

## PŘEHLEDY A ODBORNÁ SDĚLENÍ

**Modulácia leukotriénovej cesty – potenciálne ciele****Modulation of leukotriene pathway – potential targets**

Peter Hoffman • Lýdia Bezáková

Došlo 4. apríla 2012 / Prijato 9. mája 2012

**Súhrn**

Leukotriény (LT), zahŕňajúce cysteinyl LT a  $LTB_4$ , sú významné lipidové mediátory zúčastňujúce sa signálizácie v mnohých zápalových procesoch. Proces premeny kyseliny arachidónovej na leukotriény môžeme označovať ako leukotriénovú cestu. Klúčovým enzymom je 5-lipoxygenáza – dioxygenáza s nehmovo viazaným centrálnym iónom železa, ktorý v katalytickom komplexe s membránovým 5-lipoxygenázu aktivujúcim proteínom tvorí 5-hydroperoxyeikozatetraénovú kyselinu. V ďalších krokoch sa zapájajú leukotrién  $A_4$ -hydroláza alebo leukotrién  $C_4$ -syntáza. Vďaka pokroku z posledných rokov v oblasti röntgenovej štruktúrnej analýzy a odhalenia 3D štruktúry biokatalyzátorov, najmä ich aktívnych centier, sa vývoj nových liečiv výrazne urýchli. Ten-to zložitý enzymaticky kontrolovaný proces ponúka viacero možností modulácie a predstavuje tak nové prístupy nielen k liečbe typických zápalových ochorení, ale aj v terapii aterosklerózy a nádorových ochorení.

**Kľúčové slová:** leukotriény • 5-lipoxygenáza • modulácia • leukotriénová cesta

**Summary**

Leukotrienes (LT), namely cysteinyl LT and  $LTB_4$ , are potent lipid mediators taking part in the signal pathways of many inflammatory processes. The arachidonic acid transformation into leukotrienes can be signed as the leukotriene pathway. The key enzyme is 5-lipoxygenase, a dioxygenase containing a nonheme-bound ferric central ion, which in the catalytic complex with 5-lipoxygenase activating protein forms 5-hydroperoxyeicosatetraenoic acid. In the next steps this process involves leukotriene  $A_4$ -hydrolase or leukotriene  $C_4$ -synthase. According to the progress in recent years in the area of X-ray structural analysis and revealed 3D structure of these biocatalysts, especially their active sites, the development of new

drugs markedly accelerated. This complicated enzymatically controlled process offers several possibilities of modulation and presents new approaches to the treatment of typical inflammatory diseases as well as in the therapy of atherosclerosis and cancer.

**Keywords:** leukotrienes • 5-lipoxygenase • modulation • leukotriene pathway

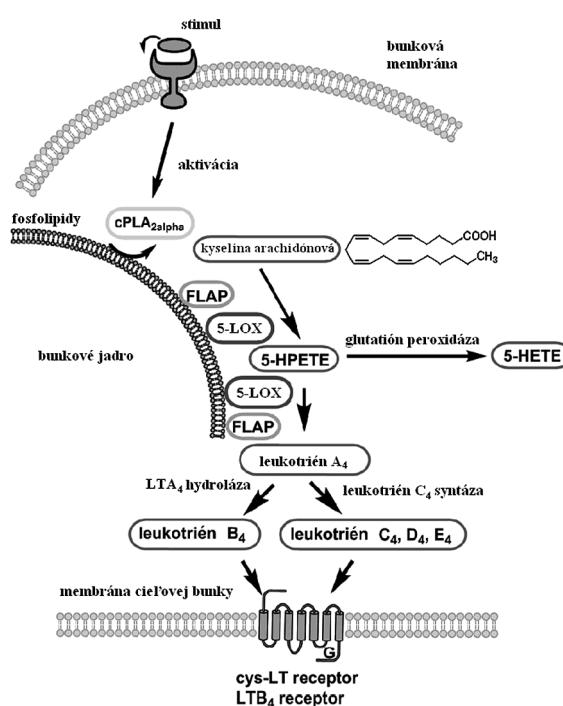
**Leukotriény**

Leukotriény sú bioaktívne lipidové mediátory tvorené v metabolickej ceste 5-lipoxygenázy (5-LOX). Sú tvorené a uvoľňované z aktivovaných leukocytov kaskádou enzymatickych kontrolovaných reakcií, ich účinky sú sprostredkované špecifickými GPCR receptormi. Zmes cysteinyl-leukotriénov ( $LTC_4$ ,  $LTD_4$  a  $LTE_4$ ) bola po štyri desaťročia označovaná ako SRS-A – pomaly pôsobiacie mediátory anafylaxie.

Kyselina arachidónová (AA), ktorá je v bunke esterovo viazaná na membránové fosfolipidy, je po uvoľnení prostredníctvom cPLA<sub>2</sub> metabolizovaná 5-LOX. Táto solubilná dioxygenáza aduje molekulárny kyslík na nenasýtenú väzbu v pozícii C5 za tvorby 5-HpETE, ktorá je ďalej premieňaná 5-LOX na nestabilný epoxid  $LTA_4$  (obr. 1)<sup>1)</sup>. Osud  $LTA_4$  závisí na type bunky a prítomnosti metabolizujúcich enzymov:  $LTA_4$ -hydrolázy za tvorby  $LTB_4$ , alebo  $LTC_4$ -syntázy za tvorby  $LTC_4$ . Uvoľnením  $LTC_4$  do extracelulárneho prostredia a pôsobením  $\gamma$ -glutamyl transpeptidázy viedie k vzniku  $LTD_4$ , ktorý je metabolizovaný dipeptidázou na  $LTE_4$ . Alternatívne môže byť *de novo* syntetizovaný  $LTA_4$  transportovaný do susedných buniek, ktoré ho nie sú schopné produkovať samostatne, ale exprimujú  $LTA_4$ -hydrolázu alebo  $LTC_4$ -syntázu, resp. MAPEG.

Štúdie zaobrajúce sa  $LTA_4$  v rámci ľudských neutrofilov preukázali, že viac než 50% vytvoreného leukotriénu sa uvoľňuje a zúčastňuje sa medzibunkového metabolismu<sup>2, 3)</sup>. Napríklad erytrocyty, ktoré exprimujú  $LTA_4$ -hydrolázu ale nie 5-LOX, preukázali schopnosť premeny  $LTA_4$  na  $LTB_4$ <sup>4)</sup>. Endotelové bunky a krvné doštiky, ktoré exprimujú  $LTC_4$ -syntázu, ale nemajú 5-LOX, dokážu spracovať  $LTA_4$  vytvorené neutrofilmami na  $LTC_4$ <sup>5)</sup>. Podobne bola preukázaná transcelulárna biosyntéza aj pre alveolárne makrofágy<sup>6)</sup>.

PharmDr. Peter Hoffman (✉) • L. Bezáková  
Univerzita Komenského v Bratislave, Farmaceutická fakulta, Katedra bunkovej a molekulárnej biológie liečiv  
Kalinčiakova 8, 832 32 Bratislava, Slovenská republika  
e-mail: hoffman@fpharm.uniba.sk



Obr. 1. Schéma biosyntézy leukotriénov. Aktiváciou bunky exprimujúcej 5-LOX dochádza v prvom kroku k uvoľneniu kyseliny arachidónovej prostredníctvom cPLA2. 5-LOX v spolupráci s FLAP oxygenuje AA za vzniku hydroperoxidu (5-HpETE), ktorý môže byť redukovaný glutatión peroxidázou na 5-HETE alebo ďalším pôsobením 5-LOX/FLAP vzniká leukotriénový epoxid LT A<sub>4</sub>. Ten podľahne hydrolytickému štienepiu katalyzovanému LT A<sub>4</sub>-hydrolázou za vzniku LT B<sub>4</sub>. Alternatívne LT A<sub>4</sub> konjuguje s glutatiónom za vzniku cysteinyl leukotriénov (LT C<sub>4</sub>, LT D<sub>4</sub>, LT E<sub>4</sub>), reakcia je katalyzovaná leukotrién C4 syntázou. Vznikajúce leukotriény pôsobia na cieľové bunky prostredníctvom príslušných receptorov: LT B<sub>4</sub> cez LT B<sub>4</sub> receptor, cysteinyl leukotriény cez cys-LT receptor (upravené podľa <sup>1)</sup>).

### Receptory leukotriénov

Cysteinyl-leukotriény (cys-LT), tiež označované ako peptidl-leukotriény (p-LT), LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> a LTE<sub>4</sub> sú prozápalové mediátory pôsobiace prostredníctvom GPCR receptorov – Cys-LT<sub>1</sub> a Cys-LT<sub>2</sub> (pôvodne označovaný ako LTC<sub>4</sub> receptor).

Väčšina efektov cys-LT v patofiziologii astmy je sprostredkovaných Cys-LT<sub>1</sub> receptorom, ktorý sa vyskytuje v ludskej prieduškách, periférnych cirkulujúcich leukocytoch, v bunkách hladkých svalov plúc, intersticiálnych makrofágoch a slezine. Cys-LT<sub>2</sub> je exprimovaný hlavne v srdci, dreni nadobličiek, plúcach a periférnych cirkulujúcich leukocytoch<sup>7)</sup>. Cys-LT<sub>2</sub> zohráva dôležitú úlohu v kardiovaskulárnom systéme, je hlavným receptorom v predsieňach a komorách a aj v koronárnych artériach, kde Cys-LT<sub>1</sub> receptor je minimálne exprimovaný<sup>8)</sup>.

Aktivita leukotrienu B<sub>4</sub> je sprostredkovaná dvoma podtriedami BLT receptorov. BLT<sub>1</sub> receptor je špecifický a vysoko afinitný pre LT B<sub>4</sub>, nachádza sa prednostne na povrchu polymorfonukleárnych leukocytov<sup>9)</sup> a niektorých ďalších tkanivách<sup>10)</sup>, ale tiež v aterosklerotických plátoch krčnej tepny, endotelových bunkách a hladkých svalov ciev<sup>11)</sup>. LT B<sub>4</sub> prostredníctvom tohto vysoko afinitného receptora sprostredkúva chemotaxiu, spája sa s ate-

rogenézou, bronchiálnou astmom, glomerulonefritidou, artrítidou a chronickými zápalovými črevnými ochoreniami<sup>12)</sup>.

BLT<sub>2</sub> je ubikvitárny, nízko-afinitný receptor (vykazuje 20-násobne nižšiu afinitu než BLT<sub>1</sub>) s výskytom v pečeni, črevách, slezine, obličkách, endotelových bunkách aj neutrofiloch<sup>13)</sup>. Fyziologické a patologické úlohy BLT<sub>2</sub> sú stále takmer neznáme.

### Enzýmy zapojené v biosyntéze leukotriénov

#### 5-lipoxygenáza

Najvýznamnejšou a najviac preskúmanou polohovo špecifickou izoformou lipoxygenázy je 5-LOX. Premieňa AA na 5-hydroperoxyeikozatetraénovú kyselinu (5-HpETE), ktorá je redukovaná na príslušný hydroxid (HETE) alebo na leukotrién. Enzymatická aktívita je vysoko regulovaná prostredníctvom viacerých procesov signalizácie (najmä fosforylácie) a membránového 5-LOX aktivujúceho proteínu (FLAP). V súčasnosti používané modulátory 5-LOX metabolizujúcej dráhy sa využívajú v liečbe astmy a alergickej rinitídy, no potenciálne nové modulátory pôsobiace na úrovni tvorby leukotriénov, prípadne ich účinku (receptorov), ponúkajú výrazne pestrejšie možnosti využitia: v kardiovaskulárnych ochoreniach (stavy po infarkte myokardu, ochorenia koronárnych artérií, ateroskleróza), pri liečbe reumatoidnej artrítidy a osteoartrítidy, ale aj niektorých druhov rakovinového bujenia.

#### 5-lipoxygenázu aktivujúci proteín (FLAP)

Objav tohto 18 kDa integrálneho membránového proteínu sa spája s koncom osemdesiatych rokov a syntézou indolovej zlúčeniny označenej ako MK-886, ktorá inhibovala syntézu leukotriénov in vitro aj in vivo bez ovplyvnenia 5-LOX, fosfolipáz alebo iných neselektívnych mechanizmov v produkcií leukotriénov<sup>14)</sup>. Kedže tento proteín bol nevyhnutný pre bunkovú aktivitu 5-LOX, bol nazvaný proteín aktivujúci 5-lipoxygenázu (five-lipoxygenase activating protein; FLAP).

FLAP je nevyhnutný pre premenu endogénnego substrátu (AA) prostredníctvom 5-LOX. Stimuluje tiež utilizáciu exogénne pridané kyseliny arachidónovej a výrazne (približne 190-násobne) stimuluje aj spracovanie ďalšieho exogénnego substrátu – 12(S)-HETE. Pridaním exogénnej kyseliny arachidónovej dochádza k stimulácii 5-LOX aj v neprítomnosti FLAP, čo znižuje účinnosť blokátorov FLAP<sup>15)</sup>.

#### LTA<sub>4</sub>-hydroláza

LTA<sub>4</sub>-hydroláza (LTA<sub>4</sub>-H) je 69 kDa zinok obsahujúci enzým (EC 3.3.2.6) lokalizovaný v cytozole a tvorený 610 AK. Bol objavený prostredníctvom jeho epoxid-hydrolázovej aktivity, súčasne je členom M1 rodiny zinok obsahujúcich aminopeptidáz. Zabezpečuje premenu leukotriénu A<sub>4</sub> na chemotakticky aktívny LT B<sub>4</sub>.

Hoci je najvyššia expresia enzýmu v neutrofiloch, LTA<sub>4</sub>-H je ubikvitárne distribuovaná v cicavčích tkanivách, dokonca aj v bunkách, ktoré nevykazujú 5-LOX aktivitu. Príkladom môžu byť erytrocyty, kde syntéza LT B<sub>4</sub> závisí na transporte LTA<sub>4</sub> z iných buniek exprimujúcich 5-LOX (najčastejšie polymorfonukleárne leukocy-

ty)<sup>16)</sup>. Gén kódujúci LTC<sub>4</sub>-H má viac než 35 kbp s 19 exónmi a je lokalizovaný na chromozóme 12q22 (LTA4H). V neutrofiloch je mRNA enzymu up-regulovaná prostredníctvom IL-4 a IL-13<sup>17)</sup>.

#### LTC<sub>4</sub>-syntáza

LTC<sub>4</sub>-syntáza (LTC<sub>4</sub>-S) je 18 kDa integrálny membránový protein, člen veľkej rodiny MAPEG enzymov, tvorený 150 AK. Enzym pracuje ako mikrozomálna glutatión-S-transferáza, ktorá katalyzuje konjugáciu epoxidového leukotriénu A<sub>4</sub> s glutatiónom za tvorby LTC<sub>4</sub>.

LTC<sub>4</sub>-S je exprimovaná najmä v mastocytoch a makrofágach, vysoké množstvá boli preukázané aj v eozinofiloch<sup>18)</sup>. Aj v prípade tvorby LTC<sub>4</sub> je pomerne významná transcelulárna tvorba v bunkách neexprimujúcich 5-LOX: endotelové bunky, bunky hladkých svalov ciev, krvné doštičky<sup>2)</sup>.

#### Inhibítory a antagonisty LOX dráhy

Pokroky v objasnení vzniku leukotriénov a molekulárnej fyziológie ich účinku urýchli vývoj v oblasti liečby zápalových ochorení typu astmy a ďalších kardiovaskuárnych a iných ochorení. Ovplyvnenie leukotriénovej signalačnej dráhy sa zameriava na viaceré oblasti: inhibíciu aktivity 5-LOX (prípadne duálnou inhibíciou COX/5-LOX), blokovaním aktivity FLAP, LTC<sub>4</sub>-H alebo LTC<sub>4</sub>-S a antagonizmom Cys-LT receptorov.

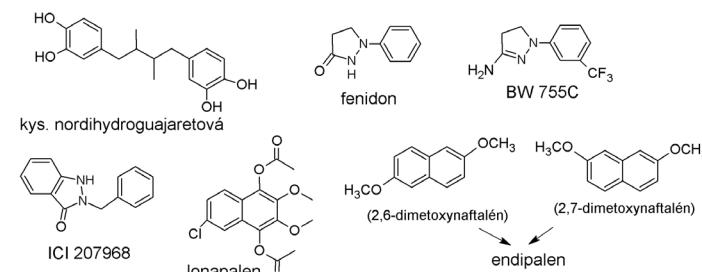
#### Redoxné inhibítory 5-LOX

Lipoxygenázy a príbuzné enzymy v metabolizme AA sú náchylné k inhibícii zlúčeninami s nízkym redoxným potenciálom (obr. 2). Takéto redoxné inhibítory sú slabo selektívne pre LOX podobne ako pre COX. Výsledkom interakcií s inými biologickými redoxnými systémami a ďalšími oxygenázami je aj vznik toxickejho methemoglobinu. Navyše, napriek znácej aktívite *in vitro* sú často iba slabými alebo neúčinnými inhibítormi *in vivo* pri perorálnom podávaní<sup>19)</sup>, prípadne vykazujú toxickejé účinky vrátane genotoxicity. Vzhľadom na lipofílnu podstatu substrátu sú aj tieto inhibítory vo všeobecnosti malými lipofílnymi molekulami typu fenolov (nordihydroguajaretová kyselina), chinónov, dihydrochinónov, kumarínov (eskuletín) alebo flavonoidov (cirsiliol).

Okrem prírodných zlúčenín zaujímateľné inhibičné účinky dosiahli deriváty pyrazolínu fenidón a BW 755C (časť Duálne inhibítory COX/5-LOX) a indazolínový derivát ICI 207968. Posledne menovaná zlúčenina vykazovala vysokú selektivitu pre 5-LOX s výraznými *in vivo* účinkami<sup>20)</sup>.

Redoxné inhibítory práve z uvedených dôvodov nedosiahli uvedenie do terapeutickej praxe a boli sklamaním. Skupina redoxných inhibítordov nebola ďalej rozvíjaná s výnimkou lonapalenu a endipalenu, ktoré vykazujú efektivitu v liečbe psoriázy a nachádzajú sa v tretej fáze klinických štúdií<sup>21)</sup>.

Nádeje sa vkladajú najmä do prírodných aromatických zlúčenín, najmä flavonoidov a ich

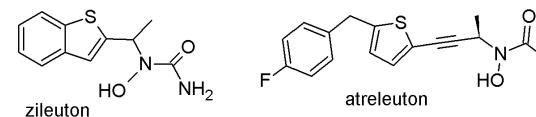


Obr. 2. Štruktúry redoxných inhibitorov

derivátov, ktorých pôvod a redoxná schopnosť predurčuje ich terapeutické využitie. Navyše, mnohým flavonoidom sa pripisujú významné antioxidačné vlastnosti, pričom ich dlhodobé užívanie je historicky overené a bezpečné.

#### Chelátory železa

Najväčšie úspechy pri hľadaní netoxickej neredoxnejch inhibitorov 5-LOX (obr. 3) predstavujú hydroxámové kyseliny a ich deriváty (Zileuton; ABT-761). Tieto zlúčeniny boli syntetizované s predpokladom chelatovať



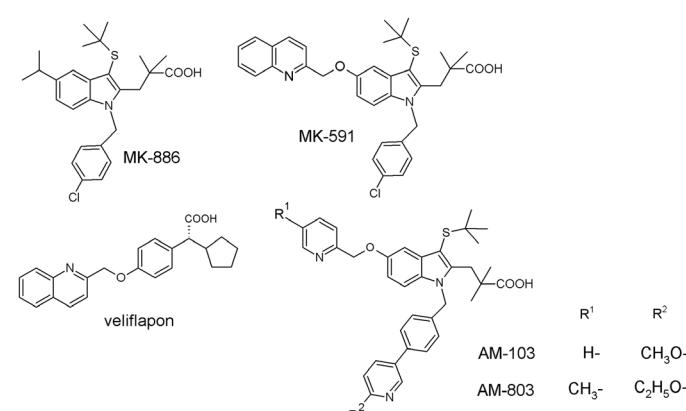
Obr. 3. Chelátory železa

centrálny ión železa. Zileuton preukázal účinnosť v liečbe chronickej astmy najmä bronchodilatačným, protizápalovým a steroidy-šetriacim účinkom<sup>22)</sup>. Náročnosť dávkowania (4-krát denne) a hepatotoxický účinok viedol k jeho stiahnutiu z terapeutickej praxe.

Druhú generáciu predstavuje atreleuton (s elimináčnym polčasom 15-18 h), v súčasnosti v klinickom skúšaní pre využitie v liečbe aterosklerózy<sup>23)</sup>.

#### FLAP inhibítory

Mechanizmus účinku FLAP-u bol objavený až na základe testovania inhibítordov biosyntézy LT: indolového derivátu indometacínu (MK-886) a chinolín-indolo-



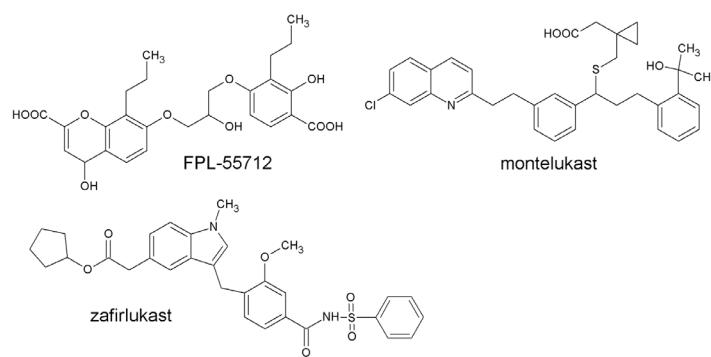
Obr. 4. FLAP inhibítory

vého derivátu MK-591<sup>14)</sup>. V súčasnosti sa využívajú vo výskume FLAP-u nakoľko nedosahovali účinnosť porovnatelnú s Cys-LT inhibítormi<sup>24)</sup>.

Ďalší FLAP antagonist, veliflapon (chinolínový derivát), je v súčasnosti testovaný v súvislosti s kardiovaskulárnymi ochoreniami<sup>25)</sup>. Na základe objasnenia 3D štruktúry FLAP-u sa vytvorili možnosti pre cielenú syntézu špecifických inhibitátorov, čo vyústilo do objavu AM-103<sup>26)</sup> a AM-803<sup>24)</sup>, ktoré sa v súčasnosti nachádzajú v druhej fáze klinických štúdií pre liečbu astmy (obr. 4).

#### Inhibitóry LTA<sub>4</sub>-hydrolázy

Inhibitóry LTA<sub>4</sub>-H sú bud' analógmi LTA<sub>4</sub>, alebo inhibitormi dipeptidázovej aktivity enzymu. Interakciu s LTA<sub>4</sub>-H preukázali kaptopril (ACE inhibitor), bestatín (inhibitór aminopeptidáz) a niektoré chelátovery zinku (centrálny ión LTA<sub>4</sub>-H)<sup>27)</sup>. Fázu 2 klinického výskumu zatiaľ dosiahlo iba DG-051 (obr. 5) indikovaný u pacientov s anamnézou infarktu myokardu alebo ochoreniami koronárnych artérií (najmä aterosklerózou)<sup>28)</sup>. DG-051 bol syntetizovaný na základe štruktúrnej analýzy LTA<sub>4</sub>-H.



Obr. 6. Antagonisty Cys-LT receptorov

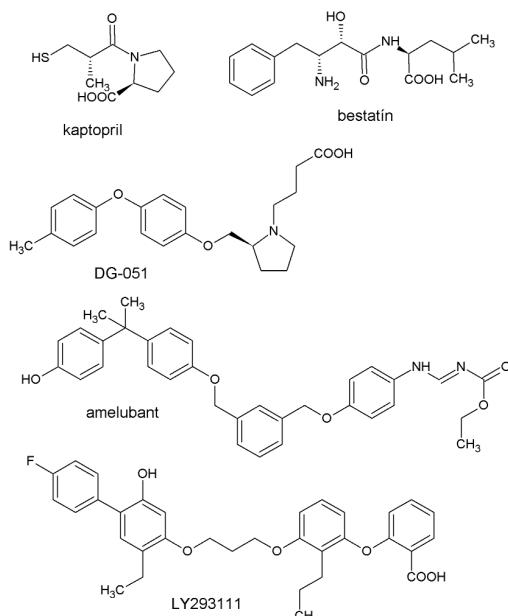
tídou však neprekázal výraznú efektivitu<sup>30)</sup>. Potenciál tohto liečiva je stále v liečbe COPD a cystickej fibrózy<sup>31)</sup>.

Najvážnejším kandidátom nového liečiva je LY293111, v súčasnosti v druhej fáze klinických štúdií, ktoré vykazuje antagonizmus voči BLT receptorom a agonizmus pre PPAR-γ. V kombinácii s gemcitabinom vykazuje zaujímavé protirakovinové účinky pri adenokarcinóme pankreasu<sup>32)</sup>.

#### Antagonisty Cys-LT receptorov

Šesť rokov pred definovaním štruktúry leukotriénov bol objavený prvý Cys-LT antagonist, derivát acetofenónu FPL55712 (obr. 6), pôvodne vyvinutý ako antagonist SRS-A<sup>33)</sup>. Napriek tomu, že nevykazoval vysokú špecifitu, stal sa základom výskumu vedúceho k súčasným vysoko selektívnym a účinným liečivám.

Zatiaľ najvýznamnejšími liečivami ovplyvňujúcimi leukotriénovú cestu, pôsobiace prostredníctvom selektívnej inhibície cys-LT<sub>1</sub> receptora, sú montelukast (Singulair®, Merck & Co, NJ, USA), zafirlukast (Accolate®, AstraZeneca, Londýn, UK) a pranlukast (Onon®, Ono Pharmaceutical, Osaka, Japonsko), používané v liečbe bronchiálnej astmy a alergickej rinitídy. Výhodou týchto liečiv oproti bežnej liečbe astmy je zníženie potreby záchranných antiastmatík typu β<sub>2</sub>-agonistov a kortikosteroidov. Práve nežiaduce účinky inhaláčnych kortikosteroidov, najmä u detí, viedli k zavedeniu montelukastu do terapeutickej praxe pre deti od 2. roku života.



Obr. 5. Zástupcovia inhibitátorov LTA<sub>4</sub>-hydrolázy a antagonistov BLT receptorov

#### Antagonisty BLT receptorov

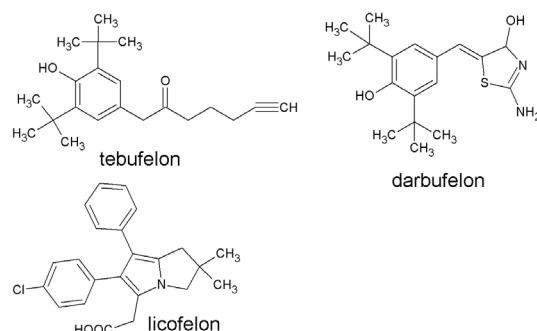
K liečbe zápalových ochorení sa v súčasnosti pristupuje aj ďalším mechanizmom, inhibíciou infiltrácie leukocytov do tkanív (napr. kĺbov, kože) s prostredkovanej leukotriénom B<sub>4</sub> a jeho receptorom (BLT<sub>1</sub> a BLT<sub>2</sub>). Výsledky z posledných rokov priniesli niekoľko zaujímavých zlúčenín.

Amelubant (obr. 5) je prodrug forma pre orálne dávkovanie so zanedbateľnou väzbou na BLT receptory, po metabolizovaní esterázami však poskytuje dva aktívne metabolity s antagonizmom voči obom BLT receptorom<sup>29)</sup>. Amelubant inhibuje expresiu Mac-1 (CD11b/CD18) v neutrofiloch, u pacientov s reumatoidnou artri-

#### Duálne inhibitóry COX/5-LOX

Liečivá schopné inhibovať tak cyklooxygenázy (COX-1 a COX-2), ako aj 5-LOX boli navrhnuté za účelom zachovať aktivitu NSAIDs a súčasne vynechať ich hlavné nežiaduce účinky: redukciu tvorby gastroprotektívnych prostaglandínov a súčasné zvýšenie hladín prozápalových leukotriénov, ktoré prispievajú k patogenéze NSAID-indukovaného poškodenia mukózy žalúdočnej sliznice<sup>34)</sup>. Posun bol zaznamenaný aj na základe sklamania zo selektívnych COX-2 inhibitátorov (coxibov), ktorým sa po uvedení do terapeutickej praxe preukázala zvýšená incidencia kardiovaskulárnych komplikácií: infarktu myokardu a náhlej cievnej mozgovej príhody<sup>35)</sup>.

Na základe 3D štruktúry enzymu je v rámci súčasných poznatkov modelovania pomerne jednoduché navrhnuť liečivo selektívne sa viažuce na enzym. Navrhnuté liečivo,



Obr. 7. Duálne inhibítory COX/5-LOX

ktoré by inhibovalo súčasne dva odlišné enzymy bez výraznej štrukturálnej podobnosti, je oveľa ľahšia úloha.

Tebufelon a darbufelon sú reprezentantmi skupiny di-tert-butylfenolov (obr. 7). Fenolová funkčná skupina im dodáva antioxidačné vlastnosti zodpovedné za protizápalové schopnosti a nízky ulcerogénny potenciál<sup>34)</sup>. Darbufelon sa nachádza v tretej fáze klinického skúšania ako nové perorálne aktívne liečivo pre reumatoidnú artritidu<sup>35)</sup>.

K duálnym COX/LOX inhibítorm zaraďujeme aj pyrazolínové deriváty fenidon a BW 755C pôsobiace ako redoxné inhibítory. Tieto malé lipofilné aromatické zlúčeniny sa používajú v rastlinných modeloch pri odhalovaní významu lipooxygenáz v raste a obranných systémoch rastlín v odpovedi na environmentálny stres (pri napadnutí patogénnimi)<sup>37)</sup>.

V tretej fáze klinických štúdií pre liečbu osteoartritídy sa nachádza pyroličinový derivát licofelon<sup>38)</sup>. Na viacerých zvieracích modeloch preukázal protizápalový, analgetický a protiastmatický účinok bez poškodenia mukózy GIT<sup>39)</sup>. V porovnaní s naproxénom (NSAID) vykazuje rovnakú efektívnosť redukcie symptómov osteoartritídy (najmä bolesti), výrazne však redukuje zmenšovanie objemu chrupky v klíboch.

## Záver

Hoci progres v tejto oblasti postúpil o veľký krok vpred, všetky signalizačné cesty leukotriénovej cesty tak vo fyziologických, ako aj patologických procesoch dosiaľ neboli objavené. Súčasne treba pripomenúť, že k derivátom kyseliny arachidónovej patria aj mnohé významné eikozanoidy (prostaglandíny, tromboxány a iné), preto aj ovplyvnenie leukotriénovej cesty vyvolá zmeny v ich tvorbe a aktivite ďalších enzymov. Nové možnosti sa otvárajú aj v modulácii ďalších polohovo špecifických lipooxygenáz, ktorých produkty boli preukázané aj v mnohých fyziologických procesoch.

## Zoznam skratiek

AA	– kyselina arachidónová
BLT	– receptor LTB <sub>4</sub>
COPD	– chronická obštruktívna plučná choroba
COX	– cyklooxygenáza
cPLA <sub>2</sub>	– cytozolová fosfolipáza A <sub>2</sub>
FLAP	– proteín aktivujúci 5-lipoxygenázu
GPCR	– s G-proteínom spriahnuté receptory
HETE	– hydroxyeikozatetraenová kyselina
HpETE	– hydroperoxyeikozatetraenová kyselina

IL	– interleukín
LOX	– lipoxygenáza
LT	– leukotrién
MAPEG	– s membránou asociované proteíny v metabolizme eikozanoidov a glutatiónu
mRNA	– mediátorová ribonukleová kyselina
NSAID	– nesteroidné antiflogistiká
PPAR	– receptory aktivujúce proliferáciu peroxidómov

**Konflikt záujmov:** žiadny.

## Literatúra

- Steinhilber, D., Fischer, A. S., Metzner, J., Steinbrink, S. D., Roos, J., Ruthardt, M., Maier, T. J.: 5-lipoxygenase: underappreciated role of a pro-inflammatory enzyme in tumorigenesis. *Front Pharmacol.* 2010; 1, doi: 10.3389/fphar.2010.00143
- Folco G., Murphy R. C.: Eicosanoid transcellular biosynthesis: from cell-cell interactions to in vivo tissue responses. *Pharmacol Rev* 2006; 58, 1–14.
- Sala A., Bolla M., Zarini S., Muller-Peddinghaus R., Folco G.: Release of leukotriene A<sub>4</sub> versus leukotriene B<sub>4</sub> from human polymorphonuclear leukocytes. *J Biol Chem* 1996; 271, 17944–17948.
- McGee J. E., Fitzpatrick, F. A.: Erythrocyte-neutrophil interactions: formation of leukotriene B<sub>4</sub> by transcellular biosynthesis. *Proc Natl Acad Sci*, 1986; 83, 1349–1353.
- Maclouf J. A., Murphy R. C.: Transcellular metabolism of neutrophil-derived leukotriene A<sub>4</sub> by human platelets: a potential cellular source of leukotriene C<sub>4</sub>. *J Biol Chem*, 1988; 263, 174–181.
- Grimminger F., Sibelius U., Seeger W.: Amplification of LTB4 generation in AM–PMN cocultures: transcellular 5-lipoxygenase metabolism. *Am J Physiol*, 1991; 261, L195–L203.
- Montuschi P., Sala A., Dahlén S. E., Folco G.: Pharmacological modulation of the leukotriene pathway in allergic airway disease. *Drug Discov Today*, 2007; 12, 404–412.
- Kamohara M., Takasaki J., Matsumoto M., Matsumoto S. I., Saito T., Soga T., Matsushima H., Furuchi K.: Functional characterization of cysteinyl leukotriene CysLT2 receptor on human coronary artery smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001; 287, 1088–1092.
- Toda A., Yokomizo T., Shimizu T.: Leukotriene B<sub>4</sub> receptors. *Prostag Oth Lipid M*, 2002; 68–69, 575–585.
- Yokomizo T., Kato K., Hagiya H., Izumi T., Shimizu T.: A pilot study examining the role of zileuton in atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 1997; 83, 620–624.
- Bäck M., Bu D. X., Bränström R., Sheikine Y., Yan Z. Q., Hansson G. K.: Leukotriene B<sub>4</sub> signaling through NF-κappaB-dependent BLT1 receptors on vascular smooth muscle cells in atherosclerosis and intimal hyperplasia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005; 102, 17501–17506.
- Werz O., Steinhilber D.: Therapeutic options for 5-lipoxygenase inhibitors. *Pharmacol Therapeut*, 2006; 112, 701–718.
- Khanapure S. P., Garvey D. S., Janero D. R., Letts L. G.: Eicosanoids in inflammation: biosynthesis, pharmacology, and therapeutic frontiers. *Curr Top Med Chem*, 2007; 7, 311–340.
- Gillard J., Ford-Hutchinson A. W., Chan C., Charleson S., Denis D., Foster A., Fortin R., Leger S., McFarlane C. S., Morton H., et al.: L-663,536 (MK-886) (3-[1-(4-chlorobenzyl)-3-t-butyl-thio-5-isopropylindol-2-yl]-2,2-dimethylpropanoic acid), a novel, orally active leukotriene biosynthesis inhibitor. *Can J Physiol Pharmacol*, 1989; 67, 456–464.
- Radmark O., Samuelsson B.: Regulation of the activity of 5-lipoxygenase, a key enzyme in leukotriene biosynthesis. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010; 396, 105–110.
- Bäck, M.: Inhibitors of the 5-lipoxygenase pathway in atherosclerosis. *Curr Pharm Design*, 2009; 15, 3116–3132.
- Zaitsu M., Hamasaki Y., Matsuo M., Kukita A., Tsuji K., Miyazaki M., Hayasaki R., Muro E., Yamamoto S.,

- Kobayashi I., Ichimaru T., Kohashi O., Miyazaki S.:** New induction of leukotriene A<sub>4</sub> hydrolase by interleukin-4 and interleukin-13 in human polymorphonuclear leukocytes. *Blood*, 2000; 96, 601–609.
18. **Sampson A. P.:** Leukotriene C4 synthase: the engine of aspirin intolerance? *Clin Exp Allergy*, 2011; 41, 1050–1053.
19. **Young R. N.:** Inhibitors of 5-lipoxygenase: a therapeutic potential yet to be fully realized? *Eur J Med Chem*, 1999; 34, 671–685.
20. **Bruneau P., Delvare C., Edwards M. P., McMillan R. M.:** Indazolines, a new series of redox-active 5-lipoxygenase inhibitors with built-in selectivity and oral activity. *J Med Chem*, 1991; 34, 1028–1036.
21. **Black A. K., Camp R. D. R., Derm F. F., Mallet A. I., Cunningham F. M., Hofbauer M., Greaves M. W.:** Pharmacologic and clinical effects of ionapalene (RS-43179), a 5-lipoxygenase inhibitor, in psoriasis. *J Invest Dermatol*, 1990; 95, 50–54.
22. **Liu M. C., Dube L. M., Lancaster J.:** Acute and chronic effects of a 5-lipoxygenase inhibitor in asthma: a 6-month randomized multicenter trial. *J Allergy Clin Immunol*, 1996; 98, 859–871.
23. **Tardif J. C., L'Allier P. L., Ibrahim R., Gregoire J. C., Nozza A., Cossette M., Kouz S., Lavoie M. A., Paquin J., Brotz T. M., Taub R., Pressacco J.:** Treatment with 5-lipoxygenase inhibitor VIA-2291 (Atreleuton) in patients with recent acute coronary syndrome. *Circulation*, 2010; 121, 298–307.
24. **Sampson A. P.:** FLAP inhibitors for treatment of inflammatory diseases. *Curr Opin Investig Drugs*, 2009; 10, 1163–1172.
25. **Hakonarson H., Thorvaldsson S., Helgadotir A., Gudbjartsson D., Zink F., Andressdottir M. et al.:** Effects of a 5-lipoxygenase-activating protein inhibitor on biomarkers associated with risk of myocardial infarction: a randomized trial. *JAMA*, 2005; 293, 2245–2256.
26. **Bain G., King C. D., Rewolinski M., Schaab K., Santini A. M., Shapiro D., Moran M., Rooij S. W., Roffel A. F., Schulengen-Hut P., Milne G. L. et al.:** Pharmacodynamics and pharmacokinetics of AM103, a novel inhibitor of 5-lipoxygenase-activating protein (FLAP). *Clin Pharmacol Ther*, 2010; 87, 437–444.
27. **Penning T. D.:** Inhibitors of leukotriene A4 (LTA4) hydrolase as potential anti-inflammatory agents. *Curr Pharm Design*, 2001; 7, 163–179.
28. **Sandanayaka V., Mamat B., Bhagat N., Bedell L., Halldorsdottir G., Sighorsdottir H., Andrésson P., Kiselyov A., Gurney M., Singh J.:** Discovery of novel leukotriene A4 hydrolase inhibitors based on piperidine and piperazine scaffolds. *Bioorg Med Chem Lett*, 2010; 20, 2851–2854.
29. **Diaz-Gonzalez F., Alten R. H. E., Bensen W. G., Bown J. P., Sibley J. T., Dougados M., Bombardieri S., Durez P., Ortiz P., de-Miquel G., Staab A. et al.:** Clinical trial of a leukotriene B4 receptor antagonist, BIIL 284, in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2007; 66, 628–632.
30. **Alten R., Gronnica-Ihle E., Pohl C., Emmerich J., Steffgen J., Roscher R., Sigmund R., Schmolke B., Steinmann G.:** Inhibition of leukotriene B4-induced CD11B/CD18 (Mac-1) expression by BIIL 284, a new long acting LTB4 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2004; 63, 170–176.
31. **Hicks A., Monkash S. P., Hoffman A. F., Goodnow R. Jr.:** Leukotriene B4 receptor antagonists as therapeutics for inflammatory disease: preclinical and clinical developments. *Expert Opin Investig Drugs*, 2007; 16, 1909–1920.
32. **Saif M. W., Oettle H., Vervenne W. L., Thomas J. P., Spitzer G., Visseren-Grul C., Enas N., Richards D. A.:** Randomized double-blind phase II trial comparing gemcitabine plus LY293111 versus gemcitabine plus placebo in advanced adenocarcinoma of the pancreas. *Cancer J*, 2009; 15, 339–343.
33. **Augstein J., Farmer J. B., Lee T. B., Sheard P., Tattersall M. L.:** Selective inhibitor of slow reacting substrate of anaphylaxis. *Nat New Biol*, 1973; 245, 215–217.
34. **Charlier C., Michaux C.:** Dual inhibition of cyclooxygenase-2 (COX-2) and 5-lipoxygenase (5-LOX) as a new strategy to provide safer non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Eur J Med Chem*, 2003; 38, 645–659.
35. **Furberg C. D., Psaty B. M., Fitzgerald G. A.:** Parecoxib, valdecoxib, and cardiovascular risk. *Circulation*, 2005; 111, 249.
36. **Bannwarth B.:** Is licoferone, a dual inhibitor of cyclo-oxygenase and 5-lipoxygenase, a promising alternative in anti-inflammatory therapy? *Fund Clin Pharmacol*, 2004; 18, 125–130.
37. **Peng J., van Loon J. J. A., Zheng S., Dicke M.:** Herbivore-induced volatiles of cabbage (*Brassica oleracea*) prime defence in neighbouring intact plants. *Plant Biol*, 2011; 13, 276–284.
38. **Raynauld J. P., Martel-Pelletier J., Bias P., Laufer S., Haraoui B., Choquette D., Bealieu A. D., Abram F., Dorais M., Vignon E., Pelletier J. P.:** Protective effects of licoferone, a 5-lipoxygenase and cyclo-oxygenase inhibitor, versus naproxen on cartilage loss in knee osteoarthritis: a first multicentre clinical trial using quantitative MRI. *Ann Rheum Dis*, 2009; 68, 938–947.
39. **Rotondo S., Dell'Elba G., Krauze-Brzósko K., Manarini S., Martelli N., Pecce R., Evangelista V., Cerletti C.:** Licoferone, a dual lipoxygenase-cyclooxygenase inhibitor, downregulates polymorphonuclear leukocyte and platelet function. *Eur J Pharmacol*, 2002; 453, 131–139.