

Broj 2 • septembar 2022. N° 2 • September 2022.



Trendovi u **molekularnoj biologiji**
Trends in **Molecular Biology**



Beograd • Belgrade • 2022.
IMGGI • IMGGE

Pedesetogodišnjica osnivanja studijskog programa molekularna biologija i fiziologija Gordana Matić	8	50th anniversary of the molecular biology and physiology study program
TRPV1: Ciljno mesto dejstva lekova u terapiji različitih stanja Branislava Medić Brkić, Katarina Savić Vujović, Dragana Srebro, Sonja Vučković	15	TRPV1: A Promising drug target for the treatment of various conditions
Geni-modifikatori β -talasemijskih sindroma – novi terapijski pristupi Milena Ugrin	32	Gene modifiers in β -thalassemia syndromes – a new therapy approach
Novi uvid u genetiku naslednih perifernih neuropatija Milica Keckarević Marković, Miljana Kecmanović, Dusan Keckarević	51	Genetics of inherited peripheral neuropathies: renewed data
Savremeni pristupi u istraživanju molekularne osnove karcinoma prostate Zorana Dobrijević, Suzana Matijašević-Joković, Ana Branković, Ana Djordjević, Milica Popović i Goran Brajušković	63	Modern approaches in research of the molecular basis of prostate cancer
Uticaj tumorske mikrosredine na razvoj i progresiju maligniteta Ilona Đorić, Tijana Išić Denčić, Sonja Šelemetjev	75	The effects of tumor microenvironment on malignancy formation and progression
Uloga hsa-miR-93-5p u kolorektalnom karcinomu Jovana Despotović	90	Role of hsa-miR-93-5p in colorectal cancer Jovana Despotović
Antitumorski potencijal novih derivata steroidnih hidrazona Marijana B. Živković	104	Antitumor potential of new steroidal hydrazone derivatives
Molekularna dijagnostika glioblastoma – klinički uticaji <i>IDH</i> mutacija i epigenetičkog utišavanja aktivnosti <i>MGMT</i> gena Nikola Jovanović, Tatjana Mitrović	125	Molecular diagnostics of glioblastoma – clinical impact of <i>IDH</i> mutations and epigenetic silencing of <i>MGMT</i>
Molekularni profil timoma Jelena Perić	143	Molecular profile of thymoma
Ekspresija i funkcija insulina u centralnom nervnom sistemu Tamara Dakić, Predrag Vujović	155	Insulin expression and action in the central nervous system
Neuroprotektivni potencijal progesterona Ivana Guševac Stojanović, Dunja Drakulić	168	Neuroprotective progesterone potential
Uloga dehidroepiandrosterona u moždanoj ishemiji/reperfuziji Marina Zarić Kontić, Jelena Martinović	186	Effect of dehydroepiandrosterone on cerebral ischemia/reperfusion
Hemijski profil i antioksidativna aktivnost crvenih vina klonova autohtone i internacionalnih sorti vinove loze Neda Đorđević	206	Chemical profile and antioxidative activity of red wines obtained from autochthonous and international grape clone varieties
Dihidrohalkoni jabuke florizin i floretin kao nove alelopatske supstance Mariana Stanišić, Slavica Ninković, Nevena Banjac	223	Apple dihydrochalcones phloridzin and phloretin as novel allelochemicals
Dosadašnja postignuća na promeni boje cvetova biljaka metaboličkom modulacijom biosinteze karotenoida Milena Trajković, Sladjana Jevremović, Aleksandar Cingel	238	Recent advances in flower color alteration by metabolic manipulation of carotenoid biosynthesis
Bioinformatički alati za analizu mikroRNK Katarina Zeljić	255	Bioinformatics tools for the analysis of microRNA
Marker porekla kao adut u forenzičkim analizama DNK u kompleksnim slučajevima iz perspektive Y hromozoma Miljana Kecmanović, Milica Keckarević Marković, Dušan Keckarević	275	Lineage marker as a key player in complex forensic cases from the perspective of Y chromosome

Predgovor

Uspostaviti tradiciju je mnogo teže nego realizovati inicijativu. Pokazalo se da je prvi broj tematskog zbornika **Trendovi u molekularnoj biologiji 1** pobudio interesovanje naučne zajednice u Srbiji, tako da drugi broj nije bilo teško sastaviti. Broj poglavlja u tematskom zborniku **Trendovi u molekularnoj biologiji 2** je premašio očekivanja. Kao da je Tematski zbornik simbolično postao - Ko je ko u molekularnoj biologiji u Srbiji. I ponovo se pokazalo da se naučnici u našoj zemlji bave aktuelnim istraživačkim temama i aktivno doprinose napretku molekularne biologije na mnogim poljima. I mladi molekularni biolozi su prikazom svojih doktorskih teza pokazali da prate svetske trendove i savremene naučne pristupe.

Posebnost ovog broja je što se objavljuje u vreme kada obeležavamo jubilej, pedesetogodišnjicu Beogradske škole molekularne biologije, o čemu svedoči tekst u kome je prikazan put razvoja programa za molekularnu biologiju na Biološkom fakultetu Univerziteta u Beogradu.

Pre više godina na jednom naučnom skupu se govorilo o tome kako saznanja iz molekularne biologije prožimaju sve naučne oblasti koje se bave živim organizmima i kako se može predvideti da će njena primena obeležiti novi vek. Iz auditorijuma je stigao komentar: „Proći će i vaše“. Vreme svedoči da je era molekularne biologije tek počela.

„I šta ćemo sad?“

Sonja Pavlović

Iz recenzija Tematskog zbornika ***Trendovi u molekularnoj biologiji***

Drugi broj tematskog zbornika „Trendovi u molekularnoj biologiji 2“ predstavlja nastavak prikazivanja i objavljivanja najznačajnijih naučnih radova proisteklih iz doktorskih disertacija mladih naučnika Srbije, kao i najznačajnijih naučnih rezultata ostvarenih u svetu u oblasti molekularne biologije, u protekloj godini, u kojima su naši naučnici dali svoj doprinos. U ovom broju, prikazano je 18 naučnih radova, od kojih je 12 iz oblasti biomedicine, koji su posvećeni rezultatima ostvarenim u oblasti molekularne biologije retkih bolesti, tumora i centralnog nervnog sistema. Ovi rezultati su od ogromnog značaja za unapređenje dijagnostike i terapije bolesti.

Rezultati koje su naši naučnici ostvarili u oblasti molekularne biologije biljaka prikazani su kroz tri rada, a akcenat u njima je na mogućnosti primene tih rezultata u oblasti ekologije, hortikulture i unapređenja zdravlja ljudi (potraga za ekološki prihvatljivim bioherbicidima, modifikacija boje cveta, biološka aktivnost prirodnih supstanci).

Dva rada su posvećena naprednim metodama u oblasti molekularne biologije i prikazana su u posebnom poglavlju, što smatram veoma važnim.

Posebno bih istakla poglavlje u kojem je prikazan jedan od najznačajnijih naučnih rezultata u svetu u protekloj godini (otkiće receptora za temperaturu i dodir), za koji je dodeljena Nobelova nagrada za fiziologiju i medicinu 2021. godine. Uvodno poglavlje ovog tematskog zbornika posvećeno je značajnom jubileju – pedesetogodišnjici Beogradske škole molekularne biologije, i u njemu je prikazan razvojni put studijskog programa Molekularna biologija i fiziologija na Univerzitetu u Beogradu – Biološkom fakultetu.

Tematski zbornik „Trendovi u molekularnoj biologiji 2“ nastavlja svoju misiju naučne avangarde započetu prošlogodišnjim brojem. Prikazivanjem najkvalitetnijih i najznačajnijih naučnih rezultata ostvarenih u oblasti molekularne biologije u protekloj godini u kojima su naši mladi naučnici dali svoj ogromni doprinos, prenose se informacije širem krugu istraživača i zaposlenih u različitim oblastima (medicina, farmacija, poljoprivreda), čime se otvaraju mogućnosti za saradnju, a samim tim za primenu rezultata, kao i za nova istraživanja.

Svojom koncepcijom i odabirom radova „Trendovi u molekularnoj biologiji 2“ prate napredak u oblasti molekularne biologije i ne samo da prenose najznačajnije naučne rezultate, već i inspirišu i podstiču nova istraživanja i šire interesovanje za ovu veoma značajnu naučnu oblast. Ovaj zbornik opravdava svoj naziv i nadam se da će se nastaviti trend njegovog objavljivanja i narednih godina.

Dr Svetlana Radović, redovni profesor,
Biološki fakultet Univerziteta u Beogradu

Monografija/Tematski zbornik „Trendovi u molekularnoj biologiji 2“ je drugi broj u nizu izdanja koje ima za cilj da prikaže naučne rezultate iz oblasti molekularne biologije koje su ostvarili naučnici iz Srbije u prethodnoj godini. Sačinjen je od 18 poglavlja, od kojih 8 predstavlja revijske radove proizašle iz doktorskih disertacija mladih doktora nauka u kojima je prikazan njihov doprinos određenoj naučnoj oblasti molekularne biologije koja je povezana sa temom njihove disertacije. Preostalih 7 poglavlja su prikazi aktuelnih tema iz molekularne biologije u kojima su naši naučnici dali svoj značajni doprinos. Uvodno poglavlje je posvećeno jubileju, pedesetogodišnjici Beogradske škole molekularne biologije, u kome je prikazan put razvoja programa za molekularnu biologiju na Biološkom fakultetu Univerziteta u Beogradu.

Veliki broj poglavlja iz Zbornika (12) je posvećen istraživanjima iz oblasti biomedicine. Posebno je značajno poglavlje u kome je prikazan doprinos naših istraživača u oblasti kojoj je dodeljena Nobelova nagrada iz medicine za 2021. godinu (receptori za temperaturu i dodir).

Doprinos koji je molekularna biologija dala modernoj medicini je izuzetno veliki. Danas su u kliničkoj praksi u svetu mnogobrojni dijagnostički, prognostički i terapijskih molekularni markeri. Posebno je značajno što je medicina u Srbiji pratila svetske trendove, i to zahvaljujući i velikim naporima molekularnih biologa u našoj zemlji. Ovaj Tematski zbornik je svedočanstvo o značajnim postignućima molekularnih biologa u Srbiji koji su doneli napredak našoj medicini i drugim naučnim oblastima.

Monografija/Zbornik je izuzetno zanimljivo koncipiran sa sadržajem koji je na visokom naučnom nivou i koje je značajan izvor informacija za veliki broj naučnika u Srbiji čija se istraživanja više ne mogu zamisliti bez molekularne biologije. Primeri primenljivosti rezultata istraživanja u praksi (medicinskoj i drugima) je poseban kvalitet ovog Zbornika.

Prvi broj Tematskog zbornika „Trendovi u molekularnoj biologiji 1“ je doživeo veliko interesovanje. Interesovanje autora da objave svoj doprinos svetskoj nauci u broju 2 govori da je ovakav sadržaj bio neophodan našoj naučnoj javnosti. Sigurno je da će ovako koncipiran Tematski zbornik imati budućnost, jer je napredak medicine i drugih oblasti (biotehnologija, poljoprivreda, farmacija) nemoguće zamisliti bez novih dostignuća molekularne biologije

**Dr Vesna Škodrić Trifunović, redovni profesor,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu**

Tematski zbornik „Trendovi u molekularnoj biologiji 2“ sadrži naučne rezultate koji su prepoznati na svetskom nivou, a koje su istraživači iz Srbije ostvarili u prethodnoj godini iz ove oblasti. Zbornik je sačinjen od 18 poglavlja, preglednih radova, grupisanih u pet celina. Prva celina je posvećena važnom jubileju, pedesetogodišnjici osnivanja Beogradske škole molekularne biologije na Biološkom fakultetu Univerziteta u Beogradu, dok druga sadrži prikaz rezultata naših istraživača iz oblasti fiziologije i medicine za koju je u 2021. godini dodeljena Nobelova nagrada. Najveći broj poglavlja je u okviru treće celine koja se bavi biomedicinom i to molekularnom biologijom retkih bolesti, tumora i centralnog nervnog sistema. Preostale dve celine su posvećene molekularnoj biologiji biljaka i naprednim metodama molekularne biologije. Važno je istaći da su mladi doktori nauka aktivno učestvovali u izradi ovog Zbornika, tako da 8 poglavlja u okviru biomedicine i molekularne biologije biljaka predstavljaju revijske radove proizašle iz njihovih doktorskih disertacija.

Značaj ovog Zbornika je višestruk. Najpre, već drugu godinu za redom se objavljuju najrelevantnija saznanja iz navedenih oblasti koja su proizašla iz rada istraživača iz Srbije i dostupna su široj javnosti na maternjem jeziku. Takođe, svoje radove su napisali istraživači iz različitih naučnih instituta (5) i fakulteta (5) iz Srbije, što ohrabruje da će se u našoj zemlji i dalje nastaviti sa istraživanjima u molekularnoj biologiji koja su aktuelna u svetu.

„Trendovi u molekularnoj biologiji 2“ je Tematski zbornik u kome su objedinjeni rezultati fundamentalnih i primenjenih istraživanja u molekularnoj biologiji ostvarenih u našoj zemlji u prethodnoj godini. Korišćenjem najnovijih metodoloških pristupa u ovoj oblasti, ali i bioinformatičkih i drugih softverskih alata, postignut je značajan napredak u dijagnozi i primeni novih strategija lečenja mnogih bolesti, forenzičkim analizama, razvoju novih lekova. Ovaj sveobuhvatni prikaz istraživanja, koja se aktivno sprovode u naučnim institutima i na fakultetima u Srbiji, doprinosi saznanjima o značaju koji molekularna biologija ima kako u humanoj i veterinarskoj medicini, poljoprivredi, farmaciji, tako i u razvoju biotehnologije, očuvanju životne sredine i biodiverziteta.

Poseban doprinos Zbornika se ogleda u tome što se u njemu nalaze aktuelni podaci o dostupnosti navedenih savremenih metodologija, čime se otvaraju realne mogućnosti za uspostavljanje novih saradnji među istraživačima, kao i u uspostavljanju inter- i multi-disciplinarnosti i daljem razvoju nauke u Srbiji.

Dr Gordana Nikčević, naučni savetnik

Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo, Univerzitet u Beogradu

TRPV1: Ciljno mesto dejstva lekova u terapiji različitih stanja

Branislava Medić Brkić¹, Katarina Savić Vujović¹, Dragana Srebro¹, Sonja Vučković¹

¹Institut za farmakologiju, kliničku farmakologiju i toksikologiju,

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija

Kontakt: brankicamedic@gmail.com

Apstrakt

Nobelova nagrada za fiziologiju i medicinu za 2021. dodeljena je naučnicima koji su identifikovali receptore za temperaturu i dodir. Da bi sprovedli ovo ispitivanje, istraživači su koristili kapsaicin, jedinjenje koje čili paprici daje toplotu, kako bi otkrili receptore koji omogućavaju ljudima da oseće "gorući" ukus čilija. Pokazano je da se *transient receptor potential vanilloid 1* (TRPV1), koji predstavlja jonski kanal prisutan na senzornim neuronima, otvara u prisustvu kapsaicina ili toplote, propuštajući naelektrisane jone kalcijuma u ćeliju. Takav priliv kalcijuma pokreće električne signale koji se šalju u mozak da upozore na toplotu. TRPV1 se nalazi u somatosenzornom sistemu i služi kao multimodalni senzor različitih štetnih stimulusa.

Brojne farmakološke i genetičke studije su potvrdile TRPV1 kao terapeutsku metu u nekoliko pretkliničkih modela hroničnog bola, uključujući maligni, neuropatski, postoperativni i mišićno-skeletni bol. Pored toga, ekspresija TRPV1 se takođe primećuje na ne-neuronskim lokalizacijama, kao što su epitel bešike i pluća, ćelije kohlee u uhu. Stoga, lekovi koji mogu da modulišu aktivnost kanala TRPV1 mogu biti korisni za lečenje različitih stanja u rasponu od hroničnog bola do gubitka sluha. Iako je utvrđeno da antagonisti TRPV1 mogu predstavljati važan dodatak terapiji bola, njihova klinička upotreba je i dalje ograničena značajnim neželjenim efektima, kao što je hipertermija.

U ovom radu ćemo opisati najvažnije uloge TRPV1 u fiziološkim i patofiziološkim procesima i predstaviti najperspektivnije lekove koji deluju preko TRPV1.

Ključne reči: Nobelova nagrada za fiziologiju i medicinu 2021., TRPV1 jonski kanal, bol, inflamacija, maligne i kardiovaskularne bolesti, metabolizam

TRPV1: A Promising drug target for the treatment of various conditions

Branislava Medić Brkić¹, Katarina Savić Vujović¹, Dragana Srebro¹, Sonja Vučković¹

¹Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Toxicology,

Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

Correspondence: brankicamedic@gmail.com

Abstract

The 2021. Nobel Prize in Physiology or Medicine was awarded to scientists who have identified receptors for temperature and touch. In order to conduct this examination, researchers used capsaicin, the compound that gives chili peppers their heat, to discover receptor proteins that allow people to feel chili's burn. It is shown that transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1), which represents an ion channel present on sensory neurons, opens when it encounters capsaicin or heat, allowing charged calcium ions into the cell. That flood of calcium triggers electrical signals that are sent to the brain to warn of heat. TRPV1 is found in the somatosensory system and serves as a multimodal sensor of different noxious stimuli.

Numerous pharmacological and genetic studies have validated TRPV1 as a therapeutic target in several preclinical models of chronic pain, including cancer, neuropathic, postoperative and musculoskeletal pain. Additionally, expression of TRPV1 is also observed in non-neuronal sites such as the epithelium of bladder and lungs, cells of the cochlea. Therefore, drugs which could modulate TRPV1 channel activity could be useful for the treatment of conditions ranging from chronic pain to hearing loss. While antagonists of TRPV1 were found to be a valuable addition to therapy of pain, their clinical use has still been limited by significant side effects, such as hyperthermia.

In this review, we will describe the most important roles of TRPV1 in physiological and pathophysiological processes and present the most promising TRPV1-targeted drugs.

Key words: Nobel Prize in Physiology or Medicine 2021, TRPV1 ion channel, pain, inflammation, malignant and cardiovascular diseases, metabolism

Uvod

Pitanje kako osećamo fizički svet oko nas putem somatskih senzacija fascinira i intrigira brojne naučnike već vekovima. Stoga i ne iznenađuje činjenica da su istraživanja u vezi sa molekularnim i ćelijskim mehanizmima na kojima počivaju naša čula više puta privlačila pažnju Nobelovog komiteta za fiziologiju i medicinu. Sluh (1961), vid (1967) i miris (2004) su svi ranije prepoznati. Takođe, čula temperature i dodira spadaju među najosnovnije fiziološke funkcije kod životinja i ljudi.

Nobelova nagrada za fiziologiju i medicinu 2021. dodeljena je dvojici naučnika – *David Julius*-u i *Ardem Patapoutian*-u za njihovo istraživanje o receptorskim kanalima odgovornim za percepciju dodira i temperature. Ovo polje istraživanja sada je značajno pojašnjeno otkrićem *transient receptor potential* (TRP) i PIEZO kanala, i naknadnim ispitivanjima njihovih mnogobrojnih uloga u percepciji temperature, dodira, bola, pritiska i položaja tela.

Poreklo rada ovih naučnika može se pratiti do još jednog para nobelovaca – *Joseph Erlanger*-a i *Herbert Gasser*-a koji su 1944. godine dobili Nobelovu nagradu za rad na formiranju akcionih potencijala u različitim tipovima perifernih nervnih vlakana. Periferne neurone koje su tada opisali, smatrali su odgovornim za proces prenošenja osećaja bola, ali je pitanje kako neuron prevodi potencijalno štetnu fizičku silu, kao što je termodinamička energija ili pritisak, u akcioni potencijal ostalo nerazjašnjeno (1).

Devedesetih godina prošlog veka, *David Julius* je pokušao da odgovori na ovo pitanje iskorišćavajući neobičnu karakteristiku nekih jedinjenja za koje se smatra da imaju temperaturu. Kapsaicin, odgovoran za gorući osećaj povezan sa jedenjem čilija, je možda najpoznatija od svih ispitanih jedinjenja. Prilikom ovog istraživanja, *Julius* i kolege sa Kalifornija Univerziteta u San Francisku, SAD su transfekcijom uneli hiljade klonova komplementarnih DNK (cDNK) iz ganglija dorzalnog korena u embrionalnim ćelijama bubrega i pratili promene u intracelularnim koncentracijama kalcijuma izazvane kapsaicinom (2). Rezultat ovih testova bila je identifikacija jonskog kanala prolaznog receptorskog potencijala (TRP) koji je prvi identifikovan u fotoreceptorima jedne vrste vinske mušice (*Drosophila melanogaster*). Oni su pokazali da je kanal, kasnije nazvan TRPV1, bio jedinstveno eksprimiran u termosenzornim neuronima i da reaguje i na kapsaicin i na toplotu.

Julius i, nezavisno, *Patapoutian*, počeli su da istražuju senzorna svojstva dodatnih članova porodice TRP kod sisara. Od tada je utvrđeno da TRP kanali podržavaju različite senzorne funkcije u prirodi. Neke zmije koriste npr. TRPA1 kanal kao infracrveni detektor, dok su kamile i neke veverice razvile varijantu TRPV1 koja im omogućava da izdrže značajno povišene temperature okoline (3).

Deceniju nakon što je *Julius* prvi put opisao TRPV1, *Patapoutian* i njegovi saradnici u *Scripps Research Institute* (La Jolla, CA, USA) krenuli su na slično putovanje sa ciljem da identifikuju mehaničke senzore koji omogućavaju neuronima da reaguju na fizički dodir. Prvo su identifikovali ćelijsku liniju mišjeg neuroblastoma koja je bila osetljiva na mehaničku silu i, pretpostavljajući da je katjonski kanal verovatno odgovoran, napravili su uži spisak od 72 poznata kanala ili proteina nepoznate funkcije koji su obogaćeni u ćelijskoj liniji. *Patapoutian*-ov tim je prilikom svojih eksperimenata koristio malu interferirajuću RNK (siRNA), da bi identifikovao elektrofiziološke odgovore na stimulaciju pritiska. Zatim su eksprimirali kanal u embrionalnim bubrežnim ćelijama, pokazujući da on daje osetljivost na mehaničku silu. Nakon svih ovih eksperimenata 2010. godine, *Patapoutian*-ov tim je prijavio identifikaciju prvog mehanosenzitivnog jonskog kanala kod sisara, koji su nazvali PIEZO1 prema grčkom terminu ("piezien") za pritisak (4).

Ardem Patapoutian je ubrzo shvatio da kičmenjaci poseduju i drugi, homologni kanal osetljiv na dodir, PIEZO2, i fokusirao je napore svoje laboratorije na razumevanje njihovih uloga u posredovanju veoma

složenih somatosenzacija u *in vivo* modelima. Tako su npr. Piezo1 nokautirani embrioni miša umirali veoma rano zbog defekata u vaskularnom remodelovanju (5), dok su nasuprot tome, Piezo2 nokaut miševi preživljivali. Fenotipska analiza je otkrila ozbiljan deficit u osećaju dodira i manji uticaj na odgovor na štetne mehaničke stimuluse (6). Ovi miševi takođe pokazuju oštećenu kontrolu mokraćne bešike, dok ljudi sa mutacijama u PIEZO2 kanalu nemaju osećaj punjenja bešike i prijavljuju atipične navike tokom uriniranja (7).

Interakcija između dva PIEZO kanala otkrivena je u veoma značajnoj studiji iz 2018. godine o molekularnoj osnovi barorefleksa: mehanizmu koji održava krvni pritisak na skoro konstantnim nivoima. *Patapoutian* i saradnici su izvršili uslovnu ablaciju PIEZO1 i PIEZO2 u specifičnim senzornim ganglijama, što je rezultiralo ukidanjem barorefleksa i povećanom varijabilnošću krvnog pritiska (8).

Nedavna pandemija COVID-19 dovela je u prvi plan dalju primenu *Julius* - ovog i *Patapoutian*-ovog opsežnog istraživanja o osećaju temperature. Pojedinci koji su izgubili čulo mirisa i ukusa, poremećaje poznate kao anosmija i ageuzija, često prijavljuju ozbiljnu nezainteresovanost za hranu zbog nemogućnosti da u potpunosti percipiraju njen ukus. Sličan fenomen je povezan sa starenjem, pri čemu može doći do pojave pothranjenosti i kaheksije. Ova stanja nisu neuobičajena, ali su bila relativno potcenjena, čak i među medicinskim radnicima. To se promenilo od 2020. godine, skoro preko noći, kada je gubitak mirisa i ukusa prepoznat kao najčešći simptom takozvanog „dugog COVID-a“. Aktivacija TRP kanala kroz pažljivu modulaciju hrane sa začinima i temperaturom izgleda kao efikasna strategija za borbu protiv lošeg apetita povezanog sa starenjem i hemosenzornim poremećajima i kod ljudi i kod životinja (9, 10).

Iz ovih otkrića proizišlo je mnoštvo mogućnosti za dalja ispitivanja u pretkliničkim i kliničkim modelima. U ovom radu ćemo opisati najvažnije uloge TRPV1 u fiziološkim i patofiziološkim procesima i predstaviti najperspektivnije lekove koji deluju preko TRPV1.

TRP kanali: kratak pregled

TRP kanali su, kako smo već naveli, prvobitno otkriveni u slepom soju *Drosophila*. Kada su bile izložene produženom intenzivnom svetlu, ove voćne mušice pokazale su prolazni priliv kalcijuma u svoje fotoreceptorske ćelije. Ovo osnovno otkriće otvorilo je put otkriću prvih TRP kanala sisara, nazvanih „kanonski“ (TRPC) zbog njihove homologije sa kanalom *Drosophila* (11).

TRP kanali sisara se sastoje od 28 članova i podeljeni su u šest potfamilija: TRPC (kanonski), TRPV (vaniloid), TRPM (melastatin), TRPP (policistin), TRPML (mukolipin) i TRPA (ankirin) na osnovu njihove homologije aminokiselinskih sekvenci (12). Potfamilije mukolipina i policistina su nazvane po bolestima sa kojima su povezane - mukolipidozi i autozomno dominantnoj policističnoj bolesti bubrega (ADPKD). Potfamilija vaniloida dobila je ime po vaniloidnom (kapsaicinskom) receptoru TRPV1. Prvi melastatinski kanal (TRPM1) otkriven je kao protein prisutan u benignim nevijsima, a odsutan u malignom melanomu (13). Od danas, potfamilija ankirina ima samo jednog člana, TRPA1, koji je bogat ankirinskim ponovcima na svom N-kraju.

Važno je istaći da su TRP kanali važni posrednici senzornih signala sa izraženim efektima na ćelijske funkcije i signalne puteve. Zaista, mutacije u genima koji kodiraju TRP kanale uzrok su nekoliko naslednih bolesti kod ljudi (tzv. „TRP kanalopatije“) koje utiču na kardiovaskularni, bubrežni, skeletni i nervni sistem. TRP kanali su takođe obećavajuće mete za otkrivanje lekova. Zaista, brojni moćni antagonisti TRPV1, TRPV3 i TRPA1 već su ušli u klinička ispitivanja kao novi analgetički agensi. Nedavno su polja istraživanja proširena na nove oblasti, kao što su astma, maligne bolesti, anksioznost, hipertrofija srca, kao i gojaznost i metabolički poremećaji. Bolje razumevanje funkcija TRP kanala u fiziološkim i patofiziološkim procesima trebalo bi da dovede do otkrića novih lekova za navedene bolesti i stanja (14).

TRPV1 kanal – Struktura, agonisti i antagonisti, mehanizmi delovanja

Otkako je TRPV1 otkriven poslednjih godina 20. veka (2), uloženi su opsežni naponi da se otkriju strukturni i funkcionalni detalji ovog polimodalnog proteina. Danas je jedan od najbolje opisanih članova TRP porodice jonskih kanala.

Za ovaj jonski kanal opisano je nekoliko agonista i antagonista egzogene i endogene prirode (Tabela 1.). Bez obzira na to, detaljni mehanizmi i opis mesta vezivanja su poznati samo za nekolicinu ovih jedinjenja.

TRPV1 je uglavnom zastupljen u neuronima trigeminalnih ganglija (TG) i neuronima malog prečnika unutar senzornih ganglija. Prvo je objavljeno da je polimodalan, reagujući na stimulse različite prirode kao što su toplota ($>43\text{ }^{\circ}\text{C}$) i kapsaicin, jedinjenje prisutno u ljutim čili papričicama koje funkcioniše kao hemijski agonist kanala, izazivajući bol kod životinja i ljudi. Ubrzo nakon toga, pokazalo se da se TRPV1 takođe aktivira niskim ekstracelularnim pH ($\text{pH} \leq 5,9$). Važno je uzeti u obzir da kada je nekoliko stimulusa prisutno zajedno, aktivacija TRPV1 je potencirana (15). TRPV1 se u prisustvu ovih stimulusa otvara propuštajući naelektrisane jone kalcijuma u ćeliju. Takav priliv kalcijuma pokreće električne signale koji se šalju dalje u mozak da upozore na potencijalno štetne stimulse.

Poslednjih godina istraživačkog polja TRPV1 doživeo je rast, poboljšan ključnim podacima koje pružaju strukturne informacije visoke rezolucije putem krioelektronske mikroskopije kao najboljeg alata za strukturnu analizu nekoliko članova porodice TRP kanala. Krioelektronska mikroskopija (krio-EM) je strukturna biološka metoda koja se koristi za određivanje 3D strukture biomakromolekula. Nakon godina razvoja, krio-EM je postigao velika dostignuća, što je dovelo do revolucije u strukturnoj biologiji.

Jasno je, ipak, da je još potrebno raditi, kako bi se fini mehanizmi delovanja detaljno razjasnili. Primer onoga što možemo naučiti iz proučavanja kako agonisti utiču na funkciju TRPV1 je da smo otkrili da je lipoprotein-a (LPA), molekul koji pokazuje povećane nivoe tokom određenih inflamatornih procesa i bolesti, široko povezan sa stvaranjem bola i da se vezuje za C- terminalna mesta TRPV1, indukujući drugačije konformaciono stanje od onog uočenog u prisustvu kapsaicina (16).

Bol i TRPV1 kanal

TRPV1 kanali su eksprimirani u senzornim ganglijama i, kako smo već naveli, aktiviraju se kapsaicinom, toplotom i kiselim uslovima sredine. Aktivacija dovodi do priliva jona kalcijuma i natrijuma, što indukuje intracelularnu aktivnost koja je pretežno zavisna od kalcijuma. Iako tačan mehanizam delovanja ostaje nejasan, čini se da aktivacija TRPV1 kanala kapsaicinom modulira signalizaciju fosfoinozitola i promoviše vazodilataciju i akumulaciju proinflamatornih molekula. Ovi faktori naknadno senzibiliziraju primarne aferentne neurone i proizvode hiperalgeziju. Produžena izloženost kapsaicinu, obrnuto, „defunkcionalizuje“ TRPV1 kanale, u kojima se, prema nekim teorijama javlja mitohondrijalna disfunkcija koja remeti nocicepciju (17, 18).

Dakle, desenzibilizacija kapsaicinom ima jasan terapijski potencijal. Receptor za kapsaicin je identifikovan kao TRPV1 i akumulirani dokazi sugerišu ključnu ulogu TRPV1 u osećaju bola (19). Prvo, TRPV1 se aktivira višestrukim, već nabrojanim, bolnim stimulusima. Drugo, miševi sa nedostatkom TRPV1 pokazuju smanjenu termalnu hiperalgeziju kao odgovor na inflamatorne medijatore kao što su bradikinin i/ili NGF (20-22). Pored toga, oleoiletanolamid, endogeni agonist TRPV1 (23), indukuje ponašanje povezano sa visceralnim bolom kod miševa koje je inhibirano antagonistom TRPV1 kapsazepinom i odsutno je kod životinja bez TRPV1 (24). Farmakološka modulacija bola često je predmet ispitivanjima u brojnim prekliničkim, posebno

Endogeni agonisti	Endogeni antagonisti	Egzogeni agonisti	Egzogeni antagonisti
Anandamid	Resolvin D2	Kapsaicin	Kapsazepin
N-arahidonoildopamin		Resiniferatokin	Jodo-resiniferatoksin
N-oleoildopamin		Piperin	Johimbin
12- i 15- hidroperoksiiekozetetraenska kiselina		2-Aminoetoksifenil borat (2-APB)	ABT-102, AMG-517, AZD-1386, DWP- 05195, GRC-6211, JTS-653, MK-2295, PHE377, SB-705498
5- i 15- hidroksiekozetetraenska kiselina		"Ornithoctonus huvena" toksin	AG489, AG505
Leukotrien B4		Gingerol	Thapsigargin
9- i 13-hidroksi- oktadekadienska kiselina (ODE)		Evodiamin	
Oleoiletanolamid		Kanabidiol	
Palmitoiletanolamid		Kanabigerol	
Lizofosfatidna kiselina		Poligodial	
		Vanilotoksin	

Tabela 1. Endogeni i egzogeni ligandi TRPV1 kanala (prilagodeno prema referenci br. 11)

animalnim *in vivo* modelima (25-27). Tako je, farmakološka blokada TRPV1 ili ispitivanje na nokdaun životinjama pokazalo analgetičku aktivnost u različitim pretkliničkim modelima bola, uključujući artritis (28) i kancerski bol (29).

Pomalo neočekivano, studije genotipizacije do sada nisu uspele da identifikuju bilo kakav polimorfizam TRPV1 povezan sa neuropatskim bolom, iako su varijante TRPV1 bile u korelaciji sa izmenjenom somatosenzornom funkcijom kod pacijenata sa neuropatskim bolom (30). Čini se da genotip TRPV1 Ile585Ile smanjuje rizik od razvoja osteoartritisa kolena (31). Ipak, nisu sve varijante TRPV1 bezopasne. Na primer, u velikoj evropskoj studiji, pokazano je da šest SNP gena TRPV1 daje veći rizik od hroničnog kašlja (32).

Kada su u pitanju farmakološki agensi koji su do sada ispitivani za različita bolna stanja, najviše informacija imamo upravo o primeni kapsaicina. Kapsaicin, formulisan kao krema (gel, losion) za lokalnu upotrebu ili transdermalni flaster, efikasan je za lečenje bolova usled manjih naprezanja mišića ili grčeva i bolova u zglobovima usled osteoartritisa. Kreme koje sadrže kapsaicin se decenijama koriste za lečenje hroničnih bolnih stanja kao što je dijabetička neuropatija (33). Uprkos njihovoj popularnosti, kontrolisane kliničke studije nisu pronašle dokaze da ove kreme imaju veću analgetičku moć od placeba (34). Flaster je dostupan kao proizvod niske koncentracije (npr. 0,025%, 0,075% i 0,25%) i visoke koncentracije (npr. 8%). Godine 2009., kapsaicin je odobrila Američka uprava za hranu i lekove (FDA) za lečenje neuropatskog bola povezanog sa postherpetičkom neuralgijom (Kapsaicin 8% flaster; *Kutenza*[™]). Takođe, jedna nedavna studija je objavila da se 8% -ti flaster kapsaicina pokazao superiornijim u pogledu otklanjanja jedne vrste perifernog neuropatskog bola (35).

Ipak, čini se da postoji izvesna nesigurnost u pogledu terapijske efikasnosti kapsaicina u cilju upravljanja bolom, pa je došlo je do daljeg razvoja selektivnih analoga kapsaicina.

Trenutno je u toku ili je završeno nekoliko malih kliničkih studija kako bi se utvrdila efikasnost kapsaicina za lečenje drugih vrsta bola (bol uzrokovan oštećenjem nerava, bol nerava nakon operacije i drugi) i drugih stanja kao što je rinitis (36). Samo nekoliko njih je do sada prijavilo svoje rezultate. Na primer, nedavno je pokazano (kliničko ispitivanje NCT02288156; <https://www.clinicaltrials.gov>) da je 0,01 mM kapsaicin sprej za nos efikasan u lečenju idiopatskog rinitisa (37). Pored toga, umereno ublažavanje bola nakon jednog 30-minutnog tretmana kapsaicinom (kapsaicin 8% flaster naspram placebo flastera; NCT01533428; <https://www.clinicaltrials.gov>) prijavljeno je kod pacijenata sa bolnom dijabetičkom perifernom neuropatijom (38). *Brown* i saradnici prijavili da jedna 30-minutna aplikacija 8% flastera kapsaicina pruža olakšanje bola tokom čak 12 nedelja kod pacijenata sa distalnom senzornom polineuropatijom povezanom sa HIV-om (NCT00321672; <https://www.clinicaltrials.gov>) (39).

Drugi agens, resiniferatoksin predstavlja ultrapotentan agonist TRPV1 sa znatno većom selektivnošću i efikasnošću od kapsaicina. Lokalna primena resiniferatoksina izaziva reverzibilnu analgeziju, a injekcija proizvodi ireverzibilnu analgeziju kroz visoko selektivnu neuronsku citotoksičnost (40). Intraartikularna primena resiniferatoksina je pokazala dugotrajan analgetički efekat i funkcionalno poboljšanje kod eksperimentalnog modela osteoartritisa kod pasa (41). Intratekalna injekcija je izazvala dugotrajnu supresiju bola na životinjskim modelima, a u ovom trenutku je u toku je kliničko ispitivanje intratekalne primene resiniferatoksina kod izraženih malignih bolova (42).

Uopšteno govoreći, ispitivanja lekova koji bi delovali preko TRPV1 receptora za ublažavanje bola, posebno je značajno za poboljšanje terapijskih efekata i smanjenje neželjenih efekata opioidnih analgetika. Tako je pokazano da kombinacije lekova ili razvoj lekova sa dvostrukim dejstvom koji istovremeno ciljaju na μ -opioidne i TRPV1 receptore mogu ublažiti toleranciju na opioide i hiperanalgeziju izazvanu opioidima (43).

Dodatno je, agonist TRPV1, MRD-652, nedavno pokazao obećavajuće rezultate na miševima u terapiji malignog bola, dok se resiniferatoksin, pokazao efikasnim u ublažavanju bolova kod pasa sa karcinomom kostiju. Klinička ispitivanja prve generacije ovih lekova na ljudima bila su uglavnom neuspešna. Neka su čak ranije prekinuta zbog opasnih neželjenih efekata, uključujući povrede od opekotina zbog narušene percepcije toplote. Međutim, lek druge generacije, mavatrep, nedavno se pokazao efikasnim protiv osteoartritičnog bola sa prihvatljivim neželjenim efektima (44).

Antagonisti TRPV1 su takođe procenjeni kao potencijalni analgetički agensi sa tekućim kliničkim ispitivanjima, ali neželjeni efekti su uključivali indukovanu hipertermiju i oštećenu termosenzaciju. Dakle, ono što se do sada pokazalo kao glavna prekretnica u kliničkim ispitivanjima jeste poremećaj percepcije toplote, čime bi se pacijenti doveli u opasnost od pojave opekotina, zbog čega su studije uglavnom i obustavljane (11).

Potencijalan alternativni pristup za zaobilaženje neželjenih efekata lekova koji bi delovali preko TRPV1 je ciljanje TRPV1 u obolela, ali ne i zdrava tkiva (14, 34). Ipak, tek će neka buduća istraživanja pokazati koliko su ovakva shvatanja realna i efikasna u kliničkim uslovima.

Inflamacija i TRPV1 kanal

Nedavne studije sve više pokazuju da se jonski kanali mogu koristiti kao potencijalne mete za modulaciju imunološkog odgovora i za lečenje inflamatornih poremećaja i različitih maligniteta. Delovanje urođenih i adaptivnih imunih ćelija je strogo regulisano jonskim signalima koje obezbeđuje mreža različitih jonskih kanala. TRPV1 kanal je, kako je nedavno pokazano, eksprimiran na ćelijama imunog sistema, povezan sa bolom i upalom, ali i aberantno eksprimiran u nekoliko tipova tumora. TRPV1 kanal nije uključen samo u signalizaciju kalcijuma koja je fundamentalna za mnoge ćelijske procese, već takođe učestvuje u interakcijama između ćelije i okruženja koje značajno utiče na ponašanje ćelije. Stoga, TRPV1 pruža potencijalnu vezu između procesa upale, maligniteta i imuniteta i nudi nove mogućnosti lečenja. Ipak, u mnogim slučajevima, rezultati u vezi sa TRPV1 su kontradiktorni i potrebno ih je dodatno razjasniti (45).

Tako su npr. skorije studije o ulozi TRPV1 u procesu upale iznenađujuće pokazale da farmakološka ili genetska ablacija TRPV1 kanala zapravo može pogoršati simptome inflamacije.

Feng i saradnici su pokazali da nedostatak TRPV1 kanala dovodi do inflamacije kože u modelu alergijskog kontaktnog dermatitis kod miševa. Autori su pokazali da je nedostatak TRPV1 povezan sa pojačanom regulacijom ekspresije proinflamatornih citokina kao što su TNF- α , IL-1 β i IL-6 (46).

Kod pacova kojima je ubrizgan lipopolisaharid (LPS), blokada TRPV1 je snižavala arterijski krvni pritisak i nivoe supstance P, norepinefrina i epinefrina, što je rezultiralo smanjenjem stope preživljavanja 24 i 48 h nakon primene LPS (47). Ipak, u svetlu novijih studija, takav efekat bi mogao biti rezultat uticaja na jedan drugi kanal - TRPA1, a ne na TRPV1 (48).

Takođe, u modelu upale bubrega i jetre izazvane LPS-om, TRPV1 nokaut miševi su pokazali značajno veću infiltraciju neutrofila, viši nivo TNF- α , IL-1 β i IL-6 citokina u serumu, snažniji inflamatorni odgovor i naknadno pojačano oštećenje organa tokom endotoksičnog šoka (49). Ovo ukazuje da TRPV1 zapravo može imati zaštitnu i antiinflamatornu ulogu.

Takođe, *Clark* i saradnici (50) su pokazali da genetska delecija TRPV1 u mišjem modelu peritonealne sepsa izazvane LPS-om dovodi do pojačane hipotenzije, hipotermije i edema jetre, što ukazuje da je TRPV1 uključen u regulaciju odgovora na sepsu i da ima sveukupnu zaštitnu ulogu.

Takođe, pokazalo se da primena agonista TRPV1 smanjuje upalu. *Bryant* i saradnici (51) su pokazali da injekcija kapsaicina smanjuje smrtnost pacova u modelu abdominalne sepse. Miševi sa upalom kostiju izazvanom LPS-om, lečeni kapsaicinom, pokazali su smanjenu proizvodnju prostaglandina E i kasniju resorpciju kostiju (52). Prisustvo kapsaicina u kulturi ćelija pre stimulacije LPS smanjilo je proizvodnju citokina i hemokina, ekspresiju molekula adhezije i aktivaciju NF- κ B, ali je povećalo proizvodnju azotnog oksida (NO) i fosforilaciju endotelne sintaze azot oksida (eNOS). Autori sugerišu da je aktivacija TRPV1 u endotelnim ćelijama povezana sa aktivacijom eNOS/NO puta i posledičnom supresijom inflamacije (53).

Dakle, poznato je odranije da TRPV1 može imati proinflamatornu ulogu, ali sve više dokaza upućuje i na njegovu antiinflamatornu i zaštitnu ulogu. Važno je istaći da je uključivanje TRPV1 u proces inflamacije regulisan na nekoliko nivoa, počevši od ekspresije gena do post-transkripcionih modifikacija. Ovaj proces je takođe povezan sa mnogim regulatornim proteinima i višestrukim inflamatornim medijatorima, što bi moglo prikriti pravu ulogu TRPV1 u samoj inflamaciji. Štaviše, TRPV1 se može eksprimirati na različitim podtipovima ćelija kao što su primarni senzorni nervi ili imune ćelije i interakcija između njih može oblikovati konačni ishod aktivacije TRPV1.

Maligne bolesti i TRPV1

Nekoliko studija se do sada bavilo aktivacijom TRPV1 u terapiji protiv karcinoma korišćenjem Ca^{2+} signalizacije. Pokazalo se da aktivacija TRPV1 kapsaicinom (150 mM) značajno smanjuje proliferaciju i indukuje apoptozu agresivne ćelijske linije karcinoma dojke (SUM149PT) (54). S druge strane, *Pecze* i saradnici (55) su pokazali da uprkos prisustvu ekspresije proteina TRPV1 u ćelijskim linijama dojke (MCF7, MDA-MB-231, BT-474) i karcinoma prostate (PC-3, Du 145, LNCaP), primena kapsaicina od 50 mM nije pokazala nikakav citotoksični efekat. Takva odstupanja mogu delimično biti rezultat složenosti ćelijskih signalnih puteva posredovanih i integrisanih TRPV1, ali i drugih faktora koji utiču na funkcionisanje TRPV1. Štaviše, sam kapsaicin može delovati i drugim mehanizmima, a ne samo putem signalnog puta kalcijuma zavisnog od TRPV1. Na primer, *Hwang* i saradnici (56) su pokazali da je ko-kancerogeno dejstvo kapsaicina u kancerogenezi kože povezano sa aktivacijom EGFR/Akt puta, a ne sa Ca^{2+} signalizacijom preko TRPV1. Slično tome, *Bao* i saradnici (57) su pokazali da u ćelijama osteosarkoma MG63 tretman kapsaicinom povećava fosforilaciju AMPK i p53 na način nezavisan od TRPV1. Takođe, *Pramanik* i dr. (58) su otkrili da kapsaicin inhibira b-katenin/TCF-1 signalizaciju u malignim ćelijama.

Takođe, i ko-ekspresija sa drugim jonskim kanalima može imati značajne fiziološke efekte. *Weng* i saradnici (59) su pokazali da regulacija povezanosti između TRPA1 i TRPV1 transmembranskim proteinom Tmem100 ima značajan uticaj na percepciju bola. Autori su otkrili da bliska povezanost između TRPA1 i TRPV1 dovodi do TRPV1 zavisne inhibicije TRPA1, dok je u prisustvu Tmem TRPA1-V1 povezanost bila slabija. Takvi rezultati ukazuju da se delovanje TRPV1 u mnogim slučajevima ne može razmatrati odvojeno od TRPA1.

Nekoliko studija je pokazalo da primena hemoterapije zajedno sa aktivatorom TRPV1 — kapsaicinom, dovodi do sinergističkog efekta koji dovodi do povećane apoptoze i supresije migracije tumorskih ćelija. Studije *Deveci* i saradnika su pokazali da je aktivacija TRPV1 povezana sa značajno višim nivoom apoptoze u ćelijskoj liniji humanog karcinoma dojke MCF-7 nego u ćelijama tretiranim samo lekom - 5-fluorouracilom (60). Slično, *Nur* i saradnici su otkrili da je apoptotički efekat leka cisplatina poboljšan aktivacijom TRPV1 u ćelijskoj liniji MCF-7 (61). Mehanizam kojim aktivacija TRPV1 kanala poboljšava rezultate hemoterapije tek treba da se utvrdi. Spekuliše se da aktivacija TRP kanala i njihovo naknadno otvaranje omogućavaju direktnu permeaciju malih citotoksičnih lekova kroz pore (62). To je u skladu sa studijama *Hofmann-a* i saradnika

koji supokazali da je TRPV1 uključen u unos anandamida, endogenog kanabinoida i agonista TRPV1 uključenog u tumor-angiogenezu (63). Autori sugeriraju da bi TRPV1 mogao stvoriti pore koje omogućavaju prolaz malih molekula. *Ortega-Guerrero* je izvršio simulaciju koja pokazuje veliku verovatnoću prodiranja doksorubicina kroz TRPV1, ali samo kada je kanal proširen (64). Na osnovu ovih rezultata, autori su implicirali da TRPV1 kanal može poslužiti kao put za sisteme za isporuku lekova za terapiju malignih bolesti. Uprkos ovim obećavajućim rezultatima, ne možemo isključiti da postoji drugi, nepoznati mehanizam uključen u transport hemoterapeutskih agenasa.

Imunološki sistem i TRPV1

Nedavno je otkriveno da je TRPV1 eksprimiran u ćelijama urođenog i adaptivnog imunog sistema uključujući makrofage, dendritične ćelije, T limfocite, NK ćelije (65, 66). Činilo se da je TRPV1 navodni modulator funkcionisanja imunih ćelija jer je uključen i u signalizaciju kalcijuma i u transdukciju spoljašnjih stimulansa kao što su temperatura ili pH. Međutim, podaci o njegovoj tačnoj ulozi u imunološkom sistemu nisu dobro utvrđeni i, u mnogim slučajevima, rezultati su kontradiktorni.

Prijavljeno je da je TRPV1 uključen u odbrambeni mehanizam povezan sa makrofagima. Pokazalo se da tretman kapsazepinom, antagonistom TRPV1, značajno smanjuje proizvodnju proinflammatoryh citokina kao što su IL-6, IL-1b i IL-18 i ciklooksigenaze 2 (COX-2) u LPS-stimulisanim makrofagima kod miševa (67). Podaci ukazuju da je TRPV1 uključen u aktivnost makrofaga i da se potencijalni antagonist TRPV1 može koristiti za suzbijanje inflamatornih odgovora i za lečenje sepse. Takođe, aktivacija TRPV1 evodiaminom (0,5 mM) ili kapsaicinom (10 mM) u primarnim makrofagima kod miševa je bila povezana sa smanjenjem proizvodnje proinflammatoryh citokina kao što su MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein 1) i IL-6 (68). Ukidanje TRPV1 u mišjem modelu izazvalo je oštećenje odgovarajućeg odbrambenog mehanizma povezanog sa makrofagima što je dovelo do sistemske upale. *Nevius* i saradnici su pokazali da makrofagi u limfnim čvorovima pankreasa reaguju na oralno primenjen kapsaicin i pojačavaju ekspresiju antiinflammatoryh citokina kao što je IL-10 (69). Zanimljivo je da je povećanje populacije makrofaga kapsaicinom povezano sa smanjenjem proliferacije autoreaktivnih T ćelija. Autori su takođe pokazali da kapsaicin nije inhibirao proliferaciju T ćelija kod nokaut TRPV1 miševa.

Svakako će tek buduća istraživanja u vezi sa ovom tematikom razjasniti mnoge postojeće nedoumice.

Kardiovaskularni sistem i TRPV1

Poslednjih godina raste broj istraživanja u vezi sa potencijalnim efektima koje bi preko TRPV1 kanala mogli imati uticaj na kardiovaskularni sistem. Tako se zna da kapsaicin pored antimikrobnih, antikancerogenih i antinociceptivnih, poseduje i vazodilatatorna svojstva (36).

Nekoliko korisnih kardiovaskularnih efekata kapsaicina takođe je otkriveno na različitim životinjskim modelima. Međutim, postoji malo ili nimalo kliničkih dokaza koji podržavaju ideju da kapsaicin može biti od pomoći u lečenju kardiovaskularnih bolesti kod ljudi. Naročito, njegova primena u obliku flastera (*Kutenza™*) je kontraindikovana kod pacijenata koji imaju hipertenziju jer može povećati krvni pritisak, bilo tokom ili neposredno nakon lečenja (<https://www.kutenza.com>).

Međutim, sve veći broj dokaza otkriva vazokonstriktorni potencijal kapsaicina koji deluje preko vaskularnog TRPV1 kanala i sugeriraju da nepotrebna velika potrošnja kapsaicina može izazvati ozbiljne posledice, uključujući vazospazam i infarkt miokarda kod ljudi sa pridruženim bolestima ili poznatim faktorima rizika, posebno u prisustvu proinflammatoryh medijatora. Dakle, poznato je da postoji ravnoteža između vazodi-

latatornog (preko endotela) i vaskonstriktornog (preko vaskularnih glatkih mišića) efekata kapsaicina na kardiovaskularni sistem. Posebno, postojanje gojaznosti u kombinaciji sa povišenim holesterolom, može da promoviše značajnu endotelnu disfunkciju i preokrene ravnotežu ka masivnim konstrikcijama glatkih mišića izazvanim kapsaicinom (70-72).

Dodatna istraživanja u vezi sa TRPV1 kanalom i kardiovaskularnim sistemom, postoje u vezi sa procesom ateroskleroze. Tako je pokazano da aktivacija TRPV1 može regulisati metabolizam lipida, smanjiti stvaranje penastih ćelija, zaštititi endotelne ćelije, inhibirati proliferaciju ćelija glatkih mišića i inhibirati inflamaciju i oksidativni stres. Ukratko, aktivacija TRPV1 može poboljšati aterosklerozu kroz različite mehanizme, ali je njegova klinička primena fokusirana uglavnom na analgeziju. Iako kapsaicin može aktivirati TRPV1 kanale i smanjiti skladištenje lipida i formiranje ateroskleroze, njegova hronična toksičnost ograničava njegovu kliničku primenu (73).

Stoga, iako prepoznavamo korisnu ulogu kapsaicina, predlažemo da hranu/suplemente koji sadrže kapsaicin treba umereno da konzumiraju pacijenti sa poznatim kardiovaskularnim oboljenjima, a posebno oni koji imaju bilo kakva proinflamatorna stanja. Većina dostupnih podataka o efektima kapsaicina na kardiovaskularni sistem je proizašla iz studija na životinjama. Stoga, postoji hitna potreba za velikim dvostruko slepim kliničkim ispitivanjima kako bi se utvrdilo da li je kapsaicin koristan za pacijente koji imaju kardiovaskularne bolesti.

Metabolizam i TRPV1

Skorije studije pokazuju da jonski kanal TRPV1 može imati uticaja i na energetske homeostazu. Kontrola energetske homeostaze je važna za održavanje normalne telesne težine. Tako, TRPV1 može biti uključen u energetske homeostazu, kako u kontroli unosa hrane tako i u potrošnji energije. Na periferiji, moguće je da TRPV1 može uticati na apetit kroz kontrolu nivoa hormona regulatora apetita ili kroz modulaciju gastrointestinalne vagalne aferentne signalizacije. Dalje, TRPV1 može povećati potrošnju energije kroz proizvodnju toplote. Dodatak ishrani sa agonistima TRPV1, kao što je kapsaicin, dao je oprečne rezultate (neke studije ukazuju na smanjenje unosa hrane i povećanje potrošnje energije, dok su druge dale suprotne rezultate). Ipak, sve je očiglednije da TRPV1 često neregulisan u gojaznosti i da doprinosi njenom razvoju. Mehanizmi iza ove disregulacije su trenutno nepoznati, ali interakcije sa drugim sistemima, kao što su endokanabinoidni sistemi, mogu biti izmenjene i stoga igraju važnu ulogu u ovim procesima. Skorije studije ukazuju da su TRPV1 kanali uključeni i u proces lučenja insulina. Stoga, uzevši sve navedeno u obzir, TRPV1 može biti značajna meta za lekove za mršavljenja i dijabetes (74). Međutim, potrebna su dalja istraživanja da bi se u potpunosti razjasnila uloga TRPV1 u svim navedenim procesima.

Zaključak

Istraživanja u vezi sa jonskim kanalom TRPV1 poslednjih godina dobijaju na sve većem značaju, a posebno nakon dobijanja Nobelove nagrade za medicinu i fiziologiju prošle godine u vezi sa efektima koji se ostvaruju upravo preko ovog značajnog proteina. Nema sumnje da bi signalizacija zasnovana na TRPV1 mogla učestvovati u regulaciji brojnih ćelijskih funkcija kako u zdravom, tako i u bolesti izmenjenom organizmu. TRPV1 je prisutan na periferiji što ga čini lako dostupnom metom u poređenju sa lekovima koji ciljaju isključivo centralni nervni sistem. Ipak, postoje i brojne prepreke koje se moraju savladati na ovom istraživačkom putu u vezi sa TRPV1.

Prvo, TRPV1 pokazuje šarenoliku prirodu u pogledu njegovog izražavanja i aktivacije. U mnogim slučajevima, rezultati u vezi sa njegovim efektima na nivou terapije bola, inflamacije, autoimunih bolesti, malignih

nih, kardiovaskularnih i metaboličkih bolesti pokazuju kontradiktorne rezultate. Dizajn eksperimenta, kao i analiza rezultata, zahtevaju stoga veći oprez. Važno je uzeti u obzir razlike koje proizilaze iz tipa studije (*in vitro* naspram *in vivo*), tipa ćelija i naknadnog nivoa ekspresije, primenjenih doza lekova, sinergističkog ili antagonističkog uticaja endogenih agonista ili tačkastih mutacija koji mogu da modulišu aktivnost kanala.

Drugo, TRPV1 je u interakciji sa drugim sistemima i deli puteve koje obično koriste drugi signalni molekuli. Stoga, bez jasnog razumevanja interakcije TRPV1 sa drugim sistemima, malo je verovatno da će lekovi koji deluju preko TRPV1 pokazivati uniformne i pouzdane rezultate.

Štaviše, tačni molekularni putevi u koje je uključen TRPV1 nisu dobro shvaćeni i stoga je potrebno preduzeti dalja ispitivanja u tom smislu. Takođe, treba koristiti specifičnije aktivatore i blokatore jonskog kanala TRPV1 kako bi se preciznije procenila njegova funkcija i izbegli sporedni efekti.

Najzad, potrebno je istaći da su studije o ulozi TRPV1 kanala složene i zahtevne i da će tek godine istraživanja koje su pred nama pružiti pravi uvid u značaj pojedinih terapijskih opcija i njihove kliničke relevantnosti.

Zahvalnica:

Ovaj rad je podržalo Ministarstvo prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Srbije (Projekt br: ON175023).

Literatura:

1. Logan DW. Hot to touch: the story of the 2021 Nobel Prize in Physiology or Medicine. *Dis Model Mech* 2021;14 (10): dmm049352. doi:10.1242/dmm.049352
2. Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD and Julius D. (1997). The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 1997; 389: 816-824.
3. Laursen, WJ, Schneider ER, Merriman DK, Bagriantsev SN and Gracheva EO. (2016). Low-cost functional plasticity of TRPV1 supports heat tolerance in squirrels and camels. *Proc Natl Acad Sci* 2016;113: 11342-11347.
4. Coste B, Mathur J, Schmidt M, Earley TJ, Ranade S, Petrus MJ et al. Piezo1 and Piezo2 are essential components of distinct mechanically activated cation channels. *Science* 2010; 330: 55-60.
5. Ranade SS, Qiu Z, Woo SH, Hur SS, Murthy SE, Cahalan SM et al. Piezo1, a mechanically activated ion channel, is required for vascular development in mice. *Proc Natl Acad Sci* 2014; 111: 10347-10352.
6. Ranade SS, Woo SH, Dubin AE, Moshourab RA, Wetzel C, Petrus M et al. Piezo2 is the major transducer of mechanical forces for touch sensation in mice. *Nature* 2014; 516: 121-125.
7. Marshall KL, Saade D, Ghitani N, Coombs AM, Szczot M, Keller J et al. PIEZO2 in sensory neurons and urothelial cells coordinates urination. *Nature* 2020; 588: 290-295.
8. Zeng WZ, Marshall KL, Min S, Daou I, Chapleau MW, Abboud FM et al. PIEZO2s mediate neuronal sensing of blood pressure and the baroreceptor reflex. *Science* 2018; 362: 464-467.
9. Aschenbrenner K, Hummel C, Teszmer K, Krone F, Ishimaru T, Seo HS et al. The influence of olfactory loss on dietary behaviors. *Laryngoscope* 2008;118: 135-144.
10. Zhang Y, Zhang D, Qin C. Animal models and experimental medicine and the Nobel Prize in Physiology or Medicine 2021-TRPV and PIEZO receptors for temperature and touch sensation. *Animal Model Exp Med* 2021;4 (4): 297-299.
11. Kaneko Y, Szallasi A. Transient receptor potential (TRP) channels: a clinical perspective. *Br J Pharmacol* 2014;171 (10): 2474-507.
12. Nelson PL, Beck A, Chen H. Transient receptor proteins illuminated: current views on TRPs and disease. *Vet J* 2011;187: 153-164.
13. Duncan LM, Deeds J, Hunter J, Shao J, Holmgren LM, Woolf EA, et al. Down-regulation of the novel gene melastatin correlates with potential for melanoma metastasis. *Cancer Res* 1998;58: 1515-1520.
14. Iftinca M, Defaye M, Altier C. TRPV1-Targeted Drugs in Development for Human Pain Conditions. *Drugs* 2021;81 (1): 7-27.
15. Tominaga M, Caterina MJ, Malmberg AB, Rosen TA, Gilbert H, Skinner K et al. The cloned capsaicin receptor integrates multiple pain-producing stimuli. *Neuron* 1998;21: 531-543.
16. Benítez-Angeles M, Morales-Lázaro SL, Juárez-González E, Rosenbaum T. TRPV1: Structure, Endogenous Agonists, and Mechanisms. *Int J Mol Sci* 2020;21 (10): 3421.
17. Chen R, Coppes OJM, Urman RD. Receptor and Molecular Targets for the Development of Novel Opioid and Non-Opioid Analgesic Therapies. *Pain Physician* 2021;24 (2): 153-163.
18. Banerjee S, McCormack S. Capsaicin for Acute or Chronic Non-Cancer Pain: A Review of Guidelines [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2020.
19. Gomtsyan A, Faltynek C, editors. *Vanilloid Receptor TRPV1 in Drug Discovery: Targeting Pain and Other Pathological Disorders*. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 2010.
20. Davis JB, Gray J, Gunthorpe MJ, Hatcher JP, Davey PT, Overend P, et al. Vanilloid receptor-1 is essential for inflammatory thermal hyperalgesia. *Nature* 2000;405: 183-187.
21. Caterina MJ, Leffler A, Malmberg AB, Martin WJ, Trafton J, Petersen-Zeit KR et al. Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. *Science* 2000;288: 306-313.
22. Chuang HH, Prescott ED, Kong H, Shields S, Jordt SE, Basbaum AI et al. Bradykinin and nerve growth factor release the capsaicin receptor from PtdIns(4,5)P2-mediated inhibition. *Nature* 2001;411: 957-962.
23. Ahern GP. Activation of TRPV1 by the satiety factor oleoylethanolamide. *J Biol Chem* 2003;278: 30429-30434.
24. Wang P, Yan Z, Zhong J, Chen J, Ni Y, Li L et al. Transient receptor potential vanilloid 1 activation enhances gut glucagon-like peptide-1 secretion and improves glucose homeostasis. *Diabetes* 2012;61: 2155-2165.

25. Vujović KS, Vučković S, Vasović D, Medić B, Knežević N, Prostran M. Additive and antagonistic antinociceptive interactions between magnesium sulfate and ketamine in the rat formalin test. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 2017;77 (2): 137-146.
26. Vučković SM, Savić Vujović KR, Srebro DP, Medić BM, Stojanović RM, Vučetić CS, Divac N, Prostran MS. The antinociceptive efficacy of morphine-ketamine-magnesium combination is influenced by the order of medication administration. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015;19 (17): 3286-94.
27. Savić Vujović KR, Vučković S, Srebro D, Medić B, Stojanović R, Vucetić C, Prostran M. A synergistic interaction between magnesium sulphate and ketamine on the inhibition of acute nociception in rats. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015;19 (13): 2503-9.
28. Joshi SK, Honore P. The role of TRPV1 receptors in osteoarthritic pain. In: Gomtsyan A, Faltynek C, editors. *Vanilloid Receptor TRPV1 in Drug Discovery. Targeting Pain and Other Pathological Disorders*. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 2010. pp. 175-190.
29. Jimenez-Andrade JM, Mantyh P. TRPV1 and bone cancer pain. In: Gomtsyan A, Faltynek C, editors. *Vanilloid Receptor TRPV1 in Drug Discovery. Targeting Pain and Other Pathological Disorders*. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 2010. pp. 191-205.
30. Binder A, May D, Baron R, Maier C, Tölle TR, Treede RD, et al. Transient receptor potential channel polymorphisms are associated with the somatosensory function in neuropathic pain patients. *PLoS One* 2010;6: e17387.
31. Valdes AM, De Wilde G, Doherty SA, Lories RJ, Vaughn FL, Laslett LL, et al. The Ile585Val TRPV1 variant is involved in risk of painful knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70: 1556-1561.
32. Smit LA, Kogevinas M, Antó JM, Bouzigon E, González JR, Le Moual N, et al. Transient receptor potential genes, smoking, occupational exposures and cough in adults. *Respir Res* 2012;13: 26.
33. Knotkova H, Pappagallo M, Szallasi A. Capsaicin (TRPV1 agonist) therapy for pain relief: farewell or revival? *Clin J Pain* 2008;24: 142-154.
34. Szallasi A, Sheta M. Targeting TRPV1 for pain relief: limits, losers and laurels. *Expert Opin Investig Drugs* 2012;21: 1351-1369.
35. Cruccu G, Nurmikko TJ, Ernault E, Riaz FK, McBride WT, Haanpää M. Superiority of capsaicin 8% patch versus oral pregabalin on dynamic mechanical allodynia in patients with peripheral neuropathic pain. *Eur J Pain* 2018;22 (4): 700-706.
36. Munjuluri S, Wilkerson DA, Sooch G, Chen X, White FA, Obukhov AG. Capsaicin and TRPV1 Channels in the Cardiovascular System: The Role of Inflammation. *Cells* 2021;11 (1): 18.
37. Van Gerven L, Steelant B, Cools L, Callebaut I, Backaert W, de Hoon J et al. Low-dose capsaicin (0.01 mM) nasal spray is equally effective as the current standard treatment for idiopathic rhinitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2021;147: 397-400.
38. Simpson DM, Robinson-Papp J, Van J, Stoker M, Jacobs H, Snijder RJ et al. Capsaicin 8% Patch in Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J Pain* 2017;18: 42-53.
39. Brown S, Simpson DM, Moyle G, Brew BJ, Schifitto G, Larbalestier N et al. NGX-4010, a capsaicin 8% patch, for the treatment of painful HIV-associated distal sensory polyneuropathy: Integrated analysis of two phase III, randomized, controlled trials. *AIDS Res Ther* 2013;10: 5.
40. Niiyama Y, Kawamata T, Yamamoto J, Furuse S, Namiki A. SB366791, a TRPV1 antagonist, potentiates analgesic effects of systemic morphine in a murine model of bone cancer pain. *Br J Anaesth* 2009;102: 251-258.
41. Nguyen TL, Nam YS, Lee SY, Kim HC, Jang CG. Effects of capsazepine, a transient receptor potential vanilloid type 1 antagonist, on morphine-induced antinociception, tolerance, and dependence in mice. *Br J Anaesth* 2010;105: 668-674.
42. Bao Y, Gao Y, Yang L, Kong X, Yu J, Hou W et al. The mechanism of μ -opioid receptor (MOR)-TRPV1 crosstalk in TRPV1 activation involves morphine anti-nociception, tolerance and dependence. *Channels* 2015;9: 235-243.
43. Wang X, Bao C, Li Z, Yue L, Hu L. Side Effects of Opioids Are Ameliorated by Regulating TRPV1 Receptors. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19 (4): 2387.
44. Koivisto AP, Belvisi MG, Gaudet R, Szallasi A. Advances in TRP channel drug discovery: from target validation to clinical studies. *Nat Rev Drug Discov* 2021: 10.1038/s41573-021-00268-4.
45. Bujak JK, Kosmala D, Szopa IM, Majchrzak K, Bednarczyk P. Inflammation, Cancer and Immunity-Implication of TRPV1 Channel. *Front Oncol* 2019;9: 1087.

46. Feng J, Yang P, Mack MR et al. Sensory TRP channels contribute differentially to skin inflammation and persistent itch. *Nat Commun* 2017; 8: 980.
47. Wang Y, Novotny M, Quaiserová-Mocko V, Swain GM, Wang DH. TRPV1-mediated protection against endotoxin-induced hypotension and mortality in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008;294: R1517–23.
48. Kistner K, Siklosi N, Babes A, Khalil M, Selescu T, Zimmermann K et al. Systemic desensitization through TRPA1 channels by capsazepine and mustard oil - a novel strategy against inflammation and pain. *Sci Rep* 2016;6: 28621.
49. Wang Y, Wang DH. TRPV1 ablation aggravates inflammatory responses and organ damage during endotoxic shock. *Clin Vaccine Immunol* 2013;20: 1008–15.
50. Clark N, Keeble J, Fernandes ES, Starr A, Liang L, Sugden D et al. The transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) receptor protects against the onset of sepsis after endotoxin. *FASEB J* 2007;21: 3747–55.
51. Bryant P, Shumate M, Yumet G, Lang CH, Vary TC, Cooney RN. Capsaicin-sensitive nerves regulate the metabolic response to abdominal sepsis. *J Surg Res* 2003;112: 152–61.
52. Kobayashi M, Watanabe K, Yokoyama S, Matsumoto C, Hirata M, Tominari T et al. Capsaicin, a TRPV1 ligand, suppresses bone resorption by inhibiting the prostaglandin E production of osteoblasts, and attenuates the inflammatory bone loss induced by lipopolysaccharide. *ISRN Pharmacol* 2012;2012: 439860.
53. Wang Y, Cui L, Xu H, Liu S, Zhu F, Yan F, et al. TRPV1 agonism inhibits endothelial cell inflammation via activation of eNOS/NO pathway. *Atherosclerosis* 2017;260: 13–9.
54. Weber LV, Al-Refae K, Wölk G, Bonatz G, Altmüller J, Becker C et al. Expression and functionality of TRPV1 in breast cancer cells. *Breast Cancer* 2016;8: 243–52.
55. Pecze L, Jósavay K, Blum W, Petrovics G, Vizler C, Oláh Z, et al. Activation of endogenous TRPV1 fails to induce overstimulation-based cytotoxicity in breast and prostate cancer cells but not in pain-sensing neurons. *Biochim Biophys Acta* 2016;1863: 2054–64.
56. Hwang MK, Bode AM, Byun S, Song NR, Lee HJ, Lee KW et al. Cocarcinogenic effect of capsaicin involves activation of EGFR signaling but not TRPV1. *Cancer Res* 2010; 70: 6859–69.
57. Bao Z, Dai X, Wang P, Tao Y, Chai D. Capsaicin induces cytotoxicity in human osteosarcoma MG63 cells through TRPV1-dependent and -independent pathways. *Cell Cycle* 2019;18: 1379–92.
58. Pramanik KC, Fofaria NM, Gupta P, Ranjan A, Kim SH, Srivastava SK. Inhibition of β -catenin signaling suppresses pancreatic tumor growth by disrupting nuclear β -catenin/TCF-1 complex: critical role of STAT-3. *Oncotarget* 2015;6: 11561–74.
59. Weng HJ, Patel KN, Jeske NA, Bierbower SM, Zou W, Tiwari V, et al. Tmem100 is a regulator of TRPA1-TRPV1 complex and contributes to persistent pain. *Neuron* 2015; 85: 833–46.
60. Deveci HA, Nazıroglu M, Nur G. 5-Fluorouracil-induced mitochondrial oxidative cytotoxicity and apoptosis are increased in MCF-7 human breast cancer cells by TRPV1 channel activation but not *Hypericum perforatum* treatment. *Mol Cell Biochem* 2018;439: 189–98.
61. Nur G, Nazıroglu M, Deveci HA. Synergic prooxidant, apoptotic and TRPV1 channel activator effects of alpha-lipoic acid and cisplatin in MCF7 breast cancer cells. *J Recept Signal Transduct Res* 2017;37: 569–77.
62. Nabissi M, Morelli MB, Santoni M, Santoni G. Triggering of the TRPV2 channel by cannabidiol sensitizes glioblastoma cells to cytotoxic chemotherapeutic agents. *Carcinogenesis* 2013;34: 48–57.
63. Hofmann NA, Barth S, Waldeck-Weiermair M, Klec C, Strunk D, Malli R et al. TRPV1 mediates cellular uptake of anandamide and thus promotes endothelial cell proliferation and network-formation. *Biol Open* 2014;3: 1164–72.
64. Ortega-Guerrero A, Espinosa-Duran JM, Velasco-Medina J. TRPV1 channel as a target for cancer therapy using CNT-based drug delivery systems. *Eur Biophys J* 2016; 45: 423–33.
65. Majhi RK, Sahoo SS, Yadav M, Pratheek BM, Chattopadhyay S, Goswami C. Functional expression of TRPV channels in T cells and their implications in immune regulation. *FEBS J* 2015;282: 2661–81.
66. Assas BM, Wakid MH, Zakai HA, Miyan JA, Pennock JL. Transient receptor potential vanilloid 1 expression and function in splenic dendritic cells: a potential role in immune homeostasis. *Immunology* 2016;147: 292–304.
67. Ninomiya Y, Tanuma SI, Tsukimoto M. Differences in the effects of four TRPV1 channel antagonists on lipopolysaccharide-induced cytokine production and COX-2 expression in murine macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 2017;484: 668–74.

68. Zhao JF, Ching LC, Kou YR, Lin SJ, Wei J, Shyue SK, et al. Activation of TRPV1 prevents OxLDL-induced lipid accumulation and TNF- α -induced inflammation in macrophages: role of liver X receptor α . *Mediators Inflamm* 2013;2013: 925171.
69. Nevius E, Srivastava PK, Basu S. Oral ingestion of Capsaicin, the pungent component of chili pepper, enhances a discreet population of macrophages and confers protection from autoimmune diabetes. *Mucosal Immunol* 2012;5: 76–86.
70. Mudau M., Genis A., Lochner A., Strijdom H. Endothelial dysfunction: The early predictor of atherosclerosis. *Cardiovasc J Afr* 2012;23: 222–231.
71. Jensen H.A., Mehta J.L. Endothelial cell dysfunction as a novel therapeutic target in atherosclerosis. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2016;14: 1021–1033.
72. Gimbrone MA, Garcia-Cardena G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res* 2016;118: 620–636.
73. Zhang C, Ye L, Zhang Q, Wu F, Wang L. The role of TRPV1 channels in atherosclerosis. *Channels (Austin)* 2020;14(1): 141-150.
74. Christie S, Wittert GA, Li H, Page AJ. Involvement of TRPV1 Channels in Energy Homeostasis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018;9: 420.



IMPRESUM

Trendovi u molekularnoj biologiji, 2022.

Izdavač

**Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo,
Univerzitet u Beogradu**

Urednik

Dr **Sonja Pavlović**, naučni savetnik,
Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo
Univerzitet u Beogradu

Uređivački odbor

Dr **Jelena Begović**, naučni savetnik,
Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo
Univerzitet u Beogradu

Prof. dr **Ivana Novaković**, redovni profesor,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Prof. dr **Dužanka Savić Pavićević**, redovni profesor,
Biološki fakultet Univerziteta u Beogradu

Dr **Ana Đorđević**, naučni savetnik,
Univerzitet u Beogradu Institut za biološka istraživanja
„Siniša Stanković“

Recenzenti

Dr **Svetlana Radović**, redovni profesor,
Biološki fakultet Univerziteta u Beogradu

Dr **Vesna Škodrić Trifunović**, redovni profesor,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Dr **Gordana Nikčević**, naučni savetnik,
Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo
Univerzitet u Beogradu

Dizajn i izrada korica

Ivan Strahinić

Štampa

Curent Print, Beograd

Periodičnost izlaženja publikacije

Godišnje

Tiraž

100 primeraka

Autori

Aleksandar Cingel.....	238
Ana Branković.....	63
Ana Djordjević.....	63
Branislava Medić Brkić.....	15
Dragana Srebro.....	15
Dunja Drakulić.....	168
Dusan Keckarević.....	51, 275
Goran Brajušković.....	63
Gordana Matić.....	8
Ilona Đorić.....	75
Ivana Guševac Stojanović.....	168
Jelena Martinović.....	186
Jelena Perić.....	143
Jovana Despotović.....	90
Katarina Savić Vujović.....	15
Katarina Zeljić.....	223
Mariana Stanišić.....	255
Marijana B. Živković.....	104
Marina Zarić Kontić.....	186
Milena Trajković.....	238
Milena Ugrin.....	32
Milica Keckarević Marković.....	51, 275
Milica Popović.....	63
Miljana Kecmanović.....	51, 275
Neda Đorđević.....	206
Nevena Banjac.....	223
Nikola Jovanović.....	125
Predrag Vujović.....	155
Sladjana Jevremović.....	238
Slavica Ninković.....	223
Sonja Šelemetjev.....	75
Sonja Vučković.....	15
Suzana Matijašević-Joković.....	63
Tamara Dakić.....	155
Tatjana Mitrović.....	125
Tijana Išić Denčić.....	75
Zorana Dobrijević.....	63

CIP - Каталогизacija u publikaciji
Narodna biblioteka Srbije, Beograd

577.2

TRENDOVI u molekularnoj biologiji = Trends in
Molecular Biology. - 2022, br. 2 (sep.)- . - Beograd :
Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo,
2021- (Beograd : Curent Print). - 28 cm

Godišnje. - Tekst na srp. i engl. jeziku.
ISSN 2787-2947 = Trendovi u molekularnoj biologiji
COBISS.SR-ID 45105929