Współczesna Onkologia (2010) vol. 14; 5 (291–296)

DOI: 10.5114/wo.2010.17291

Skuteczne leczenie wielu typów nowotworów jest ograniczone ze względu na ich stopień klinicznego zawansowania lub własności biologiczne guza. Z powodu niskiej specyficzności tradycyjnej chemioterapii ciągle poszukiwane są nowe rodzaje terapii działające wybiórczo na nieprawidłowo zmienione szlaki metaboliczne w komórkach nowotworowych. W ciągu ostatniej dekady odkryto nowy rodzaj sygnalizacji w komórce nowotworowej wykorzystującej glutaminian, a zablokowanie tej sygnalizacji traktowane jest jako źródło oddziaływania na komórki nowotworowe. W pracy omówiono rolę glutaminianu jako czynnika wzrostu dla komórek nowotworowych, obecność i funkcję jonotropowych receptorów glutaminianowych w nowotworach, jak również potencjalne znaczenie antagonistów tych receptorów jako nowej generacji cytostatyków i proponowane mechanizmy ich działania na poziomie molekularnym.

Słowa kluczowe: glutaminian, receptory jonotropowe, nowotwór, czynnik wzrostu, terapia celowana.

Rola jonotropowych receptorów glutaminianowych w biologii nowotworów

The role of ionotropic glutamate receptors in cancer biology

Andrzej Stepulak[1], Krzysztof Polberg[2], Krzysztof Kupisz[3], Agata Jarząb[1], Aneta Grabarska[1], Witold Jeleniewicz[1], Michał Kiełbus[1], Marta Stryjecka-Zimmer[1]

[1]Katedra i Zakład Biochemii i Biologii Molekularnej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie
[2]Oddział Otolaryngologii, Szpital MSWiA w Lublinie
[3]Oddział Otolaryngologiczny Chirurgii Głowy i Szyi, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Lublinie

Wstęp

Tradycyjna terapia onkologiczna opiera się głównie na chirurgicznym usunięciu lub niszczeniu istniejących już komórek nowotworowych za pomocą radio- i chemioterapii. Mimo stałego postępu w zakresie nowych technik operacyjnych i radioterapii nadal nie jest możliwe skuteczne leczenie wielu typów nowotworów ze względu na stopień ich klinicznego zawansowania lub takie własności biologiczne, jak intensywność proliferacji, rodzaj wzrostu czy charakter naciekania tkanek sąsiadujących. Tradycyjna chemioterapia jest natomiast mało specyficzna, powoduje również śmierć prawidłowych komórek, a w związku z tym wywołuje wiele objawów niepożądanych i ubocznych. Dlatego też wiele obecnie prowadzonych badań ma na celu opracowanie strategii bardziej specyficznego leczenia nowotworów, strategii, która wykorzystywałaby unikatowe cechy komórek nowotworowych, działając wybiórczo na nieprawidłowo zmienione szlaki metaboliczne w celu eliminacji bądź zahamowania wzrostu tych komórek, a jednocześnie nie wpływałaby lub wpływała w niewielkim stopniu na komórki prawidłowe. W związku z tym z jednej strony ciągle poszukiwane i syntetyzowane są nowe substancje chemiczne, które ingerowałyby w poznane już szlaki metaboliczne, z drugiej strony istotne jest odkrycie nowych szlaków, które mogłyby się stać celem specyficznej terapii.

W ciągu ostatniej dekady odkryto nowy rodzaj sygnalizacji w komórce nowotworowej wykorzystującej glutaminian, a zablokowanie tej sygnalizacji traktuje się jako potencjalne źródło oddziaływania na komórki nowotworowe [1–4]. Przez długi czas panowało przekonanie, że sygnalizacja przy udziale glutaminianu ograniczona jest do komórek układu nerwowego. Pogląd ten uległ zmianie wraz z odkryciem obecności receptorów glutaminianowych w narządach obwodowych i komórkach pochodzenia nowotworowego [5, 6].

Glutaminian jako czynnik wzrostu dla komórek nowotworowych

Kwas glutaminowy (Glu) to jeden z głównych neuromediatorów pobudzających w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) człowieka. Wpływa na szereg procesów fizjologicznych, m.in. uczenie się, pamięć i zachowanie [7, 8]. Nadmierna aktywacja układu glutaminergicznego (wysokie stężenie Glu i aktywacja odpowiednich receptorów) prowadzi do śmierci komórek nerwowych zwanej ekscytotoksycznością (ang. *excitotoxicity*), co jest związane z patofizjologią szeregu chorób neurodegeneracyjnych i innych stanów patologicznych OUN (padaczka, niedotlenienie, udar) [9].

Effective treatment of different types of cancer is limited with regard to the clinical stage of the disease and/or biological properties of the tumour. Because of the low efficacy of traditional chemotherapy, new types of targeted therapy acting selectively on specific metabolic pathways pathologically deregulated in cancer cells are still needed. In the last decade glutamate signalling has emerged as a new potential therapeutic target in cancer. This review outlines the role of glutamate as a growth factor for cancer cells, the presence and function of ionotropic glutamate receptors in cancers, and the potential impact of glutamate receptor antagonists as a new generation of cytostatics. The review also describes suggested mechanisms of their activity at the molecular level.

Key words: glutamate, ionotropic receptor, cancer, growth factor, targeted therapy.

W warunkach fizjologicznych glutaminian reguluje proliferację, migrację i różnicowanie się niedojrzałych neuronów oraz innych komórek prekursorowych OUN w rozwijającym się mózgu [10–13]. Zdolność do niekontrolowanego wzrostu i rozprzestrzeniania się mają również komórki nowotworowe, dlatego też zwrócono uwagę na glutaminian jako potencjalny czynnik wzrostowy dla nowotworów oraz obecność układu glutaminergicznego (receptory, wewnątrzkomórkowe czynniki transportujące glutaminian) poza OUN – w narządach obwodowych [5, 6] i komórkach nowotworowych [6].

Bezpośrednim dowodem na istotną funkcję Glu w metabolizmie komórek nowotworowych było wykazanie wydzielania neurotoksycznych ilości glutaminianu przez glejaki, zarówno otrzymane pooperacyjnie, jak i linie komórkowe w warunkach *in vitro* [3, 4]. Następne doświadczenia wykazały, że glutaminian pobudza proliferację komórek glejaków w warunkach *in vivo*. Genetyczna modyfikacja szczurzych komórek glejaka C6 pozwoliła na otrzymanie linii intensywnie wydzielających lub niewydzielających Glu. Po wszczepieniu ich do mózgu zwierząt doświadczalnych guzy zawierające komórki intensywnie wydzielające Glu rosły zdecydowanie agresywniej od guzów z komórek niemodyfikowanych (wydzielających Glu w mniejszym stopniu) lub niewydzielających tego neuromediatora, co miało oczywisty związek z czasem przeżycia zwierząt [3]. Wykazano również, że nadmiar glutaminianu w przestrzeni otaczającej glejaki mózgu [14] powoduje śmierć otaczających neuronów [3], umożliwiając w ten sposób rozrost guza [15], i jest prawdopodobną przyczyną napadów padaczkowych u pacjentów z tego typu nowotworami mózgu [16]. Glutaminian oraz syntetyczni agoniści GluR stymulują również proliferację komórek raka płuca linii A549 w warunkach *in vitro*, co dowodzi, że troficzny wpływ agonistów NMDAR (ang. *N-methyl-D-aspartate receptor*) dotyczy również nowotworów pochodzenia nabłonkowego [2, 17, 18].

Receptory glutaminianowe

Receptory glutaminianowe w zależności od mechanizmu przekazywania wewnątrzkomórkowego sygnału i podobieństwa budowy zostały podzielone na dwie główne klasy: receptory jonotropowe (iGluR) i receptory metabotropowe (mGluR). Metabotropowe receptory glutaminianowe zbudowane są z 8 typów podjednostek – mGluR1-8, podzielonych na 3 grupy, zależnie od podobieństw sekwencji budujących je aminokwasów oraz rodzaju wtórnego przekaźnika, którego używają do transmisji sygnału wewnątrzkomórkowego przy udziale białek G [19].

Receptory jonotropowe pełnią funkcje kanałów jonowych dla Ca^{2+} i Na^{+} (ryc. 1.). Na podstawie homologii sekwencji tworzących je aminokwasów oraz preferencji aktywującego je syntetycznego agonisty zostały sklasyfikowane na 3 dodatkowe podklasy: receptory NMDA (ang. *N-methyl-D-aspartate*), receptory AMPA (ang. *α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionate*) oraz receptory kainianowe (ang. *kainic acid*) [20, 21]. Receptory NMDA zbudowane są z 7 rodzajów podjednostek: NR1, NR2A/B/C/D, NR3A/B, będących produktami oddzielnych genów. Funkcjonalny NMDAR musi zawierać 2 podjednostki NR1 oraz przynajmniej 2 z podjednostek jednego lub więcej typu NR2. Do powstałego w ten sposób kompleksu mogą być dołączone NR3A lub NR3B, które w tym wypadku prawdopodobnie zastępują jedną z podjednostek typu NR2. W przypadku NMDAR dodatkowym niezbędnym naturalnym agonistą jest glicyna [8, 20]. Receptory AMPA składają się z 4 rodzajów podjednostek GluR1/2/3/4, wykazujących ok. 70% homologii, będących jednakże produktami oddzielnych genów. Podobnie jak NMDAR, funkcjonalne AMPAR są heterotetramerami [20–22]. W skład receptorów kainianowych (KAR) wchodzą 2 typy podjednostek – GluR5/6/7 oraz KA1 i KA2, które tworzą homo- lub heterotetramery. Funkcjonalne receptory zbudowane z jednego typu podjednostek mogą być tworzone tylko z udziałem GluR5-7. Homotetramery z podjednostek KA1/2, choć wiążą agonistę, są nieczynne. Funkcjonalne receptory z udziałem KA1/2 powstają jako heterotetramery w połączeniu z pod-

jednostkami typu GluR5/6/7. Ze względu na różnorodność podjednostek receptorów jonotropowych istnieje możliwość tworzenia receptorów o różnej kombinacji elementów składowych, o odmiennych właściwościach fizykochemicznych i farmakologicznych [23, 24].

Obecność jonotropowych receptorów glutaminianowych w komórkach nowotworowych

W połowie lat 90. zauważono, że receptory glutaminianowe mogą występować również w komórkach nowotworowych. Jedne z pierwszych obserwacji wskazywały na zdolność wiązania znakowanego antagonisty NMDA ([^{3}H]MK801) przez komórki nowotworów OUN oraz napływ Ca^{2+} do tych komórek pod wpływem podawania glutaminianu *in vitro* [25]. Następne badania potwierdziły obecność jonotropowych GluR1 i GluR4 [26], GluR2/3/4/6/7, KA1 [27], NR1 [27, 28] i NR2C [28], GluR1/2/3/4 w guzach *glioblastoma* otrzymanych pooperacyjnie [1] oraz innych kombinacji podjednostek w liniach komórkowych i guzach wywodzących się z OUN [29–31].

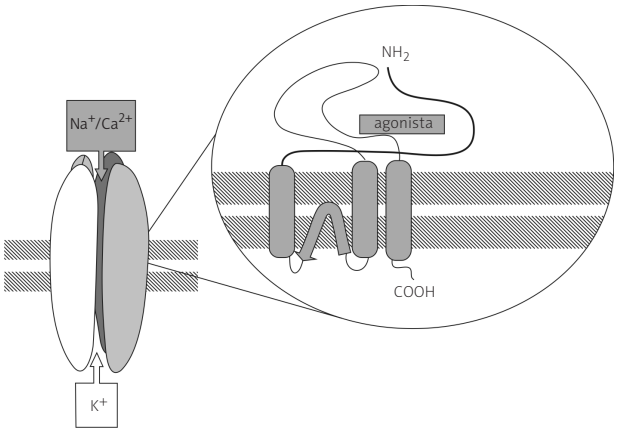
Niezbyt liczne są doniesienia o obecności iGluR w komórkach nowotworowych wywodzących się spoza OUN. Stwierdzono istnienie w liniach komórkowych *osteosarcoma* podjednostek NR1, NR2A, NR2B, NR2D [32] oraz dodatkowo NR3A [6], jak również GluR2 w *leyomyoma* macicy [33] czy NR1 w rakach płaskonabłonkowych jamy ustnej [34], rakach prostaty, jelita grubego i piersi [35]. Obecność NR1/NR2B i GluR2/3 potwierdzono w liniach: A549 raka płuca, T47 raka piersi, FTC238 raka tarczycy [2] oraz raka żołądka [36].

Zwrócono także uwagę na potencjalne znaczenie kliniczne występowania iGluR w różnego typu nowotworach. Wykazano 15–30 razy większą ekspresję podjednostki GluR2 receptora AMPA w *leyomyoma* w stosunku do prawidłowego endometrium [33]. Zwiększona zawartość podjednostki GluR1 była charakterystyczna dla agresywnych, nisko zróżnicowanych glejaków [37]. Ekspresja NR1 w rakach jamy ustnej wiązała się z wielkością guza, obecnością przerzutów do węzłów chłonnych oraz krótszym przeżyciem pacjentów, przy czym nie obserwowano obecności NR1 w otaczającej guz prawidłowej tkance [34].

Znaczenie iGluR w metabolizmie i proliferacji komórek nowotworowych potwierdzono również w warunkach doświadczalnych. Przy użyciu technik genetycznych wyciszających ekspresję genu kodującego podjednostkę NR2A w komórkach raka żołądka [36] oraz GluR1 w glejakach [37] wykazano, że jonotropowe receptory glutaminianowe są niezbędne do proliferacji i migracji komórek nowotworowych.

Antagoniści iGluR jako potencjalne cytostatyki

Antagoniści receptorów glutaminianowych mają wiele właściwości terapeutycznych – działają przeciwdrgawkowo, uspokajająco, przeciwbólowo oraz neuroprotekcyjnie [2]. Badania ostatnich kilku lat dowodzą, że wskazania te mogą być w przyszłości rozszerzone w kierunku onkologii. Konsekwencją początkowych obserwacji dotyczących wzmożonego wytwarzania i wydzielania glutaminianu przez komórki glejaków [4] oraz troficznego wpływu tego aminokwasu na nasilenie ich proliferacji [3] było zastosowanie



Ryc. 1. Funkcjonalne receptory glutaminianowe trzech rodzin (NMDA, AMPA, kainianowe) są heterotetramerami zawierającymi więcej niż jeden typ podjednostki. Budowa przestrzenna poszczególnych podjednostek jest podobna, zawartość i rodzaj tworzących je aminokwasów są homologiczne w około 20–30%. Typowa podjednostka iGluR zawiera N-końcową część zewnątrzbłonową, połączoną z pierwszą domeną transbłonową, która poprzez niewielki fragment cytoplazmatyczny łańcucha białkowego przechodzi w niemającą kontaktu z przestrzenią zewnątrzkomórkową drugą domenę wewnątrzbłonową, a następnie w trzecią domenę transbłonową. Zewnątrzkomórkowy łańcuch polipeptydowy układający się w dużą pętlę stanowi połączenie z czwartą domeną transbłonową, ta z kolei przechodzi w różnej długości C-końcowy fragment wewnątrzkomórkowy. Pory kanału jonowego współtworzy hydrofobowa przestrzeń pomiędzy sekwencjami aminokwasów czterech wewnątrzbłonowych domen II. Miejsce wiązania ligandu znajduje się w przestrzeni zewnątrzkomórkowej utworzonej przez łańcuchy polipeptydowe łączące domeny III i IV oraz fragment N-końcowy

Fig. 1. *Functional glutamate receptors of all three families (NMDA, AMPA, kainate) are heterotetrameric assemblies comprising more than one type of subunit. Structural features of particular subunits are similar; amino acid sequence homology is in the 20-30% range. The typical receptor subunit includes an extracellular N-terminus, linked to the first transmembrane domain and then with a short intracellular polypeptide fragment to the second membrane-residing domain that does not cross the membrane, followed by the third transmembrane domain. A large polypeptide extracellular loop links the third and fourth transmembrane domain, followed by an intracellular carboxy terminal. The fourth hydrophobic sequences of the fourth membrane-residing domains II form the pore of the channel. The agonist-binding site is located at the extracellular pocket formed from a conformational association between the N-terminus and the loop linking transmembrane domains III and IV*

antagonistów iGluR w celu zahamowania wzrostu komórek nowotworowych (tab. 1.) [1, 2]. W badaniach *in vitro* zaobserwowano, że antagoniści AMPAR – NBQX oraz YM872 – indukują apoptozę komórek *glioblastoma*, natomiast YM872 redukuje wielkość guza w doświadczeniach na zwierzętach [1].

Podobne działanie *in vivo* wykazywała dizocylpina (MK801) – bloker kanału jonowego NMDAR, hamując rozwój guza z linii komórek glejaka C6 [3] i komórek *rhabdomyosarcoma/medulloblastoma* TE671 i SK-NA-S *neuroblastoma* oraz wydłużając znacząco przeżycie myszy z implantowanym nowotworem z komórek A549 raka płuca [18]. Dizocylpina powodowała również zmniejszenie stopnia proliferacji szeregu linii komórkowych *in vitro*, wywodzących się zarówno z OUN (MOGGCCM *astrocytoma*,

Tabela 1. Antagoniści jonotropowych receptorów glutaminianowych – działanie przeciwnowotworowe. Antagoniści receptora AMPA wykazują aktywność w stosunku do receptorów kainianowych. Obecnie nie ma specyficznych antagonistów receptorów kainianowych, które miałyby właściwości hamowania wzrostu komórek nowotworowych
Table 1. *Ionotropic glutamate receptor antagonists – anticancer properties. AMPA receptor antagonists also act at kainate receptors. Kainate receptors lack specific antagonists having properties to inhibit proliferation of cancer cells*

Rodzaj receptora	Antagonista	Hamowanie proliferacji *in vitro*, linie komórkowe	Hamowanie wzrostu guza *in vivo*	Zastosowanie kliniczne jako cytostatyk
NMDA	dizocylpina (MK801)	glioma	tak	
		rak płuca	tak	
		neuroblastoma	tak	
		rhabdomyosarcoma /medulloblastoma	tak	nie
		astrocytoma	–	
		rak piersi	–	
		rak tarczycy	–	
		rak jelita grubego	–	
	memantyna	rak płuca	–	
		rak prostaty	–	
		rak piersi	–	
		rak jelita grubego	–	nie
		rhabdomyosarcoma /medulloblastoma	–	
	ketamina	rak płuca	–	
		rhabdomyosarcoma /medulloblastoma	–	nie
AMPA	Gyki 52466	rak płuca	–	
		neuroblastoma	–	
		rhabdomyosarcoma /medulloblastoma	–	
		astrocytoma	–	nie
		rak piersi	–	
		rak tarczycy	–	
		rak jelita grubego	–	
	NBQX	*glioblastoma*	–	
		rak płuca	–	nie
		rhabdomyosarcoma /medulloblastoma	–	
	YM872	*glioblastoma*	–	nie
	CFM-2	rak płuca	–	
		rhabdomyosarcoma /medulloblastoma	–	nie
	talampanel	*glioblastoma*	tak	tak, faza II badań klinicznych

SK-NA-S *neuroblastoma*, TE671 *rhabdomyosarcoma/medulloblastoma*), jak i pochodzenia nabłonkowego – FTC238 raka tarczycy, HT29 i LS180 raka jelita grubego, T47D raka piersi, A549 raka płuca [2, 18]. Podobne działanie wywierał antagonista AMPAR Gyki52466 [2, 17]. Obydwa związki zmieniały również morfologię komórek nowotworowych – MK801 kształt komórek na bardziej okrągły, z dużymi wakuolami w cytoplazmie, podczas gdy Gyki 52466 powodował kurczenie się komórek, co miało odbicie w redukcji pseudopodiów komórkowych w obrazie mikroskopu elektronowego, a przez to zmianę fenotypu na mniej inwazyjny. Wynikiem tego mogła być zmniejszona migracja komórek nowotworowych obserwowana po zastosowaniu obu antagonistów [2]. Wykazano też synergistyczny efekt hamowania proliferacji komórek nowotworowych po jednoczesnym zastosowaniu cytostatyków oraz dizocylpiny lub Gyki 52466 [2].

Obserwowano również hamowanie proliferacji linii komórek raka prostaty, jelita grubego i piersi [35] oraz raka płuca [2] pod wpływem memantyny. Na uwagę zasługuje fakt, że w odróżnieniu od innych antagonistów receptora NMDA, memantyna jest dotąd jedną z nielicznych substancji z tej grupy dopuszczoną do leczenia pacjentów z chorobą Alzheimera. Należy przy tym wspomnieć, że dawki hamujące proliferację komórek nowotworowych są zdecydowanie wyższe niż te stosowane w chorobie Alzheimera. Podobnie jest w przypadku innych antagonistów iGluR, choć wykazywano, że niektóre z nich wywierają działanie w stężeniach dość niskich w badaniach *in vitro* [2] oraz *in vivo* [18], zbliżonych do tych akceptowalnych klinicznie. Problemem są jednak potencjalne działania niepożądane, w tym o charakterze psychotycznym w związku z wpływem antagonistów iGluR na OUN. Rozwiązaniem byłoby zsyntetyzowanie antagonistów iGluR, które nie przenikałyby bariery krew–mózg lub odkrycie antagonistów wywierających działanie antyproliferacyjne w dużo niższych stężeniach. Niezbędne wydaje się również precyzyjne określenie wewnątrzkomórkowego mechanizmu działania tych substancji.

Mechanizmy wewnątrzkomórkowe

Molekularny mechanizm wewnątrzkomórkowy, który mógłby być odpowiedzialny za hamowanie proliferacji nowotworów pod wpływem antagonistów iGluR, jest słabo poznany. Efekt działania tych substancji wiązano z hamowaniem podziałów komórkowych (mierzonym poprzez inkorporację bromodeoksyurydyny, BrdUrd) oraz z indukcją śmierci komórek [2].

Analiza szlaków metabolicznych związanych z proliferacją komórek nowotworowych wykazała, że jeden z nich – kaskada kinaz ERK1/2 – ulegał zahamowaniu pod wpływem antagonistów iGluR [17, 18]. Szlak ten na różnych etapach ulega patologicznej aktywacji podczas kancerogenezy [38, 39]. Dotyczy to autokrynnego lub parakrynnego pobudzenia przez zsyntetyzowane w nadmiarze czynniki wzrostu [40, 41], zmiany w ekspresji receptorów [42, 43] czy mutacji genów dla poszczególnych składników wewnątrzkomórkowego łańcucha białek przekazujących sygnał do proliferacji [39]. Zablokowanie troficznego działania czynników wzrostu przez antagonistów NMDAR i AMPAR powodowało hamowanie proliferacji komórek nowotworowych [17, 18]. Wykazano również, że w komórkach ludzkich glejaków sygnalizacja glutaminianowa przy udziale receptorów AMPA powoduje fosforylację i aktywację kinazy AKT oraz kinaz ERK1/2, a przez to ułatwia proliferację i migrację komórek nowotworowych [44].

Podsumowanie

Wiele pytań dotyczących roli jonotropowych receptorów glutaminianowych w kancerogenezie wciąż pozostaje bez odpowiedzi. Chociaż początkowe odkrycia potwierdzają znaczenie tych receptorów w onkogenezie, a ich antagoniści mogą stanowić potencjalną grupę nowych cytostatyków, to obecnie ich praktyczne zastosowanie wydaje się jeszcze dość odległe. Wyjątkiem jest Talampanel – antagonista receptora AMPA, z sukcesem zastosowany w terapii skojarzonej (Talampanel + temozolomid + radioterapia) u pacjentów z glejakiem wielopostaciowym mózgu [45]. Podstawowym problemem są działania uboczne tych substancji, szczególnie w odniesieniu do OUN. Nie została również wyjaśniona funkcja tych receptorów w narządach obwodowych, co stwarza potencjalne trudności terapeutyczne. Same receptory mogą występować w różnych kombinacjach budujących je podjednostek, co zmienia ich własności farmakologiczne. Podjednostki receptorów dodatkowo ulegają modyfikacjom potranslacyjnym i epigenetycznym, co jeszcze zwiększa ich różnorodność. Jako że antagoniści iGluR wykazują specyficzność w stosunku do poszczególnych receptorów czy też poszczególnych podjednostek, ewentualna terapia wymagałaby poprzedzającej analizy rodzaju receptorów występujących w danym nowotworze. Dotychczas uzyskane dane dają jednak podstawę do poszukiwania nowych antagonistów jonotropowych receptorów glutaminianowych, o lepszych właściwościach farmakologicznych, które mogłyby być zastosowane w terapii przeciwnowotworowej w przyszłości.

Piśmiennictwo

1. Ishiuchi S, Tsuzuki K, Yoshida Y, et al. Blockage of Ca(2+)-permeable AMPA receptors suppresses migration and induces apoptosis in human glioblastoma cells. Nat Med 2002; 8: 971-8.
2. Rzeski W, Turski L, Ikonomidou C. Glutamate antagonists limit tumor growth. Proc Natl Acad Sci U S A 2001; 98: 6372-7.
3. Takano T, Lin JH, Arcuino G, Gao Q, Yang J, Nedergaard M. Glutamate release promotes growth of malignant gliomas. Nat Med 2001; 7: 1010-5.
4. Ye ZC, Sontheimer H. Glioma cells release excitotoxic concentrations of glutamate. Cancer Res 1999; 59: 4383-91.
5. Hinoi E, Takarada T, Ueshima T, Tsuchihashi Y, Yoneda Y. Glutamate signaling in peripheral tissues. Eur J Biochem 2004; 271: 1-13.
6. Kalariti N, Pissimissis N, Koutsilieris M. The glutamatergic system outside the CNS and in cancer biology. Expert Opin Investig Drugs 2005; 14: 1487-96.
7. Dingledine R, Borges K, Bowie D, Traynelis SF. The glutamate receptor ion channels. Pharmacol Rev 1999; 51: 7-61.
8. Mayer ML. Glutamate receptor ion channels. Curr Opin Neurobiol 2005; 15: 282-8.
9. Salinska E, Danysz W, Lazarewicz JW. The role of excitotoxicity in neurodegeneration. Folia Neuropathol 2005; 43: 322-39.
10. Brazel CY, Nunez JL, Yang Z, Levison SW. Glutamate enhances survival and proliferation of neural progenitors derived from the subventricular zone. Neuroscience 2005; 131: 55-65.
11. Haydar TF, Wang F, Schwartz ML, Rakic P. Differential modulation of proliferation in the neocortical ventricular and subventricular zones. J Neurosci 2000; 20: 5764-74.
12. Komuro H, Rakic P. Modulation of neuronal migration by NMDA receptors. Science 1993; 260: 95-7.
13. Nacher J, McEwen BS. The role of N-methyl-D-asparate receptors in neurogenesis. Hippocampus 2006; 16: 267-70.
14. Behrens PF, Langemann H, Strohschein R, Draeger J, Hennig J. Extracellular glutamate and other metabolites in and around RG2 rat glioma: an intracerebral microdialysis study. J Neurooncol 2000; 47: 11-22.
15. Rothstein JD, Brem H. Excitotoxic destruction facilitates brain tumor growth. Nat Med 2001; 7: 994-5.
16. Oberndorfer S, Schmal T, Lahrmann H, Urbanits S, Lindner K, Grisold W. The frequency of seizures in patients with primary brain tumors or cerebral metastases. An evaluation from the Ludwig Boltzmann Institute of Neuro-Oncology and the Department of Neurology, Kaiser Franz Josef Hospital, Vienna. Wien Klin Wochenschr 2002; 114: 911-6.
17. Stepulak A, Sifringer M, Rzeski W, et al. AMPA antagonists inhibit the extracellular signal regulated kinase pathway and suppress lung cancer growth. Cancer Biol Ther 2007; 6: 1908-15.

18. Stepulak A, Sifringer M, Rzeski W i wsp. NMDA antagonist inhibits the extracellular signal-regulated kinase pathway and suppresses cancer growth. Proc Natl Acad Sci U S A 2005; 102: 15605-10.
19. Gerber U, Gee CE, Benquet P. Metabotropic glutamate receptors: intracellular signaling pathways. Curr Opin Pharmacol 2007; 7: 56-61.
20. Kew JN, Kemp JA. Ionotropic and metabotropic glutamate receptor structure and pharmacology. Psychopharmacology (Berl) 2005; 179: 4-29.
21. Palmer CL, Cotton L, Henley JM. The molecular pharmacology and cell biology of alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptors. Pharmacol Rev 2005; 57: 253-77.
22. Rosenmund C, Stern-Bach Y, Stevens CF. The tetrameric structure of a glutamate receptor channel. Science 1998; 280: 1596-9.
23. Lynch DR, Guttmann RP. NMDA receptor pharmacology: perspectives from molecular biology. Curr Drug Targets 2001; 2: 215-31.
24. Waxman EA, Lynch DR. N-methyl-D-aspartate receptor subtypes: multiple roles in excitotoxicity and neurological disease. Neuroscientist 2005; 11: 37-49.
25. Ohkuma S, Katsura M, Chen DZ, Chen SH, Kuriyama K. Presence of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in neuroblastoma x glioma hybrid NG108-15 cells-analysis using [45Ca2+]influx and [3H]MK-801 binding as functional measures. Brain Res Mol Brain Res 1994; 22: 166-72.
26. Korczak B, McWhinnie EA, Fletcher EJ, Kamboj RK. Expression of human glutamate receptors (GluR) in neuroblastoma cell lines. Neuroreport 1995; 6: 905-9.
27. Yoshioka A, Ikegaki N, Williams M, Pleasure D. Expression of N-methyl-D-aspartate (NMDA) and non-NMDA glutamate receptor genes in neuroblastoma, medulloblastoma, and other cells lines. J Neurosci Res 1996; 46: 164-78.
28. Casado M, Lopez-Guajardo A, Mellstrom B, Naranjo JR, Lerma J. Functional N-methyl-D-aspartate receptors in clonal rat pheochromocytoma cells. J Physiol 1996; 490 (Pt 2): 391-404.
29. Aronica E, Yankaya B, Jansen GH, Leenstra S, van Veelen CW, Gorter JA, Troost D. Ionotropic and metabotropic glutamate receptor protein expression in glioneuronal tumours from patients with intractable epilepsy. Neuropathol Appl Neurobiol 2001; 27: 223-37.
30. North WG, Fay MJ, Du J, Cleary M, Gallagher JD, McCann FV. Presence of functional NMDA receptors in a human neuroblastoma cell line. Mol Chem Neuropathol 1997; 30: 77-94.
31. Takeda M, Haga M, Yamada H, Kinoshita M, Otsuka M, Tsuboi S, Moriyama Y. Ionotropic glutamate receptors expressed in human retinoblastoma Y79 cells. Neurosci Lett 2000; 294: 97-100.
32. Itzstein C, Cheynel H, Burt-Pichat B, Merle B, Espinosa L, Delmas PD, Chenu C. Molecular identification of NMDA glutamate receptors expressed in bone cells. J Cell Biochem 2001; 82: 134-44.
33. Tsibris JC, Maas S, Segars JH, Nicosia SV, Enkemann SA, O'Brien WF, Spellacy WN. New potential regulators of uterine leiomyomata from DNA arrays: the ionotropic glutamate receptor GluR2. Biochem Biophys Res Commun 2003; 312: 249-54.
34. Choi SW, Park SY, Hong SP, Pai H, Choi JY, Kim SG. The expression of NMDA receptor 1 is associated with clinicopathological parameters and prognosis in the oral squamous cell carcinoma. J Oral Pathol Med 2004; 33: 533-7.
35. Abdul M, Hoosein N. N-methyl-D-aspartate receptor in human prostate cancer. J Membr Biol 2005; 205: 125-8.
36. Watanabe K, Kanno T, Oshima T, Miwa H, Tashiro C, Nishizaki T. The NMDA receptor NR2A subunit regulates proliferation of MKN45 human gastric cancer cells. Biochem Biophys Res Commun 2008; 367: 487-90.
37. de Groot JF, Piao Y, Lu L, Fuller GN, Yung WK. Knockdown of GluR1 expression by RNA interference inhibits glioma proliferation. J Neurooncol 2008; 88: 121-33.
38. Kohno M, Pouyssegur J. Targeting the ERK signaling pathway in cancer therapy. Ann Med 2006; 38: 200-11.
39. Weinstein-Oppenheimer CR, Blalock WL, Steelman LS, Chang F, McCubrey JA. The Raf signal transduction cascade as a target for chemotherapeutic intervention in growth factor-responsive tumors. Pharmacol Ther 2000; 88: 229-79.
40. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. Cell 2000; 100: 57-70.
41. Pavelic K, Bukovic D, Pavelic J. The role of insulin-like growth factor 2 and its receptors in human tumors. Mol Med 2002; 8: 771-80.
42. Arbeit JM, Olson DC, Hanahan D. Upregulation of fibroblast growth factors and their receptors during multi-stage epidermal carcinogenesis in K14-HPV16 transgenic mice. Oncogene 1996; 13: 1847-57.
43. Takanami I, Imamuma T, Hashizume T, Kikuchi K, Yamamoto Y, Yamamoto T, Kodaira S. Insulin-like growth factor-II as a prognostic factor in pulmonary adenocarcinoma. J Surg Oncol 1996; 61: 205-8.
44. Ishiuchi S, Yoshida Y, Sugawara K, et al. Ca2+-permeable AMPA receptors regulate growth of human glioblastoma via Akt activation. J Neurosci 2007; 27: 7987-8001.
45. Grossman SA, Ye X, Chamberlain M, et al. Talampanel with standard radiation and temozolomide in patients with newly diagnosed glioblastoma: a multicenter phase II trial. J Clin Oncol 2009; 27: 4155-61.

Adres do korespondencji

dr hab. n. med. Andrzej Stepulak
Katedra i Zakład Biochemii i Biologii Molekularnej
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
ul. Chodźki 1
20-093 Lublin
tel./faks: +48 81 742 37 93
e-mail: a12322@op.pl