

MOLEKULARNA MEDICINA

Oralni kontraceptivi za muškarce?

Oralni kontraceptivi za žene nalaze se na tržištu već 40 godina. Uvelike su pomogli planiranju obitelji. Međutim, još uvijek ne postoji sličan farmakološki preparat za muškarce, iako su istraživanja pokazala da bi ga muškarci rado koristili. Za sada su jedini načini kontracepcije za muškarce kondomi i vazektomija.

Skupina autora identificirala je gen – CATSPER1 – koji je, u mutiranom obliku, uključen u razvitak ne-sindromskih oblika muške sterilnosti, a koji bi se mogao iskoristiti (ili na razini gena ili na razini proteina) za liječenje neplodnosti. I možda još važnije, ovaj bi se nalaz mogao iskoristiti za stvaranje muškog kontraceptiva. Gen je otkriven gotovo slučajno, proučavanjem genetske podložnosti razvitka sindromskog oblika gluhoće u obiteljima iz Irana, populaciji u kojoj je gluhoća, kao posljedica mutacija gena, relativno česta. Istraživači su otkrili dvije obitelji u kojima muška neplodnost nije bila dio sindromskog oblika gluhoće. Neplodnost je otkrivena rutinskom analizom sperme.

Istraživači su se usredotočili na istraživanje gena za koje se otprije zna da su uključeni u razvitak neplodnosti u miševa. U obje su obitelji pronašli mutacije gena CATSPER1. Analiza DNA-a pokazala je dvije različite mutacije – po jednu u svakoj obitelji. Međutim, obje mutacije uzrokuju stvaranje okrnjenog (nefunkcionalnog) proteina ili potpuni izostanak stvaranja proteina. Mutacije nisu nađene u 576 muškaraca kontrolne skupine.

Proučavanjima na miševima otkriveno je na koji način manjak funkcionalnog proteina CATSPER1 utječe na stvaranje sperme. Manjak proteina smanjuje pokretljivost spermija posebice u trenutku njegovog prodora u jajnu stanicu. Analogno ovim spoznajama vjeruje se da mutacije gena u muškaraca također smanjuju pokretljivost spermija.

Identifikacija gena/proteina uključenih u razvitak neplodnosti muškaraca predstavlja mogućnost razvitka farmakoloških kontracep-

tiva specifičnih za muškarce.

Trenutno se istražuje nekoliko pristupa u proizvodnji muških kontraceptiva. Jedan od njih je istraživanje mogućnosti imunokontracepcije u okviru koje bi se primjenjivala protutijela koja blokiraju aktivnost proteina CATSPER1. Istraživanja su još u začetku i trebat će neko vrijeme da se dokaže kako je imunokontracepcija učinkovita, sigurna i povratne prirode.

Stanice jezika – osjet za kiselo

Lagani, pjenušavi (prštav, gazirani) okus šampanjca zahvaljujemo osjetnim stanicama jezika – stanicama koje se podražuju kiselim (kiselo-osjetne stanice). Istraživanja provedena na miševima pokazala su da je u tom procesu važan jedan enzim na ovim okusnim stanicama. Time je riješena stara zagonetka o alpinistima i „šampanjskom bluzu“. Primanje osjeta pjenušanja započinje sa specijalnim enzimom vezanim za kiselo-osjetne stanice jezika. To je ugljik-anhidraza 4 koji cijepa ugljični dioksid u ione bikarbonata i slobodne protone koji podražuju kiselo-osjetne stanice.

Znanstvenici su dugo vjerovali da okus koji osjećamo pri konzumiranju gaziranih pjenušavih pića proizlazi iz fizičkog prskanja mjehurića na jezik. Međutim, gazirana pića izazivaju isti osjet i kada se mjehurići unište u tlačnim komorama.

Da bi razumjeli kako se gaziranje uklapa u repertoar podraživanja osjetnih stanica znanstvenici su mjerili živčanu aktivnost u osjetnim stanicama jezika. Kada je životinjama dan CO₂ u obliku sode ili plina, njihove osjetne stanice su jako reagirale. Nakon toga provedeni su pokusi na miševima koji su bili genski kreirani tako da im je manjkala jedna od pet vrsta osjetnih stanica – za slatko, slano, gorko, kiselo i osjet soli glutaminske kiseline (npr. natrij-glutamata). U svih su životinja opaženi akcijski potencijali (aktivacija osjetnih stanica), osim u miševa kojima su nedostajale kiselo-osjetne stanice.

Pretraživanjem aktivnosti gena koji se aktiviraju u podraženim kiselo-osjetnim stanicama najviše je aktivnost nađena za gen koji kodira



enzim ugljik-anhidraza 4. Enzim je važan za održavanje odgovarajuće razine CO₂ i kiselosti tijela. Istraživači su nadalje davali miševima supstance koje inhibiraju ovaj enzim. Supstance su poništavale aktivaciju osjetnih stanica, ali je nisu potpuno dokinule. Izvjestan osjet kiselog se zadržava jer protoni CO₂ također stimuliraju trigeminalni živac, koji se ne podražuje izravno okusom ali može registrirati manje podraživače kao što su npr. papar ili mentol.

Šire gledano ovi nalazi objašnjavaju kako primanje osjeta gaziranosti (prisutnosti CO₂) omogućava životinjama da osjete CO₂ u pokvarenoj ili fermentiranoj hrani, odnosno kako gorko-osjetne stanice upozoravaju na eventualne toksine u hrani. Osjete okusa ljudi su pretvorili u užitek – boca pjenušca nezaobilazan je dio raznih proslava.

Međutim, alpinisti često, nakon što se popnu na vrh, otvore bocu pjenušca i ustanove da ima užasan okus. Prikazana istraživanja nude objašnjenje za taj „šampanjski bluz“. Lijek koji mnogi alpinisti uzimaju za sprječava-

nje problema vezanih za nadmorske visine inhibira enzim ugljik-anhidrazu. A kada kiselo-osjetne stanice nisu podražene protonima nastalim raspadanjem CO₂, pjenušac nema svoj pravi okus – pjenušavost.

Zašto svjetlo pojačava migrensku bol

Migrena je vrlo neugodno stanje izrazitih glavobolja koje uzrokuju probleme koncentracije, koordinacije, probleme govora, a u osoba koje normalno vide i probleme vida.

Javlja se u oko 12% populacije, a svjetlo pojačava migrensku bol u 80% osoba koje pate od migrene. Razlog ove pojave otkriven je tek nedavno (*Nature Neurosci*, 10 Jan, 2010). Istraživanje je provedeno na dvije skupine osoba koje pate od migrene: onima koje normalno vide i slijepim osobama. Pojačanje svjetlom uzrokovane migrenske boli bilo je prisutno i u slijepih osoba što znači da za ovaj događaj nije važan normalan osjet vida. Daljnjim istraživanjima provedenim na štakorima otkriveno je da se svjetlom pojačani osjet migrenske boli događa zbog aktivacije posebnih receptora u retini i njihovih živčanih ograna u talamusu. Ovi se receptori aktiviraju intenzitetom svjetla. To su fotosenzitivne ganglionske stanice bogate fotopigmentom melanopsinom. Ove su stanice odgovorne i za već dobro poznat fenomen – cirka-dijalni ritam (npr. ritam spavanja). Put živčanih ograna fotosenzitivnih ganglionskih stanica križa se u talamusu sa živčanim ograncima dura-senzitivnih talamičkih neurona za koje je otprije poznato da su uključeni u razvitak migrene. Prilikom križanja, živčani impulsi (električni impulsi) fotoreceptora dodatno aktiviraju elektroimpulse u dura-senzitivnim stanicama („iritiraju ih“) što je glavni uzrok svjetlom pojačane migrenske boli. Neobično je, i još uvijek nerazjašnjeno, da se prijenos impulsa s fotoreceptora na dura-senzitivne receptore ne događa izravno.

Sličnim mehanizmom moglo bi se objasniti i bukom ili mirisima pojačanje migrenske boli. Sa stano- višta liječenja rezultati ovih istraživanja izrazito su važni – razotkrivaju dijelom izvor nastanka migrene.

Višestruka uloga proteina Ras

Protein Ras ima nekoliko različitih funkcija. Tijekom autoimunih upalnih reakcija centralnog živčanog sustava ima dvojaku ulogu. S tim u vezi razmišlja se o njegovoj upotrebi, kao mete, za ciljano liječenje multiple skleroze (*PNAS*, Sep 2009).

Nadalje, prijenos signala receptorima pre-B stanica (pre-BCR) i receptorom za interleukin 7 (IL-7R) koordinira ekspanziju pre-B stanica. Nađeno je da Ras regulira izlaz stanice iz staničnog ciklusa i rekombinaciju lakih lanaca imunoglobulina za vrijeme ranog razvitka pre-B stanica (*Nat Immunol*, Oct 2009).

I konačno, inhibicija proteina Ras pojačava funkciju regulatornih T-stanica i utištava dijabetes tipa 1 u nepretihlih dijabetičnih miševa (*Eur J Pharmacol*, August 2009).

Estrogen pomaže zaštititi razvitka abdominalne pretilosti

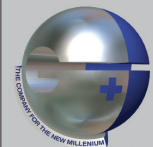
Abdominalna pretilost (centralna pretilost), kolokvijalno „pivski trbuh“, nastaje zbog nakupljanja masnoća u abdomenu, između unutarnjih organa. Ovaj se tip masnoća naziva visceralna mast. Posljedica njenog suvišnog nakupljanja je proširenje struka, tj. abnormalno izbočenje abdomena (trbuha). Tijelo takvog oblika naziva se „apple shaped“ – tijelo oblika jabuke. Ovaj tip pretilosti je u uskoj vezi s razvitkom bolesti krvožilnog sustava, pa se stoga ovaj tip masnoća smatra „opasnim“ masnoćama. Pretilost nastaje i zbog suvišnog nakupljanja masti u potkožnom tkivu (potkožna mast), poglavito stražnjice i bedara. Ovaj se tip oblika tijela naziva „pear shaped“ – tijelo oblika kruške. Abdominala pretilost osobitost je muškaraca, dok je nakupljanje viška masti ispod kože osobitost žena. Razlog različitog nakupljanja masnoća u muškaraca i žena su spolni hormoni. Međutim, nedavna su istraživanja pokazala da estrogen može pretvoriti „opasne“ masnoće u manje opasne, čak i u muškaraca. Naime, molekule koje prenose estrogen organizmom mogu pomoći ili spriječiti rast masnih stanica, što pomaže da se ujedno regulira (smanji) i rizik razvitka metaboličkih bolesti.

Automate your western blot processing

The BenchPro™ 4100 Western Processing System will do the work for you – just press “run” and walk away



Masne stanice abdominalno pretilih ljudi izlučuju hormone koji odlaze izravno u unutrašnje organe, kao što je npr. jetra, pa mogu uzrokovati i upalu organa. Suprotno tome, hormoni iz potkožne masti odlaze u krvni optok gdje čine znatno manje štete. Međutim, za žene postoje i neke loše vijesti. Kada uđu u menopauzu njihova se potkožna mast premješta u područje trbuha i pretvara u abdominalnu mast. Zašto je tome tako? Odgovor je proizašao iz istraživanja na štakorima, mužjacima i ženjkama, u kojih je raspored masnoća u tijelu isti kao i u ljudi. U ženki štakora kojima su odstranjeni jajnici došlo je do preraspodjele masti – potkožna mast premjestila se u područje abdomena. Međutim, nakon tretmana takvih životinja estrogenom masnoće su se ponovo preraspodjelile i time pretvorile u manje opasne masnoće. U ranijim je istraživanjima pokazano da vezanje estrogena za receptore tipa alfa potiče razgradnju masti u dotičnim stanicama. Žene imaju više estrogenih receptora tipa alfa u tkivima abdomena od muškaraca.



Gorea Plus d.o.o.
Svetonedeljska cesta 97,
Kerestinec
10431 Sveta Nedelja
Hrvatska

Phone.: +385 1 336 96 10; +385 1 336 96 12
Fax: +385 1 336 96 11 Mobile: +385 98 279 389
E-mail: gorea@gorea-plus.hr; prodaja@gorea-plus.hr
www.gorea-plus.hr