

Udział stresu oksydacyjnego w wybranych jednostkach chorobowych w świetle najnowszych badań

Justyna Fołta¹, Zuzanna Rzepka¹, Dorota Małgorzata Wrześniok¹

¹Katedra i Zakład Chemii i Analizy Leków, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Polska

Farmacja Polska, ISSN 0014-8261 (print); ISSN 2544-8552 (on-line)

Adres do korespondencji

Dorota Małgorzata Wrześniok,
Katedra i Zakład Chemii i Analizy Leków,
Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach,
ul. Jagiellońska 4, 41-200 Sosnowiec, Polska;
e-mail: dwrzesniok@sum.edu.pl

Źródła finansowania

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach,
nr grantu: PCN-1-013/K/2/F

Konflikt interesów

Nie istnieje konflikt interesów.

Otrzymano: 2023.05.04


Zaakceptowano: 2023.06.01

Opublikowano on-line: 2023.06.23

DOI

10.32383/farmpol/167071

ORCID

Justyna Fołta -  0009-0001-8349-7934


Zuzanna Rzepka -  0000-0001-7892-0462

Dorota Małgorzata Wrześniok -  0000-0002-6918-3330

Copyright

© Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

To jest artykuł o otwartym dostępie,

na licencji CC BY NC 

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Participation of oxidative stress in selected diseases in the light of the latest research

Disturbances in the balance between the production and accumulation of reactive oxygen species and the proper functioning of antioxidant systems are the source of the phenomenon called oxidative stress. In physiological conditions in the human body, the conditions of the aforementioned balance are maintained, however, in pathological conditions related to exposure to reactive oxygen species or also in the course of diseases, cellular homeostasis may be disturbed. The role of oxidative stress in the pathogenesis and course of many diseases has been known for many years. Atherosclerosis, arterial hypertension classified as cardiovascular diseases or neurological diseases such as Parkinson's disease and Alzheimer's disease are just some examples of diseases in which the role of oxidative stress has been known for years. The discovery of new technologies, as well as the sometimes not fully understood pathogenesis of many diseases, is the basis for further research on the impact of reactive oxygen species on pathological processes occurring during the development of the disease and phenomena occurring during treatment. At present, numerous studies and clinical experiments are being carried out, the subject of which is related to the influence of reactive oxygen species on the pathogenesis, clinical picture and treatment of various diseases. Due to the fact that neoplastic diseases are predicted to become the most common cause of death, the generation of oxidative stress in neoplastic cells may become the basis for anticancer therapy.

The purpose of this article is to review the latest scientific reports on the role of oxidative stress in the pathogenesis and course of selected diseases, i.e. neurological diseases (including Parkinson's disease, Alzheimer's disease, multiple sclerosis and Huntington's disease), cardiovascular diseases (including atherosclerosis arteries, arterial and pulmonary hypertension), lifestyle diseases (diabetes and osteoporosis) and cancer, also in the aspect of therapy with compounds that generate oxidative stress.

Keywords: antioxidants, disease, oxidative stress, reactive oxygen species.

© Farm Pol, 2023, 79(2): 83–89

Wprowadzenie

Zachowanie równowagi komórkowej określanej jako homeostaza, uzależnione jest od wielu czynników, wśród których jedną z głównych ról odgrywają reaktywne formy tlenu (RFT) [1]. RFT to wysoce reaktywne związki zawierające w swojej budowie tlen, które mogą mieć charakter rodnikowy lub nierodnikowy [2]. Związki rodnikowe zawierają jeden lub więcej niesparowanych elektronów, co czyni je niezwykle reaktywnymi. Przedstawicielami tej grupy związków są m.in. anionorodnik ponadtlenkowy ($O_2^{\cdot-}$) oraz rodnik hydroksylowy ($\cdot OH$). Istnieją także związki nieposiadające niesparowanego elektronu, np. nadtlenuk wodoru (H_2O_2), powstający w reakcji przemiany anionorodnika ponadtlenkowego ($O_2^{\cdot-}$) w reakcji katalizowanej przez dysmutazę ponadtlenkową (ang. *superoxide dismutase*, SOD). H_2O_2 przenika przez błony komórkowe oraz utlenia grupy tiolowe, białka i jony metali przejściowych. Do nierodnikowych RFT zaliczany jest także tlen singletowy

(1O_2), który jest stanem wzbudzonym tlenu cząsteczkowego i powstaje podczas wielu procesów fizjologicznych [2]. Ze względu na źródło pochodzenia, reaktywne formy tlenu podzielone zostały na endo- i egzogenne. Do endogennych źródeł zalicza się m.in.: łańcuch oddechowy w mitochondriach, niektóre enzymy błony komórkowej (m.in. oksydazę NADPH, 5-lipooksygenazę) oraz enzymy peroksyosomów (oksydazę ksantynową, oksydazę acylo-CoA). Natomiast promieniowanie UV, promieniowanie jonizujące, dym tytoniowy, metale przejściowe oraz wybrane toksyny środowiskowe stanowią główne egzogenne źródła reaktywnych form tlenu [3].

W komórkach prawidłowych wytwarzanie i działanie reaktywnych form tlenu jest równoważone poprzez enzymatyczne i nieenzymatyczne systemy antyoksydacyjne, których podstawową rolą jest przekształcanie RFT w mniej aktywne pochodne [4]. Przykłady poszczególnych systemów przedstawiono w tabeli 1.

Jednym z głównych enzymów antyoksydacyjnych w komórkach eukariotycznych jest dysmutaza ponadtlenkowa – metaloproteina, która przekształca anionorodnik ponadtlenkowy w nadtlenuk wodoru. Następnie, powstały nadtlenuk wodoru może ulegać przemianie do wody za pomocą dwóch enzymów: katalazy (ang. *catalase*, CAT), która jest zlokalizowana w peroksyosomach, oraz peroksydazy glutationu (ang. *glutathione peroxidase*, GPx) [3]. Schemat przemian RFT, w których uczestniczą SOD, CAT oraz GPx przedstawiono na rycinie 1.

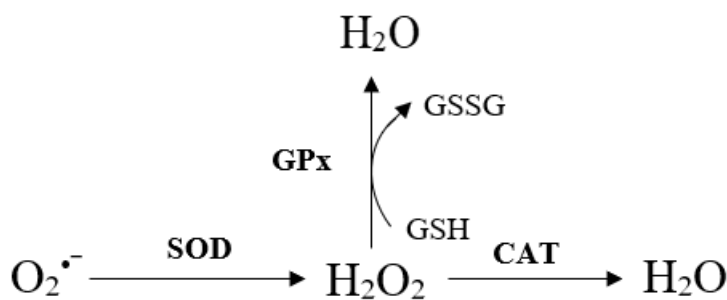
System nieenzymatyczny tworzą związki niskocząsteczkowe, których podstawową cechą jest zdolność do przekazywania wolnym rodnikom swoich elektronów, przechodząc w ten sposób w postać utlenioną [8]. Substancje zaliczane do tej grupy można podzielić ze względu na pochodzenie na: antyoksydanty endogenne oraz egzogenne. Najistotniejszym przedstawicielem antyoksydantów niskocząsteczkowych o charakterze endogennym jest glutation (γ -glutamylcysteinylglicyna). Ten związek o budowie trójpeptydowej występuje wewnątrz komórek w stężeniach milimolowych. W reakcji katalizowanej przez peroksydazę glutationową (GPx), glutation (ang. *glutathione*, GSH) ulega utlenieniu. Utleniony glutation w postaci dwusiarczku (ang. *glutathione disulfide*, GSSG) może być następnie redukowany przez reduktazę glutationową, która wykorzystuje fosforan dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego (ang. *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*, NADPH) generowany głównie przez fazę oksydacyjną szlaku pentozofosforanowego [5, 6].

Nieenzymatyczny system antyoksydacyjny tworzą również związki, które muszą zostać

Tabela 1. Wybrane systemy antyoksydacyjne [4-7].

Table 1. Selected antioxidant systems [4-7].

Mechanizm i pochodzenie systemu	Przykłady
enzymatyczny	dysmutaza ponadtlenkowa katalaza perooksydaza glutationowa
nieenzymatyczny o pochodzeniu endogennym	glutation kwas moczowy albumina
nieenzymatyczny o pochodzeniu egzogennym	selen kwas askorbinowy β -karoten



Rycina 1. Enzymatyczny system antyoksydacyjny; SOD – dysmutaza ponadtlenkowa, CAT – katalaza, GPx – perooksydaza glutationowa, GSH – zredukowana forma glutationu, GSSG – disulfid glutationu (glutation w formie utlenionej); na podstawie [3].

Figure 1. Enzymatic antioxidant system; SOD – superoxide dismutase, CAT – catalase, GPx – glutathione peroxidase, GSH – reduced form of glutathione, GSSG – glutathione disulfide (glutathione in oxidized form); on based on [3].

dostarczone do organizmu z dietą, czyli tzw. antyoksydanty egzogenne. Do tej grupy zalicza się m.in.: selen, związki pochodzenia roślinnego, witaminy, np. β -karoten, α -tokoferol czy kwas askorbinowy [5, 7].

Niezbędnym dla organizmu człowieka składnikiem odżywczym o udokumentowanych właściwościach antyoksydacyjnych jest witamina C (kwas askorbinowy). Mechanizm działania antyoksydacyjnego witaminy C polega na utlenieniu się kwasu askorbinowego do kwasu dehydroaskorbinowego, czemu towarzyszy przekazywanie elektronów cząsteczkom o właściwościach oksydacyjnych. Tym samym, witamina C chroni ważne biomolekuły komórkowe (białka, lipidy, węglowodany, kwasy nukleinowe) przed uszkodzeniami oksydacyjnymi [8].

Reaktywne formy tlenu stanowią niezbędną rolę w przebiegu i regulacji wielu procesów biologicznych. Jednakże, w przypadku braku równowagi pomiędzy ich wytwarzaniem i kumulacją w komórkach i tkankach a zdolnością układów biologicznych do detoksykacji tych produktów, rozwija się niekorzystne zjawisko nazywane stresem oksydacyjnym [9].

W ostatnich latach badania wskazują na coraz większą rolę stresu oksydacyjnego w patogenezie chorób nowotworowych oraz innych schorzeń organizmu człowieka [9]. Przykłady chorób zawarto w tabeli 2. Niniejszy artykuł stanowi przegląd ostatnich doniesień naukowych dotyczących roli stresu oksydacyjnego w patogenezie oraz przebiegu wybranych chorób.

Rola stresu oksydacyjnego w przebiegu schorzeń układu nerwowego

Prawidłowe działanie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) jest całkowicie zależne do procesów chemicznych zachodzących w mózgu, zaś reaktywne formy tlenu ogrywają ważną rolę w ich przebiegu. Powstawanie zjawiska stresu oksydacyjnego może zatem pełnić znaczącą rolę w patogenezie oraz objawach klinicznych wielu chorób neurologicznych [10].

Jedną z chorób, której patogeneza jest ściśle połączona z występowaniem zjawiska stresu oksydacyjnego i dysfunkcją mitochondriów jest choroba Parkinsona, zaliczana do grupy chorób neurodegeneracyjnych. Charakteryzuje się ona obniżeniem stężenia dopaminy w prądkowiu i istocie czarnej, co w konsekwencji prowadzi do postępujących zaburzeń ruchowych [11]. W ostatnich badaniach Jiménez-Delgado i wsp. [12] wskazują, na istnienie długotrwałego stresu oksydacyjnego w przebiegu choroby Parkinsona, powiązanego z niższą aktywnością kompleksu mitochondrialnego

Tabela 2. Choroby, których etiologia jest związana ze stresem oksydacyjnym; na podstawie [9].

Table 2. Diseases whose etiology is related to oxidative stress; based on [9].

Układ sercowo-naczyniowy	<ul style="list-style-type: none"> - miażdżycza tętnic - nadciśnienie tętnicze - kardiomiopatia - przerost serca - zastoinowa niewydolność serca
Układ nerwowy	<ul style="list-style-type: none"> - choroba Parkinsona - choroba Alzheimera - depresja - stwardnienie rozsiane - stwardnienie zanikowe boczne
Układ oddechowy	<ul style="list-style-type: none"> - astma oskrzelowa - POChP (przewlekła obturacyjna choroba płuc)
Układ moczowy	<ul style="list-style-type: none"> - choroby zapalne nerek - niewydolność nerek
Układ kostny	<ul style="list-style-type: none"> - reumatoidalne zapalenie stawów
Układ rozrodczy	<ul style="list-style-type: none"> - opóźnienie dojrzewania płciowego

w płytkach krwi. W tym samym badaniu wykazano, że codzienna suplementacja przez osoby chore melatoniny, jako skutecznego związku o właściwościach antyoksydacyjnych powoduje znaczną redukcję markerów stresu oksydacyjnego, zapobiegając dzięki temu m.in. utracie integralności i funkcji mitochondriów prądkowia. Analizując ostatnie doniesienia naukowe łączące chorobę Parkinsona i zjawisko stresu oksydacyjnego warte uwagi pozostaje badanie pilotażowe przeprowadzone przez Hong'a i wsp. [13], dotyczące wpływu fotobiomodulacji na przebieg choroby Parkinsona. Wcześniejsze badania prowadzone na zwierzętach pokazały, że fotobiomodulacja może poprawiać funkcje mitochondriów i zwiększać wytwarzanie trójfosforanu adenozy, łagodząc w ten sposób objawy choroby Parkinsona. Hong i wsp. w swoich badaniach na grupie chorych osób zastosowali tę terapię w połączeniu z wodą wodorową. Wodór (H_2) pełnił w tym badaniu rolę przeciwutleniacza, ponieważ fotobiomodulacja powoduje jako skutek uboczny nadprodukcję reaktywnych form tlenu, które wpływają negatywnie na przebieg choroby Parkinsona.

Chorobą, którą można rozpatrywać pod względem wpływu stresu oksydacyjnego na jej przebieg jest choroba Alzheimera, zaliczana do grupy chorób otępiennych. Peña-Bautista i wsp. [14] wykazali obecność biomarkerów, pochodzących z uszkodzeń oksydacyjnych DNA, (głównie 8-hydrokso-2-deoksyguanozyny – 8OHdG) w moczu osób dotkniętych chorobą Alzheimera. Autorzy tego badania sugerują wykorzystanie biomarkera 8OHdG celem wykrycia wczesnej postaci choroby Alzheimera, jednakże podkreślają konieczność dalszych badań potwierdzających znaczenie kliniczne tego biomarkera. W kontekście najnowszych badań dotyczących reaktywnych form tlenu i choroby

Alzheimera, naukowcy coraz większą rolę i uwagę poświęcają osi mózg-jelito. Ton i wsp. [15] wykazali, że pacjenci, którzy regularnie spożywali synbiotyki w postaci kefiru wykazywali obniżenie markerów stresu oksydacyjnego i stanu zapalnego, które korelują z poprawą funkcji mitochondriów oraz naprawą DNA. Pacjenci biorący udział w tym badaniu wykazywali również poprawę funkcji poznawczych.

Stres oksydacyjny odgrywa również ważną rolę w patogenezie stwardnienia rozsianego – choroby autoimmunologicznej, w której przebiegu dochodzi do demielinizacji włókien nerwowych [16]. Lekiem zatwierdzonym do leczenia rzutowo-remisyjnej postaci tej choroby jest fumaran dimetylu. Liebmann i wsp. [17] w ostatnich badaniach udowodnili, że fumaran dimetylu wywołuje zmiany metaboliczne w komórkach immunologicznych – limfocytach T. Lek ten ogranicza również zdolność antyoksydacyjną w limfocytach poprzez zmniejszenie wewnątrzkomórkowego stężenia przeciwutleniacza, jakim jest glutation. W konsekwencji prowadzi to do wzrostu stresu oksydacyjnego w mitochondriach, co ostatecznie prowadzi do upośledzenia ich funkcji. Skutkuje to nie tylko zwiększoną apoptozą komórek T w hodowli *in vitro*, ale również u pacjentów leczonych fumaranem dimetylu.

Markery stresu oksydacyjnego u pacjentów, u których zdiagnozowano chorobę Huntingtona (autosomalną chorobę dziedziczną) również znacząco różnią się od parametrów osób zdrowych. Tang i wsp. [18] po przeanalizowaniu wielu danych zaobserwowali podwyższone stężenia lub aktywność produktów peroksydacji lipidów, 8OHdG oraz peroksydazy glutationowej, natomiast stężenie glutationu pozostawało obniżone. Badanie to dowodzi, że chorobie Huntingtona towarzyszy nieprawidłowa reakcja organizmu na stres oksydacyjny, objawiająca się niewystarczającym działaniem systemów antyoksydacyjnych.

Rola stresu oksydacyjnego w schorzeniach układu sercowo-naczyniowego

Wpływ stresu oksydacyjnego na układ sercowo-naczyniowy pozostaje w dalszym ciągu przedmiotem wielu badań. Rossman i wsp. [19] wskazują, że stosowanie przeciwutleniacza ukierunkowanego na mitochondria, pochodnej koenzymu Q (MitoQ), poprawia funkcję śródbłonka naczyniowego, zmniejszając przy tym sztywność naczyń krwionośnych u osób starszych. W innych badaniach, Pejenaute i wsp. [20] wykazali, że u pacjentów chorujących na miażdżycę tętnic występuje nadreaktywność oksydazy NADPH – endogennego źródła

reaktywnych form tlenu. Zjawisko to powoduje powstawanie stresu oksydacyjnego, który w konsekwencji przyczynia się do skracania telomerów w komórkach śródbłonka oraz komórkach mięśni gładkich naczyń, co może korelować z patogenezą i obrazem klinicznym w przebiegu miażdżycy.

Stres oksydacyjny odgrywa także ważną rolę w nadciśnieniu tętniczym [21]. Zwiększona produkcja reaktywnych form tlenu prowadzi do zmniejszenia dostępności biologicznej tlenu azotu, będącego czynnikiem rozszerzającym naczynia krwionośne, co w konsekwencji prowadzi do zwężenia światła naczyń krwionośnych, przyczyniając się tym samym do rozwoju nadciśnienia tętniczego [22]. Franco i wsp. [23] wykazali, że regularne stosowanie melatoniny, znajdującej zastosowanie jako nietradycyjny lek przeciwnadciśnieniowy może wpłynąć pozytywnie na zmiany w śródbłonku naczyniowym oraz może prowadzić poprzez poprawę równowagi oksydacyjnej do poprawy funkcjonalności naczyń w nadciśnieniu pierwotnym. Inną substancją będącą podmiotem badań w aspekcie wpływu stresu oksydacyjnego w przebiegu nadciśnienia tętniczego jest spirulina (*Spirulina maxima*). Martínez-Sámano i wsp. [24] w badaniu klinicznym udowodnili, że obniża ona poziom wybranych wskaźników uszkodzenia aktywacji śródbłonka, a także zwiększa obronę antyoksydacyjną poprzez zwiększenie aktywności dysmutazy ponadtlenkowej, peroksydazy glutationowej oraz stężenia glutationu w formie utlenionej. Podejmowane są także badania dowodzące roli nebiwololu, antagonisty receptora β_1 -adrenergicznego, w zmniejszaniu stresu oksydacyjnego w przebiegu leczenia nadciśnienia tętniczego [25].

Tętnicze nadciśnienie płucne jest definiowane jako średnie spoczynkowe ciśnienie w tętnicy płucnej wynoszące 25 mmHg lub więcej [26]. Podobnie jak w przypadku nadciśnienia tętniczego, także nadciśnienie płucne związane jest ze zmniejszoną biodostępnością tlenu azotu, spowodowane jest przez stres oksydacyjny, który powoduje również dysfunkcję śródbłonka. Obecnie nie ma skutecznego postępowania farmakologicznego u pacjentów chorych na tętnicze nadciśnienie płucne, istnieją jedynie środki poprawiające jakość życia chorego. W fazie badań pozostaje obecnie wspomniana wcześniej melatonina oraz oligozyd alginianu, będący przeciwutleniaczem oraz środkiem przeciwzapalnym [27].

Rola stresu oksydacyjnego w przebiegu chorób metabolicznych

Zaliczana do grupy chorób cywilizacyjnych cukrzyca, charakteryzuje się przewlekłą hiperlikemią, czyli podniesionym poziomem cukru

w organizmie. Ta przewlekła choroba wpływa negatywnie na wiele szlaków metabolicznych. Cukrzyca typu 2 charakteryzuje się, oprócz hiper-glikemii, zwiększoną produkcją wolnych rodników oraz obniżoną aktywnością systemów antyoksydacyjnych [28]. W ostatnich latach wiele badań poświęcono wpływowi suplementacji witaminy D₃ na poziom markerów stresu oksydacyjnego oraz patogenezę powikłań cukrzycowych. Gu i wsp. [29] w swoich badaniach udowodnili, że u pacjentów z cukrzycą typu 2, aktywna postać witaminy D₃ może skutecznie obniżać stres oksydacyjny, poprzez wzrost stężenia glutationu – endogennego związku o właściwościach antyoksydacyjnych. W konsekwencji może prowadzić to do zmniejszenia utlenienia i produkcji cytokin prozapalnych takich jak białko chemotaktyczne monocytów-1 (MCP-1) czy interleukiny 8 (IL-8), zmniejszając tym samym ryzyko powikłań cukrzycowych. Wenclewska i wsp. [30] wykazali, że regularna suplementacja witaminy D₃ w dawce 2000 IU/dobę zmniejsza poziom uszkodzeń DNA u osób starszych z zaburzeniami metabolicznymi, głównie cukrzycą typu 2. Autorzy tego badania wskazują także na pozytywne działanie badanej witaminy na poziom hemoglobiny glikowanej (HbA1C).

Podstawowym lekiem stosowanym w cukrzycy typu 2 jest pochodna biguanidu – metformina. Zhao i wsp. [31] w badaniu klinicznym udowodnili, że metformina wykazuje działanie neuroprotektoryjne u pacjentów z ostrym udarem i cukrzycą. Zmniejsza ona ryzyko wystąpienia udaru, poprawia funkcje neurologiczne i pomaga zachować równowagę oksydacyjną u pacjentów z ostrym udarem mózgu z cukrzycą typu 2, poprzez mechanizm związany ze szlakiem sygnałowym kinaz białkowych AMPK/mTOR i zwiększeniem udziału antyoksydantów, m.in. dysmutazy ponadtlenkowej czy peroksydazy glutationowej.

Procesem zależnym od zmian stanu oksydacyjnego organizmu, który umożliwia ciągłą regenerację kości poprzez skoordynowane działanie komórek kostnych: osteoklastów, osteoblastów i osteocytów jest przebudowa tkanki kostnej. Zjawisko stresu oksydacyjnego może powodować zahamowanie procesu osteogenezy i mineralizacji, przyczyniając się w ostateczności do schorzenia jakim jest osteoporoza [32]. Wzrastający poziom reaktywnych form tlenu powoduje szybką utratę masy kostnej, zwłaszcza u kobiet po menopauzie. Stres oksydacyjny aktywuje różnicowanie pre-osteoklastów w osteoklasty i prowokuje resorpcję kości [32]. W związku z tym, podejmowane są badania mające na celu ocenę antyoksydantów w prewencji i terapii osteoporozy. Vallibhara i wsp. [33] wskazali, że regularna suplementacja witaminy E – egzogenego antyoksydantu,

u kobiet po menopauzie z osteopenią spowalnia wzrost markera resorpcji kości, który skorelowany jest z poziomem stresu oksydacyjnego. Innymi związkami, które wpływają pozytywnie na proces przebudowy kości i profilaktykę osteoporozy jest m.in. grupa polifenoli, witamina C czy, zaliczany do karotenoidów, likopen [34].

Rola stresu oksydacyjnego w karcenogenezie i leczeniu nowotworów

Obecnie nowotwory są drugą przyczyną zgonów, zaraz po chorobach układu krążenia. Zgodnie z najnowszymi przewidywaniami, w 2060 r. choroby nowotworowe staną się najczęstszą przyczyną zgonów na świecie [35, 36].

Jednym z kluczowych czynników rozwoju nowotworów jest nadprodukcja reaktywnych form tlenu, prowadząca do powstania stresu oksydacyjnego, który może spowodować uszkodzenia biomolekuł, takich jak kwas deoksyrybonukleinowy, lipidy, węglowodany czy białka, prowadząc tym samym do zaburzeń integracji komórki, co w konsekwencji skutkuje powstaniem procesów patologicznych. Powszechnie uważa się, że RFT są czynnikami promującymi onkogenezę, tworzenie przerzutów nowotworowych oraz angiogenezę. Z drugiej jednak strony, nagromadzenie się RFT w komórkach nowotworowych indukuje ich apoptozę [3].

W komórkach neoplastycznych, podobnie jak w komórkach prawidłowych, poziom stresu oksydacyjnego jest regulowany przy udziale systemów antyoksydacyjnych [3]. Zaobserwowano, że komórki nowotworowe w porównaniu z komórkami prawidłowymi, charakteryzują się wyższym poziomem RFT i jednocześnie są wrażliwsze na zaburzenia homeostazy redoks [37]. W przypadku gdy w komórce nowotworowej zachowana jest wewnątrzkomórkowa homeostaza redoks, RFT aktywują onkogeny, takie jak Ras czy c-Myc, a tym samym indukują naprawę DNA oraz promują przeżycie komórki za pośrednictwem białka p53. Jeżeli natomiast stężenie RFT przekroczy poziom graniczny (w wyniku narażenia komórki na egzogenne RFT lub czynniki hamujące jej system antyoksydacyjny), zostają wyzwolone sygnały pro-apoptotyczne [3, 39].

Pomimo że istnieją doniesienia naukowe o roli antyoksydantów (np. polifenoli, witaminy A, C i E oraz karotenoidów) w profilaktyce oraz leczeniu niektórych typów nowotworów, obserwuje się ograniczoną efektywność terapii antyoksydacyjnych w badaniach klinicznych na pacjentach onkologicznych. Natomiast wytwarzanie reaktywnych form tlenu ma wpływ na przeżycie komórek lub

kaskady sygnalizacji śmierci w przebiegu chemioterapii lub radioterapii [38]. Stało się to podstawą strategii terapeutycznych, w których zastosowanie znajdują czynniki generujące stres oksydacyjny w komórkach nowotworowych. Przykładami leków, które indukują powstawanie RFT są: tlenek arsenu, doksorubicyna, ditiofen oraz 5-fluorouracyl (5-FU) [39].

5-FU jako lek przeciwnowotworowy, stosowany między innymi w nowotworach piersi, jajnika oraz przewodu pokarmowego, powoduje zaburzenia replikacji DNA w komórkach nowotworowych. Ostatnie badania wskazują także na cytotoxyczność powiązaną z wzrostem wytwarzania RFT [39]. W nowotworach jajnika, piersi, płuc oraz mięsaka Kaposiego stosowany jest paklitaksel, którego mechanizm działania przeciwnowotworowego opiera się na indukcji stresu oksydacyjnego. Promuje on wytwarzanie $O_2^{\cdot -}$ i H_2O_2 poprzez wzrost aktywności oksydazy NADPH i spowolnienie wzrostu guza. Co ciekawe, ustalono, że generowane przez paklitaksel RFT gromadzą się głównie poza komórkami, podczas gdy stężenie wewnątrzkomórkowe RFT pozostaje bez zmian. Kumulacja RFT poza komórkami powoduje śmiertelne uszkodzenie przypadkowych komórek rakowych, które nie zostały narażone na działanie paklitakselu [39]. Duggett i wsp. [40] w swoich badaniach sugerują, że nagromadzenie się RFT i uszkodzenie przypadkowych komórek prowadzi do powstania bolesnej neuropatii. Inne potencjalne zastosowanie czynników wpływających na stężenie RFT obejmuje działanie promieniowania jonizującego i trójtlenku arsenu w leczeniu raka prostaty, piperlonguminy, będącej naturalnym alkaloidem aminowym, występującym w pieprzu czarnym, w nowotworach piersi, czy fukoidyny – polisacharydu, występującego głównie w ścianach komórkowych niektórych gatunków morskich wodorostów, w białaczce, nowotworach piersi, okrężnicy i płuc. Dalsze badania nad wpływem RFT na aktywność lub ekspresję białek onkogennych/ supresorowych nowotworów, które są odpowiednio indukowane lub wyciszane w nowotworach ludzkich, pozwoli na sklasyfikowanie typów nowotworów wrażliwych na terapię prooksydacyjną [39].

Podsumowanie

Reaktywne formy tlenu i wywołane przez zaburzenie równowagi redoks zjawisko stresu oksydacyjnego ogrywają ważną rolę w patogenezie, przebiegu i leczeniu wielu schorzeń. W przypadku większości z nich zastosowanie znajdują związki o charakterze przeciwutleniaczy, których celem będzie powrót do stanu równowagi oksydacyjnej. Jednakże, na przykład w terapii nowotworów

poszukiwane są związki o działaniu odwrotnym, zwiększającym poziom reaktywnych form tlenu w komórce neoplastycznej, prowadząc tym samym do jej apoptozy. Stres oksydacyjny zarówno w procesach przebiegających na poziomie komórkowym, jak również w aspekcie homeostazy organizmu człowieka od lat stanowi przedmiot badań, jednakże istnieje jeszcze wiele kwestii do wyjaśnienia.

Piśmiennictwo

1. Garza-Lombó C, Pappa A, Panayiotidis MI, Franco R. Redox homeostasis, oxidative stress and mitophagy. *Mitochondrion*. 2020; 51: 105–117. doi: 10.1016/j.mito.2020.01.002.
2. de Sá Junior PL, Câmara DAD, Porcacchia AS, et al. The roles of ROS in cancer heterogeneity and therapy. *Oxid Med Cell Longev*. 2017. doi: 10.1155/2017/2467940.
3. Navaneetha Krishnan S, Rosales JL, Lee KY. ROS-mediated cancer cell killing through dietary phytochemicals. *Oxid Med Cell Longev*. 2019. doi: 10.1155/2019/9051542.
4. Puzanowska-Tarasiewicz H, Kuźmicka L, Tarasiewicz M. Antyoksydanty a reaktywne formy tlenu. *Bromat Chem Toksykol*. 2010; 1: 9–14.
5. Gaucher C, Boudier A, Bonetti J, et al. Glutathione: antioxidant properties dedicated to nanotechnologies. *Antioxidants (Basel)*. 2018; 7(5): 62. doi: 10.3390/antiox7050062.
6. Farina M, Aschner M. Glutathione antioxidant system and methylmercury-induced neurotoxicity: An intriguing interplay. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*. 2019; 1863(12): 129285. doi: 10.1016/j.bbagen.2019.01.007.
7. Khadangi F, Azzi A. Vitamin E - the next 100 years. *IUBMB Life*. 2019; 71(4): 411–415. doi: 10.1002/iub.1990.
8. Carr AC, Maggini S. Vitamin C and immune function. *Nutrients*. 2017; 9(11). doi: 10.3390/nu9111211.
9. Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, et al. Oxidative stress: harms and benefits for human health. *Oxid Med Cell Longev*. 2017. doi: 10.1155/2017/8416763.
10. Singh A, Kukreti R, Saso L, Kukreti S. Oxidative stress: a key modulator in neurodegenerative diseases. *Molecules*. 2019; 24(8). doi: 10.3390/molecules24081583.
11. Trist BG, Hare DJ, Double KL. Oxidative stress in the aging substantia nigra and the etiology of Parkinson's disease. *Aging Cell*. 2019; 18(6). doi: 10.1111/acer.13031.
12. Jiménez-Delgado A, Ortiz GG, Delgado-Lara DL, et al. Effect of melatonin administration on mitochondrial activity and oxidative stress markers in patients with Parkinson's disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2021. doi: 10.1155/2021/5577541.
13. Hong CT, Hu CJ, Lin HY, Wu D. Effects of concomitant use of hydrogen water and photobiomodulation on Parkinson disease: A pilot study. *Medicine (Baltimore)*. 2021; 100(4). doi: 10.1097/MD.00000000000024191.
14. Peña-Bautista C, Tirlé T, López-Noguerolles M, et al. Oxidative damage of DNA as early marker of Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci*. 2019. doi: 10.3390/ijms20246136.
15. Ton AMM, Campagnaro BP, Alves GA, et al. Oxidative stress and dementia in Alzheimer's patients: effects of synbiotic supplementation. *Oxid Med Cell Longev*. 2020. doi: 10.1155/2020/2638703.
16. Hauser SL, Cree BAC. Treatment of multiple sclerosis: a review. *Am J Med*. 2020; 133(12): 1380–1390.e2. doi: 10.1016/j.amjmed.2020.05.049.
17. Liebmann M, Korn L, Janoschka C, et al. Dimethyl fumarate treatment restrains the antioxidative capacity of T cells to control autoimmunity. *Brain*. 2021; 144(10): 3126–3141. doi: 10.1093/brain/awab307.
18. Tang Q, Liu H, Shi XJ, Cheng Y. Blood oxidative stress marker aberrations in patients with Huntington's disease: a meta-analysis study. *Oxid Med Cell Longev*. 2020. doi: 10.1155/2020/9187195.
19. Rossman MJ, Santos-Parker JR, Steward CAC, et al. Chronic supplementation with a mitochondrial antioxidant (MitoQ) improves vascular function in healthy older adults. *Hypertension*. 2018; 71(6): 1056–1063. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10787.
20. Pejenaute Á, Cortés A, Marqués J, et al. NADPH oxidase overactivity underlies telomere shortening in human atherosclerosis. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(4). doi: 10.3390/ijms21041434.
21. Griendling KK, Camargo LL, Rios FJ. Oxidative stress and hypertension. *Circ Res*. 2021; 128(7): 993–1020. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318063.

22. Senoner T, Dichtl W. Oxidative stress in cardiovascular diseases: still a therapeutic target?. *Nutrients* 2019; 11(9). doi: 10.3390/nu11092090.
23. Franco C, Sciatti E, Favero G, et al. Essential hypertension and oxidative stress: novel future perspectives. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(22). doi: 10.3390/ijms232214489.
24. Martínez-Sámamo J, Torres-Montes de Oca A, Luqueño-Bocardo OI, et al. Spirulina maxima decreases endothelial damage and oxidative stress indicators in patients with systemic arterial hypertension: results from exploratory controlled clinical trial. *Mar Drugs.* 2018; 16(12). doi: 10.3390/md16120496.
25. Barroso HC, Graton ME, Potje SR, et al. Data of Nebivolol on oxidative stress parameters in hypertensive patients. *Data Brief.* 2022; 41. doi: 10.1016/j.dib.2022.107913.
26. Thenappan T, Ormiston ML, Ryan JJ, Archer SL. Pulmonary arterial hypertension: pathogenesis and clinical management. *BMJ.* 2018; 360. doi: 10.1136/bmj.j5492.
27. Xu D, Hu YH, Gou X, et al. Oxidative stress and antioxidative therapy in pulmonary arterial hypertension. *Molecules.* 2022; 27(12). doi: 10.3390/molecules27123724.
28. Yaribeygi H, Sathyapalan T, Atkin SL, Sahebkar A. Molecular mechanisms linking oxidative stress and diabetes mellitus. *Oxid Med Cell Longev.* 2020. doi: 10.1155/2020/8609213
29. Gu JC, Wu YG, Huang WG, et al. Effect of vitamin D on oxidative stress and serum inflammatory factors in the patients with type 2 diabetes. *J Clin Lab Anal.* 2022; 36. doi: 10.1002/jcla.24430.
30. Wenclewska S, Szymczak-Pajor I, Drzewoski J, et al. Vitamin D supplementation reduces both oxidative DNA damage and insulin resistance in the elderly with metabolic disorders. *Int J Mol Sci.* 2019; 20. doi: 10.3390/ijms20122891.
31. Zhao M, Li XW, Chen Z, et al. Neuro-protective role of metformin in patients with acute stroke and type 2 diabetes mellitus via AMPK/Mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling pathway and oxidative stress. *Med Sci Monit.* 2019; 25: 2186–2194. doi: 10.12659/MSM.911250.
32. Domazetovic V, Marcucci G, Iantomasi T, et al. Oxidative stress in bone remodeling: role of antioxidants. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2017; 14(2): 209–216. doi: 10.11138/cmbm/2017.14.1.209.
33. Vallibhakara SA, Nakpalat K, Sophonsritsuk A, et al. Effect of vitamin E supplement on bone turnover markers in postmenopausal osteopenic women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Nutrients* 2021; 13(12). doi: 10.3390/nu13124226.
34. Marcucci G, Domazetovic V, Nediani C, et al. Oxidative stress and natural antioxidants in osteoporosis: novel preventive and therapeutic approaches. *Antioxidants (Basel).* 2023; 12(2). doi: 10.3390/antiox12020373.
35. Mattiuzzi C, Lippi G. Current cancer epidemiology. *J Epidemiol Glob Health.* 2019; 9(4): 217–222. doi: 10.2991/jegh.k.191008.001.
36. Sung H, Ferlay J, Siegel R.L., et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(3): 209–249. doi: 10.3322/caac.21660.
37. Tang JY, Ou-Yang F, Hou MF, et al. Oxidative stress-modulating drugs have preferential anticancer effects – involving the regulation of apoptosis, DNA damage, endoplasmic reticulum stress, autophagy, metabolism, and migration. *Semin Cancer Biol.* 2019; 58: 109–117. doi: 10.1016/j.semcancer.2018.08.010.
38. Srinivas US, Tan BWQ, Vellayappan BA, Jeyasekharan AD. ROS and the DNA damage response in cancer. *Redox Biol.* 2019; 25. doi: 10.1016/j.redox.2018.101084
39. Sosa V, Moliné T, Somoza R, et al. Oxidative stress and cancer: an overview. *Ageing Res Rev.* 2013; 12(1): 376–390. doi: 10.1016/j.arr.2012.10.004.
40. Duggett NA, Griffiths LA, McKenna OE, et al. Oxidative stress in the development, maintenance and resolution of paclitaxel-induced painful neuropathy. *Neuroscience* 2016; 333: 13–26. doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.06.050.