: a quantitative (R)-[<sup>11</sup>C]PK11195 positron emission tomography study. *Biol. Psychiatry*, 2008; 64: 820-822
- [83] Veenman L., Gavish M.: The peripheral-type benzodiazepine receptor and the cardiovascular system. Implications for drug development. *Pharmacol. Ther.*, 2006; 110: 503-524



- [84] Veenman L., Shandalov Y., Gavish M.: VDAC activation by the 18 kDa translocator protein (TSPO), implications for apoptosis. *J. Bioenerg. Biomembr.*, 2008; 40: 199-205
- [85] Vlodavsky E., Soustiel J.F.: Immunohistochemical expression of peripheral benzodiazepine receptors in human astrocytomas and its correlation with grade of malignancy, proliferation, apoptosis and survival. *J. Neurooncol.*, 2007; 81: 1-7
- [86] Woods M.J., Williams D.C.: Multiple forms and locations for the peripheral-type benzodiazepine receptor. *Biochem. Pharmacol.*, 1996; 52: 1805-1814
- [87] Xiao J., Liang D., Zhang H., Liu Y., Li F., Chen Y.H.: 4'-Chlorodiazepam, a translocator protein (18 kDa) antagonist, improves cardiac functional recovery during postischemia reperfusion in rats. *Exp. Biol. Med.*, 2010; 235: 478-486
- [88] Yeliseev A.A., Kaplan S.: A sensory transducer homologous to the mammalian peripheral-type benzodiazepine receptor regulates photosynthetic membrane complex formation in *Rhodobacter sphaeroides* 2.4.1. *J. Biol. Chem.*, 1995; 270: 21167-21175
- [89] Yeliseev A.A., Kaplan S.: TspO of *Rhodobacter sphaeroides*: a structural and functional model for the mammalian peripheral benzodiazepine receptor. *J. Biol. Chem.*, 2000; 275: 5657-5667
- [90] Zeno S., Zaaroor M., Leschiner S., Veenman L., Gavish M.:  $\text{CoCl}_2$  induces apoptosis via the 18 kDa translocator protein in U118MG human glioblastoma cells. *Biochemistry*, 2009; 48: 4652-4661

---

Autorka deklaruje brak potencjalnych konfliktów interesów.