

Rola glutationu w nowotworach mózgu i COVID-19

The role of glutathione in glioblastoma and COVID-19

Jan Grzegorzewski, Violetta Krajka-Kuźniak

Katedra i Zakład Biochemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Streszczenie

Glutation (GSH) jest tripeptydem, który odgrywa kluczową rolę w wielu procesach komórkowych, w tym w różnicowaniu, proliferacji, apoptozie komórek. Zaburzona homeostaza GSH może być zaangażowana w etiologię i progresję chorób, w tym nowotworów mózgu. Niedobór GSH prowadzić może do zwiększonej podatności na stres oksydacyjny, który z kolei odgrywa istotną rolę w progresji nowotworów. Poznanie mechanizmów odpowiedzialnych za utrzymanie właściwej homeostazy GSH jest niezwykle ważne w odniesieniu do wrażliwości na terapie i działania leków przeciwnowotworowych. W artykule przedstawiono rolę glutationu w odniesieniu do stresu oksydacyjnego oraz nowotworów mózgu, a także COVID-19. (*Farm Współ* 2022; 15: 20-28) doi: 10.53139/FW.20221503

Słowa kluczowe: glutation, stres oksydacyjny, nowotwory mózgu, COVID-19

Summary

Glutathione (GSH) is a tripeptide that plays a crucial role in many cellular processes, including differentiation, proliferation and cell apoptosis. Disturbed GSH homeostasis may be involved in the etiology and progression of diseases, including brain tumors. GSH deficiency may lead to increased susceptibility to oxidative stress, which plays an important role in cancer progression. Understanding the mechanisms responsible for maintaining proper GSH homeostasis is extremely important in terms of sensitivity to therapies and the action of anti-cancer drugs. The article presents the glutathione role concerning oxidative stress, brain tumors, and COVID-19. (*Farm Współ* 2022; 15: 20-28) doi: 10.53139/FW.20221503

Keywords: glutathione, oxidative stress, brain cancer, COVID-19

Wprowadzenie

Reaktywne formy tlenu (RFT) w warunkach fizjologicznych pośredniczą w wewnątrzkomórkowych szlakach sygnałowych i mają zasadnicze znaczenie dla przeżycia komórek. Jednak nadmierne tworzenie RFT powoduje uszkodzenie komórek i śmierć. Aby temu zapobiec, indukowana jest odpowiedź adaptacyjna polegająca na indukcji układów antyoksydacyjnych enzymatycznych i nieenzymatycznych [1].

Stres oksydacyjny, będący wynikiem zaburzonej równowagi pomiędzy tworzeniem a usuwaniem RFT, odgrywa rolę w rozwoju i progresji nowotworu. Nadmierna produkcja RFT zwiększa przeżycie i proliferację komórek oraz prowadzi do uszkodzeń DNA i niestabilności genetycznej. Sprawnie działające układy antyoksydacyjne komórek skutecznie chronią przed skutkami stresu oksydacyjnego, stanowiąc tym samym jedno z podejść terapeutycznych [2]. Z drugiej

strony terapie prooksydacyjne są szeroko stosowane w oparciu o teorię, że dodatkowy bodziec oksydacyjny, dodany do konstytutywnego stresu oksydacyjnego w komórkach nowotworowych, powinien spowodować załamanie się systemów antyoksydacyjnych, co prowadzi do śmierci komórki. Jednak to ostatnie podejście przyniosło niezadowalające wyniki, ponieważ wiele guzów pierwotnych wykazuje nadekspresję enzymów antyoksydacyjnych na bardzo wysokim poziomie, co prowadzi do oporności komórek nowotworowych na niektóre leki [3].

Wśród układów biorących udział w utrzymaniu wewnątrzkomórkowej równowagi redoks główną rolę odgrywa glutation (GSH), który uczestniczy nie tylko w systemach obrony antyoksydacyjnej, ale także w wielu procesach metabolicznych [1].

Podwyższony poziom GSH obserwuje się w różnych typach guzów, co sprawia, że tkanki nowotwo-

rowe mogą być odporne na chemioterapię. Dlatego nie jest zaskakujące, że GSH przyciągnął uwagę farmakologów jako możliwy cel interwencji przeciwko progresji raka i chemiooporności. Jedną ze strategii może być hamowanie ligazy γ -glutamylcysteinowej (GCL), kluczowego enzymu biosyntezy GSH [4]. Jednak w ostatnich latach pojawiło się nowe podejście do regulacji enzymów wykorzystujących GSH, które wiąże się z czynnikiem transkrypcyjnym Nrf2 (Nrf2, ang. *nuclear factor erythroid 2-related factor 2*), odpowiedzialnym za indukcję m.in. enzymów antyoksydacyjnych [5].

Glutation – struktura oraz mechanizm działania

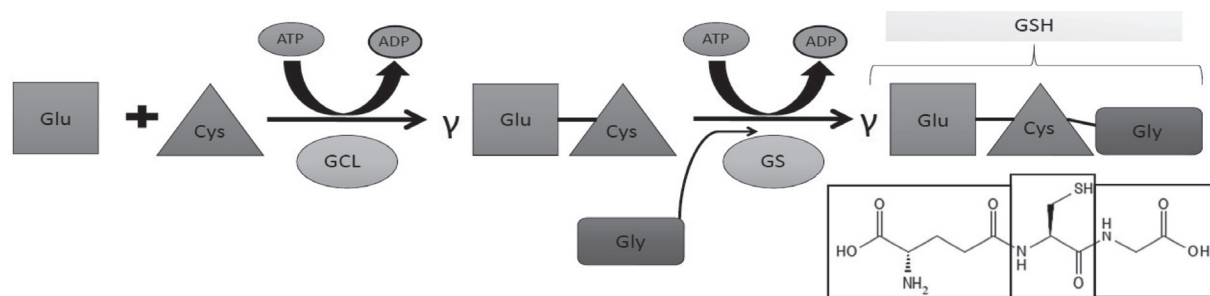
Glutation (GSH) jest tripeptydem składającym się z glutaminianu, cysteiny i glicyny, a jego synteza i metabolizm mają miejsce głównie w wątrobie. Synteza GSH rozpoczyna się od reakcji glutaminianu oraz cysteiny przeprowadzonej przez enzym ligazę glutamylcysteinową (GCL), która prowadzi do utworzenia γ -glutamylcysteiny (rycina 1). Ta następnie reaguje z glicyną i dzięki syntetazie glutationowej (GS) powstaje GSH. Do degradacji tego peptydu niezbędne są specyficzne białka takie jak γ -glutamylotransferaza (GGT) [6] czy białka z rodziny Chac γ -glutamylcyklotransferaz (GCT). Cysteinyloglicyna z kolei zostaje rozłożona na cysteinę i glicynę poprzez dipeptydazę np. dipeptydazę karnozynową 2 (CNDP2) [7]. GGT hydrolizuje wiązanie γ -glutamylowe GSH lub GSH połączonego z inną cząsteczką i przenosi ugrupowanie γ -glutamylowe na akceptor, który przeważnie jest innym aminokwasem. Podobnie jak w przypadku GCT później zostają

odtworzone cysteina i glicyna. Rozłożone aminokwasy mogą znów połączyć się w tym cyklu tworząc GSH [8].

Glutation odgrywa główną rolę w utrzymaniu równowagi między prooksydantami i antyoksydantami, co prezentuje rycina 2 i może decydować o życiu i śmierci komórek [9]. Chroni je przed szkodliwym nadmiarem RFT, rodnikami nadtlenkowymi, nadtlenkiem wodoru i rodnikami hydroksylowymi, które powstają naturalnie w organizmie. Są potrzebne m.in. w mechanizmie obronnym makrofagów czy neutrofilów oraz sygnalizacji komórkowej.

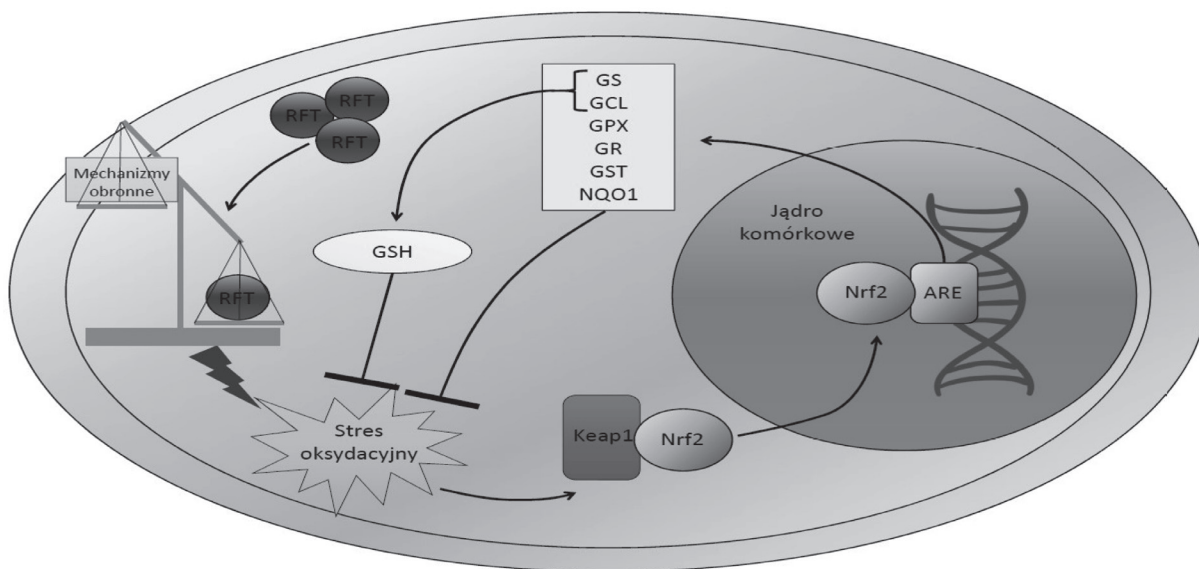
Większość RFT powstaje w mitochondriach w procesie oddychania tlenowego. Stres oksydacyjny pojawia się, gdy równowaga pomiędzy RFT a ilością antyoksydantów w komórce ulega zachwianiu. Istnieje pewien próg, po którym pojawiające się RFT zaczynają uszkadzać lipidy błonowe, białka, DNA i w konsekwencji mogą ostatecznie doprowadzić do śmierci komórki [10].

GSH jest głównym naturalnym małowcząsteczkowym antyoksydantem obecnym w większości organizmów. Występuje w kilku postaciach. Jednak najistotniejsze to forma zredukowana glutationu (GSH), która przeważa w warunkach fizjologicznych, i utleniona (GSSG) [11]. GSH odgrywa kluczową rolę w hamowaniu stresu oksydacyjnego poprzez redukcję RFT w enzymatycznych i nieenzymatycznych reakcjach oraz regenerację drobnocząsteczkowych antyoksydantów – witaminy C i witaminy E. Ponadto glutation bierze udział w naprawie cząsteczek białek, kwasów nukleinowych i lipidów uszkodzonych w procesie peroksydacji. Jego grupa tiolowa (-SH) służy jako czynnik redukujący w procesach enzymatycznych przeprowadzanych przez peroksydazę glutationową



Rycina 1. Schemat syntezy glutationu. (Glutaminian – Glu; Cysteina – Cys; Glicyna – Gly; Ligaza γ -glutamylcysteinowa – GCL; Syntetaza glutationu – GS; Glutation – GSH)

Figure 1. Diagram of glutathione synthesis. (Glutamate - Glu; Cysteine - Cys; Glycine - Gly; γ -glutamylcysteinyl ligase – GCL; Glutathione synthetase – GS; Glutathione – GSH)



Rycina 2. Udział glutationu w stresie oksydacyjnym. (Reaktywne formy tlenu – RFT; Syntetaza glutationu – GS; Ligaza γ -glutamylcysteinowa – GCL; Peroksydaza glutationowa – GPX; Reduktaza glutationowa – GR; Transferaza S-glutationowa – GST; NAD(P)H reduktaza chinonowa 1 – NQO1; Glutation – GSH; Jądrowy czynnik 2. – Nrf2; Element odpowiedzi antyoksydacyjnej – ARE; Białko wiążące Nrf2 – Keap1)

Figure 2. Role of glutathione in oxidative stress. (Reactive oxygen species – RFT; Glutathione synthetase – GS; γ -glutamyl-cysteinyl ligase – GCL; Glutathione peroxidase – GPX; Glutathione reductase – GR; Glutathione S-transferase – GST; NADPH quinone oxidoreductase 1 – NQO1; Glutathione – GSH; Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 – Nrf2; Antioxidant response element – ARE; Kelch-like ECH-associated protein 1 – Keap1)

(GPX) [9]. GPX katalizuje przemianę GSH do GSSG z równoczesnym rozkładem nadtlenuków, w tym nadtlenuków lipidowych, do nietoksycznych produktów [12]. Z kolei reduktaza glutationowa (GR) odnawia zapasy GSH w komórce poprzez przekształcenie GSSG do GSH z użyciem jako kofaktora NADPH [13]. GSH może łączyć się także z ksenobiotykami przy udziale transferazy S-glutationowej (GST), co ułatwia usunięcie ich z komórki [9].

Tak jak wspomniano wcześniej, znaczącą rolę w odpowiedzi na stres oksydacyjny odgrywa czynnik transkrypcyjny Nrf2, który ulega aktywacji poprzez translokację z cytozolu do jądra. Po związaniu się z sekwencją elementu odpowiedzi antyoksydacyjnej (ARE, ang. *antioxidant response element*) stymuluje transkrypcję genów kodujących m.in. enzymy antyoksydacyjne takie jak GPX, GR czy GST (rycina 2). Początkowo uważano, że aktywacja szlaku Nrf2-ARE wyłącznie chroni komórki, lecz ostatnio wykryto, że

w wielu typach nowotworów występuje zwiększona ekspresja Nrf2, która warunkuje rozrost tkanek nowotworowych i oporność na terapię [14].

Ponadto komórki nowotworowe to komórki szybko proliferujące, które cechować może zwiększony poziom RFT i podwyższony poziom enzymów antyoksydacyjnych. Dlatego prowadzi się intensywne badania, które mają na celu przygotowanie skutecznych leków działających na komórki nowotworowe. Przykładem takiego rozwiązania jest wykorzystanie sulfoksyminy butioniny (BSO), jako inhibitora enzymu GCL, lub imeksonu, jako leku blokującego antyoksydacyjne właściwości GSH. Niezbędne jest jednak opracowanie sposobu dystrybucji tych cząsteczek w organizmie tak, aby trafiły wyłącznie do tkanki zmienionej chorobowo, co pozwoliłoby na uniknięcie efektów ubocznych w przypadku zdrowych tkanek [15].

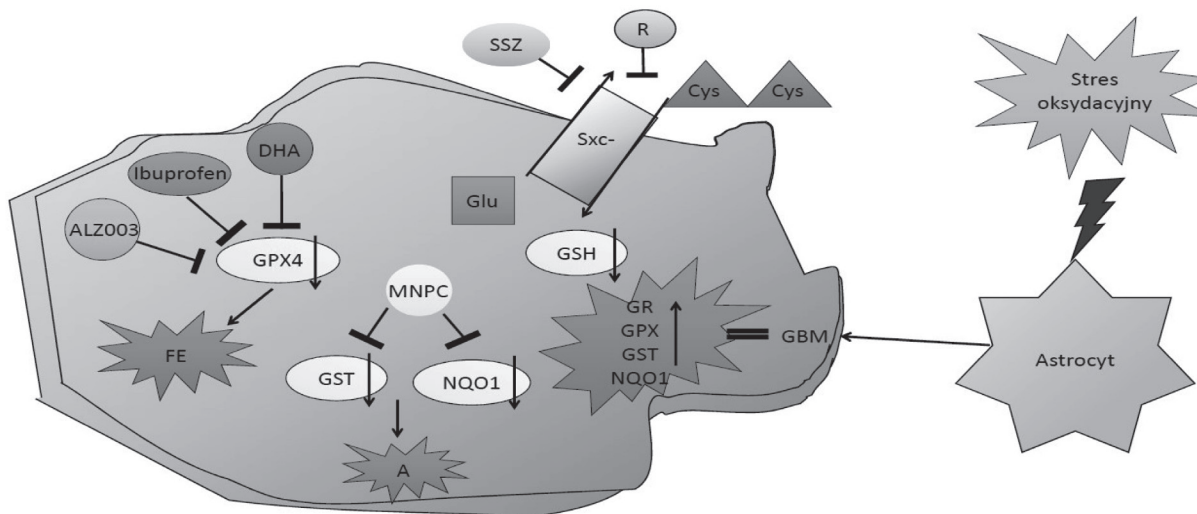
Glutathion a nowotwory mózgu

Mózg jako organ zużywający najwięcej tlenu w całym organizmie jest najbardziej narażony na stres oksydacyjny [16], podczas którego zachodzi peroksydacja lipidów, utlenianie białek oraz uszkodzenia DNA. Prowadzą one do zmian w strukturze chromosomów, genetycznych mutacji i/lub modulacji wzrostu komórek. Wiele danych wskazuje, że wewnątrzkomórkowa akumulacja RFT w mózgu jest bezpośrednio odpowiedzialna za dysfunkcję komórek. Nadmiar generowanych RFT wywołuje stres oksydacyjny i uszkodzenia DNA, co może prowadzić do rozwoju glejaka wielopostaciowego (GBM, łac. *glioblastoma multiforme*) (rycina 3).

Glejak wielopostaciowy jest jednym z najbardziej złośliwych nowotworów mózgu, który cechuje się niezwykle dużą śmiertelnością [17]. Dane literaturowe wskazują, że GBM rozrastają się głównie z komórek szeregu astrocytarnego [18]. Charakterystyczną cechą

jest szybki rozrost nieprawidłowej tkanki, która uszkadza okoliczne neurony i upośledza funkcje neurologiczne. Dodatkowo, operacja chirurgiczna mająca na celu wycięcie obszaru o zmianach chorobowych jest dużym wyzwaniem obarczonym ogromnym ryzykiem powikłań [19]. Kolejną trudność to znalezienie odpowiedniego leku na glejaki ze względu na problem w obrębie bariery krew-mózg oraz działania niepożądane tych leków na niezmienną chorobowo części tkanki mózgowej [20].

Z uwagi na generowanie z dużą szybkością RFT w mózgu, ich inaktywacja jest podstawowym jego zadaniem, w którym to procesie główną rolę odgrywa glutathion (rycina 3). Warto zwrócić uwagę, że poziom GSH jest zależny od struktury mózgowej. Najwyższy poziom GSH zaobserwowano w astrocytach, a w drugiej kolejności w neuronach mózgu [6]. Ostatnie badania *in vitro* pokazują, że astrocyty mogą odgrywać kluczową rolę w metabolizmie glutationu w mózgu.



Rycina 3. Schematyczne przedstawienie zależności pomiędzy GSH, enzymami i lekami w nowotworach mózgu. (Dihydroartemizynina – DHA; Analog kurkuminy – ALZ003; System Xc- - Sxc-; Glutaminian – Glu; Cystyna – Cys-Cys; Ferroptoza – FE; Apoptoza – A; Sulfasalazyna – SSZ; Riluzol – R; 5-Metylo-N-(5-nitro-tiazol-2-ilo)-3-fenylizoksazolo-4-karboksyamid – MNPC; Peroksydaza glutationowa – GPX; Reduktaza glutationowa – GR; Transferaza S-glutationowa – GST; NAD(P)H reduktaza chinonowa 1 – NQO1; Glutathion – GSH; Komórka glejaka wielopostaciowego – GBM)

Figure 3. Schematic representation of the relation between GSH, enzymes and drugs in brain cancers. (Dihydroartemisinin – DHA; Curcumin analogue – ALZ003; System Xc- - Sxc-; Glutamate – Glu; Cystine – Cys-Cys; Ferroptosis – FE; Apoptosis – A; Sulfasalazine – SSZ; Riluzole – R; 5-Methyl-N-(5-nitro-thiazol-2-yl)-3-phenylisoxazole-4-carboxamide – MNPC; Glutathione peroxidase – GPX; Glutathione reductase – GR; Glutathione S-transferase – GST; NADPH quinone oxidoreductase 1 – NQO1; Glutathione – GSH; Glioblastoma multiforme cell – GBM)

Jest to związane z eksportem glutationu z astrogleju w celu zapewnienia prekursorów do syntezy glutationu w neuronach [21].

Badania obejmujące obrazowanie spektrometrem masowym (MSI) tkanek od osób z GBM wykazały w nich wyjątkowo duże ilości antyoksydantów takich jak GSH, tauryna i kwas askorbowy, co potwierdza hipotezę, że nowotwór chroni się przez RFT gromadząc te substancje [22].

W niwelowaniu skutków stresu oksydacyjnego pomaga również sprawny enzymatyczny system antyoksydacyjny obejmujący: GR, GPX, NAD(P)H reduktazę chinonową 1 (NQO1) i S-transferazę glutationu (GST). Te wymienione ostatnie dwa enzymy ulegają nadekspresji w komórkach GBM, stąd opracowywanie terapii mających na celu inhibicję GSTP1 oraz NQO1 w komórkach glejaków może stanowić kolejny ważny krok w zwalczaniu tej śmiertelnej choroby. Badania Lei et al. [23] wykazały, że zastosowanie 5-metylo-N-(5-nitro-tiazol-2-ilo)-3-fenyllozoksazolo-4-karboksyamidu (MNPC), będącym inhibitorem tych dwóch enzymów, wzmocniło stres oksydacyjny w komórkach nowotworowych ostatecznie doprowadzając do ich apoptozy.

Kolejnym celem oddziaływania leków może być GPX, a szczególnie izoenzym GPX2, którego zwiększona ilość może być powiązana z rozwojem GBM [24].

Z kolei badania przeprowadzone przez Lv et al. [25] zwróciły uwagę na znaczenie izoenzymu GPX1 jako czynnika prognozującego w diagnozie glejaków i mającego znaczący związek ze złośliwością tych nowotworów. Badania te wskazały, że nadekspresja GPX1 powiązana jest z niską przeżywalnością pacjentów z GBM.

Kolejne badania wskazały jak mogą oddziaływać inne leki stosowane w leczeniu GBM. Takim przykładem jest dihydroartemizynina (DHA), która poprzez zmniejszenie aktywności GPX4, doprowadza do akumulacji produktów peroksydacji lipidów oraz w ramach reakcji Fentona, w której jony żelaza stymulują powstawanie RFT, działa wyniszczająco na komórkę [26].

Nasiloną peroksydację lipidów zaobserwowano także po obniżeniu ekspresji GPX4 analogiem kurkuminy (ALZ003). Badania Chen et al. [20] wskazały na użycie ALZ003 w leczeniu GBM w oparciu o ubikwitynację receptora adrenergicznego (AR). Zmniejszenie ilości receptora AR zwiększyło efektywność terapii z wykorzystaniem TMZ. Wskazuje to na możliwości indukowania ferroptozy poprzez osłabianie ekspresji

GPX4 regulowanej przez AR w komórkach glejaka U87 wykorzystując ALZ003. Obniżenie poziomu GPX4 zaobserwowano również w leczeniu GBM ibuprofenem. Gao et al. [27] wykazali, że ibuprofen indukował w ten sposób ferroptozę oraz odpowiadał za spadek aktywności czynnika transkrypcyjnego Nrf2.

Biorąc pod uwagę zaangażowanie GSH w reakcjach katalizowanych przez szereg izoform GPX, można sugerować również jego znaczenie w prognozowaniu skuteczności nowych terapii.

Aktualnie w leczeniu GBM stosuje się głównie temozolomid (TMZ), jednak z uwagi na pojawiającą się oporność komórek nowotworowych, chemioterapia z jego wykorzystaniem powoduje nawroty choroby. Ponadto, jak donoszą badania, te odporne komórki zawierały podwyższony poziom GSH, co spowodowało, że wewnątrzkomórkowe stężenie GSH stało się potencjalnym markerem molekularnym oporności [28].

Oporność przeciwko TMZ może wywodzić się także ze zbyt wysokiej aktywności GR – enzymu odpowiedzialnego bezpośrednio za przywracanie formy zredukowanej glutationu. Badania prowadzone przez zespół Zhu et al. [29] wykazały, że ekspresja GR była zwiększona w przypadku komórek bardziej opornych na TMZ. Odnotowali również, że zmniejszając antyoksydacyjne możliwości komórek poprzez hamowanie GR można podnieść skuteczność chemioterapii. Inhibitory GR stosowane były już w leczeniu malarii i upatruje się w nich potencjalną broń także przeciwko GBM.

Kolejnym enzymem, dla którego GSH jest kosubstratem, jest GST, która zaangażowana jest w detoksykację leków, w tym TMZ. Jak donoszą badania przeprowadzone przez zespół Cheng et al. [19], obniżona ekspresja izoenzymu GSTM3 korelowała ze zmniejszoną proliferacją komórek linii glejaka T98G odpornej na TMZ.

Warto również zwrócić uwagę na badania wskazujące na powiązanie GSH z systemem Xc⁻ (Sxc⁻), który jest antyporterem obecnym w błonie komórkowej, a odpowiada za wymianę cystyny na glutaminian (rycina 3). Komórki glejaka U251 oraz U87 cechuje nadekspresja xCT- katalitycznej jednostki Sxc⁻ [30]. Inhibitory antyportera Sxc⁻ takie jak sulfasalazyna, sorafenib oraz erastyna powodują zachwianie równowagi redoks komórki poprzez zablokowanie pobierania cystyny. W konsekwencji prowadzi to do zmniejszenia poziomu GSH, a nadmierna ilość RFT doprowadza do

śmierci komórki nowotworowej [31].

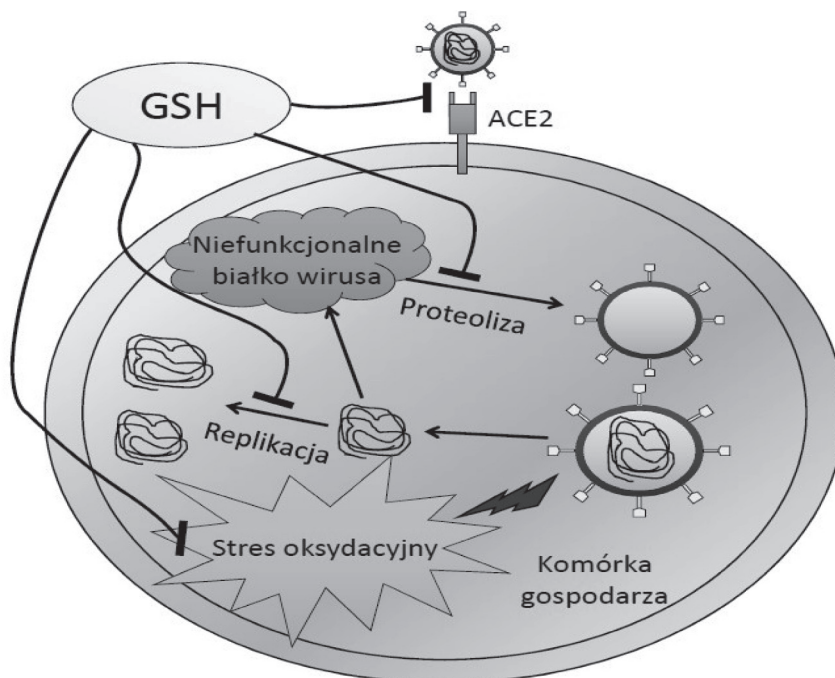
Interesującą propozycją terapii jest również zastosowanie leku riluzolu, który także oddziałuje na Sxc- (rycina 3). Riluzol zwiększa ilość glutaminianu w komórce i jednocześnie blokuje antyporter prowadząc do nadmiernej ilości tego aminokwasu wewnątrz komórki. Zapobiega to aktywacji metabotropowego receptora glukozy (GRM) prowadząc następnie do śmierci komórki na drodze autofagii [32].

Z uwagi na fakt, że komórki nowotworowe nie posiadają układu transportującego GSH, musi on być rozłożony w przestrzeni zewnątrzkomórkowej do aminokwasów, za co odpowiada GGT, której nadekspresja obserwowana jest w glejakach. Na tej podstawie Batsios et al. [33] wykorzystali hiperspolaryzowaną (HP) γ -glutamylol[^{13}C]glicynę do nieinwazyjnego obrazowania glejaka. GGT łączy cząsteczki z fragmentem γ -glutamylowym, więc taki znacznik może następnie przeniknąć do komórki. Stosunek formy HP [^{13}C]glicyny do HP γ -glutamylol[^{13}C]glicyny był u szczurów z glejakiem znacznie większy w porównaniu ze zdrową tkanką. Świadczy to o skuteczności metody w wykrywaniu obszarów zmienionych chorobowo w przypadku GBM.

Glutation a COVID-19

COVID-19 jest chorobą wywołaną zakażeniem wirusem SARS-CoV-2. Warianty tego wirusa atakują głównie płuca i powodują ich uszkodzenie. Jednak ostatnie dane zwracają uwagę na negatywny wpływ wirusa w odniesieniu do mózgu. Pierwszy raport na ten temat wskazywał, że u pacjenta zakażonego wirusem SARS-CoV-2 pojawił się obrzęk i stan zapalny tkanek mózgu [34]. Kolejne doniesienia potwierdziły uszkodzenia otoczki mielinowej mózgu, które obserwowane są również w chorobach neurodegeneracyjnych [35,36]. Analiza neuropatologiczna mózgow pacjentów chorych na COVID-19 potwierdziła zmiany naczyniowe, proces zapalny oraz nacieki limfocytarne i mikroglejowe zarówno okołonaczyniowe, jak i rozlane. Trudno na tym etapie stwierdzać, czy obserwowane zmiany mogą być przyczyną rozwoju nowotworów mózgu, jednak warto zwrócić uwagę na możliwości wykorzystania GSH do walki z COVID-19. Punktem uchwytu wyjaśnienia tego aspektu były badania w kierunku wirusów HIV i grypy, w których odnotowano wyczerpanie komórkowych zasobów GSH w trakcie infekcji tymi wirusami [37].

Dane literaturowe wskazują, że odpowiedni poziom glutationu pomaga w utrzymaniu odporności



Rycina 4. Oddziaływanie glutationu na SARS-CoV-2. (Enzym konwertujący angiotensynę – ACE2; Glutation - GSH)
Figure 4. The impact of glutathione on SARS-CoV-2. (Angiotensin converting enzyme – ACE2; Glutathione – GSH)

organizmu i walki z infekcjami [38,39]. Glutation zwiększa efektywność komórek NK (ang. *Natural Killer*), limfocytów T i makrofagów oraz zmniejsza powinowactwo wirusa SARS-CoV-2 do enzymu konwertującego angiotensynę 2 (ACE2) na błonie komórkowej (rycina 4) [39]. Jest też potencjalnym inhibitorem głównej proteazy wirusa SARS-CoV-2 [40].

Dodatkowo szereg badań potwierdziło, że GSH hamuje replikację nie tylko wirusów grypy i HIV ale także SARS-CoV-2 [37,39,41,42].

Szczególnie interesująca jest kaskada reakcji po wnikięciu SARS-CoV-2 do komórki, która nasila powstawanie RFT (rycina 4). W efekcie tych zdarzeń nadmierny stres oksydacyjny może wpływać na obserwowane w przypadku zakażenia objawy takie jak: uszkodzenia naczyń, zwiększoną krzepliwość krwi, zmiany w krwinkach czerwonych czy tłumienie limfocytów T [43]. Dodatkowo RFT mogą powodować mutacje materiału genetycznego, co sprzyja powstawaniu nowych wariantów wirusa. Może obniżyć to tym samym skuteczność leczenia oraz efekt zastosowanej szczepionki [44]. RFT powodują utlenienie cysteinowych reszt w domenach receptorów ACE2 i domenach białek wiążących do receptora należących do SARS-CoV-2. Możliwe, że wzmacnia to powinowactwo wirusa do receptora, co ułatwia wejście do komórki gospodarza [45]. GSH jest w stanie ochronić komórkę przed RFT, wywierając przeciwwzapalny efekt przez inhibicję ACE oraz zmniejszając aktywność jądrowego czynnika κB (NF- κB) [43,46].

W przypadku infekcji SARS-CoV-2 wyczerpanie GSH może wynikać z jego wycieku podczas uwalniania wirusa w pęcherzykach lub zużycia cysteiny do produkcji białek wirusowych zamiast do produkcji GSH. Zauważono również, że wirus oddziałuje także na zewnątrzkomórkowe tiole, co może mieć wpływ na rozwój infekcji. W pewnym stopniu leki przeciwwirusowe, takie jak remdesivir czy nelfinawir, są w stanie powstrzymać ubytek tioli podczas infekcji [47]. Im mniej GSH znajduje się w organizmie, tym ostrzejszy może być przebieg zakażenia wirusem SARS-CoV-2. Nie może on skutecznie replikować się przy wysokim poziomie GSH. Wskazuje się na wykorzystanie N-acetylocysteiny (NAC) oraz GSH jako czynników mogących znaleźć zastosowanie w leczeniu oraz profilaktyce zakażeń wirusowych w tym COVID-19 [41].

Kolejne dane wskazują, że doustne podanie GSH lub jego prekursorów zawierających ugrupowanie tiolowe może wywołać efekt terapeutyczny. Horowitz et al.

[48] opisali przypadki dwóch pacjentów z zapaleniem płuc wywołanym zakażeniem wirusem SARS-CoV-2, którym podano NAC, GSH, cynk, witaminę C oraz aktywatory Nrf2 takie jak kurkumina i glukozynolan sulforafanu. Stan obu pacjentów poprawił się, co miało być skutkiem zredukowania stresu oksydacyjnego i zmniejszenia nadmiernej produkcji cytokin wywołanej zespołem burzy cytokinowej (ang. *cytokine storm*). Tak więc podawanie GSH zarówno doustnie jak i dożylnie może stanowić nowy pomysł na blokadę NF- κB i tym samym radzenie sobie z zespołem burzy cytokinowej oraz niewydolnością oddechową u pacjentów cierpiących na COVID-19.

Podsumowanie

Na podstawie danych literaturowych omówionych w prezentowanej pracy można stwierdzić, że GSH pełni kluczową rolę w ochronie przed stresem oksydacyjnym wywołanym zaburzoną równowagą pomiędzy tworzeniem a inaktywacją RFT. Rola glutationu w nowotworach mózgu jest złożona z uwagi na problem lekooporności oraz zależności pomiędzy działaniem enzymów antyoksydacyjnych a poziomem glutationu. Może być zatem kluczowa w opracowaniu strategii profilaktycznych i spowolnieniu raka, jednak zagadnienie to wymaga prowadzenia dalszych badań.

Z kolei rola GSH w zwiększeniu odporności organizmu, jego wpływ na RFT oraz hamowanie ACE2 daje podstawy do kontynuacji badań w tym zakresie.

Podsumowując, przedstawione dane na temat roli glutationu w nowotworach mózgu oraz COVID-19 mogą mieć kluczowe znaczenie dla wskazania nowych markerów, a także projektowania leków, proponowania nowych strategii terapeutycznych w walce z chorobą COVID-19, nowotworami mózgu i przewyciężaniem chemiooporności.

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Violetta Krajka-Kuźniak
Katedra i Zakład Biochemii Farmaceutycznej,
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
ul. Świącickiego 4 60-781 Poznań
☎ (+ 48 61) 854 66 21
✉ vkrajka@ump.edu.pl

Piśmiennictwo/References

1. Bansal A, Simon MC. Glutathione metabolism in cancer progression and treatment resistance. *J Cell Biol.* 2018;217:2291-8.
2. Greenwood HE, Witney TH. Latest Advances in Imaging Oxidative Stress in Cancer. *J Nucl Med.* 2021;62:1506-10.
3. Traverso N, Ricciarelli R, Nitti M, et al. Role of Glutathione in Cancer Progression and Chemoresistance. *Oxid Med Cell Longev.* 2013;2013:1-10.
4. Kennedy L, Sandhu JK, Harper M-E, et al. Role of Glutathione in Cancer: From Mechanisms to Therapies. *Biomolecules.* 2020;10.
5. Krajka-Kuźniak V, Paluszczak J, Baer-Dubowska W. The Nrf2-ARE signaling pathway: An update on its regulation and possible role in cancer prevention and treatment. *Pharmacol Rep.* 2017;69:393-402.
6. Dwivedi D, Megha K, Mishra R, et al. Glutathione in Brain: Overview of Its Conformations, Functions, Biochemical Characteristics, Quantitation and Potential Therapeutic Role in Brain Disorders. *Neurochem Res.* 2020;45:1461-80.
7. Bachhawat AK, Yadav S, Jainarayanan AK, et al. Heart failure and the glutathione cycle: An integrated view. *Biochem J.* 2020;477:3123-30.
8. Main PAE, Angley MT, O'Doherty CE, et al. The potential role of the antioxidant and detoxification properties of glutathione in autism spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis. *Nutr Metab (Lond).* 2012;9:35.
9. Hsiao Y-F, Cheng S-B, Lai C-Y, et al. The Prognostic Role of Glutathione and Its Related Antioxidant Enzymes in the Recurrence of Hepatocellular Carcinoma. *Nutrients.* 2021;13:4071.
10. Lv H, Zhen C, Liu J, Yang P, et al. Unraveling the Potential Role of Glutathione in Multiple Forms of Cell Death in Cancer Therapy. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2019:1-16.
11. Gaucher C, Boudier A, Bonetti J, et al. Glutathione: Antioxidant Properties Dedicated to Nanotechnologies. *Antioxidants.* 2018;7:7.
12. Sarikaya E, Doğan S. Glutathione Peroxidase in Health and Diseases. In: Dulce Bagatini M, editor. *Glutathione System and Oxidative Stress in Health and Disease: IntechOpen; 2020.*
13. Kirtonia A, Sethi G, Garg M. The multifaceted role of reactive oxygen species in tumorigenesis. *Cell Mol Life Sci.* 2020;77:4459-83.
14. Jaganjac M, Milkovic L, Sunjic SB, et al. The NRF2, Thioredoxin, and Glutathione System in Tumorigenesis and Anticancer Therapies. *Antioxidants.* 2020;9.
15. Kim SJ, Kim HS, Seo YR. Understanding of ROS-Inducing Strategy in Anticancer Therapy. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2019:1-12.
16. Matschke V, Theiss C, Matschke J. Oxidative stress: The lowest common denominator of multiple diseases. *Neural Regen Res.* 2019;14:238.
17. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA A Cancer J Clin.* 2020;70:7-30.
18. Brandao M, Simon T, Critchley G, et al. Astrocytes, the rising stars of the glioblastoma microenvironment. *Glia.* 2018;67:779-90.
19. Cheng S-Y, Chen N-F, Wen Z-H, et al. Glutathione S-Transferase M3 Is Associated with Glycolysis in Intrinsic Temozolomide-Resistant Glioblastoma Multiforme Cells. *IJMS.* 2021;22:7080.
20. Chen T-C, Chuang J-Y, Ko C-Y, et al. AR ubiquitination induced by the curcumin analog suppresses growth of temozolomide-resistant glioblastoma through disrupting GPX4-Mediated redox homeostasis. *Redox Biol.* 2020;30:101413.
21. Dringen R, Hirrlinger J. Glutathione Pathways in the Brain. *Biol Chem.* 2003;384:505-16.
22. Kampa JM, Kellner U, Marsching C, et al. Glioblastoma multiforme: Metabolic differences to peritumoral tissue and IDH -mutated gliomas revealed by mass spectrometry imaging. *Neuropathology.* 2020;40:546-58.
23. Lei K, Gu X, Alvarado AG, et al. Discovery of a dual inhibitor of NQO1 and GSTP1 for treating glioblastoma. *J Hematol Oncol.* 2020;13:231.
24. Guo B, Liao W, Wang S. The clinical significance of glutathione peroxidase 2 in glioblastoma multiforme. *Transl Neurosci.* 2021;12:32-9.
25. Lv S, Luo H, Huang K, et al. The Prognostic Role of Glutathione Peroxidase 1 and Immune Infiltrates in Glioma Investigated Using Public Datasets. *Med Sci Monit.* 2020;26.
26. Yi R, Wang H, Deng C, et al. Dihydroartemisinin initiates ferroptosis in glioblastoma through GPX4 inhibition. *Biosci Rep.* 2020;40:58.
27. Gao X, Guo N, Xu H, et al. Ibuprofen induces ferroptosis of glioblastoma cells via downregulation of nuclear factor erythroid 2-related factor 2 signaling pathway. *Anti-cancer Drugs.* 2020;31:27-34.
28. Rocha CRR, Garcia CCM, Vieira DB, et al. Glutathione depletion sensitizes cisplatin- and temozolomide-resistant glioma cells in vitro and in vivo. *Cell Death Dis.* 2014;5:e1505.
29. Zhu Z, Du S, Du Y, et al. Glutathione reductase mediates drug resistance in glioblastoma cells by regulating redox homeostasis. *J Neurochem.* 2018;144:93-104.
30. Polewski MD, Reveron-Thornton RF, Cherryholmes GA, et al. Increased Expression of System xc- in Glioblastoma Confers an Altered Metabolic State and Temozolomide Resistance. *Mol Cancer Res.* 2016;14:1229-42.
31. Patel D, Kharkar PS, Gandhi NS, et al. Novel analogs of sulfasalazine as system xc- antiporter inhibitors: Insights from the molecular modeling studies. *Drug Dev Res.* 2019;80:758-77.
32. Blyufer A, Lhamo S, Tam C, et al. Riluzole: A neuroprotective drug with potential as a novel anti-cancer agent (Review). *Int J Oncol.* 2021;59.
33. Batsios G, Najac C, Cao P, et al. In vivo detection of γ -glutamyl-transferase up-regulation in glioma using hyperpolarized γ -glutamyl-1-13Cglycine. *Sci Rep.* 2020;10:6244.

34. Wu Y, Xu X, Chen Z, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun.* 2020;87:18-22.
35. Aghagoli G, Gallo Marin B, Katchur NJ, et al. Neurological Involvement in COVID-19 and Potential Mechanisms: A Review. *Neurocrit Care.* 2021;34:1062-71.
36. Mukerji SS, Solomon IH. What can we learn from brain autopsies in COVID-19? *Neurosci Lett.* 2021;742:135528.
37. Guloyan V, Oganessian B, Baghdasaryan N, et al. Glutathione Supplementation as an Adjunctive Therapy in COVID-19. *Antioxidants.* 2020;9.
38. Horowitz RI, Freeman PR. Three novel prevention, diagnostic, and treatment options for COVID-19 urgently necessitating controlled randomized trials. *Med Hypotheses.* 2020;143:109851.
39. Morris D, Khurasany M, Nguyen T, et al. Glutathione and infection. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1830:3329-49.
40. Linani A, Benarous K, Yousfi M. Novel Structural Mechanism of Glutathione as a Potential Peptide Inhibitor to the Main Protease (Mpro): CoviD-19 Treatment, Molecular Docking and SAR Study. *ChemRxiv.* 2020.
41. Polonikov A. Endogenous Deficiency of Glutathione as the Most Likely Cause of Serious Manifestations and Death in COVID-19 Patients. *ACS Infect Dis.* 2020;6:1558-62.
42. Kumar P, Osahon O, Vides DB, et al. Severe Glutathione Deficiency, Oxidative Stress and Oxidant Damage in Adults Hospitalized with COVID-19: Implications for GlyNAC (Glycine and N-Acetylcysteine) Supplementation. *Antioxidants* 2021;11.
43. Cazzola M, Rogliani P, Salvi SS, et al. Use of Thiols in the Treatment of COVID-19: Current Evidence. *Lung.* 2021;199:335-43.
44. Karkhanei B, Talebi Ghane E, Mehri F. Evaluation of oxidative stress level: Total antioxidant capacity, total oxidant status and glutathione activity in patients with COVID-19. *New Microbes New Infect.* 2021;42:100897.
45. Fodor A, Tiperciuc B, Login C, et al. Endothelial Dysfunction, Inflammation, and Oxidative Stress in COVID-19—Mechanisms and Therapeutic Targets. *Oxid Med Cell Longev.* 2021;2021:1-15.
46. Silvagno F, Vernone A, Pescarmona GP. The Role of Glutathione in Protecting against the Severe Inflammatory Response Triggered by COVID-19. *Antioxidants.* 2020;9.
47. Bartolini D, Stabile AM, Bastianelli S, et al. SARS-CoV2 infection impairs the metabolism and redox function of cellular glutathione. *Redox Biol.* 2021;45:102041.
48. Horowitz RI, Freeman PR, Bruzzese J. Efficacy of glutathione therapy in relieving dyspnea associated with COVID-19 pneumonia: A report of 2 cases. *Respir Med Case Rep.* 2020;30:101063.