

Ein riskantes Bravourstück der Evolution

Der Stoffwechsel der Arachidonsäure

FRIEDRICH MARKS

Aus einer mehrfach ungesättigten Fettsäure und Sauerstoff können Organismen mithilfe zahlreicher Enzyme eine Vielfalt von meist kurzlebigen, aber hochaktiven Wirkstoffen produzieren. Als kontrolliertes „Spiel mit der Sauerstofftoxizität“ ist diese „Oxylipin“-Biosynthese jedoch nicht ohne Risiko, denn Fehlsteuerungen scheinen entscheidend zur Entwicklung von Alterskrankheiten wie Infarkten, Krebs und Alzheimer-Demenz beizutragen.

Die zwei- und dreifach ungesättigten C_{18} -Fettsäuren Linol- und γ -Linolensäure sind für den tierischen Organismus essentiell, das heißt, er kann sie selbst nicht synthetisieren, sondern muss sie mit pflanzlicher Nahrung aufnehmen. Ein Mangel an essentiellen Fettsäuren führt über schwere Fehlentwicklungen zum Tod. Linol- und γ -Linolensäure haben zwei wichtige Funktionen: Einerseits regulieren sie die Viskosität von zellulären Membranen, andererseits werden sie direkt oder nach Umwandlung in vier- und fünffach ungesättigte C_{20} - und C_{22} -Fettsäuren wie

Arachidonsäure, Eicosapentaensäure und Docosapentaensäure zu hormonartigen Wirkstoffen metabolisiert. Dieses geschieht bis auf wenige Ausnahmen durch kontrollierte Oxidation. Mit anderen Worten: Die Evolution hat die Neigung der ungesättigten Fettsäuren mit Sauerstoff zu reagieren, Schritt für Schritt unter enzymatische Kontrolle gebracht. Auf diese Weise haben Eukaryoten die Fähigkeit erlangt, eine große Zahl oxidierter Fettsäurederivate – Oxylipine genannt – zu bilden. Sie sind an der Kontrolle nahezu sämtlicher Le-

bensvorgänge beteiligt. Pflanzen benutzen als Ausgangsprodukte vor allem Linol- und Linolensäure, der tierische Organismus verwendet dagegen am häufigsten die mehrfach ungesättigten C_{20} -Fettsäuren, allen voran Arachidonsäure (5,8,11,14-Eicosatetraensäure). C_{20} -Oxylipine heißen Eicosanoide und stellen vermutlich die vielfältigste, zumindest aber die am besten erforschte Oxylipin-Familie dar. Trotzdem sind wir noch immer weit davon entfernt, alle ihre Funktionen zu verstehen und das, obwohl die ersten Eicosanoide – die Prostaglandine – schon vor fast siebzig Jahren von Ulf von Euler in Stockholm entdeckt wurden.

Eicosanoide kontrollieren zahlreiche Lebensvorgänge

Dass die Eicosanoidforschung lange Zeit abseits der Modeströmungen der biomedizinischen Wissenschaft gestanden hat, mag in methodischen Schwierigkeiten und in einem Mangel an raschen Erfolgen begründet gewesen sein, keineswegs jedoch in einer untergeordneten (patho-)physiologischen Rolle dieser Wirkstoffe. Eicosanoide werden bei Säugern von jedem Gewebe als Antwort auf hormonelle, immunologische und nervöse Signale sowie Umweltreize gebildet. Sie sind metabolisch instabil, sodass sie hauptsächlich im Nahbereich wirken. Eine ihrer Aufgaben ist es, die Reaktionen der einzelnen Zellen auf die eintreffenden Signale zu einer übergeordneten Gewebsreaktion zu integrieren und zu koordinieren. Eicosanoide bilden somit ein für komplexe mehrzellige Organismen typisches Signalsystem. Darüber hinaus gibt es aber auch Hinweise auf Funktionen bei einzelligen Eukaryoten wie Hefe.

In ihrer molekularen Wirkungsweise sind Eicosanoide „Allround-Signale“, denn anders als bei den meisten hormonartigen Wirkstoffen finden sich spezifische Rezeptorproteine für Eicosanoide sowohl auf der Zelloberfläche als auch auf der Kernmembran und sogar im Inneren des Zellkerns. Die Membranrezeptoren gehören zur großen Familie der Proteine mit sieben Transmembrandomänen und kontrollieren über G-Proteine die Bildung von intrazellulären Signalmolekülen (*second messengers*) wie zyklischem AMP, Inositol-1,4,5-trisphosphat und Diacylglycerin [1]. Als Eicosanoidrezeptoren im Zellkern wurden die so genannten Peroxisomenproliferator-aktivierten Rezeptoren (PPAR) identifiziert [1], welche zuvor dadurch entdeckt worden waren, dass sie bestimmte Pharmaka (Peroxisomen-



ABB. 1 Die Koralle *Plexaura homomalla*, eine der ergiebigsten Quellen für Prostaglandine in der Natur. (Foto: Dr. Harry Erhardt, Fritzlar)

proliferatoren oder Blutfettsenker wie Clofibrat) spezifisch binden konnten [8]. PPAR-Moleküle gehören zur gleichen Rezeptorfamilie wie Steroid- und Thyroidhormonrezeptoren. Als Transkriptionsfaktoren regulieren sie die Aktivität zahlreicher Gene.

Ihre Fähigkeit, aus zwei einfachen Molekülen – Fettsäure und Sauerstoff – eine fast unübersehbare Fülle von Wirkstoffen zu bilden, macht die Oxylinbiosynthese zu einem der faszinierendsten Beispiele für biochemische Evolution. Allerdings ist speziell der Arachidonsäurestoffwechsel keineswegs risikofrei, sondern bedarf einer strikten Kontrolle durch den Organismus. Versagt diese Kontrolle, so kann es zu schweren und sogar tödlichen Erkrankungen kommen. Dieses soll an den Beispielen Krebs und Alzheimerkrankheit erläutert werden. Zuvor ist jedoch ein kurzer Überblick über die vielfältigen Wege des Arachidonsäurestoffwechsels nützlich, denn nur wenn man die biochemischen Zusammenhänge kennt, wird man den möglichen Gefahren einer fehlgeleiteten Eicosanoidbiosynthese begegnen und Maßnahmen gegen die entsprechenden Krankheiten ergreifen können. Dass so etwas möglich ist, zeigt die mittlerweile übliche Chemoprävention von Schlaganfall und Herzinfarkt mittels Aspirin.

Enzyme der Oxylin- und Eicosanoidbiosynthese

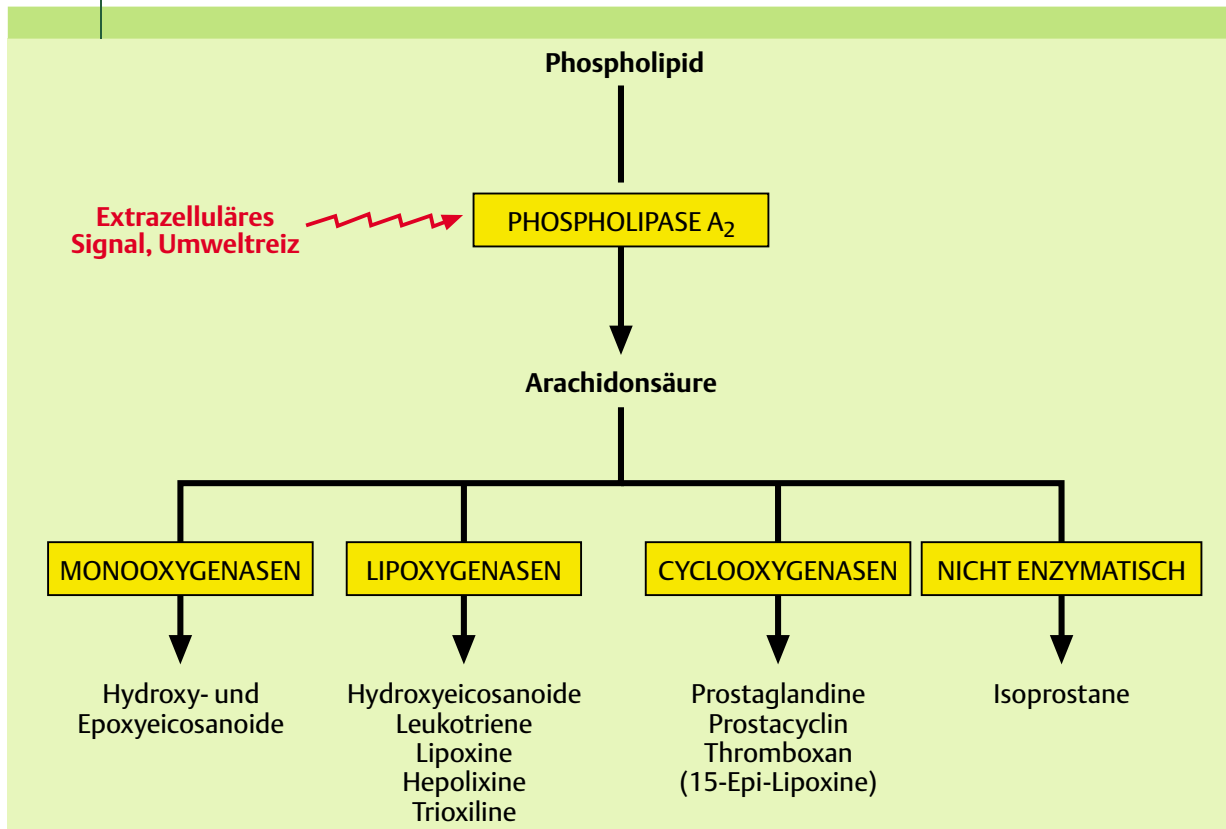
Ungesättigte Fettsäuren sind in Zellen stets in den Phospholipiden der Plasmamembran gespeichert, meist durch

Veresterung am 2. C-Atom (Position A_2) des Glycerins. Daraus werden sie bei Bedarf vor allem durch entsprechende Phospholipasen des A_2 -Typs (PLA_2) freigesetzt und sofort weiter zu Eicosanoiden verarbeitet. A_2 -Phospholipasen bilden eine große heterogene Enzymfamilie und finden sich innerhalb und außerhalb der Zelle [8]. Besonderes Interesse hat eine Form der cytoplasmatischen PLA_2 (c PLA_2) gefunden, die selektiv nur Arachidonsäure freisetzt und durch extrazelluläre Signale wie Hormone, Neurotransmitter, Umweltreize, Stressfaktoren und andere aktiviert wird. Dieses erklärt, warum Zellen auf eine enorme Vielzahl von Außenreizen mit der Synthese von Eicosanoiden reagieren. Die Aktivierung von c PLA_2 kommt durch eine Phosphorylierungsreaktion zustande, die durch „Mitogen- (= Wachstumsfaktor) aktivierte Proteinkinasen“ (MAP-Kinasen) katalysiert wird ([14], siehe auch unten Abbildung 11). Aus der freigesetzten ungesättigten Fettsäure werden Eicosanoide durch Cytochrom P_{450} -haltige Monoxygenasen, durch Dioxygenasen vom Typ Lipoxygenase und Cyclooxygenase sowie durch nichtenzymatische Oxidation synthetisiert (Abbildung 2).

Monoxygenasen

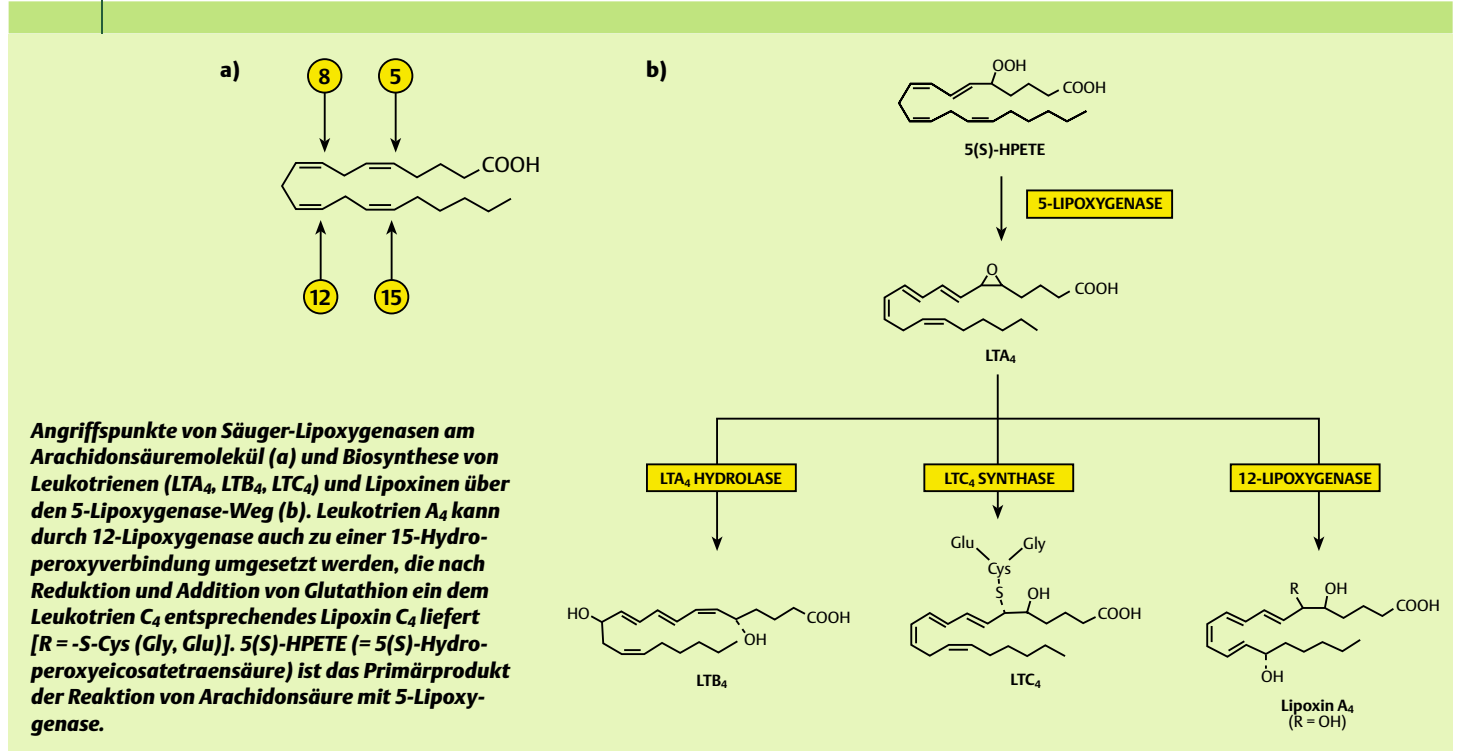
Monoxygenasen bilden eine große Enzymfamilie mit wichtigen Funktionen, beispielweise bei der Entgiftung von Pharmaka, der Biosynthese von Steroidhormonen usw. Die meisten enthalten im aktiven Zentrum das Sauerstoff aktivierende Cytochrom P_{450} . Einige dieser Cytochrom P_{450} -Mo-

ABB. 2 | HAUPTWEGE DER EICOSANOIDBIOSYNTHESE



Anstelle von Arachidonsäure können Monoxygenasen und Lipoxygenasen auch andere mehrfach ungesättigte Fettsäuren umsetzen, während Cyclooxygenasen relativ selektiv für Arachidonsäure sind. 15-Epi-Lipoxine werden von mit Aspirin behandelter Typ2-Cyclooxygenase gebildet.

ABB. 3 | LIPOXYGENASE-REAKTIONEN



noxygenasen katalysieren die Hydroxylierung von Arachidonsäure an den C-Atomen 5,7,8,9,10,11,12,13,15,16,18, 19,20 sowie die Bildung von 5,6-, 8,9-, 11,12- und 14,15-Epoxiden [19]. Diese Primärprodukte können von der Zelle auf vielfältige Weise weiter verändert werden, sodass eine fast unüberschaubare Mannigfaltigkeit von potenziellen Wirkstoffen entsteht, deren Funktionen nur ansatzweise oder überhaupt noch nicht bekannt sind. Beschrieben wurden bisher vor allem Effekte auf die glatte Gefäßmuskulatur, durch die die Durchblutung der Niere und des Herzmuskels sowie der Blutdruck beeinflusst werden. In der Niere sind durch Monooxygenase gebildete Eicosanoide zudem an der Kontrolle von Reabsorptionsvorgängen beteiligt, und ihr Vorkommen im Gehirn lässt auf Funktionen im Zentralnervensystem schließen.

Evolutionär sind Cytochrom P₄₅₀-Monooxygenasen sehr alt, denn sie finden sich bereits bei Prokaryoten. Inwieweit sie hier am Stoffwechsel von ungesättigten Fettsäuren und an der zumindest bei Blaualgen nachweisbaren Oxylipinsynthese beteiligt sind, ist nicht klar.

Lipoxygenasen

Lipoxygenasen (LOX) sind eine Familie von Nichthäm-Eisen-(und Mangan-)Proteinen, welche die Reaktion von ungesättigten Fettsäuren mit Sauerstoff stereospezifisch katalysieren. Bei tierischen Zellen unterscheidet man zwischen 5-, 8-, 12- und 15-Lipoxygenasen, wobei man sich auf den jeweiligen Angriffspunkt im Arachidonsäuremolekül bezieht (Abbildung 3). Im Gegensatz zu Monooxygenasen übertra-

gen Lipoxygenasen zwei Sauerstoffatome. Dabei entstehen unter Verschiebung und cis-trans-Isomerisierung der jeweils attackierten Fettsäuredoppelbindung Hydroperoxide. Diese können anschließend zu Hydroxyverbindungen reduziert werden oder Epoxide bilden. Für Letztere gibt es eine Vielzahl von enzymatisch katalysierten Folgereaktionen wie die Hydrolyse zu Dihydroxyderivaten, die Anlagerung von Glutathion oder weitere Oxidationen durch Lipoxygenasen.

Die Evolution der Lipoxygenasen beginnt bereits bei den Prokaryoten. Zwar sind mit einer Ausnahme - *Pseudomonas aeruginosa* - in den derzeit bekannten Bakterien-genomen noch keine Lipoxygenase-homologen Sequenzen gefunden worden, jedoch gibt es für Blaualgen (Cyanobakterien) zahlreiche Hinweise auf eine Lipoxygenase-katalysierte Oxilipinsynthese.

Funktion pflanzlicher Lipoxygenasen

Pflanzen sind eine besonders ergiebige Quelle für Lipoxygenasen. So ist die Oxylipinsynthese bei Rot- und Braunalgen hoch entwickelt und dient hier vor allem zur Herstellung von Sexuallockstoffen und zur Abwehr. Ähnliches gilt für höhere Pflanzen. Bereits 1932 wurde der Prototyp aller Lipoxygenasen in Sojabohnen entdeckt. Da auch andere Pflanzensamen viel Lipoxygenase enthalten, vermutet man eine Funktion bei Wachstums- und Entwicklungsvorgängen. Weit besser erforscht ist aber die Rolle der pflanzlichen Lipoxygenasen bei der Abwehr von Mikroorganismen und Pilzen sowie bei der Wundheilung [2]. Hier katalysieren sie

die ersten Schritte von Reaktionsketten, über die α -Linolensäure in pflanzliche Wundhormone wie Jasmonsäure und Traumatin sowie in pilzhemmende Wirkstoffe umgewandelt wird, und bei denen über die Oxidation von Ölsäure die Cutinbiosynthese eingeleitet wird [2]. An diesen Abwehrreaktionen sind noch andere Enzyme beteiligt. So wandeln zum Beispiel Allenoxidsynthasen die durch Lipoxygenasen produzierten Fettsäureperoxide in α,β -ungesättigte Epoxide (Allenoxide) um. Allenoxidcyclasen katalysieren den Ringschluss von Allenoxiden zu Prostaglandin-ähnlichen Cyclopentenon-Oxylipinen (wie die Jasmonsäurevorstufe 12-Oxophytodienensäure), und Peroxygenasen epoxidieren Fettsäuren mithilfe von Peroxiden als Sauerstofflieferanten. Interessanterweise haben viele Eicosanoide des Säugerorganismus als Entzündungsmediatoren analoge Abwehrfunktionen wie die Phytooxylypine.

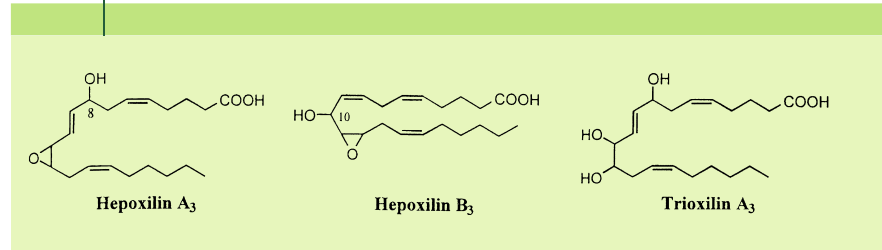
Funktion der Lipoxygenasen in Säugetieren

Die Funktionen der Säugerlipoxygenasen sind nur bruchstückhaft bekannt. Am meisten weiß man noch über die 5-Lipoxygenase. Sie ist das Schlüsselenzym für die Biosynthese der Leukotriene [6], welche aus 5,6-Epoxy-eicosatetraensäure durch Hydrolyse (Leukotrien B_4 , LTB_4) oder Addition von Glutathion (Leukotrien C_4 , LTC_4) entstehen (Abbildung 3, LTC_4 kann durch schrittweise Abspaltung von Glutaminsäure und Glycin in die Leukotriene D_4 und E_4 umgewandelt werden). Als einer der stärksten „Lockstoffe“ für Leukozyten spielt LTB_4 eine wichtige Rolle bei Entzündungsprozessen. Synthetische LTB_4 -Antagonisten sind daher als entzündungshemmende Arzneimittel in der Erprobung, obwohl sie – das zeigen Beobachtungen an 5-LOX-defizienten Mäusen – wahrscheinlich nicht gegen jede Art von Entzündung wirken werden. Die drei „Cysteinyl-Leukotriene“ C_4 , D_4 und E_4 sind äußerst wirksame Bronchokonstriktoren und identisch mit einer früher postulierten *slow-reacting substance of anaphylaxis* (SRSA). Ihre – vor allem durch Allergene – verursachte übermäßige Ausschüttung gilt als eine der Hauptursachen von Bronchialasthma. Große Anstrengungen sind unternommen worden, entsprechende Arzneimittel auf den Markt zu bringen. Solche „Antileukotriene“ blockieren die zellulären Cysteinyl-Leukotrien-Rezeptoren und werden neuerdings gegen Asthma eingesetzt. Für den gleichen Zweck werden auch Inhibitoren der 5-Lipoxygenase entwickelt.

Natürliche Gegenspieler der Leukotriene könnten die anti-entzündlich wirkenden Lipoxine (LX) sein (Abbildung 3). Sie entstehen durch einen kombinierten Angriff von 5-Lipoxygenase mit 12- oder 15-Lipoxygenase auf Arachidonsäure und enthalten vier konjugierte Doppelbindungen und drei Hydroxygruppen (LXA_4 und LXB_4), von denen eine wie bei Leukotrien C_4 durch Glutathion ersetzt sein kann (LXC_4). Pharmaka, welche die Lipoxinwirkung beeinflussen, gibt es derzeit noch nicht [24].

Im Experiment als Entzündungshemmer mindestens ebenso wirksam wie die Lipoxine sind die stereoisomeren 15-Epi-Lipoxine (die Hydroxygruppe am C-Atom 15 liegt in

ABB. 4 | HEPOXILINE UND TRIOXILINE



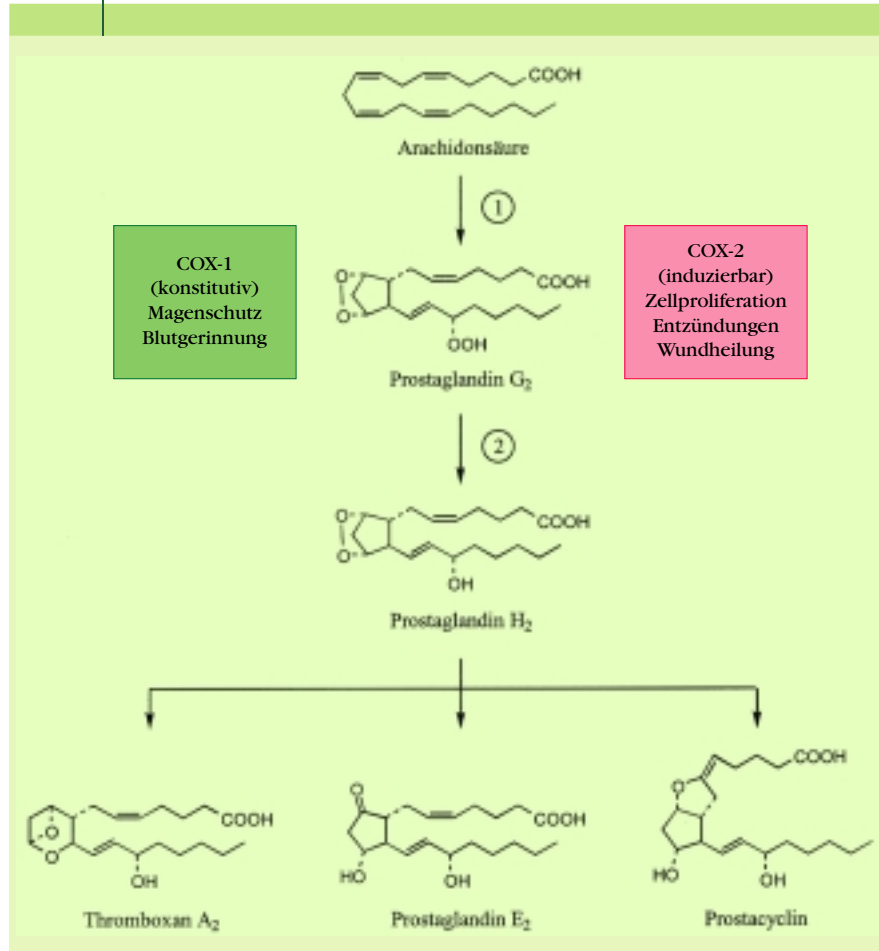
R- statt in S-Konfiguration vor). Sie können über den Cytochrom P_{450} -Monooxygenase-Weg aus Arachidonsäure entstehen. Ein zweiter, besonders interessanter und unerwarteter Syntheseweg wird induziert, wenn Aspirin mit dem „Entzündungsenzym“ Cyclooxygenase-2 (COX-2, siehe unten) reagiert. Dabei wird aus der Prostaglandin H-Synthase COX-2 eine 15(R)-Lipoxygenase, welche im Zusammenspiel mit 5-Lipoxygenase Arachidonsäure in 15-Epi-Lipoxine umwandelt [24]. Ob dieser Mechanismus allerdings bei der entzündungshemmenden Wirkung von Aspirin eine Rolle spielt, ist ebenso unklar wie die zelluläre Funktion von Epi-Lipoxinen.

Die 12-Lipoxygenasen der Säuger bilden eine weit verbreitete Enzymfamilie mit derzeit mindestens vier Mitgliedern. Sie sind nicht nur an der Lipoxinbiosynthese beteiligt, sondern überführen Arachidonsäure auch in 12-Hydroperoxy-eicosatetraensäure (12-HPETE), die in Folgereaktionen entweder zur entsprechenden Hydroxyverbindung (12-HETE) oder durch das Enzym Hepoxilinsynthase in Hepoxiline umgewandelt werden kann (Abbildung 4). Hepoxiline sind Monohydroxy-epoxy-eicosatriensäuren; durch Hydrolyse des Epoxidrings entstehen daraus Trihydroxy-eicosatriensäuren, die „Trioxiline“ [20]. Hepoxiline sind in vielen Geweben und Spezies nachgewiesen worden. Zu ihren prominentesten pharmakologischen Wirkungen gehört die Calciummobilisierung in Zellen, das heißt, sie fördern den Ausstrom von Ca^{2+} -Ionen aus dem Lumen des endoplasmatischen Retikulums in das Cytoplasma. Die Ca^{2+} -Mobilisierung ist von zentraler Bedeutung für Sekretionsvorgänge (zum Beispiel von Insulin im Pankreas) und für die Kontraktion der glatten Muskulatur. Beides wird durch Hepoxiline stimuliert. Außerdem gibt es Hinweise, dass zumindest in Invertebraten wie der Meeresschnecke *Aplysia* die Signalübertragung zwischen Nervenzellen durch Hepoxiline und 12-HPETE kontrolliert wird [9, 22]. Schließlich lösen Hepoxiline und Trioxiline bei Rankenfüßern das Schlüpfen von Larven aus. Ob solche Effekte eine physiologische Bedeutung haben, ist allerdings nicht klar.

Wenig ist über die Funktion der 8(S)-Lipoxygenase bekannt. Dieses Enzym ist bisher nur in der Maushaut und dort auch nur unter sehr speziellen Bedingungen (nach Behandlung mit tumorpromovierenden Wirkstoffen) gefunden worden [17]. Eine enantiomere 8(R)-Lipoxygenaseaktivität wurde in Seesternen sowie in Süßwasserpolyphen und

Jede der beiden bekannten Cyclooxygenasen (COX-1 und COX-2) hat zwei Enzymaktivitäten, die eigentliche Cyclooxygenase-Aktivität (Schritt 1) und eine Peroxidase-Aktivität (Schritt 2). Die Folgereaktionen zu Thromboxan A₂, Prostaglandin E₂ und Prostacyclin werden durch andere Enzyme katalysiert.

ABB. 5 BIOSYNTHESE VON PROSTAGLANDIN H₂



anderen Cnidariern nachgewiesen und scheint dort die Reifung von Eizellen beziehungsweise morphogenetische und Metamorphoseprozesse zu induzieren [22].

Bei der 15-Lipoxygenase des Säugers unterscheidet man zwischen einem Retikulozytentyp und einem Epidermistyp [3]. Auch ihre Funktionen sind weitgehend unbekannt, sieht man einmal von ihrer Beteiligung an der Lipoxinbiosynthese und einer noch nicht schlüssig bewiesenen Rolle bei der Bildung roter Blutzellen ab. Neuerdings wird die Retikulozyten-15-Lipoxygenase des Menschen im Zusammenhang mit atherosklerotischen Erkrankungen diskutiert. Das Enzym findet sich nämlich in großer Menge in den „Schaumzellen“ der atherosklerotischen Gefäßschäden, nicht dagegen in normalen Blutgefäßzellen, und kann zumindest *in vitro* das *low-density*-Lipoprotein (LDL) zu einer Form oxidieren, welche die Bildung atherosklerotischer Ablagerungen („Plaques“) fördert. Dem steht jedoch entgegen, dass Mäuse, welche 15-Lipoxygenase in weißen Blutzellen überproduzieren, eher vor Atherosklerose geschützt sind. Solange dieser Widerspruch nicht geklärt ist, bleibt die pathophysiologische Funktion der 15-Lipoxygenase eine offene Frage, von einer klinischen Anwendung von – derzeit ohnehin noch nicht verfügbaren – 15-Lipoxy-

genaseinhibitoren ganz zu schweigen.

Lipoxygenasen scheinen für den Säugerorganismus nicht lebensnotwendig zu sein, denn Mäuse, bei denen 5-LOX oder Leukozyten-12-LOX (dieses Enzym entspricht der Retikulozyten-15-LOX des Menschen) durch die Gen-Knockout-Technik ausgeschaltet worden waren, blieben gesund und vermehrten sich normal. Diese Versuche bestätigten im Übrigen, dass 5-LOX eine wichtige Rolle bei allergischem Asthma und anderen – aber keineswegs allen – Entzündungsreaktionen spielt [7].

Cyclooxygenasen

Cyclooxygenasen katalysieren die Oxidation von C₂₀-Fettsäuren durch zwei Moleküle Sauerstoff [26]. Ihr Name bezieht sich auf den Fünfring im Reaktionsprodukt Prostaglandin H, der durch Verknüpfung der C-Atome 8 und 12 entsteht (Abbildung 5). Prostaglandin H ist ein instabiles Endoperoxid und wird durch weitere En-

zyme in stabilere Prostaglandine (vor allem vom Typ D, E und F_{2α}), Prostacycline und Thromboxane (zusammenfassend als Prostanoiden bezeichnet) umgewandelt. Invertebraten, wie die in der Karibik häufige Koralle *Plexaura homomalla* (Abbildung 1) und manche Mollusken gehören zu den ergiebigsten Quellen für Prostaglandine und verwenden diese zur Abschreckung von räuberischen Fischen, die mit Erbrechen und anderen Vergiftungserscheinungen reagieren [9], während wiederum anderen Spezies wie Goldfischen Prostaglandine als Sexuallockstoffe dienen. Die Annahme, dass Invertebraten keine Cyclooxygenase enthalten, sondern Prostaglandine auf anderen Wegen (über Lipoxygenasen und Allenoxidcyclasen) synthetisieren, ist inzwischen überholt, da Cyclooxygenasen in Korallen nachgewiesen worden sind.

Aspirin, ein Cyclooxygenase-Inhibitor

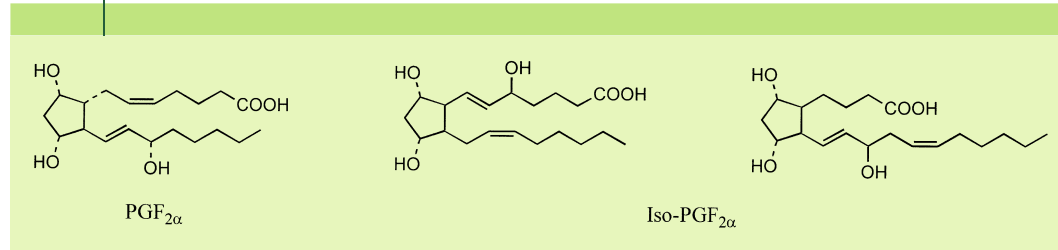
Vor 30 Jahren zeigte der britische Pharmakologe J.R. Vane, dass nicht steroidale Entzündungshemmer wie Aspirin spezifische Cyclooxygenase-Inhibitoren sind. Diese mit dem Nobelpreis gewürdigte Entdeckung ist ein Meilenstein in der medizinischen Forschung und hat entscheidend zu einem Verständnis der (patho)physiologischen Funktionen

von Cyclooxygenasen beigetragen. Cyclooxygenasen sind Haemoproteine. Man kennt derzeit zwei Isoformen, nämlich eine Cyclooxygenase-1 (COX-1) und eine Cyclooxygenase-2 (COX-2), die beide durch Aspirin und andere herkömmliche Entzündungsinhibitoren gehemmt werden [26]. COX-1 findet sich offensichtlich in allen Säugergeweben. Sie spielt eine wichtige Rolle bei der Blutgerinnung und beim Schutz des Magens vor Selbstverdauung. Dieses erklärt die vorbeugende Wirkung von Aspirin gegen Infarkte, aber auch seine Nebenwirkungen im Magen-Darm-Bereich. Der erste Schritt der Blutgerinnung und damit von Schlaganfällen und Herzinfarkten ist die Aggregation von Blutplättchen. Sie wird durch Thromboxan A₂ stimuliert und durch Prostacyclin gehemmt. Beide entstehen aus Prostaglandin H₂ (Abbildung 5), Thromboxan A₂ in Blutplättchen, Prostacyclin in Endothelzellen. Ihre Biosynthese sollte also durch Aspirin in gleichem Maße unterdrückt werden. Endothelzellen können diese Blockade jedoch durch Neuproduktion von COX-1 überwinden und auf diese Weise wieder das gerinnungshemmende Prostacyclin bilden. Die kernlosen Blutplättchen sind zu einer solchen Anpassungsreaktion nicht in der Lage, sodass bei regelmäßiger Einnahme von Aspirin nur die Thromboxansynthese dauerhaft unterdrückt wird. Damit sinkt das Infarktisiko, wenn auch zum Preis einer erhöhten Blutungsneigung! Bei Eskimos, deren fischreiche Nahrung weit mehr Eicosapentaensäure als Arachidonsäure enthält, sind Infarkte relativ selten. Tatsächlich wirkt das aus Eicosapentaensäure gebildete Thromboxan A₃ weit weniger gerinnungsfördernd als das aus Arachidonsäure entstehende Thromboxan A₂, während die gerinnungshemmende Wirkung der beiden analogen Prostacycline ähnlich ist.

COX-2, ein „proinflammatorisches Notfallenzym“

Im Gegensatz zu der überall vorkommenden COX-1 findet man COX-2 nur in wenigen Organen wie Gehirn, Lunge, Niere und Testes. Alle anderen Gewebe produzieren das Enzym lediglich bei Bedarf und nur für kurze Zeit, so nach Stimulation der Zellproliferation durch Hormone und Wachstumsfaktoren sowie als Antwort auf Stress durch chemische Reizung, Verletzung, UV-Bestrahlung, bakterielle Infektion usw. Da es bei solchen Stressreaktionen meist zu Entzündungen kommt, gilt COX-2 als „proinflammatorisches Notfallenzym“. Für den Selbstschutz des Magens ist COX-2 ohne Bedeutung. Neu entwickelte Arzneimittel, die anders als die herkömmlichen Entzündungshemmer lediglich COX-2 nicht aber COX-1 hemmen, werden daher seit kurzem in der Klinik als nebenwirkungsarme Mittel gegen Rheuma eingesetzt [10]. Da COX-2 anders als COX-1 keine Rolle bei der Blutplättchenaggregation spielt, kommen jedoch spezifische COX-2-Hemmer – nicht ganz glücklich

ABB. 6 | NICHTENZYMATISCHE OXILIPIN-SYNTHESE



Zeigt sind zwei nichtenzymatisch entstandene Iso-Prostaglandine F_{2α} im Vergleich zum enzymatisch gebildeten Prostaglandin F_{2α} (PGF_{2α}). In Pflanzen entstehen durch nichtenzymatische Oxidation von α-Linolensäure entsprechende Phytoprostane.

auch „Superaspirine“ genannt – für die Infarktvorbeugung nicht in Frage. Vielmehr bleibt man hier auf das mittlerweile hundertjährige Aspirin angewiesen und muss dessen Nutzen gegen seine Nebenwirkungen sorgfältig abwägen. Überlegungen, mit COX-2-Hemmern gegen Krebs und Alzheimer-Demenz vorzugehen, werden weiter unten kommentiert.

Sind Cyclooxygenasen lebenswichtig?

Sind Cyclooxygenasen lebensnotwendige Enzyme? Untersuchungen an Mäusen, bei denen beide COX-Gene mittels der Gen-Knockout-Technik ausgeschaltet worden waren, lassen diese Frage mit einem Ja beantworten [13]. Solche Tiere entwickelten sich zwar normal, starben aber unmittelbar nach der Geburt an Atemnot, weil sich die Verbindung zwischen Aorta und Lungenarterie (*Ductus arteriosus*) nicht geschlossen hatte. Auch Tiere, denen nur COX-2 fehlte, waren erheblich beeinträchtigt. Viele starben an Nierenversagen und Bauchfellentzündung, und die Weibchen waren unfruchtbar. Weniger dramatisch waren die Konsequenzen eines COX-1-„Knockouts“. Solche Tiere waren gesund und fortpflanzungsfähig, abgesehen davon, dass es durch Verzögerungen des Geburtsvorgangs zu vielen Totgeburten kam. Dem entspricht umgekehrt die Wehen auslösende Wirkung von Prostaglandinen, von der auch in der Klinik Gebrauch gemacht wird. Überraschend war, dass Mäuse ohne COX-1 kaum mehr Magengeschwüre entwickelten als normale Tiere, eine Beobachtung, die natürlich nicht ganz zu der bisherigen Vorstellung von COX-1 als einem Schutzenszym des Magens passt.

Nichtenzymatische Eicosanoidbiosynthese

Eine umfangreiche Gruppe von Eicosanoiden, die Isoprostane (oder Epi-prostanoide), kann im Körper auch durch nichtenzymatische Peroxidation von Arachidonsäure entstehen [23]. Anders als bei der Cyclooxygenase-Reaktion wird dabei der Fünfring nicht nur durch Verknüpfung der C-Atome 8 und 12, sondern auch von C5 und C9, sowie C11 und C15 gebildet und seine beiden Seitenketten sind cis- statt trans-ständig (Abbildung 6).

Lange Zeit wurden Isoprostane für unphysiologisch oder sogar für experimentelle Artefakte gehalten, bis man erkannte, dass es sich um biologisch hochaktive Wirkstoffe

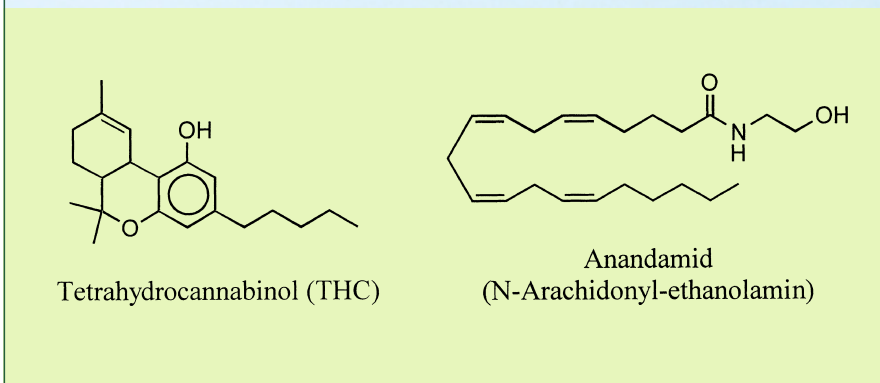


ABB. 7 Anandamid (N-Arachidonyl-ethanolamin), ein endogener Ligand der zellulären Rezeptoren für den Marihuana-Wirkstoff Tetrahydrocannabinol (THC).

handelt [23]. Besonders ausgeprägt sind die Effekte auf die glatte Muskulatur, und man diskutiert sogar die Existenz spezifischer zellulärer Rezeptoren. Darüber hinaus scheinen Isoprostane Indikatoren für oxidativen Stress und Radikal-induzierte Gewebeschäden zu sein. Unter oxidativem Stress versteht man die Überproduktion von gefährlichen, reaktiven Sauerstoffspezies wie Hydroxyl-, Hydroperoxyl-, Peroxyl- und Superoxidation-Radikalen. Diese entstehen bei zahlreichen enzymatischen Reaktionen und werden normalerweise durch Schutzenzyme (wie Katalase, Superoxiddismutase und Glutathionperoxidase) sowie durch Oxidationshemmer (Glutathion, Selen, Vitamine C und E usw.) unschädlich gemacht. Bei oxidativem Stress werden diese Schutzmechanismen überrannt. Dieses scheint eine der Ursachen für allgemeine Alterungsprozesse sowie für spezielle Alterserkrankungen wie Atherosklerose, Krebs und Alzheimer-Demenz, aber auch für toxische Leber- und Nierenschäden sowie Lungen- und Gefäßschäden bei starken Rauchern zu sein. Durch eine detaillierte Erforschung der Isoprostansynthese und anderer autoxidativer Stoffwechselfvorgänge hofft man daher, mehr über Zusammenhänge zwischen Lebensweise und chronischen Erkrankungen zu erfahren.

Isoprostan-analoge Substanzen sind auch in Pflanzen gefunden worden. Diese so genannten „Phytostane“ entstehen durch nichtenzymatische Oxidation von α -Linolensäure, auch hier vor allem in Stresssituationen wie Verwundung oder Austrocknung.

Anandamid, ein Arachidonsäureabkömmling mit Cannabiswirkung

Aufsehen erregt hat in jüngster Zeit ein weiterer Abkömmling der Arachidonsäure, das Anandamid. Es entsteht nicht wie die herkömmlichen Eicosanoide über eine Oxidationsreaktion, sondern durch Verknüpfung von Arachidonsäure mit Ethanolamin [11]. Anandamid (der Name erinnert an das Sanskritwort *ananda* für Glückseligkeit) ist ein endogener Ligand der „Cannabinoidrezeptoren“ (Abbildung 7). Diese finden sich vor allem im Gehirn, aber auch in anderen Organen und wurden durch ihre Eigenschaft entdeckt, den Marihuana-Wirkstoff Tetrahydrocannabinol spezifisch binden zu können [1]. Die Droge imitiert über diesen Weg die dämpfende Wirkung eines inhibitorischen Neurotransmitters. Dabei könnte es sich um Anandamid handeln, obwohl dessen Funktion als Neurotransmitter noch nicht bewiesen ist. Die physiologische Rolle des Cannabinoidrezeptor-Systems ist ohnehin unklar. Warum beispielsweise der Anandamidspiegel im Gehirn ausgerechnet in den ersten Stunden nach

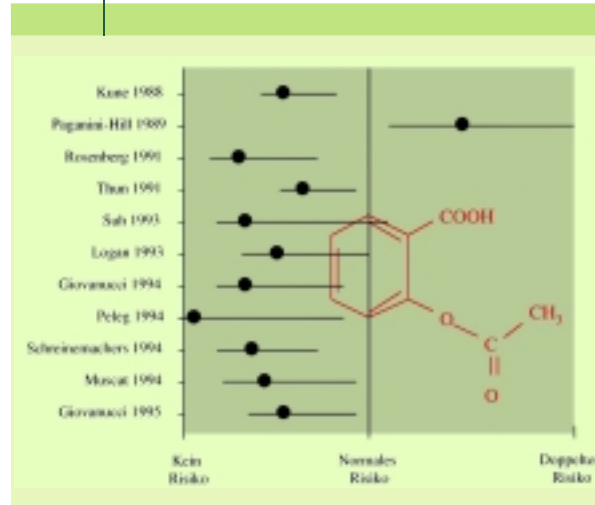
dem Tode stark ansteigt, ist völlig mysteriös. Anandamid wirkt auch auf den Kreislauf, und man hat vermutet, dass es mit einem blutdrucksenkenden *endothelium-derived hyperpolarizing factor* (EDHF) identisch sein könnte.

Ähnlich wie Arachidonsäure ist Anandamid ein Substrat von Monoxygenasen, Lipoxygenasen und Cyclooxygenasen. Es wird von diesen Enzymen in eine große Zahl von Sekundärprodukten umgewandelt, deren zelluläre Wirkungen noch weitgehend unbekannt sind. Anandamid und das ähnlich wirkende 2-Arachidonylglycerin sind auch in Invertebraten wie Süßwasserpolyphen (*Hydra*), Blutegeln, Seeigeln und verschiedenen Mollusken gefunden worden und scheinen dort vor allem neuromodulatorisch zu wirken und Abwehrfunktionen zu haben. Bei Seeigeln hemmt ein von Eizellen produziertes Anandamid zudem die akrosomale Reaktion der Spermien und könnte auf diese Weise eine Polyspermie verhindern.

Entstehung von Krebs

Krebs entsteht in aller Regel nicht plötzlich, sondern entwickelt sich schrittweise über Jahre und Jahrzehnte [18]. Jeder Schritt scheint einer genetischen Veränderung zu entsprechen, die häufig in einer irreversiblen Mutation besteht, durch die bestimmte Gene zu „Onkogenen“ überaktiviert, andere „Suppressorgene“ dagegen ausgeschaltet werden. Für einen bösartigen metastasierenden Tumor müssen mehrere Genschäden – Schätzungen liegen bei einem halben Dutzend – zusammenkommen. Im Anfangsstadium der Erkrankung werden solche Genmutationen meist durch Umweltfaktoren wie Chemikalien, Sonnenlicht, Radioaktivität, Röntgenstrahlen und Viren verursacht. In späteren Stadien kommt eine Instabilität des Genoms hinzu, wahrscheinlich zurückzuführen auf eine Schädigung der zellulären Mechanismen, welche Gendefekte normalerweise reparieren, sowie auf eine Überschwemmung der Zelle mit genschädigenden Stoffwechselprodukten, häufig als Folge von oxidativem Stress [16]. Darüber hinaus beginnt eine Krebsvorläuferzelle irgendwann damit, ihre eigene Vermehrung zu stimulieren, indem sie sich beispielsweise selbst mit zellteilungsfördernden Signalmolekülen (Wachstumsfaktoren) versorgt (eine solche „autokrine“ Zellaktivierung ist im gesunden Gewebe nur für kurze Zeit und unter strenger Kontrolle, beispielsweise bei der Wundheilung, erlaubt). Man spricht in diesem Fall auch von einer „Selbstpromotion“ der Tumorentwicklung [18]. In frühen Phasen der Krebsentstehung wirken dagegen, ähnlich wie bei den Genmutationen, vor allem Umweltfaktoren als Tumorpromotoren. So enthält zum Beispiel Tabakrauch sowohl genschädigende als auch tumorpromovierende Substanzen, und auch ein Zuviel an Sonnenlicht wirkt als Ursache für Hautkrebs zugleich mutagen und promovierend. Die schrittweise Krebsentwicklung bietet die Chance, den Krankheitsprozess vorzeitig zu stoppen, entweder durch Verminderung der gefährlichen Umwelteinflüsse oder durch Hemmung der zellulären Prozesse, die an der Tumorentstehung beteiligt sind.

ABB. 8 | DARMKREBSRISIKO



Mit nur einer Ausnahme sind alle epidemiologischen Erhebungen zu dem Ergebnis gekommen, dass eine chronische Einnahme von Aspirin das Darmkrebsrisiko um etwa 50 % vermindert.

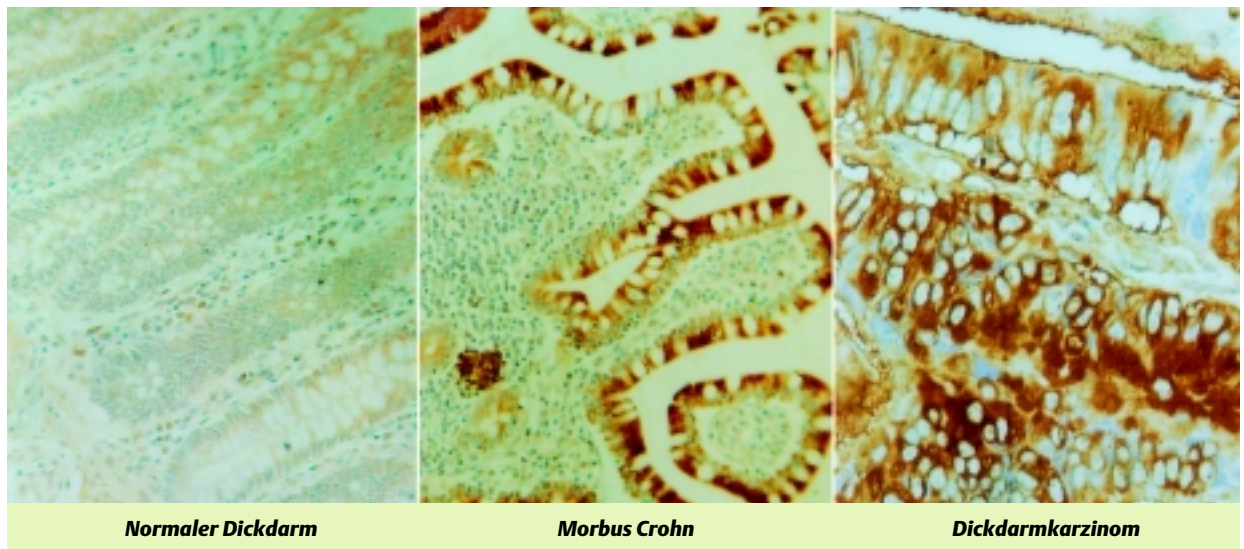
Chemoprävention von Krebs mit Entzündungshemmern

Viele Tierversuche und Beobachtungen, wonach Tumorgewebe häufig abnorme Mengen an Prostaglandinen und anderen Eicosanoiden enthält, haben schon seit langem einen Zusammenhang zwischen einem unkontrollierten Arachidonsäurestoffwechsel und Krebs vermuten lassen. In den letzten zehn Jahren wurde dieser Verdacht durch aufsehenerregende epidemiologische Erhebungen erhärtet. Sie haben gezeigt, dass Personen, die chronisch Aspirin eingenommen hatten, wesentlich seltener an Dickdarmkrebs, einer der häufigsten und gefährlichsten Krebsarten, erkrankten (Abbildung 8 und [25]). Vorstufen von Darmkrebs sind gutartige Polypen, bei denen meist das Tumorsuppressorgen APC defekt ist. Unmittelbar von Nutzen sind diese Erkenntnisse bereits für Hochrisikopatienten, die an familiärer adenomatöser Polyposis coli (= APC) leiden. Infolge eines vererbten APC-Defekts entwickeln sich bei ihnen schon in jungen Jahren enorm viele Dickdarmpolypen. Dadurch wird die Wahrscheinlichkeit einer späteren malignen Entartung sehr groß. Die Behandlung mit einem nichtsteroidalen Entzündungshemmer, in diesem Fall Sulindac, brachte die Polypen zum Verschwinden oder verhinderte, dass sie nach einer Operation wieder nachwucherten [18]. Tierversuche haben diese Befunde voll bestätigt, und zwar nicht nur für Darmkrebs, sondern auch für Krebs in anderen Organen. Sie haben aber auch gezeigt, dass Cyclooxygenase-Inhibitoren lediglich die Entwicklung von Krebs aus gutartigen Vorstadien unterbrechen, das Wachstum bereits bösartiger Tumoren aber nicht hemmen können.

Tumorpromotion durch COX-2

Die Untersuchungen über Zusammenhänge zwischen Arachidonsäurestoffwechsel und Krebs konzentrieren sich ge-

ABB. 9 Überproduktion von COX-2-Protein (braune Immunfärbung) bei Morbus Crohn (Mitte), einer präkanzerösen Darmentzündung, und in einem Dickdarmkarzinom (rechts). Im Vergleich dazu normales Dickdarmgewebe (links), das kaum COX-2 enthält.



genwärtig auf die Typ2-Cyclooxygenase [18, 25]. Dieses normalerweise vor allem bei entzündlichen Prozessen auftretende Enzym wird nämlich nicht nur in Krebsvorstufen und Krebsgewebe aus vielen Organen (Dickdarm, Lunge, Speiseröhre, Haut, Brustdrüse, Leber, Gallengang usw.) permanent gebildet (Abbildung 9), sondern im Tierversuch kann die Tumorentwicklung auch mit den neuen selektiven COX-2-Hemmern oder durch Ausschaltung des COX-2-Gens (Abbildung 10) unterdrückt werden. Eine Überproduktion von COX-2 wird in frühen Phasen durch Tumorpromotoren angeregt, so zum Beispiel im Tierexperiment durch Sonnenlicht oder hochentzündliche Pflanzengifte (die Phorbolester) in der Haut oder durch sekundäre Gallensäuren im Dickdarm. In späteren Stadien ist dann die Selbststimulation der Tumorzellen durch Wachstumsfaktoren eine Ursache der permanenten COX-2-Bildung [17, 18]. Tierversuche und Experimente mit Zellkulturen geben Hinweise, dass die durch COX-2 gebildeten Prostaglandine vor allem an der Tumorpromotion beteiligt sind, nämlich durch Stimulation der Zellteilung, Hemmung des programmierten Zelltods (über den Krebszellen eliminiert werden können), Hemmung der Immunabwehr gegen Krebszellen und Förderung des Blutgefäßwachstums. Letzteres, auch Angiogenese genannt, ist für die Tumorentstehung von großer Bedeutung, da sich die wachsende Geschwulst nur so mit den nötigen Nährstoffen versorgen kann.

Angesichts der geschilderten Situation ist es nicht erstaunlich, dass selektive COX-2-Hemmer in klinischen Tests darauf überprüft werden, ob sie sich zur Chemoprävention von Krebs – derzeit vor allem von Dickdarmkarzinomen – eignen. Erste durchaus ermutigende Ergebnisse solcher Studien liegen inzwischen vor.

Enzymkaskaden induzieren COX-2-Produktion

Für die Überproduktion von COX-2 wird in der Zelle stets das COX-2-Gen aktiviert. Dieses geschieht über Signalkaskaden, das heißt Enzymketten, welche Signalrezeptoren auf

der Zelloberfläche mit dem Zellinneren, insbesondere dem Genom, verbinden. Solche Kaskaden steuern beispielsweise die bereits erwähnten MAP-Kinasen an, welche die Freisetzung von Arachidonsäure und die Wirkungsweise zahlreicher Transkriptionsfaktoren kontrollieren, oder das Protein NFκB (*nuclear factor κB*), welches die Aktivität „pro-inflammatorischer“ Gene reguliert. Auslöser von Signalkaskaden sind in der Regel extrazelluläre Signale wie Hormone, Neurotransmitter, Cytokine, Wachstumsfaktoren, Entzündungsmediatoren sowie Stressfaktoren und andere Umweltreize [14, 15]. Dabei wird neben der Biosynthese von COX-2 auch die Bildung von Wachstumsfaktoren und Cytokinen stimuliert, welche ihrerseits über die genannten Signalkaskaden COX-2 induzieren (Abbildung 11). Sogar Prostaglandine selbst können auf diesem Wege die Gene für Wachstumsfaktoren und COX-2 aktivieren.

Solche positiv rückgekoppelten Systeme müssen von der Zelle strikt kontrolliert werden. Wird diese Kontrolle geschwächt, beispielsweise durch eine onkogene Mutation des signalübertragenden Proteins Ras (Abbildung 11), so hat das fatale Konsequenzen wie z. B. eine Selbststimulation von Tumorzellen. Da Signalkaskaden nicht isoliert funktionieren, sondern in das äußerst komplexe Netzwerk der zellulären Datenverarbeitung eingebunden sind, kann eine derartige Fehlregulation auch durch einen Defekt an einer ganz anderen Stelle ausgelöst werden. So kommt es nach Ausfall des APC-Suppressorgens in Darmtumoren offenbar auf Umwegen zu unkontrollierter COX-2-Produktion, da das APC-Protein kein Bestandteil der MAP-Kinase- und NFκB-Kaskaden, sondern eines anderen Signalweges ist [4], der keinen direkten Zugriff auf das COX-2-Gen zu haben scheint.

Neben Cyclooxygenasen sind offenbar auch Lipoxygenasen an der Tumorentwicklung beteiligt [17]. Einige von ihnen werden ähnlich wie COX-2 von Tumorzellen überproduziert und bilden große Mengen der entsprechenden Eicosanoide. Letztere, allen voran 12(S)-HETE, wirken im

Tierexperiment und in Zellkulturen chromosomenschädigend, hemmen das Absterben von Tumorzellen durch Apoptose und fördern die Metastasierung. Diese Befunde lassen an eine Krebschemoprävention mit selektiven Lipoxygenasehemmstoffen denken, die für einen solchen Zweck allerdings erst noch entwickelt werden müssen.

Tumorentwicklung durch oxidativen Stress

Die enzymatische Lipidperoxidation durch Cyclooxygenasen und Lipoxygenasen ist ein riskantes Spiel mit der Sauerstofftoxizität und kann damit zu einer Quelle nicht nur für tumorpromovierende Gewebshormone, sondern auch für geschädigende Zwischen- und Nebenprodukte wie Sauerstoffradikale, organische Radikale, Peroxide und reaktive Aldehyde werden. Wie erwähnt gelangt die Zelle unter oxidativen Stress, wenn ihre Schutzmechanismen mit der Bildung dieser gefährlichen Substanzen nicht Schritt halten. Zu einer solchen Situation kann es bei einer starken Überexpression von Cyclooxygenasen und Lipoxygenasen, wie wir sie in Tumorzellen beobachten, kommen. Als Folge würde sich in der Zelle ein gentoxisches Potenzial aufbauen, das eine der Ursachen für ihre genetische Instabilität und damit für den beschleunigten Übergang aus dem gutartigen in den bösartigen Zustand sein könnte. Zu der schon erwähnten „Selbstpromotion“ käme so eine „Selbstmalignisierung“ von Tumorgewebe.

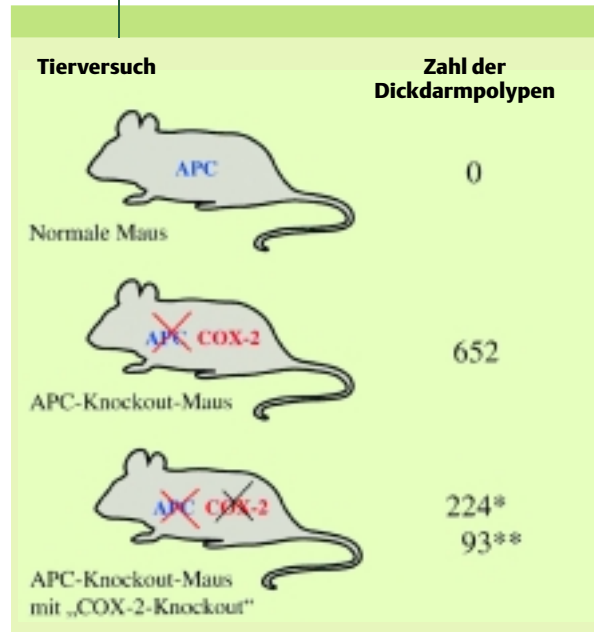
Oxidativer Stress gilt inzwischen als eine Hauptursache der Tumorentwicklung. Dieses führt uns unmittelbar zum viel diskutierten Thema Ernährung und Krebs. So ist eine krebsverhütende Wirkung von Oxidationshemmern und Radikalfängern, wie sie vor allem in pflanzlicher Nahrung zu finden sind, vielfältig belegt, während umgekehrt eine zu fettreiche Ernährung oder eine unausgewogene Zufuhr von ungesättigten Fettsäuren das Krebsrisiko zu erhöhen scheint. Nach neuen Schätzungen ist mindestens ein Drittel aller Krebserkrankungen auf falsche Ernährung zurückzuführen.

Eicosanoide und Alzheimerkrankheit

Der Verdacht, dass ein fehlregulierter Arachidonsäurestoffwechsel zusammen mit oxidativem Stress nicht nur bei Krebs, sondern auch bei der Alzheimerkrankheit eine fatale Rolle spielen könnte, geht auf Beobachtungen aus den letzten zehn Jahren zurück [12]. Danach haben Personen, die wegen chronischer rheumatischer Arthritis oder anderen Krankheiten über viele Jahre nichtsteroidale Entzündungshemmer genommen hatten, ein um etwa 50% verringertes Alzheimer-Risiko. Ähnlich ermutigend waren die Ergebnisse für Patienten, die sowohl mit antioxidativen Vitaminen als auch mit Aspirin behandelt worden waren. Zahlreiche weitere Erhebungen sowie klinische Studien stützen diese Befunde.

Als eine molekulare Ursache der Alzheimerkrankheit gilt die krankhafte Synthese des Amyloidproteins $\beta/A\beta$, welches zusammen mit anderen Proteinen im Gehirn unlösliche Ablagerungen („Plaques“) bildet, die zum Absterben

ABB. 10 | COX-2 UND DARMKREBS



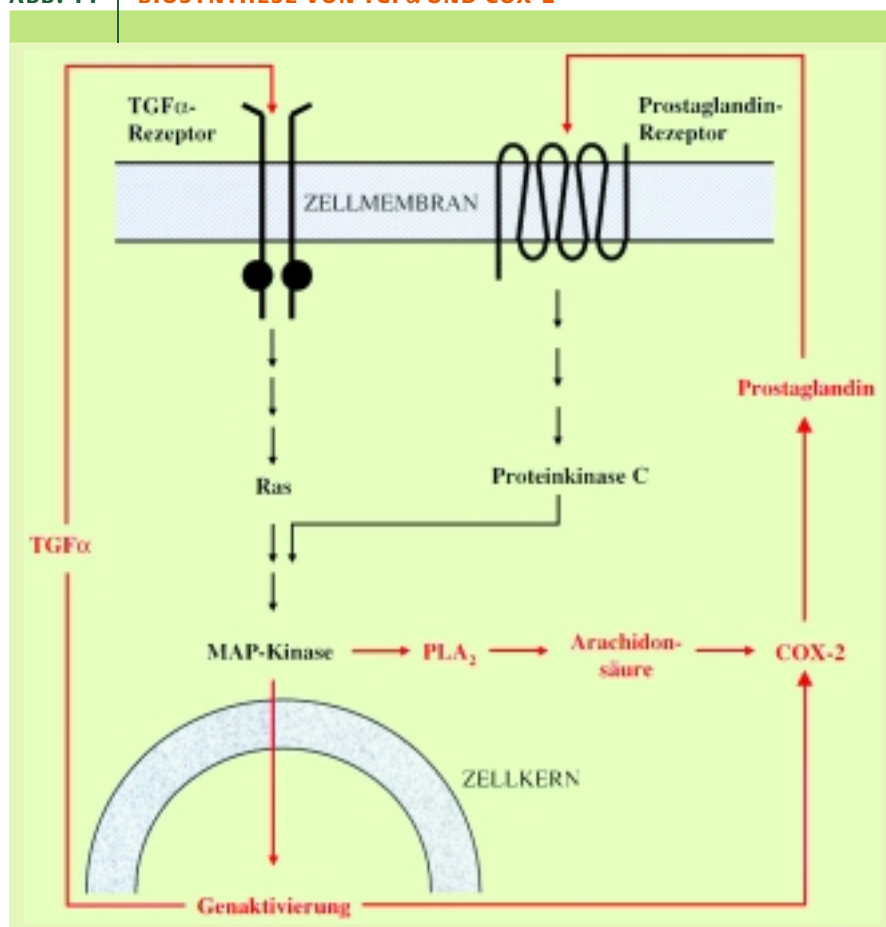
Die gentechnische Inaktivierung des Tumorsuppressor-Gens APC führt bei Mäusen dazu, dass sich sehr viele Darmpolypen entwickeln, die COX-2 überproduzieren (die Situation entspricht der Erbkrankheit Adenomatöse Polyposis coli des Menschen). Nach einfachem (*) oder doppeltem () „Knock-out“ des COX-2-Gens geht die Anzahl der Polypen drastisch zurück (Experiment von Oshima et al. 1996, nach [17, 18, 25]).**

von Nervenzellen führen. Ähnliche Amyloidproteine sammeln sich in vielen Organen bei chronischen Entzündungen an, was meist zur Gewebszerstörung führt. Danach könnte auch die Amyloidbildung im Gehirn durch einen Entzündungsprozess zustande kommen, was die Alzheimer-Verhütende Wirkung von Entzündungshemmern zwanglos erklären würde [21]. In der Tat gibt es zahlreiche Indizien, dass diese Vorstellung richtig ist. So finden sich in den erkrankten Gehirnarealen große Mengen von proinflammatorischen Cytokinen und anderen Entzündungsmediatoren, welche die Mikrogliazellen, also die immun- und entzündungsaktiven Makrophagen des Gehirns, aktivieren. Diese produzieren daraufhin Eicosanoide, reaktive Sauerstoffradikale und andere gewebsschädigende und entzündungsfördernde Faktoren. Zumindest in der Zellkultur können freie Radikale die Amyloidbildung stimulieren, während Antioxidantien hemmend wirken.

Ähnlich wie bei Krebs könnte auch hinter der Alzheimererkrankung ein sich selbst stimulierender Prozess stehen, bei dem Entzündungen einerseits Ursache der Amyloidablagerung sind, der dadurch induzierte Zelltod andererseits Ursache von entzündlichen Vorgängen ist. Eine weitere Parallele zur Tumorentwicklung könnte in einer Schlüsselrolle von COX-2 bestehen. Dieses Enzym findet sich zwar auch in gesunden Gehirnarealen, tritt aber in erkrankten Bereichen deutlich vermehrt auf. Amyloid aktiviert in Mikrogliazellen die COX-2-Synthese, während um-

Eine aktuelle Übersicht über Eicosanoide in Invertebraten bietet das kürzlich erschienene Buch „Eicosanoids in Invertebrate Signal Transduction Systems“ von D.W. Stanley (Princeton University Press 2000).

ABB. 11 | BIOSYNTHESE VON TGF α UND COX-2



Positiv rückgekoppelte Biosynthese des Wachstumsfaktors TGF α (transforming growth factor α) und von COX-2 über eine intrazelluläre Signalkaskade. Das am Ende der Kaskade stehende Enzym MAP-Kinase aktiviert durch Phosphorylierung die Transkriptionsfaktoren für die TGF α - und COX-2-Gene sowie die Arachidonsäure-freisetzende Phospholipase A₂ (PLA₂, vgl. Abb.2). In diesem stark vereinfachten Schema entspricht jeder schwarze Pfeil einer Wechselwirkung zwischen zwei Komponenten (Proteinen). In vielen Tumoren ist die Kontrolle dieser Kaskade durch eine onkogene Mutation des Ras-Proteins (oder einer anderen Komponente) geschwächt. Der TGF α -Rezeptor ist ein Doppelmolekül mit einem enzymatisch aktiven Zentrum (Tyrosinkinase) auf der Innenseite, der Prostaglandinrezeptor eine lange Polypeptidkette, die siebenmal die Zellmembran durchdringt.

gekehrt Prostaglandine die Amyloidbildung fördern. Dieses mag eine Erklärung dafür sein, dass die COX-2-Expression im Gehirn mit verstärktem und nicht – wie in Tumoren – mit vermindertem Zelltod einhergeht.

Wie bei Krebs werden auch bei der Alzheimerkrankheit große Hoffnungen auf eine Prävention mit den neuen hochselektiven COX-2-Hemmern gesetzt. Es sei jedoch nicht verschwiegen, dass ein Kausalzusammenhang von COX-2-katalysierter Prostaglandinsynthese und Alzheimererkrankung noch nicht endgültig bewiesen ist. Vielmehr gibt es experimentelle Befunde, die mit einem solchen Konzept nicht in Einklang zu stehen scheinen. Solche eher theoretischen Debatten sollten jedoch therapeutische Studien mit Cyclooxygenase-Inhibitoren nicht verzögern. Allerdings muss vor einer unkontrollierten Einnahme hoher Dosen von Aspirin oder anderen Entzündungshemmern wegen der zuweilen

nicht ungefährlichen Nebenwirkungen ausdrücklich gewarnt werden. Inwieweit dieser Vorbehalt auch für die selektiven COX-2-Hemmer gilt, wird die Zukunft zeigen.

Zusammenfassung

Als Eicosanoide bezeichnet man eine umfangreiche Familie von Wirkstoffen, die mit Hilfe zahlreicher Enzyme – Cyclooxygenasen, Lipoxygenasen, Cytochrom P450-Monooxygenasen u.a. – in praktisch allen Zelltypen des tierischen Organismus durch Oxidation von Arachidonsäure gebildet werden. Im Pflanzenreich entstehen analoge Wirkstoffe vor allem aus Linol- und Linolensäure. Zu den Eicosanoiden zählen bekannte Gewebshormone wie Prostaglandine, Thromboxane, Prostacycline und Leukotriene sowie zahlreiche andere Faktoren – Lipoxine, Hepoxiline, Trioxiline, Epoxyeicosanoide, Isoprostane u.v.a. – über deren physiologische Rolle nur wenig oder nichts bekannt ist. Isoprostane entstehen auf nichtenzymatischem Wege und gelten als Indikatoren für Sauerstofftoxizität oder „oxidativen Zellstress“. Spezielle, nicht durch Oxidation entstehende Arachidonsäuremetaboliten sind die Anandamide (z.B. Arachidonyl-ethanolamin), die als endogene Aktivatoren der sog. Cannabinoid-Rezeptoren Signale im Zentralnervensystem zu sein scheinen. Eicosanoide sind an der Regulation der meisten Zell- und Gewebefunktionen beteiligt. Eine ihrer Hauptaufgaben ist es, die Reaktionen einzelner Zellen zu einer übergeordneten Gewebefunktion zu integrieren, so z.B. bei Abwehr- und Heilungsprozessen (Entzündung!). Hemmstoffe der Eicosanoid-Biosynthese wie Aspirin werden nicht nur gegen Schmerzen, Fieber und Entzündungen, sondern auch zur Prävention von Herz- und Gehirnininfarkten eingesetzt. Sie können sogar gegen Krebs und Alzheimer-Krankheit schützen. Ein fehlgeleiteter Arachidonsäurestoffwechsel spielt demnach eine unheilvolle Rolle bei der Entstehung schwerwiegender Erkrankungen. Bei Krebs ist es vor allem die

Entwicklung von Tumoren aus vorgeschädigten Zellen, bei der das Cyclooxygenase-Isoenzym „COX-2“ als endogener „Tumorpromotor“ wirkt. Darüber hinaus entstehen im Arachidonsäurestoffwechsel genschädigende Nebenprodukte, die zur hohen Mutationshäufigkeit (genetischen Instabilität) von Tumorzellen und dadurch zur malignen Entartung von Geschwülsten, ebenso aber auch zum Absterben von Nervenzellen im Gehirn von Alzheimer-Patienten beitragen könnten.

Summary

Eicosanoids form a large family of hormone-like factors, which are found in almost all animal cell types. They are produced through oxidation of arachidonic acid catalyzed by a series of specific enzymes, i.e. cyclooxygenases, lipoxygenases, cytochrom P₄₅₀-monooxygenases. In plant cells, re-

lated factors are derived from linoleic and linolenic acid. The eicosanoid family comprises well-known tissue hormones such as prostaglandins, thromboxanes, prostacyclins, and leukotrienes, as well as other factors, i.e. lipoxins, hepxilins, trioxilins, epoxyeicosanoids, isoprostanes, etc., the physiological function of which is still widely mysterious. Isoprostanes, which are formed non-enzymatically, are thought to provide indicators of oxygen toxicity or „oxidative cellular stress“. A special class of arachidonic acid metabolites, which are produced along non-oxidative pathways, are the anandamides (i.g. arachidonyl ethanolamine), which, as endogenous ligands of the so-called cannabinoid receptors, may act as signals in the central nervous system.

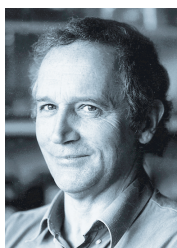
Eicosanoids are involved in the regulation of most cellular and tissue reactions. One of their major functions is to synchronize the reactions of individual cells to an integrated tissue response, for instance in the course of defence and repair processes (inflammation!). Inhibitors of eicosanoid biosynthesis, such as aspirin, are used not only against pain, fever, and inflammations but also for the prevention of heart attacks and stroke. Moreover, they have been found to protect against cancer and Alzheimer's dementia. A dysregulation of arachidonic acid metabolism, therefore, plays a disastrous role in severe diseases. As far as cancer is concerned, it is in particular the development of tumors from pre-damaged cells which is promoted by the cyclooxygenase isoenzyme „COX-2“. The arachidonic acid metabolism is, in addition, a source of genotoxic byproducts which may contribute to genetic instability and thus malignant progression of tumors as well as to the degeneration of nerve cells in the brain of Alzheimer patients.

Literatur

- [1] S.P.H. Alexander, J.A. Peters, 2000 Receptor and ion channel nomenclature supplement, *Trends Pharmacol. Sci.* **2000**, Suppl. 2000.
- [2] E. Blée, Phytooxylipins and plant defense reactions, *Progr. Lipid Res.* **1998**, 37, 33-72.
- [3] A.R. Brash, Lipoygenases: occurrence, functions, catalysis, and acquisition of substrate, *J. Biol. Chem.* **1999**, 274, 23679-23682.
- [4] T.C. Dale, Signal transduction by the Wnt family of ligands, *Biochem. J.* **1998**, 329, 209-223.
- [5] E.A. Dennis, The growing phospholipase A2 superfamily of signal transduction enzymes. *Trends Biochem. Sci.* **1997**, 22, 1-2
- [6] C. Denzlinger, Biology and pathophysiology of leukotrienes, *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **1996**, 23, 167-223.
- [7] C.D. Funk, The molecular biology of mammalian lipoygenases and the quest for eicosanoid functions using lipoygenase-deficient mice, *Biochim. Biophys. Acta* **1996**, 1304, 65-84.
- [8] L. Gelman, J.C. Furchart, J. Auwerx, An update on the mechanisms of action of the peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) and their roles in inflammation and cancer, *Cell. Mol. Life Sci.* **1999**, 55, 932-943.
- [9] W.H. Gerwick, D.G. Nagle, P.J. Proteau, Oxylipins from marine invertebrates, *Topics in Current Chem.* **1993**, 167, 117-180
- [10] B. Hinz, K. Brune, Spezifische COX-2-Inhibitoren: Perspektiven einer Therapie mit neuen analgetischen und antiinflammatorischen Wirkstoffen, *Wien. Klin. Wochenschr.* **1999**, 111, 103-112
- [11] C.J. Hillard, W.B. Campbell, Biochemistry and pharmacology of arachidonylethanolamide, a putative endogenous cannabinoid, *J. Lipid Res.* **1997**, 38, 2383-2398.
- [12] W.E. Kaufmann, K.I. Andreasson, P.C. Isakson, P.F. Worley, Cyclooxygenase and the central nervous system, *Prostaglandins* **1997**, 54, 601-624.
- [13] R. Langenbach, C. Loftin, C. Lee, H. Tian, Cyclooxygenase knockout mice, *Biochem. Pharmacol.* **1999**, 58, 1237-1246.
- [14] [4] T.S. Lewis, P.S. Shapiro, N.G. Ahn, Signal transduction through MAPkinase cascades, *Adv. Cancer Res.* **1998**, 74, 49-139.
- [15] N. Li, M. Karin, Is NF-kB the sensor of oxidative stress? *FASEB J.* **1999**, 13, 1137-1143.
- [16] L.A. Loeb, Cancer cells exhibit a mutator phenotype, *Adv. Cancer Res.* **1998**, 72, 26-56.
- [17] F. Marks, G. Fürstenberger, Eicosanoids and cancer. In: F. Marks, G. Fürstenberger (Herausg.) *Prostaglandins, Leukotrienes and other Eicosanoids*, S. 303-330. Wiley - VCH, Weinheim 1999.
- [18] F. Marks, G. Fürstenberger, Cancer chemoprevention through interruption of multistage carcinogenesis: the lessons learnt by comparing mouse skin carcinogenesis and human large bowel cancer, *Eur. J. Cancer* **2000**, 36, 314-329. (siehe auch: Krebsprävention mit Schmerzmitteln, *Spektrum der Wiss.*, Febr. 1999, 52-60)
- [19] E.H. Oliw, Oxygenation of arachidonic acid by cytochromes P-450. In: F. Marks, G. Fürstenberger (Herausg.), *Prostaglandins, Leukotrienes and other Eicosanoids*, S. 143-168. Wiley - VCH, Weinheim 1999.
- [20] C.R. Pace-Asciak, Hepoxilins: a review on their cellular actions, *Biochim. Biophys. Acta* **1994**, 1215, 1-8.
- [21] G.M. Pasinetti, Cyclooxygenase and inflammation in Alzheimer's disease: experimental approaches and clinical interventions, *J. Neurosci. Res.* **1998**, 54, 1-6.
- [22] L. de Petrocellis, V. diMarzo, Aquatic invertebrates open up new perspectives in eicosanoid research: biosynthesis and bioactivity, *Prostagl. Leukotr. Ess. Fatty Acids* **1994**, 51, 215-229
- [23] L.J. Roberts II, J.D. Morrow, The generation and actions of isoprostanes, *Biochim. Biophys. Acta* **1997**, 1345, 121-135.
- [24] C.N. Serhan, Lipoxins and novel Aspirin-triggered 15-epi-lipoxins (ATL): a jungle of cell-cell interactions or a therapeutic opportunity? *Prostaglandins* **1997**, 53, 107-137.
- [25] W.E. Smalley, R.N. DuBois, Colorectal cancer and nonsteroidal anti-inflammatory drugs, *Adv. Pharmacol.* **1997**, 39, 1-20.
- [26] J.R. Vane, Y.S. Bakhle, R.M. Batting, Cyclooxygenase, 1. and 2. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **1998**, 38, 97-120.

Zur weiterführenden Literatur siehe auch: *Enzymes in Lipid Modification*, herausgegeben von Bornscheuer, U./DGF, erschienen bei Wiley-VCH, Weinheim 2000. ISBN 3-527-30176-3.

Autor



Friedrich Marks, geb. 1936 in Berlin. Studium der Chemie an den Universitäten Marburg und München. 1964 Promotion am MPI für Biochemie, München (A. Butenandt). „Postdoctoral fellow“ am MPI für Biochemie, Baylor College of Medicine (Houston, Texas) und DKFZ Heidelberg. Derzeit Prof. für Biochemie an der Universität Heidelberg und Abteilungsleiter sowie Sprecher des Forschungsschwerpunkts Tumorzellregulation am DKFZ. Arbeitsgebiete: Chemische Karzinogenese mit Schwerpunkt auf zellulären Signalübertragungsprozessen (Proteinphosphorylierung, Arachidonsäurestoffwechsel).

Anschrift:

Prof. Dr. rer. nat. Friedrich Marks,
Deutsches Krebsforschungszentrum,
Postfach 101949,
D-69009 Heidelberg.
E-mail: f.marks@dkfz-heidelberg.de