

Vyvolávání a potlačování zánětu – role mastných kyselin

Záněty sužují lidstvo (a vůbec živočišstvo) od pradávna. Už na přelomu letopočtu sepsali římsí lékaři typické nepříjemné příznaky: bolest, zvýšená teplota, zčervenání, otok (chcete-li dolor, calor, rubor a tumor). Již tehdy se proti těmto problémům předepisovaly výluhy z vrby, myrty nebo topolu. V 19. století se podařilo z vrbové kůry izolovat účinnou látku, kyselinu salicylovou, a roku 1897 byla

připravena méně dráždivá acetylovaná forma – aspirin. Chemie tehdy nad zánětem znamenala významné vítězství, naše poznání zánětlivého procesu se tím ale nijak zvlášť neupřesnilo.

Propuknutí zánětu – klasický scénář

Teprve v průběhu 20. století zaznamenaly naše představy výrazný posun. Víme nyní, že

PETR ZOUHAR

akutní zánět představuje reakci imunitního systému na infekci nebo poškození. Na základě chemických signálů dojde v postižené tkáni k rozšíření cév a zvýšení propustnosti jejich stěn. Bílé krvinky (v první fázi zejména neutrofilní granulocyty) pak v daném místě hromadně opouštějí krevní řečiště a pustí se do likvidace všeho neřádstva. Přiměřený zánět je tedy jakýsi pohotovostní stav, ozdravný proces, během něhož se snažíme přemoci rozmáhající se infekci.

Jak bylo zjištěno už v šedesátých a sedmdesátých letech 20. století, mezi důležité zánětlivé spouštěcí signály patří produkce tzv. eikosanoidů. Jedná se o deriváty dvacetihlíkatých (proto *eikosa-*) mastných kyselin s více dvojnými vazbami – zejména kyseliny arachidonové. Ta se normálně vyskytuje v buněčných membránách, pokud je ale uvolněna, stává se dostupnou pro enzymy syntézy eikosanoidů. Buď se arachidonátu chopí PGH_2 syntáza (složitý enzym obsahující i tzv. cyklooxygenázovou doménu), nebo některá lipoxygenáza. Činností lipoxygenázy se vytváří tzv. leukotrieny, které se podílejí na lákání bílých krvinek, pomocí cyklooxygenázy vznikají prostaglandiny a tromboxany, které ovlivňují průsvit cév, srážlivost krve, bolest a nástup horečky.

A tady se dostáváme zpět k aspirinu. Hladiny zánětlivých prostaglandinů se po působení aspirinu snižují. Zdá se tedy, že lék blokuje činnost cyklooxygenázy. Byl dokonce vytipován konkrétní serinový zbytek v aktivním centru, na který se z aspirinu přenáší acetyl, a tím se enzym zablokuje. Tento mechanismus podává jasné vysvětlení toho, proč aspirin pomáhá proti otoku a bolesti. Nepostačuje ale k objasnění skutečnosti, že tento lék rovněž tlumí invazi bílých krvinek. Ty jsou totiž do tkáně lákány pomocí leukotrienů (zejména leukotrienu B_4), které ale vznikají na cyklooxygenáze nezávisle. Zdá se tedy, že musí existovat ještě jiná cesta, kterou aspirin působí.

Útlum zánětu – nová zjištění

Je jasné, že akutní zánět představuje velice užitečný ozdravný proces. Pokud včas odezní, je všechno v pořádku. Neutrofilny pomřou a jsou pohlceny makrofágy, cévy se opět zúží, poškozená tkáň je nahrazena dělicími se buňkami. Když teplota nebo bolest přesáhnou určitou mez, můžeme si navíc pomoci třeba právě aspirinem. Potíže ovšem nastanou, když zánět včas nezažehnáme.

Až příliš mnoho nemocí je spojeno s chronickými zánětlivými projevy: hromadění tzv. pěnových buněk ve stěnách cév ústí v kardiovaskulární potíže, napadení kloubů vyvolává revmatickou artritidu, chronický zánět tukové tkáně je příznakem obezity a bývá spojován s poruchami jako diabetes 2. typu... Ve všech těchto případech cosi selže, takže nedojde k utlumení zánětu.

Původně se předpokládalo, že zánět mizí sám tehdy, když je ukončena syntéza zánětlivých eikosanoidů a dalších látek. Nově se ale ukazuje, že i zastavení zánětu je pečlivě regulováno. Jsou k tomu určeny speciální signální látky.

Každá dvojná vazba nebo hydroxylová skupina radikálně mění tvar molekuly a my proto známe celé široké spektrum různých sérií a tříd eikosanoidů. Vedle těch klasických zánětlivých tak byly objeveny další, jejichž účinky jsou právě opačné. Ze standardních produktů cyklooxygenázy sem patří 15-deoxyprostaglandin J_2 , krom toho ale byly objeveny celé nové chemické skupiny. Syntéza je přitom mnohdy rozdělena mezi několik buněčných typů a má-li proběhnout, musí se dané buňky dostat k sobě. Různé skupiny bílých krvinek (monocyty, eosinofily) třeba pomocí lipoxygenáz přetvářejí kyselinu arachidonovou na meziprodukt, který pak předávají dalším krvinkám (neutrofilny, monocyty), a teprve ty z nich vyrábějí finální účinné látky – tzv. lipoxiny A_4 a B_4 . Podobně si úkoly rozdělují třeba i bílé krvinky a krevní destičky.

Kdo by se nadál, že studium protizánětlivých lipoxinů vrhne nové světlo i na záhadu účinku aspirinu? Ukázalo se, že acetylovaná cyklooxygenáza není nefunkční, jak se předpokládalo, ale místo toho provádí jinou reakci, než bychom od ní normálně čekali. Nevytváří cyklickou strukturu, ale pouze vnáší do molekuly novou hydroxylovou skupinu. Po několika dalších reakcích pak vznikají sloučeniny strukturou i funkcí téměř totožné s lipoxiny – liší se pouze izomerií jedné skupiny. Těmto pozměněným lipoxinům se říká epi-lipoxiny nebo aspirinem spouštěné lipoxiny.

Je tedy zřejmé, že o rozvoji zánětu může rozhodovat i stav enzymu cyklooxygenázy. Bez aspirinu převládá výroba zánětlivých prostaglandinů, po acetylaci aspirinem ale vznikají protizánětlivé epi-lipoxiny.

ω -3 – rybím olejem proti zánětu

Dalším důležitým faktorem je výchozí látka použitá k přípravě signálních molekul. Dosud jsme se bavili pouze o produktech metabolismu kyseliny arachidonové (typické ω -6 mastné kyseliny). Zejména v devadesátých letech však byly objeveny i látky odvozené od ω -3 mastných kyselin: kyseliny eikosapentaenové (EPA) a dokosaheptaenové (DHA)*. Vesměs působí protizánětlivě.

Z EPA jsou vyráběny tzv. resolvinny série E. Název resolin má přímo odkazovat na potlačování zánětu (angl. *resolution*), E symbolizuje EPA. Na syntéze těchto látek se může opět podílet acetylovaná cyklooxygenáza, a tedy i aspirin. Z DHA jsou pro změnu odvozeny resolvinny série D, ale i maresin 1 a protektin D1 (též známý jako neuroprotektin pro své působení v nervové tkáni).

S protizánětlivými lipidovými mediátory se zkrátka v poslední době roztrhl pytel. Většinou jsou přitom odvozeny od ω -3 mastných kyselin. Toto zjištění by mohlo částečně vysvětlit četné blahodárné účinky připisované rybímu oleji, ve kterém se tyto mastné kyseliny vyskytují v obzvláště vysokých koncentracích.

S tím, jak roste naše porozumění zánětlivým procesům, objevují se nové možnosti, jak je ovlivňovat. Klasickou cestou je zpravidla zablokovat činnost nějakého enzymu. Byla vyvinuta řada léčiv inhibujících činnost

* Metabolity odvozené od DHA nejsou eikosanoidy, ale tzv. dokosanoidy (nemají dvacet, ale dvaadvacet uhlíků).

cyklooxygenázy, a tím i produkci prostaglandinů – jmenujme alespoň skupinu nesteroidních protizánětlivých látek (*NSAIDs – non-steroidal anti-inflammatory drugs*) jako např. ibuprofen. Jak už bylo řečeno, aspirin působí na tentýž enzym, ale místo aby ho zcela vyřadil z činnosti, spustí syntézu protizánětlivých epi-lipoxinů, resolvinů E ap.

Díky znalosti protizánětlivých lipidových mediátorů se však už nemusíme soustředit na cyklooxygenázu. Pacientovi můžeme jako lék předložit přímo protizánětlivé eikosanoidy a dokosanoidy. A můžeme jít ještě dál: Leccos je už známo i o tom, jakým způsobem

jsou tyto látky v těle odbourávány a několik laboratorí nyní pracuje na přípravě chemicky pozměněných, stálejších formách protizánětlivých lipidů, které takové degradaci nebudou podléhat.

Víme, že zánět představuje užitečný mechanismus v boji proti infekci. Občas se vymkne z rukou a pro takové případy je dobré vědět, jak s ním bojovat. Nejde ani tak o to bránit jeho propuknutí, ale spíše o schopnost regulovat jeho průběh. V tomto směru se možná již brzo dočkáme aplikace protizánětlivých eiko- a dokosanoidů a jejich analog. Těšme se!

∞