

Nicht alles, was »Fett« ist, macht dick

Fettsäuren – Botenstoffe von großem pharmazeutischen Interesse

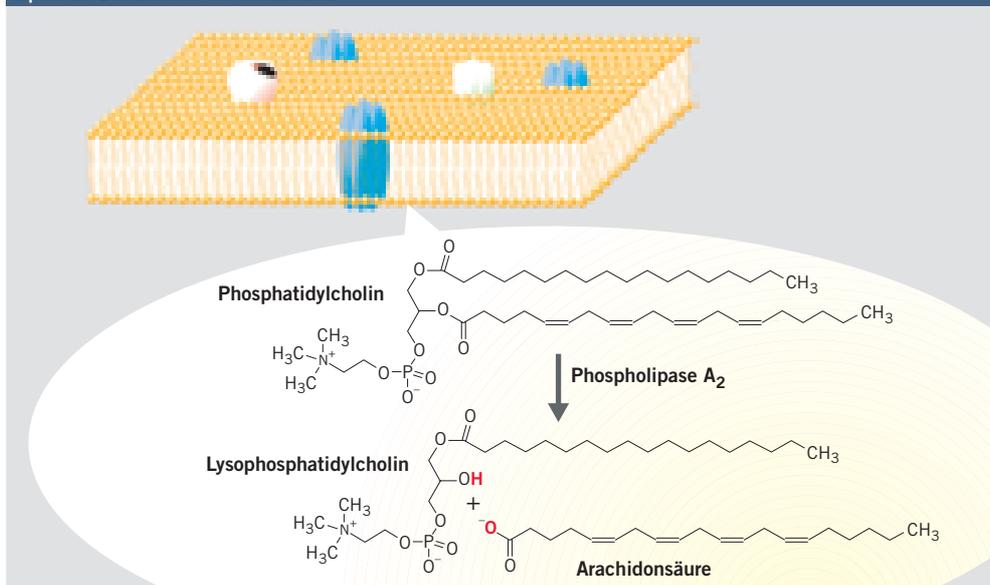
Lipide sind essentielle Strukturelemente von Zellen. Sie sind unter anderem Hauptbestandteil von Membranen, die einerseits verschiedene Kompartimente innerhalb der Zelle gegeneinander abgrenzen und andererseits die Zelle nach außen abschotten. Membranen regulieren den Transport von Ionen, kleinen polaren Molekülen sowie peptidartigen Botenstoffen, da sie für viele Bestandteile des Organismus nicht oder nur wenig durchlässig (permeabel) sind **1**. In den Membranen lokalisierte Membranproteine überprüfen dabei als biologische Schleusenwärter, welche Stoffe in die Zelle hinein oder aus ihr heraus transportiert werden sollen. Außerdem geben sie als Rezeptoren von Botenstoffen bestimmte Signale ins Innere der Zellen weiter.

Lipide dienen darüber hinaus auch als Reservoir für Fettsäuren, die die Zellen zur Energiegewinnung nutzen. Dazu werden diese zunächst mit Hilfe von Enzymen, den Lipasen beziehungsweise Phospholipasen, aus Phospholipiden freigesetzt und dann durch die so genannte β -Oxidation in Einheiten mit zwei Kohlenstoffatomen (Acetyl-CoA) zerlegt. Durch Oxidation zu Kohlendioxid (CO_2) und Wasser (H_2O) wird daraus Energie gewonnen und in Form von Adenosintriphosphat (ATP), der »Energiegewährung« der Zelle, gespeichert.

Neben ihrer Funktion als Energielieferanten dienen insbesondere ungesättigte Fettsäuren als Ausgangsstoffe für die Bildung verschiedener Botenstoffe ^{1/1}. Zu den ungesättigten Fettsäuren gehören zum Beispiel die Ölsäure, die Linol- und Linolensäure und die Arachidonsäure. Sie sind dadurch gekennzeichnet, dass jeweils zwei der Kohlenstoffatome innerhalb der Kette durch energiereiche Doppelbindungen miteinander verbunden sind. Viele ungesättigte Fettsäuren kann der Organismus nicht selbst bilden; sie müssen mit der Nahrung aufgenommen werden und werden daher als essentiell bezeichnet.

Durch den enzymatischen Einbau von Sauerstoff können Fettsäuren in Moleküle mit Hormonwirkung umgewandelt werden. Die Um-

Lipide als Bestandteile von Membranen



1 Phospholipide wie Phosphatidylcholin lagern sich zu Lipiddoppelschichten zusammen, wobei der hydrophile Teil dem Wasser zugewandt, während der fettlösliche (lipophile) Anteil nach innen orientiert ist und eine lipophile Barriere ausbildet, die den Transport von polaren Molekülen durch die Membran verhindert. Polare Zellbestandteile wie Ionen können von Proteinen, die in die Membran eingelagert sind, transportiert werden. Phosphatidylcholin dient jedoch nicht nur als Membranbestandteil, sondern auch als Quelle für Fettsäuren wie der Arachidonsäure, die durch Phospholipasen freigesetzt werden kann (LTA_4 = Leukotrien A_4 , PGG_2 = Prostaglandin G_2).

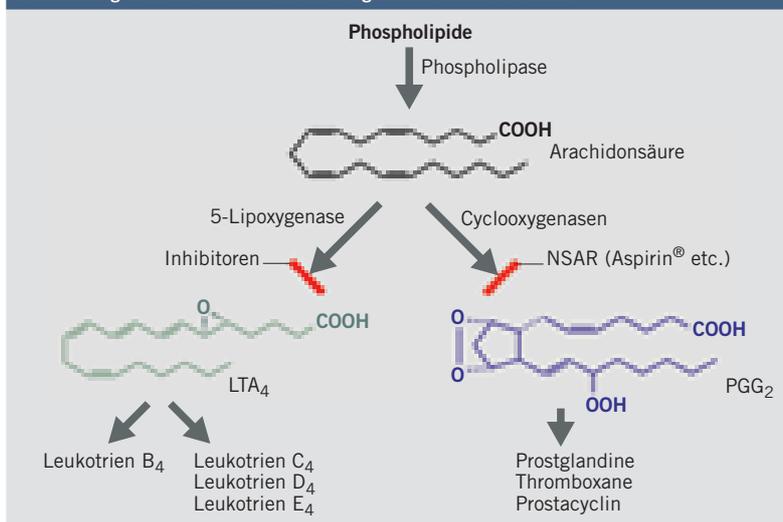
wandlung der Arachidonsäure, einer Fettsäure mit 20 Kohlenstoffatomen und vier »ungesättigten« Doppelbindungen, in Prostaglandine und Leukotriene ist dabei von großem pharmazeutischen Interesse **2**.

Prostaglandine

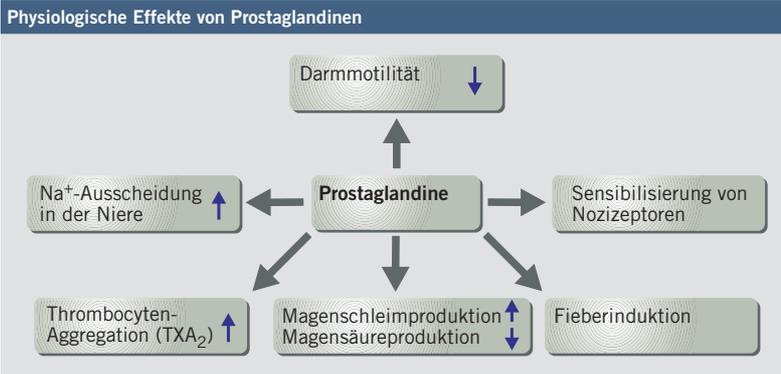
Prostaglandine sind Hormone, die lokal und in geringen Konzentrationen von bestimmten Zelltypen

freigesetzt werden und am Freisetzungsort ihre Wirkung entfalten. Ihre pharmakologisch, physiologisch und pathophysiologisch relevanten Eigenschaften und Funktionen sind sehr vielfältig und hängen vom Zell- beziehungsweise Gewebetyp ab **3**. Die für die ersten Reaktionsschritte bei der Bildung der Prostaglandine verantwortlichen Enzyme heißen Cyclooxygenasen.

Umwandlung der Arachidonsäure in Prostaglandine und Leukotriene



2 Die aus Lipiden freigesetzte Arachidonsäure kann durch den Einbau von Sauerstoff mit Hilfe von 5-Lipoxygenase in Leukotriene und durch Cyclooxygenasen in Prostaglandine umgewandelt werden. Leukotriene und Prostaglandine stellen Mediatoren dar, die bei entzündlichen und allergischen Prozessen vermehrt gebildet und freigesetzt werden.



Die von Prostaglandinen vermittelten Effekte sind vielfältig und gewebeabhängig. In der Abbildung sind die pharmakologisch relevanten Effekte von Prostaglandinen im Organismus zusammengefasst (TXA₂=Thromboxan A₂).

Hemmstoffe der Prostaglandinsynthese entfalten ihre Wirkung durch die Blockade der Cyclooxygenasen. Die Hemmstoffe werden als nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) bezeichnet, sie wirken entzündungshemmend, fiebersenkend und schmerzlindernd (analgetisch). Zu dieser Arzneistoffklasse gehören Wirkstoffe wie Ibuprofen, Indometacin (Amuno[®]), Diclofenac (Voltaren[®]) oder Acetylsalicylsäure (Aspirin[®]). Diese Arzneistoffe werden bei verschiedenen Schmerzzuständen wie Kopfschmerzen, Gelenkschmerzen, fiebrigen Erkrankungen und den verschiedensten Formen rheumatischer Erkrankungen wie der

rheumatoiden Arthritis eingesetzt.

Prostacyclin und Prostaglandine stimulieren die Produktion von Schleim und hemmen die Säuresekretion im Magen und entfalten dadurch eine Schutzwirkung (zytoprotektiver Effekt). Durch die Einnahme unselektiver Antirheumatika wird die endogene Prostaglandinbiosynthese unterbunden und somit die zytoprotektiven Effekte aufgehoben. Die Folge: Die Entstehung von Magengeschwüren wird begünstigt, was sich häufig therapiebegrenzend auswirkt.

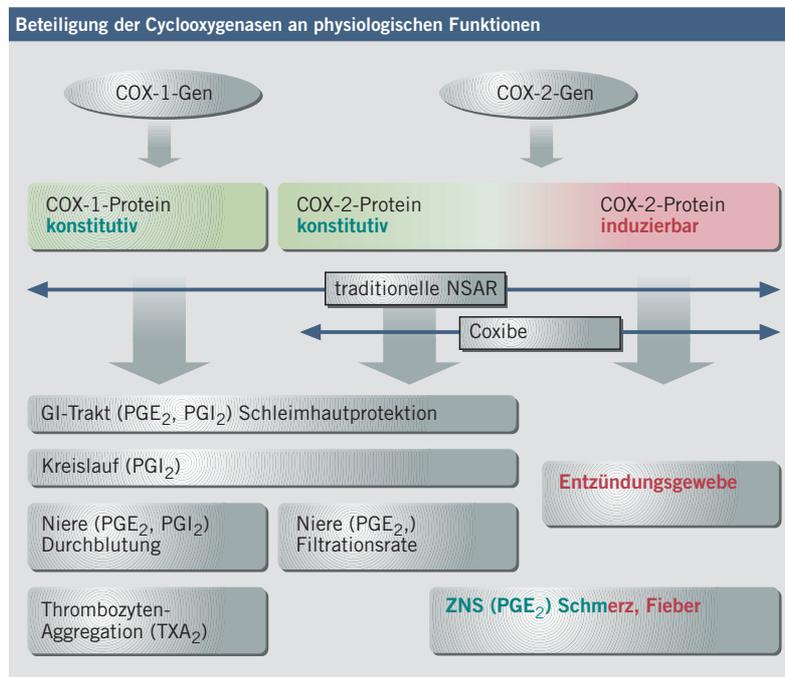
Seit Beginn der 1990er Jahre ist bekannt, dass zwei Cyclooxygenasen im Organismus für die Prosta-

glandinbiosynthese verantwortlich sind, wobei ein seit langem bekanntes Gen für das COX-1-Protein und das 1990 entdeckte COX-2-Gen für das COX-2-Protein kodiert. Beide Cyclooxygenasen besitzen zwar sehr ähnliche katalytische Eigenschaften, werden aber in verschiedenen Zelltypen und unterschiedlichen Mengen gebildet. Das COX-1-Protein wird in Thrombocyten, Endothelzellen und der Magenschleimhaut synthetisiert; es ist für die Prostaglandinsynthese im Zusammenhang mit vielen physiologischen Vorgängen, wie der Regulation der Thrombozytenaggregation und der Steuerung gastrischer Funktionen, verantwortlich **4**. Auch das COX-2-Protein besitzt physiologische Bedeutung und wird in verschiedenen Geweben, wie der Niere oder dem Zentralnervensystem, dauernd ausgeprägt. Normalerweise ist das COX-2-Protein jedoch in vielen Zelltypen gar nicht oder nur in geringen Mengen zu finden; seine Bildung wird dort erst nach Stimulation von Zellen im Entzündungsgewebe induziert: Eine erhöhte Prostaglandinfreisetzung ist die Folge **4**.

Die so genannten Coxibe, eine Klasse neu entwickelter Antirheumatika, sind selektive COX-2-Inhibitoren ohne wesentliche gastrointestinale Nebenwirkungen ^{2/}. Klinische Untersuchungen ergaben, dass die COX-2-Inhibitoren Celecoxib und Rofecoxib entzündungshemmende Eigenschaften besitzen und praktisch keine Magenbeschwerden hervorrufen. Allerdings fehlt den COX-2-Inhibitoren die kardioprotektive Wirkung von COX-1-Hemmern, darunter der niedrig dosierten Acetylsalicylsäure, die die Thrombozytenaggregation hemmen ^{3/}.

Leukotriene

Arachidonsäure dient ferner als Substrat für die 5-Lipoxygenase, die daraus Leukotrien A₄ (LTA₄) synthetisiert, das anschließend durch weitere Reaktionen in das entzündungsauslösende Leukotrien B₄ (LTB₄) beziehungsweise die Leukotriene LTC₄, LTD₄ und LTE₄ umgewandelt wird **2**. Letztere sind maßgeblich an allergischen Prozessen bei asthmatischen Reaktionen beteiligt. Sie induzieren die Kontraktion der Bronchialgefäße und sind wesentlich an der Verengung der Atemwege beteiligt. Ferner ver-



Für die Prostaglandinbiosynthese sind zwei unterschiedliche Proteine, die als COX-1 und COX-2 bezeichnet werden, verantwortlich. Während die klassischen Antirheumatika wie Diclofenac mehr oder weniger unspezifische Inhibitoren darstellen und somit die Prostaglandinbiosynthese generell hemmen, inhibieren die Coxibe selektiv die COX-2 und reduzieren unter anderem die vermehrte Prostaglandinproduktion im Entzündungsgewebe. COX-2-Hemmer steigern die Aggregationsneigung des Blutes durch die Hemmung der Prostacyclinproduktion im Gefäßendothel und inhibieren wie die klassischen Antirheumatika die Ausscheidung von Wasser und Ionen durch die Nieren, wodurch die Wassereinlagerung im Gewebe (Ödembildung) begünstigt wird (PGE₂=Prostaglandin E₂, PGI₂=Prostacyclin, TXA₂=Thromboxan A₂).

ursachen sie eine vermehrte Schleimproduktion in den Atemwegen. Im Gegensatz zur Cyclooxygenase-2 wird die Aktivität der 5-Lipoxygenase und somit die Entstehung der entzündungsfördernden Leukotriene nicht über die Menge des Enzyms in der Zelle gesteuert, sondern durch die Regulation seiner Aktivität. Die in vielen Immunzellen vorhandene 5-Lipoxygenase wird entweder durch die Erhöhung des intrazellulären Calciumspiegels oder durch chemische Modifikation des Enzyms aktiviert^{14/ 15}. Dabei spielt die Anhängung von Phosphatgruppen (Phosphorylierung) durch verschiedene Proteinkinasen wie der p38-Kinase und der Proteinkinasen ERK1 und ERK2 eine große Rolle: Die p38-Kinase gehört zur Familie der Proteinkinasen, die durch Zellstress und durch Entzündungsreaktionen aktiviert werden. Die Proteinkinasen ERK1 und ERK2 sind an der Weiterleitung von Wachstumssignalen beteiligt.

Die Entwicklung von Rheuma- und Asthma-Medikamenten

Stoffe, die die 5-Lipoxygenase hemmen oder die Effekte der Leukotriene blockieren (Leukotrienrezeptor-Antagonisten), sind aufgrund ihrer entzündungshemmenden Effekte sowie der Hemmung der Gefäßkontraktion bei asthmatischen Prozessen von großem pharmazeutischen Interesse.

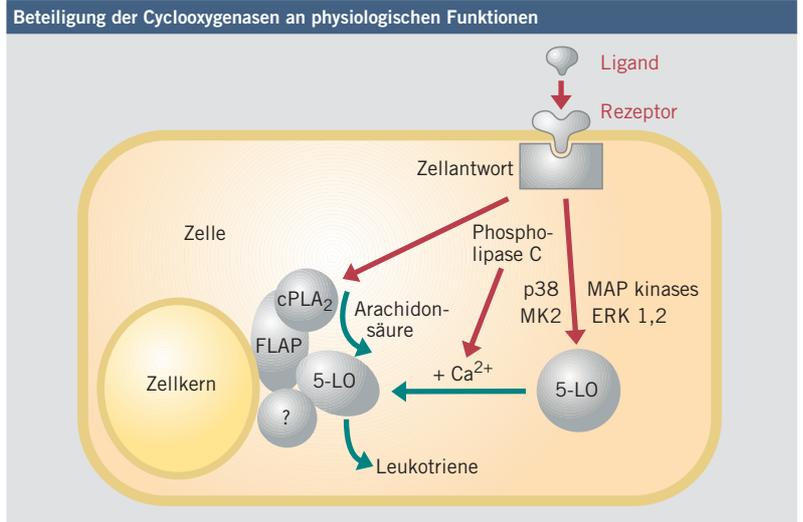
Zur Behandlung von Asthma werden Wirkstoffe eingesetzt, die die Bronchokonstriktion blockieren, indem sie die Bindung der Leukotriene C₄ und D₄ an ihren Rezeptor verhindern. Leukotrienrezeptor-Antagonisten werden bei leichtem bis mittelschwerem Asthma und als Zusatzmedikation bei der Therapie von Asthmatikern mit Cortison-Präparaten eingesetzt mit dem Ziel, die Cortisondosis zu reduzieren.

Inhibitoren der 5-Lipoxygenase mit ausreichender klinischer Wirksamkeit zur Behandlung von rheumatischen und allergischen Erkrankungen konnten dagegen bis heute nicht entwickelt werden, obwohl 5-Lipoxygenasehemmer gegenüber den CysLT₁-Rezeptor-Antagonisten den Vorteil besitzen, dass sie die Bildung sämtlicher 5-Lipoxygenase-Produkte im Organismus hemmen, während die Rezeptorantagonisten lediglich die Wirkung der Cystein-

haltigen Leukotriene (LTC₄, LTD₄) blockieren. Die bisher gefundenen 5-Lipoxygenase-Hemmer der zweiten Generation waren nur bei einer erhöhten intrazellulären Calciumkonzentration wirksam. Wurde die zelluläre 5-Lipoxygenase-Aktivität dagegen durch Phosphorylierung oder andere Mechanismen, wie der Erhöhung der intrazellulären Peroxidkonzentration, stimuliert, zeigte sich kaum eine Wirkung^{15,6/}. Dabei haben sich in den letzten Jahren durch zahlreiche Arbeiten auf dem Sektor Anhaltspunkte ergeben, dass 5-Lipoxygenasehemmer nicht nur ein therapeutisches Potenzial bei Entzündungen, sondern bei einer ganzen Reihe weiterer Erkrankun-

gen besitzen, dazu zählen Atherosklerose, Osteoporose und bestimmte Krebserkrankungen wie Prostatakarzinome und Neuroblastome. Die Entwicklung von 5-Lipoxygenaseinhibitoren für bestimmte Krebserkrankungen, wie Neuroblastome oder Prostatakarzinome, beruht auf der Beobachtung, dass das Wachstum dieser Krebszellen unter anderem auf der Freisetzung von 5-Lipoxygenaseprodukten beruht und dass die Hemmung des Enzyms bei diesen Zellen zum programmierten Zelltod (Apoptose) führt. Vor dem Hintergrund dieser Ergebnisse geht die Suche nach effizienten 5-Lipoxygenase-Inhibitoren in die nächste Runde. ◆

Der Autor
Prof. Dr. Dieter Steinhilber, Institut für Pharmazeutische Chemie, beschäftigt sich seit vielen Jahren mit dem Arachidonsäure-Stoffwechsel.



5 Eine Zellaktivierung geht oft mit einer Erhöhung des intrazellulären Calciumspiegels und der Aktivierung verschiedener Proteinkinasen einher. Die p38-Kinase gehört zur Familie der Proteinkinasen, die durch Zellstress und durch Entzündungsstimuli aktiviert werden. Die Proteinkinasen ERK1 und ERK2 sind an der Weiterleitung von Wachstumssignalen beteiligt. Ein weiteres, für die zelluläre Leukotrienbiosynthese relevantes Protein ist FLAP (5-Lipoxygenase-aktivierendes Protein), das von der cytosolischen Phospholipase A₂ (cPLA₂) aus Membranlipiden freigesetzte Arachidonsäure der 5-Lipoxygenase als Substrat präsentiert (5-LO = 5-Lipoxygenase, cPLA₂ = cytosolische Phospholipase A₂, FLAP = 5-Lipoxygenase aktivierendes Protein).

Literatur

^{11/} Funk, C. D. (2001) Prostaglandins and leukotrienes: advances in eicosanoid biology. *Science* 294, 1871–1875.

^{12/} FitzGerald, G. A. and Patrono, C. (2001) The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med* 345, 433–442.

^{13/} FitzGerald, G. A. (2002) Cardiovascular pharmacology of nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and coxibs: clinical considerations. *Am J Cardiol* 89, 26 D–32 D.

^{14/} Werz, O., Bürkert, E., Fischer, L., Szellas, D., Dishart, D., Samuelsson, B., Rådmark, O. and Steinhilber, D. (2002) Extracellular signal-regulated kinases phosphorylate 5-lipoxygenase and stimulate 5-lipoxygenase product formation in leukocytes. *FASEB J* 16, 1441–1443.

^{15/} Werz, O., Szellas, D., Henseler, M. and Steinhilber, D. (1998) Nonredox 5-lipoxygenase inhibitors require glutathione peroxidase for efficient inhibition of 5-lipoxygenase activity. *Mol Pharmacol* 54, 445–451.

^{16/} Fischer, L., Szellas, D., Rådmark, O., Steinhilber, D. and Werz, O. (2003) Phosphorylation and stimulus-dependent inhibition of cellular 5-lipoxygenase activity by nonredox-type inhibitors. *FASEB J* 28, 1096/1j. 02–0815 fje.