

# NIEZNANE OBLCZE CYKLOOKSYGENAZY

## The unknown face of cyclooxygenase

Katarzyna Stachowicz (Kraków)

### Streszczenie

Cyklooksygenaza (COX), znana szerokiej publiczności jako związek chemiczny biorący udział w stanach zapalnych, posiada również drugie oblicze. Okazuje się, iż inhibitory COX, a więc związki blokujące jej działanie, znalazły zastosowanie nie tylko jako związki przeciwzapalne, ale są również stosowane w klinice pomocniczo w trakcie leczenia schorzeń psychicznych, takich jak depresja czy schizofrenia. Niniejszy artykuł przybliży czytelnikowi aktualny stan wiedzy na temat COX, przedstawi w jaki sposób inhibitory COX są wykorzystywane w klinice, w jakich jednostkach chorobowych wychodzących poza obszar leczenia stanów zapalnych oraz pokrótce przedstawi mechanizmy, dzięki którym inhibitory COX wykazują swoją skuteczność. Odkryte nowe możliwości aplikacyjne inhibitorów COX mogą się okazać przydatne w procesie projektowania nowych skutecznych leków w dziedzinie psychiatrii.

### Abstract

Cyclooxygenase (COX), known to the general public as a chemical compounds involved in inflammation, also has a different face. It turns out that COX inhibitors, i.e. compounds that block its action, have been used not only as anti-inflammatory compounds, but are also used in the clinic as an auxiliary during the treatment of mental disorders such as depression or schizophrenia. This article will introduce the reader to the current state of knowledge on COX, show how COX inhibitors are used in the clinic, in which disease entities beyond the treatment of inflammation and briefly present the mechanisms by which COX inhibitors are effective. The discovered new application possibilities of COX inhibitors may prove useful in the process of designing new, effective drugs in the field of psychiatry.

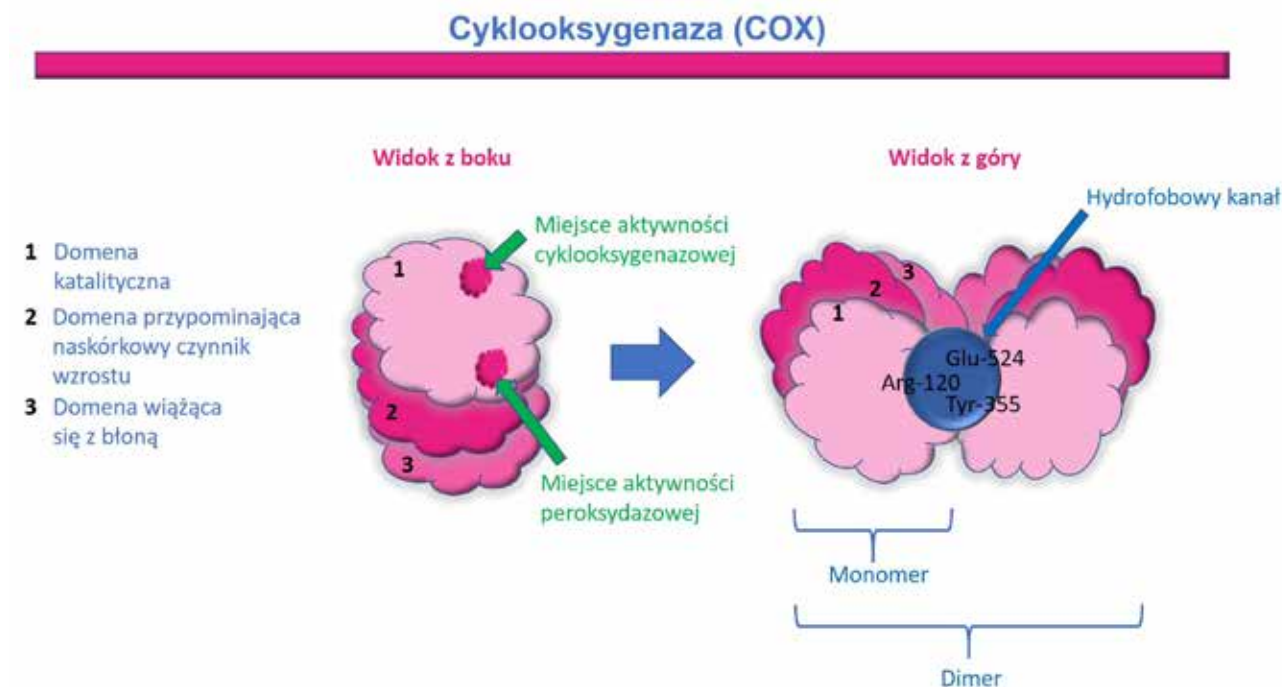
Cyklooksygenaza (COX) jest podstawowym enzymem w procesie syntezy prostanoidów. Substratem tego enzymu są nienasycone kwasy tłuszczowe uwalniane z fosfolipidów błonowych, a kwas arachidonowy (AA) (z ang.: *arachidonic acid*) jest jednym z najważniejszych substratów w procesie tych przemian. Podstawową rolę w metabolizmie AA spełnia syntaza cyklicznego nadtlenku prostaglandynowego (PGHS), która ma dwie odmienne aktywności enzymatyczne: cyklooksygenazy i peroksydazy. Przy udziale komponenty cyklooksygenazowej, która jest pierwszym etapem kaskady reakcji, dochodzi do cyklizacji AA i do powstania labilnego cyklicznego nadtlenku prostaglandyny G<sub>2</sub> (PGG<sub>2</sub>), a więc do otrzymania związków zawierających kwas prostanowy. W drugim etapie dzięki aktywności peroksyda-

zowej PGHS następuje redukcja cząsteczki PGG<sub>2</sub> do prostaglandyny H (PGH<sub>2</sub>). Cyklooksygenaza występuje w dwóch izoformach: COX-1 i COX-2. Wyróżnia się również ich wspólny wariant złożenia (z ang.: *splice variant*) COX-3. Obydwie izoformy COX-1 i COX-2 wykazują około 60% podobieństwo budowy (sekwencji aminokwasów), jednakże różnią się zarówno lokalizacją, jak i pełnioną funkcją. U człowieka COX-1 kodowana jest przez gen znajdujący się na 9 chromosomie. Gen odpowiedzialny za kodowanie COX-2 jest zlokalizowany na 1 chromosomie. Ponadto wykazano polimorfizm pojedynczych nukleotydów (z ang.: *Single Nucleotide Polymorphism*, w skrócie *SNP*): A, T, C lub G [(adenina (A), tymina (T), cytozyna (C), guanina (G))] – co warunkuje odmienną funkcję obydwu cyklooksygenaz oraz inną

odpowiedź na leki. Białko COX-1 posiada masę cząsteczkową 70 kDa i jest złożone z 599 aminokwasów (aa), podczas gdy COX-2 to białko o masie 72 kDa i jest złożone z 604 aa. COX-1 jest enzymem tzw. konstytutywnym, czyli zawsze jest obecny w komórkach i odpowiada za ich podstawowe funkcje

formy są zlokalizowane na wewnętrznej powierzchni siateczki śródplazmatycznej, a także po obydwu stronach otoczki jądrowej [1; 2; 4; 8; 9; 12].

Cyklooksygenaza wykazuje skomplikowaną budowę. Schemat budowy COX został zobrazowany na Ryc. 1. Cyklooksygenaza jest dimerem, przy czym



**Ryc. 1. Schemat budowy cyklooksygenazy.** Cyklooksygenaza składa się z trzech domen: domeny przypominającej naskórkowy czynnik wzrostu (*ang.* epidermal growth factor domain), domeny wiążącej z błoną (*ang.* membrane-binding domain) oraz domeny katalitycznej (*ang.* catalytic domain). Domena katalityczna posiada dwa aktywne miejsca: miejsce o aktywności cyklooksygenazy oraz miejsce o aktywności peroksydazy. Pomiędzy domenami, w środku białka znajduje się hydrofobowy kanał łączący białko cyklooksygenazy z błoną komórkową. Wejście do kanału jest strzeżone przez aminokwasy: argininę-120 (Arg-120), tyrozinę-355 (Tyr-355) oraz glutaminian-524 (Glu-524). To do tych aminokwasów wiążą się leki oraz związki chemiczne hamujące działanie cyklooksygenazy, tzw. inhibitory COX. Rycina – opracowanie własne.

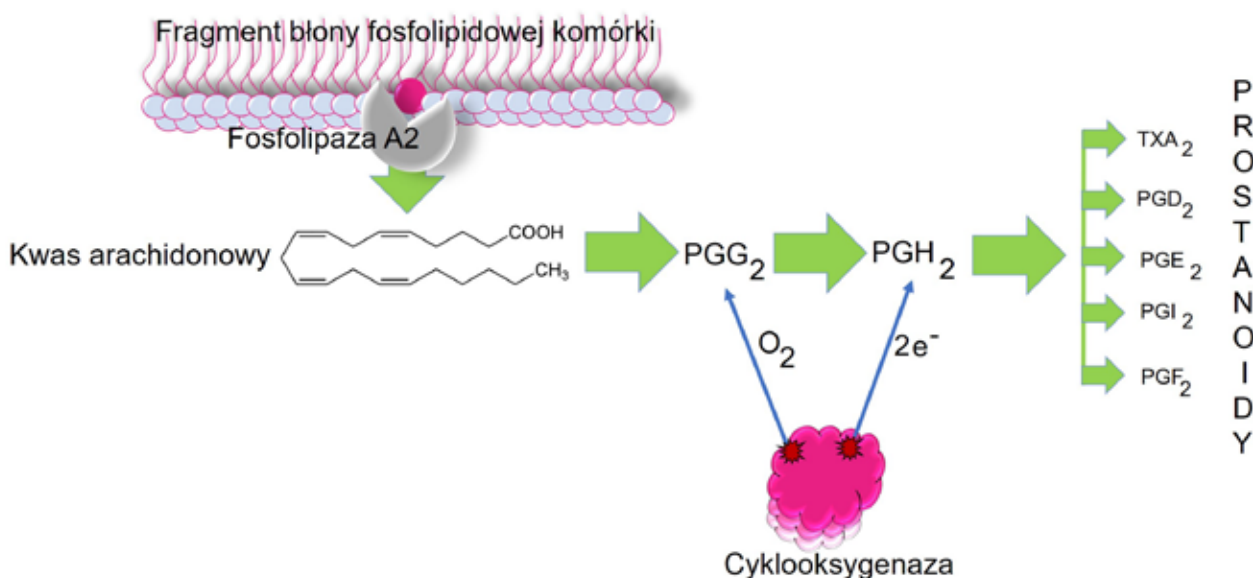
warunkujące homeostazę komórkową. Gen kodujący COX-1 należy do genów podstawowego cyklu komórkowego, tzw. *housekeeping*, nie posiada więc sekwencji regulatorowych TATA oraz miejsc inicjacji transkrypcji. COX-1 została wyizolowana z większości komórek, lokalizuje się we wszystkich tkankach organizmu, gdzie odpowiada za podstawowe funkcje komórek. Drugi rodzaj białka to COX-2, zwana izoformą indukowaną, gdyż zaobserwowano jej zwiększoną obecność w tkankach podczas stanów zapalnych oraz w odpowiedzi na stres. Obecnie jednak wiadomo, iż COX-2 w niewielkich ilościach jest obecna konstytutywnie w mózgu, gdzie odpowiada za plastyczność synaptyczną. Ekspresję COX-2 w stanach patologicznych i w odpowiedzi na stres wykazano w mózgu, rdzeniu kręgowym, nerkach oraz stwierdzono jej obecność w komórkach glejowych. W mózgu występuje głównie w hipokampie, w podwzgórzu oraz w korze mózgowej. Obydwie izo-

każdy monomer posiada trzy domeny. Pomiędzy dimerami znajduje się kanał hydrofobowy, umożliwiający dostęp do błony komórkowej. Dostępu do kanału strzegą zaś trzy aminokwasy: arginina połączona z łańcuchem COX w pozycji 120 (Arg-120), tyrozyna (Tyr-355) oraz glutaminian (Glu-524). To właśnie te aminokwasy stanowią miejsce wiązania związków chemicznych, które są inhibitorami COX. Domena katalityczna to centrum aktywności cyklooksygenazy. To tutaj znajduje się tzw. miejsce cyklooksygenazowe oraz miejsce peroksydazowe, dzięki którym możliwe jest rozpoczęcie przemiany kwasu arachidonowego (AA) uwolnionego z błon komórkowych do prostanoidów. Opisywana powyżej budowa COX jest charakterystyczna dla obydwu izoform, jednakże COX-2 posiada jeszcze dodatkową kieszeń zlokalizowaną nad opisanymi domenami, co wyróżnia tę izoformę [1; 2; 4; 8; 9; 12].

## Przemiana kwasów tłuszczowych z udziałem cyklooksygenaz

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe stanowią materiał budulcowy tkanki nerwowej. Określenie nienasycone oznacza, że posiadają podwójne wiązanie w łańcuchu węglowym, zaś wielonienasycone – iż tych wiązań jest więcej niż jedno. Do tych kwasów zalicza się między innymi kwasy tłuszczowe omega-3 ( $\omega$ -3) oraz omega-6 ( $\omega$ -6). Do kwasów  $\omega$ -3 należy m.in. kwas dokozaheksaenowy (DHA), stanowiący około 60% kwasów tłuszczowych kory mózgowej. Jest on dostarczany do organizmu wraz z dietą, głównie z ryb. Do kwasów  $\omega$ -6 należy omawiany w artykule AA, powstający z kwasu linolowego lub dostarczany wraz z dietą. Produkty bogate w AA to między innymi tłuszcze zwierzęce, wątróbka, śmietana czy żółtko jaj. Właściwa proporcja pomiędzy kwasami  $\omega$ -3 i  $\omega$ -6 jest istotna dla prawidłowego funkcjonowania naszego mózgu [6; 14].

prostanoidów z udziałem cyklooksygenazy przedstawia Ryc. 2. Czas połowicznego rozpadu PG wynosi około 30 sek. Nie są one magazynowane w komórkach, za to ich prekursor – kwas arachidonowy – jest uwalniany z błon komórkowych w razie zapotrzebowania [1; 2; 4; 8; 9; 12]. Niedobory kwasów tłuszczowych są szkodliwe dla funkcjonowania organizmu [6; 14]. Podczas normalnej pracy mózgu uwolniony AA jest z powrotem wbudowywany w błony komórkowe, przez co niewielkie ilości wolnego AA krążą w przestrzeni pozakomórkowej. Jednakże w stanach patologicznych, np. silnego stresu, obserwuje się wytwarzanie dużych ilości AA, który jest przekształcany z udziałem COX do PG, inicjując stany zapalne oraz produkcję wolnych rodników. Ważnym jest więc stosowanie odpowiednich blokerów tego cyklu przemian w stanach chorobowych – o czym napiszę w dalszym ciągu artykułu.



**Ryc. 2. Schemat obrazujący uwalnianie kwasu arachidonowego z błony komórkowej oraz jego przemianę do prostanoidów.** Fosfolipaza A<sub>2</sub> uwalnia kwas arachidonowy (AA) z błony fosfolipidowej komórki. Następnie w dwóch etapach cyklooksygenaza przemienia go do prostanoidów. W pierwszym etapie dzięki aktywacji miejsca cyklooksygenazowego znajdującego się w domenie katalitycznej COX, dochodzi do przyłączenia 2 atomów tlenu do cząsteczki AA i wytworzenia prostaglandyny G<sub>2</sub> (PGG<sub>2</sub>). W kolejnym etapie dochodzi do aktywacji miejsca peroksydazowego COX, redukcji PGG<sub>2</sub> i powstania prostaglandyny H<sub>2</sub> (PGH<sub>2</sub>). W wyniku działania kolejnych enzymów, takich jak syntazy czy izomerazy, w następnych etapach szlaku przemian AA tworzone są prostanoidy: TXA<sub>2</sub> – tromboksan A<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub> – prostaglandyna D<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub> – prostaglandyna E<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub> – prostaglandyna I<sub>2</sub> (prostacyklina), PGF<sub>2</sub> – prostaglandyna F<sub>2</sub>. Rycina – opracowanie własne.

Kwas arachidonowy jest więc wielonienasyconym 20-węglowym kwasem tłuszczowym, który stanowi składnik fosfolipidów błonowych. AA uwalniany z błon komórkowych pod wpływem enzymu fosfolipazy A<sub>2</sub> jest substratem dla cyklooksygenazy, będącej głównym enzymem szlaku prowadzącego do powstawania prostanoidów, do których zaliczamy: prostaglandyny (PG), prostacykliny (PGI) oraz tromboksan (TX). Szczegóły szlaku przemian AA do

## Inhibitory cyklooksygenaz

Związki chemiczne blokujące działanie cyklooksygenaz nazwano inhibitorami COX. Zsyntetyzowano nieselektywne inhibitory COX, które blokują działanie zarówno COX-1, jak i COX-2. Najbardziej rozpoznawalnym nieselektywnym inhibitorem COX jest kwas acetylosalicylowy, wykazujący preferencję do hamowania COX-1. Pierwsze doniesienia

o leczniczych właściwościach podobnych substancji pochodzą ze starożytności. Już wtedy doceniano korę wierzby (*Salicis cortex*), w której wyciągu znajdowała się substancja czynna salicyna (glikozyd fenolowy). To właśnie to odkrycie przyczyniło się do syntezy kwasu salicylowego na początku XIX wieku, a następnie aspiryny, leku powszechnie używanego do chwili obecnej, zawierającego kwas acetylosalicylowy [13]. Do nieselektywnych inhibitorów COX oprócz aspiryny zaliczamy między innymi indometacynę (podobnie jak aspiryna wykazuje preferencję do COX-1), ketoprofen, ibuprofen, diclofenac. W leczeniu stosuje się również selektywne inhibitory COX-2, do których należy związek NS-398, celecoxib, lumiracoxib, które działają preferencyjnie na COX-2. Nie powodują one tak rozległych skutków ubocznych jak inhibitory COX-1. Skutki uboczne stosowania inhibitorów COX związane są m.in. z działaniem COX na śluzówkę żołądka oraz na ścianę naczyń krwionośnych. Dokładnie chodzi o to, że COX-1 chroni śluzówkę żołądka poprzez obniżanie poziomu kwasu solnego w żołądku, przy równoczesnym regulowaniu poziomu śluzu żołądkowego. Blokując COX-1 poprzez zastosowanie selektywnych inhibitorów uzyskamy efekt terapeutyczny, zarówno przeciwbólowy, jak i przeciwzapalny, związany z blokadą produkcji PG, a także przeciwzkrzepowy, związany ze ścieżką tromboksanów (TX). Równocześnie jednak zaburzamy pracę żołądka. W skrajnych przypadkach u osób wrażliwych może dochodzić do krwawień ze ściany żołądka. Podczas długotrwałego stosowania selektywnych inhibitorów COX-1 podaje się równocześnie inhibitory pompy protonowej w celu uniknięcia masywnej produkcji kwasu solnego w żołądku. Aktualnie szeroko stosowane są selektywne inhibitory COX-2, które są pozbawione wspomnianych działań niepożądanych.

W ostatnich latach inhibitory cyklooksygenaz, a szczególnie COX-2, znalazły całkiem nowe zastosowanie. Okazuje się, iż są one bardzo pomocne w leczeniu schorzeń psychicznych, takich jak depresja czy schizofrenia. Znalazły one również zastosowanie jako leki wspomagające w leczeniu schorzeń neurodegeneracyjnych.

### Udział cyklooksygenazy w depresji

Według najnowszej klasyfikacji zaburzeń psychicznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego DSM-V (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) rozróżnia się kilkanaście rodzajów zaburzeń depresyjnych, które dotyczą sporą liczbę populacji. Uogólniając za depresję przyjmu-

je się obniżenie nastroju niosące „za sobą wyraźne zmiany w zakresie afektu, poznania i funkcji neurovegetatywnych oraz oddzielnymi remisjami.” [15]. Depresji często towarzyszą myśli samobójcze. Badania retrospektywne prowadzone na Duńskiej populacji 3,5 mln ludzi hospitalizowanych przez ostatnie 24 lata z powodu infekcji wykazały korelację pomiędzy infekcją a późniejszym rozwojem depresji. Ryzyko depresji u osób hospitalizowanych wynosiło około 62%, a więc bardzo dużo. Równocześnie zauważono, iż u pacjentów, którym w trakcie leczenia podawano inhibitory COX, zarówno COX-1, jak również COX-2, występowało mniejsze prawdopodobieństwo rozwinięcia depresji [5]. Wyniki tych badań wg opinii klinicystów zasugerowały, iż zastosowanie inhibitorów COX może być bardziej skuteczne w trakcie terapii depresji, a równocześnie skorelowano depresję ze stanem zapalnym. Wspomniany przykład jest oczywiście jednym z wielu, gdyż podobne spostrzeżenia poczyniono w trakcie terapii depresji na całym świecie. Kolejnym przełomem w sposobie myślenia było odkrycie, że inhibitory COX wpływają na poziom neurotransmiterów, takich jak serotonina czy glutaminian, a więc tych, których udział w depresji był powszechnie znany. Od tej pory istnieje bardzo duża liczba danych potwierdzających faktyczne lecznicze działanie inhibitorów COX-2 w depresji. Prowadzone są badania przedkliniczne poszukujące wspólnych ścieżek sygnalizacyjnych na drodze transmiterów zaangażowanych w depresję ze szlakami związanymi z COX-2. Prowadzi się je m.in. w celu zaprojektowania nowych, bardziej skutecznych leków. Nasze własne badania również potwierdzają wpływ inhibicji szlaku COX-2 w terapii skojarzonej na zachowanie zwierząt w testach służących do badania depresji w warunkach laboratoryjnych [10]. Jednocześnie w klinice inhibitory COX-2 stosowane są w terapii skojarzonej z lekami stosowanymi standardowo w trakcie leczenia depresji. Przykładem tego działania mogą być badania wskazujące na szybsze działanie terapeutyczne oraz silniejszą odpowiedź organizmu po łącznym podaniu np. sertraliny, fluoksetyny lub escitalopramu z celecoxibem (inhibitorem COX-2), niż gdy ww. leki były podawane samodzielnie [5]. Równocześnie wykazano, iż chorzy na depresję mają znacznie podniesione parametry stanu zapalnego w surowicy, takie jak białko ostrej fazy (CRP), interleukiny prozapalne (IL-1, IL-6) czy czynnik martwiczy nowotworów (TNF $\alpha$ ). Podanie inhibitorów COX-1 lub COX-2 obniża ww. parametry zapalne, przyczyniając się do polepszenia samopoczucia u pacjentów [7].



## Udział cyklooksygenazy w schizofrenii

Podobne obserwacje do tych poczynionych w terapii depresji, zaobserwowano w trakcie leczenia schizofrenii. Światowa Organizacja Zdrowia uznała schizofrenię za jedną z dziesięciu najpoważniejszych chorób wpływających na stan światowego zdrowia. Według Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10: „*Zaburzenia schizofreniczne cechują się w ogólności podstawowymi i charakterystycznymi zakłóceniami myślenia i spostrzegania oraz niedostosowanym i splyconym afektem. Jasna świadomość i sprawność intelektu są zwykle zachowane, choć z czasem mogą powstawać pewne deficyty poznawcze. Najważniejsze objawy psychopatologiczne obejmują: echo myśli, nasyłanie oraz zabieranie myśli, rozgłaszanie (odsłonięcie) myśli, spostrzeżenia urojeniowe oraz urojenia oddziaływania wpływu i ovladnięcia, głosy omamowe komentujące lub dyskutujące o pacjencie w trzeciej osobie, zaburzenia myślenia i objawy negatywne. Przebieg schizofrenii może być albo ciągły, albo epizodyczny, z postępującym lub stabilnym deficytem, lub też może być to jeden lub więcej epizodów z pełną lub częściową remisją...*”. Wśród objawów schizofrenii wyróżnia się objawy wytwórcze, tzw. pozytywne (np. halucynacje, urojenia) oraz negatywne (np. anhedonia, apatia, brak uwagi, ubóstwo mowy). W trakcie przebiegu schizofrenii zanotowano również rozregulowanie poziomów neurotransmiterów w różnych strukturach mózgu, takich jak np. dopamina (DA), glutaminian (Glu) czy serotonina (5-HT). Schizofrenia wiąże się również ze zwiększonym poziomem cytokin prozapalnych, takich jak IL-6, TNF $\alpha$ , jak również interferonu-gamma. Szczególnie wysokie poziomy wspomnianych parametrów zaobserwowano w trakcie pierwszego epizodu psychotycznego. Równocześnie zaobserwowano zwiększony poziom kwasu kynureninowego (KK) (substancji endogennej, która moduluje neuroprzebieżność w układzie glutaminianergicznym, wpływając na uwalnianie Glu w surowicy chorych na schizofrenię). Nadzieje w stosowaniu inhibitorów COX-2 wiąże się z celecoxibem ze względu na jego wpływ na parametry immunologiczne oraz hamowanie ekscytotoksyczności związanej z glutaminianem. Ekscytotoksyczność wywołana toksycznym poziomem Glu prowadzi między innymi do zaburzenia poziomów KK. Powyższy mechanizm zostanie opisany bardziej szczegółowo w kolejnym podrozdziale. Jednakże zarówno przedkliniczne, jak i kliniczne wyniki badań nie są jednoznaczne. Okazuje się, że w wielu próbach klinicznych podanie blokera COX-2 (celecoxibu) łącznie z lekiem antypsychotycznym, np. risperidonem, w jed-

nych próbach okazało się być skuteczniejsze od podania samego leku antypsychotycznego, zaś w innych nie. Skuteczność celecoxibu okazała się być zależna od stadium choroby. Długotrwała, chroniczna postać schizofrenii nie poddawała się leczeniu celecoxibem. Pozytywny efekt terapii łączonej wykazano jedynie we wczesnym stadium choroby, czyli tym związanym ze wzrostem parametrów prozapalnych [5; 7].

## Proponowane mechanizmy regulacyjne w schorzeniach psychicznych z udziałem cyklooksygenazy

Spośród kilku możliwych mechanizmów działania inhibitorów COX-2 branych pod uwagę w leczeniu schorzeń psychicznych, należy wymienić trzy podstawowe:

*Mechanizm immunologiczny* polegający na obniżeniu poziomu cytokin prozapalnych i łagodzeniu stanu zapalnego, który odbywa się poprzez blokadę ścieżki prowadzącej do syntezy PG. Blokując powstawanie prostanoidów, blokujemy powstawanie np. IL-6, która zwrótnie pobudza uwalnianie AA oraz podnosi poziom COX w komórkach, „nakręcając” stan zapalny. Mechanizm ten jest bardzo niekorzystny dla komórek [5].

*Mechanizm związany z wytwarzaniem wolnych rodników*, który polega na tym, iż w trakcie procesu chorobowego lub stresu dochodzi do uszkodzeń kwasów nukleinowych, lipidów oraz białek. Na skutek wzmoczonego metabolizmu wywołanego procesem chorobowym uwalniane są tzw. wolne rodniki tlenowe (reaktywne formy tlenu RFT) oraz rodniki azotowe (reaktywne formy azotu RFA). Związki te prowadzą do utleniania łańcucha białek, aminokwasów czy tłuszczów. W wyniku tego procesu dochodzi m.in. do uszkodzenia białek i utraty ich funkcji. Produkowane są duże ilości COX-2, stąd zatrzymanie tego procesu poprzez podanie inhibitorów COX-2 wiąże się z działaniem terapeutycznym [3].

*Mechanizm regulacji poziomu głównego neurotransmitera pobudzającego mózgu, czyli glutaminianu*. Jednym z głównych mechanizmów niosących wiele nadziei w terapii depresji jest zdolność inhibitorów COX-2 do modulowania poziomu Glu. Nie wchodząc głębiej w temat, który jest na tyle obszerny, iż może stanowić osobny artykuł (chętnych do zgłębienia tematu odsyłam do mojego artykułu na ten temat [8]), należy wspomnieć, że inhibitory COX wpływają na poziom Glu w synapsie. Jest to bardzo ważne, gdyż zbyt wysokie poziomy Glu w synapsie nerwowej są toksyczne (mówi się o tzw. ekscytotoksyczności) i prowadzą do śmierci komórek. Zdolność do modulowania poziomu Glu przez inhibitory COX wynika z wzajemnej regulacji pomiędzy inhibitorami COX a receptorami dla Glu, m.in. receptorami

NMDA czy mGluRs [11]. Receptory NMDA są receptorami jonotropowymi, które wraz z receptorami metabotropowymi dla glutaminianu (mGluRs) odpowiadają za prawidłowe funkcjonowanie synaps pobudzających w mózgu. W badaniach prowadzonych nad schizofrenią dodatkowo zauważono, iż inhibitory COX wpływają na poziom KK, który jest antagonistą wspomnianych receptorów NMDA.

## Podsumowanie

Nowo odkryte oblicze inhibitorów COX wydaje się bardzo interesujące. Inhibitory COX, a szczególnie COX-2, są stosowane w klinice wspomagająco w stanach depresyjnych oraz w schizofrenii. Ich terapeutyczny potencjał wiąże się nie tylko z wpływem na współtowarzyszący ww. schorzeniom komponent

zapalny czy produkcję wolnych rodników, ale okazuje się, iż efektywnie modulują one poziom glutaminianu w synapsie. Równocześnie związki chemiczne działające na transmisję glutaminianergiczną znajdują coraz większe zainteresowanie w klinice. Jest to niezwykle ważne spostrzeżenie, gdyż może się przyczynić do syntezy nowych leków, szybciej działających oraz pozbawionych skutków ubocznych, charakterystycznych dla związków stosowanych aktualnie.

## Podziękowania

Zacytowane przez autorkę wyniki własne stanowią fragment badań wykonanych w ramach grantu przyznanego autorce przez Narodowe Centrum Nauki: UMO-2014/13/D/NZ7/00292. *Pragnę podziękować recenzentowi pracy za jej wzbogacenie.*

## Bibliografia

1. Burdan, F., Chałas, A., Szumiło, J., (2006). Cyklooksygenaza i prostanoidy – znaczenie biologiczne. *Post. Hig. Med. Dośw.* 60:129-141.
2. Fonteh, M.G., Wykle, R., (1961). Arachidonate remodeling and inflammation. Fonteh AN & Wykle R (Eds.), Basel: Boston, MA.
3. Kołodziejczyk, J., Saluk, J., Wachowicz, B., (2011). Stres oksydacyjny – reaktywne formy tlenu i azotu w patogenezie zaburzeń układu krążenia. *Ann. Acad. Med. Siles.* 4, 63–69.
4. Kudalkar, S., Rouzera, C.A., Marnett, L.J., (2015). The peroxidase and cyclooxygenase activity of prostaglandin H synthase. *The Royal Society of Chemistry*. Eds: Raven & Dunford. Chapter 11:245-271.
5. Müller, N., (2019). COX-2 inhibitors, aspirin, and other potential anti-inflammatory treatments for psychiatric disorders. *Front. Psych.* 10, 375.
6. Murray, R.K., Granner, D.K., Mayes, P.A., Rodwell, V.W., (1994). *Biochemia Harpera*. Ed. Kokot, PZWL.
7. Sethi, R., Gomez-Coronado, N., Walker, A.J., Robertson, O.D.A., Augustini, B., Berk, M., Dodd, S., (2019). Neurobiology and therapeutic potential of cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors for inflammation in neuropsychiatric disorders. *Front. Psych.* 10, 605.
8. Stachowicz, K., (2021). Deciphering the mechanisms of regulation of an excitatory synapse via cyclooxygenase-2. A review. *Biochem. Pharmacol.* 192, 114729.
9. Stachowicz, K., (2021). Application potential of modulation of cyclooxygenase-2 activity: a cognitive approach, PHMD (2021) in press. Review.
10. Stachowicz, K., (2019). Behavioral consequences of the co-administration of MTEP and the COX-2 inhibitor, NS398 in mice. Part 1. *Behav. Brain Res.* 370, 111961.
11. Stachowicz, K., Sowa-Kućma, M., Pańczyszyn-Trzewik, P., Misztak, P., Marciniak, M., Bobula, B., Tokarski, K., (2020). Behavioral consequences of the co-administration of MTEP and the COX-2 inhibitor, NS398 in mice. Part 2. *Neurosci. Lett.* 135435.
12. Vecchio, A.J., Malkowski, M.G., (2011). The structure of NS-398 bound to cyclooxygenase-2. *J. Struc. Biol.* 176:254-258.
13. <http://www.wikipedia.org>
14. Chłopicka, J., (2020) Czy dieta i suplementy mogą wspomóc pracę mózgu. Wykład. <https://www.youtube.com/watch?v=z5tC8eMteXA&feature=youtu.be>
15. DSM-V: [https://edraurban.pl/ssl/book-sample-file/zaburzenia-depresyjne-dsm-5-selections/pdf/zaburzenia\\_depresyjne\\_dsm-5.pdf](https://edraurban.pl/ssl/book-sample-file/zaburzenia-depresyjne-dsm-5-selections/pdf/zaburzenia_depresyjne_dsm-5.pdf)