

## Perspektywy zastosowania leków przeciwleukotrienowych

MAGDALENA HAMERA, BOŻENA TARCHALSKA-KRYŃSKA

Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej Akademii Medycznej, ul. Krakowskie Przedmieście 26/28, 00-927 Warszawa

Powszechnie znana jest rola leków przeciwleukotrienowych w terapii astmy oskrzelowej. Obecnie wiele prac badawczych zwraca uwagę na możliwość zastosowania tych związków w leczeniu innych chorób zapalnych. Autorzy prezentują rolę leukotrienów w chorobach zapalnych błony śluzowej jelit i żołądka, chorobach skóry i gałki ocznej, oraz w takich stanach chorobowych jak: reumatoidalne zapalenie stawów, choroba niedokrwienna serca, a także w procesach nowotworowych.

**Słowa kluczowe:** leki przeciwleukotrienowe, łuszczyca, reumatoidalne zapalenie stawów, choroba niedokrwienna serca, choroby zapalne jelit

Leukotrieny, wspólnie z prostaglandynami, tromboksanem i lipoksynami, stanowią dużą grupę biologicznie czynnych kwasów tłuszczowych znanych jako eikozanoidy. Eikozanoidy nie są magazynowane w komórkach, ale powstają *de novo* w czasie odpowiedzi immunologicznej z fosfolipidów błonowych, przy udziale enzymów kaskady kwasu arachidonowego. Leukotrieny to najpóźniej odkryte metabolity tego szlaku. Już w latach 30. odkryto, że ekspozycja na alergeny wyzwała substancję powodującą skurcz mięśni gładkich. Nazwano ją wolno reagującą substancją anafilaksji (SRS-A). Przez 40 lat była ona związkiem o dokładnie poznanych właściwościach biologicznych, a zupełnie nieznaną strukturze chemicznej. Dopiero w 1979 r. odkryto jej budowę chemiczną i okazało się, że jest to mieszanina leukotrienów [1].

Biosynteza leukotrienów z kwasu arachidonowego odbywa się szlakiem 5-lipoksygenazy (5-LO). W pierwszym etapie 5-LO, z pomocą białka aktywującego (*five lipoxygenase associated protein* – FLAP) powoduje powstanie niestabilnego 5-wodorotlenku, który następnie, przy pomocy syntazy LTA<sub>4</sub>, przekształcany jest w niestabilny epoksyd kwasu arachidonowego – leukotrien A<sub>4</sub>. Swoista hydrolaza przekształca LTA<sub>4</sub> w leukotrien B<sub>4</sub>. Wskutek reakcji sprzęgania ze zredukowanym glutationem, przy udziale syntazy leukotrienu C<sub>4</sub>, powstaje LTC<sub>4</sub> [2].

Synteza leukotrienów w organizmie jest determinowana przez rozkład enzymów kontrolujących każdy etap ścieżki biosyntezy. Chondrocyty, erytrocyty, limfocyty T, komórki mięśni gładkich naczyń, mysie mastocyty, ludzkie komórki śródbłonna i naskórka mogą metabolizować kwas arachidonowy tylko na drodze cyklooksygenacji, nie posiadają bowiem 5-lipoksygenazy. 5-LO jest obecna tylko w komórkach z linii mieloidalnej, synteza LTA<sub>4</sub> jest

więc ograniczona tylko do neutrofilów, eozynofików, monocytów, makrofagów, mastocytów, bazofików i limfocytów T. Natomiast hydrolaza LTA<sub>4</sub> i syntaza LTC<sub>4</sub> są szeroko rozpowszechnione w organizmie, jako „enzymy sieroce”.

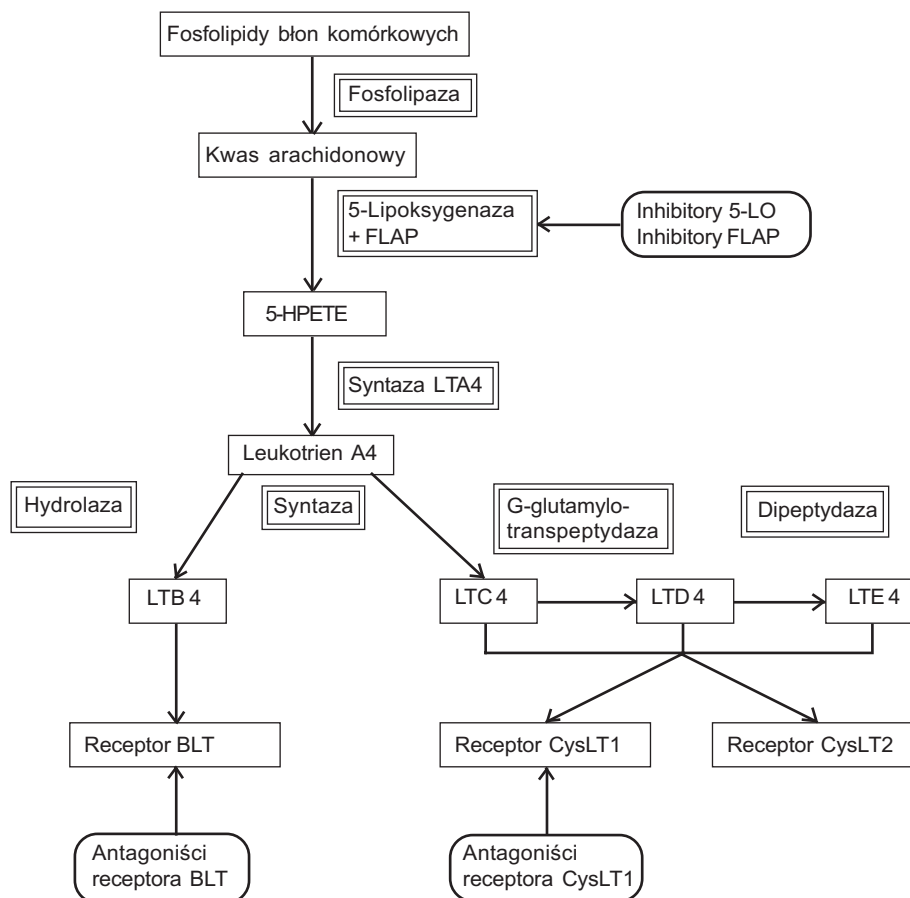
Nie wszystkie etapy biosyntezy muszą zachodzić w jednym miejscu. Istnieją dowody na aktywną sekrecję LTA<sub>4</sub> z mastocytów i neutrofilów. Ma ona za zadanie wzmocnić produkcję leukotrienów w miejscu zapalenia. Komórki śródbłonna włosniczek i płytki krwi zawierają syntazę LTC<sub>4</sub> i mogą produkować leukotrieny cysteinylowe z dostarczanego im LTA<sub>4</sub>, na drodze biosyntezy transcelularnej [3].

Występują dwa rodzaje receptorów CysLT1 i CysLT2 dla leukotrienów cysteinylowych (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>). Lepiej poznane są receptory CysLT1 zlokalizowane w komórkach mięśniówki gładkiej oskrzeli. Receptory CysLT2 znajdują się w naczyniach płucnych. Receptor CysLT1 jest prawdopodobnie parą białek G, których aktywacja powoduje napływ jonów wapnia do wnętrza komórki [4,5].

Na powierzchni leukocytów znajdują się receptory o niskim i wysokim powinowactwie do LTB<sub>4</sub>, zwane receptorami BLT [6]. Znalezione też receptor jądrowy, którego związanie aktywuje geny podtrzymujące produkcję mediatorów zapalenia [7].

### Leki przeciwleukotrienowe

Pierwszą próbą eliminacji działania prozapalnego leukotrienów było zastosowanie inhibitorów 5-lipoksygenazy. Związki te mogą działać bezpośrednio na enzym lub też poprzez wpływ na FLAP. Blokada enzymu 5-LO powoduje zahamowanie syntezy zarówno LTB<sub>4</sub>, jak i leukotrienów cysteinylowych. Najlepiej zbadanym lekiem



Ryc. 1. Synteza leukotrienów i miejsca działania leków

Tabela I. Biologiczne efekty działania leukotrienów

| LTB <sub>4</sub>   | LTC <sub>4</sub> , LTD <sub>4</sub> , LTE <sub>4</sub> |
|--|--|
| chemotaksja i agregacja neutrofilów                            | skurcz mięśni gładkich                                 |
| indukcja adhezji neutrofilów do śródbłonna                     | modulacja przepuszczalności naczyń                     |
| degranulacja neutrofilów i uwolnienie enzymów lizosomalnych    | zwiększenie wydzielania śluzu                          |
| stymulacja mielopoetyzy <i>in vitro</i>                        | immunomodulacja  |
| stymulacja produkcji IL-6 i modulacja produkcji innych cytokin |  |
| prolifерacja limfocytów T                                      |  |
| mediator bólu  |  |

tej grupy jest zileuton, który znalazł swoje miejsce w leczeniu astmy. Zileuton ma właściwości helatujące żelazo w miejscu aktywnym 5-LO i w ten sposób uniemożliwia działanie enzymu, nie powodując bloku cyklooksygenazy, 12-LO czy 15-LO [8]. Efektem działania leku jest prawie całkowite zahamowanie produkcji LTB<sub>4</sub>. Lek ten, u chorych z astmą o średnim nasileniu, powoduje znaczne obniżenie stężenia LTE<sub>4</sub> w moczu, a także poprawia parametry oddechowe [9]. Zileuton jest lekiem

dobrze tolerowanym, jakkolwiek nie ma dostatecznych danych dotyczących jego długotrwałego stosowania. Jako jego działania niepożądane wymienia się bóle głowy, biegunkę, dolegliwości dyspeptyczne [10]. Opisano też przypadki zespołu Churga-Straussa [11].

Inhibitory FLAP zapobiegają przemieszczaniu się 5-LO do błony komórkowej. Związki oznaczone jako MK886 i MK0591 hamują powstawanie leukotrienów w jeszcze większym stopniu niż Zileuton [12,13].

Następne leki wprowadzone do leczenia to inhibitory leukotrienów cysteinylowych, które charakteryzują się znacznie korzystniejszą farmakodynamiką i w wielu przypadkach większą skutecznością, a także mniejszymi działaniami niepożądanymi.

Pierwszy opisany antagonist receptoru CysLT<sub>1</sub>, FPL-55712 miał słabe działanie i małą biodostępność [14]. Inne związki z tej samej grupy, np.: LY171833, L-649,923, YM-16638 nie posiadały dostatecznego potencjału blokowania receptora, a do tego cechowała je zła tolerancja i znaczne działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego [9].

Nowsza generacja antagonistów leukotrienów: zafirlukast, MK-571, RG12,525, pranlukast, montelukast i SK&F 104,353 jest bardziej obiecująca. Wiąże się one z receptorami Cys-LT<sub>1</sub> 200 razy silniej niż poprzednie

i skutecznie zapobiegają skurczowi oskrzeli u chorych na astmę i zdrowych ochotników. Pomimo dobrych efektów leczniczych, badania nad MK-571 zostały zatrzymane z powodu uszkodzeń wątroby, będących efektem stosowania tego związku [10]. Pozostałe leki wydają się nie mieć poważniejszych działań niepożądanych. Nieliczne doniesienia mówią o bólach głowy i zaburzeniach dyspeptycznych, reakcjach nadwrażliwości i przejściowym wzroście aminotransferaz [15]. W Polsce dostępne są, od niedawna, dwa preparaty z tej grupy – zafirlukast (Accolate) i montelukast (Singulair).

Antagoniści receptorów dla LTB<sub>4</sub> wciąż znajdują się w stadium badań przedklinicznych i I fazy badań klinicznych [6]. Selektywny antagonistą U75,302 hamuje napływ eozynofili wywołany alergenem [16].

### Rola leukotrienów w chorobach alergicznych dróg oddechowych

Powszechnie znany udział leukotrienów w patogenezie astmy nie będzie tu szerzej omawiany. Leukotrieny cysteinylowe odpowiedzialne są za skurcz mięśni gładkich oskrzeli, wzrost przepuszczalności naczyń i obrzęk oraz zwiększenie produkcji śluzu. Natomiast LTB<sub>4</sub> odpowiedzialny jest za naciek komórek zapalnych w oskrzelach. Leukotrieny są też zaangażowane w powstawanie nadwrażliwości oskrzeli. Po ekspozycji na alergen, u chorych z astmą, stwierdza się podwyższony poziom leukotrienów w popłuczynach z oskrzeli i LTE<sub>4</sub> w moczu [17].

Obecnie prowadzone są wieloośrodkowe badania oceniające leki przeciwleukotrieny w leczeniu astmy. Podawane profilaktycznie pozwalają na zmniejszenie dawki kortykosteroidów [18].

Prowadzone są również kliniczne próby stosowania leków przeciwleukotrienowych w nieżytach górnych dróg

oddechowych. Mimo niewątpliwej roli leukotrienów w patogenezie alergicznego nieżytu nosa, o czym świadczyć może podwyższony poziom LTC<sub>4</sub> w popłuczynach z nosa pacjentów po ekspozycji na alergen, skuteczność leków przeciwleukotrienowych w tych schorzeniach nie jest jeszcze potwierdzona [19].

### Rola leukotrienów w patogenezie chorób skóry

Charakterystyczny obraz histologiczny łuszczycy tworzą nacieki neutrofilów, powodujące powstawanie mikroropni w warstwie rogowej zmienionego chorobowo naskórka, a także nadmierna proliferacja warstwy przyprawnej.

Wiele badań dostarcza dowodów na znaczący udział leukotrienów w patogenezie łuszczycy. W próbkach ze zmian skórnych pobranych od chorych z łuszczycą stwierdza się podwyższony poziom LTB<sub>4</sub> [20,21]. Komórki naskórka nie posiadają 5-LO, ale mogą produkować leukotrieny z dostarczonych im przez neutrofile LTA<sub>4</sub> i w ten sposób potęgować reakcję zapalną. LTB<sub>4</sub>, a także inne leukotrieny, stymulują syntezę DNA w hodowlach ludzkich keratynocytów [22].

Podanie LTB<sub>4</sub> śródskórnie śwince morskiej powoduje, zależną od dawki, migrację neutrofilów do miejsca wstrzyknięcia [23]. Natomiast śródskórne podanie człowiekowi powoduje powstanie bąbla i rumienia [24,25]. Podawanie miejscowe LTB<sub>4</sub> na zdrową skórę wykorzystuje się do badań odczynu zapalnego w skórze i proliferacji naskórka, które są istotnymi zjawiskami w patogenezie łuszczycy [21].

W biopłatach, pobranych po miejscowym zastosowaniu LTB<sub>4</sub>, stwierdzono po 8 godzinach wzrost ilości komórek CD14+. Zauważono także znaczne przemieszczenie komórek Langerhansa w sąsiedztwo śródskórnej akumulacji neutrofilów, a także wzrost ich ilości w skórze i spadek w naskórku po 72 godzinach. Odnotowano maksymalny wzrost ilości neutrofilów po 24 godzinach, limfocytów T po 72 godzinach oraz nadmierną proliferację naskórka w warstwie przyprawnej. CD14 i komórki Langerhansa biorą udział w ostrym zapaleniu indukowanym przez LTB<sub>4</sub> [26].

Stężenie leukotrienów cysteinylowych jest podwyższone u chorych na łuszczycę, a LTE<sub>4</sub> w próbkach moczu jest u nich czterokrotnie wyższe niż w grupie kontrolnej [8]. Są one odpowiedzialne za powstawanie rumienia i obrzęku w ostrej fazie zapalenia.

Dowodów na istotną rolę leukotrienów w patogenezie łuszczycy dostarcza nam też zastosowanie leków przeciwleukotrienowych. Po miejscowym użyciu lonapalenu – selektywnego inhibitora 5-LO na zmiany łuszczycowe, po 4 dniach w tych miejscach obniżył się poziom LTB<sub>4</sub>, a po 2 tygodniach stosowania zauważono poprawę kliniczną [27]. Po zastosowaniu innego inhibitora 5-LO (R 68 151), u 88 chorych po 4 tygodniach zaobserwowa-

Tabela II. Związki i leki przeciwleukotrienowe

| Inhibitory syntezy leukotrienów |                 | Antagoniści receptorów leukotrienowych |                              |
|---------------------------------|-----------------|--|------------------------------|
| Inhibitory 5-LO                 | Inhibitory FLAP | Antagoniści LTB <sub>4</sub>           | Antagoniści LTD <sub>4</sub> |
| A-69412                         | BAY X 1005      | BRL-35135                              | FLP55,712                    |
| AA-861                          | MK-886          | LY210073                               | ICI 198,615                  |
| BWA4C                           | MK-0591         | LY255283                               | Zafirlukast (ICI204,219)     |
| Piriprost (U-60257)             | REV 5901        | ONO-4057                               | Tomelukast (LY171883)        |
| Zileuton (A-64077)              | WY 50295        | SC-41930                               | MCI-826                      |
| L-670,630                       |                 | SC-50605                               | MK-571                       |
| L-650,224                       |                 | SC-51146                               | Verlukast (MK-0679)          |
| ICI 207,968                     |                 | U-75302                                | SK&F 104353                  |
| Lonapalente (RS43179)           |                 |  | Pranlukast (ONO-1078)        |
| SC-45662                        |                 |  | Montelukast                  |

no znaczne zmniejszenie się objawów skórnych [28]. Jednak zastosowanie inhibitora FLAP, białka aktywującego 5-LO, nie przyniosło żadnych efektów klinicznych, poza obniżeniem poziomu LTE4 w moczu [29].

### **Rola leukotrienów w chorobie zwyrodnieniowej stawów**

Rola leukotrienów w patogenezie reumatoidalnego zapalenia stawów nie została jeszcze całkowicie zdefiniowana. LTB4 odgrywa decydującą rolę w mysim modelu reumatoidalnego zapalenia stawów, wywołanego podaniem kolagenu. Zastosowanie w tym przypadku antagonisty receptora LTB4 wpływa znacząco na obraz histologiczny i kliniczny choroby [30].

U chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów poziom LTB4 w płynie maziówkowym stawów obwodowych i we krwi jest wyraźnie wyższy niż u zdrowych ludzi [31]. Podwyższony poziom LTB4 i cysteinylowych leukotrienów w maziówce jest istotnie wyższy u osób z reumatoidalnym zapaleniem stawów, niż chorobą zwyrodnieniową stawów i wyraźnie koreluje z poziomem kompleksów immunologicznych i czynnika reumatoidalnego [32,33]. Głównym źródłem leukotrienów są tu neutrofile, ponieważ komórki błony maziowej produkują ich niewiele [8]. Natomiast chondrocyty mogą metabolizować kwas arachidonowy tylko na drodze cyklooksygenacji, nie posiadają bowiem 5-lipoksygenazy. Zawierają natomiast duże ilości hydrolazy LTA4 i syntazy LTC4, dla których substratem jest LTA4, dostarczane przez neutrofile. Chondrocyty wspomagają więc proces zapalny. LTB4 jako silny czynnik chemotaktyczny dla neutrofilów, powoduje dalszy ich napływ, a ich obecność prowadzi do postępującej destrukcji chrząstki stawowej w reumatoidalnym zapaleniu stawów. Powstające cysteinylowe leukotrieny (LTC4, LTD4) powodują natomiast rozszerzenie naczyń włosowatych, wzmagają przepuszczalność śródbłonna dając klinicznie zmiany w postaci rumienia i obrzęku, są więc nie bez winy w zaostrzeniu zmian stawowych [34].

Zastosowanie u ludzi z reumatoidalnym zapaleniem stawów zileutonu, inhibitora 5-LO nie dało znaczącej poprawy, a tylko niewielkie ustąpienie bólu i obrzęku, w porównaniu z grupą kontrolną [35].

### **Rola leukotrienów w chorobie niedokrwiennej serca**

Miażdżycza naczyń wieńcowych jest wielo-czynnikową, złożoną chorobą, której początek stanowi uszkodzenie śródbłonna. Doprowadza to do adhezji płytek krwi i gromadzenia się lipidów w ścianie naczynia. Nieprawidłowo funkcjonujący śródbłonek i trombocyty są źródłem czynników wzrostowych powodujących proliferację komórek mięśni gładkich. Powstające zmiany prowokują migrację leukocytów do ściany naczynia. Leukocyty są źródłem wielu wazoaktywnych substancji, których uwol-

nienie może prowadzić do klinicznych manifestacji choroby, od niedokrwienia, poprzez zawał serca do nagłej śmierci sercowej.

Coraz więcej jest dowodów sugerujących rolę leukotrienów w patogenezie choroby niedokrwiennej serca. Biorą one udział w skurczu naczyń wieńcowych i odgrywają rolę w zawale serca [36]. Udowodniono, że leukotrieny cysteinylowe mogą powodować skurcz tętnic wieńcowych u wielu gatunków zwierząt [37].

LTC4 wiąże się specyficznie z komórkami mięśni gładkich w izolowanych ludzkich tętnicach wieńcowych – zmienionych i nie zmienionych miażdżycowo [36]. W zmienionych chorobowo tętnicach miejsc wiązania LTC4 jest znacznie więcej. Niezmienione miażdżycowo tętnice nie są wrażliwe na działanie leukotrienów, a zmienione kurczą się proporcjonalnie do wielkości zastosowanej dawki. Działalność leukotrienów w naczyniach wieńcowych jest niezależna od śródbłonna. W przydatce zmienionych tętnic stwierdza się też znacznie większą ilość makrofagów, które są źródłem leukotrienów. Komórki mięśni gładkich naczyń, które same nie posiadają 5-LO, ale mają hydrolazę LTA4 i syntazę LTD4, mogą produkować leukotrieny z substratów dostarczanych im przez makrofagi na drodze biosyntezy transcelularnej [38]. U pacjentów z chorobą niedokrwinną serca stwierdza się podwyższony poziom LTE4 w moczu [39].

Uszkodzenie miokardium jest spowodowane nie tylko samym procesem niedokrwienia, ale jest ściśle związane z następczą reperfuzją i napływem leukotrienów [40,41]. W modelach zwierzęcych wykazano, że inhibitory 5-LO i antagoniści receptora leukotrienowego ograniczają strefę martwicy w zawale serca i zmniejszają zaburzenia rytmu spowodowane reperfuzją [38]. Podanie tych leków poprawia znacząco przepływ wieńcowy i zmniejsza uwalnianie kinazy kreatyninowej [40,42].

### **Rola leukotrienów w chorobach zapalnych przewodu pokarmowego**

Wrzodziejące zapalenie jelit i choroba Crohna to choroby, w których znaczącą rolę, jako mediator zapalenia, odgrywa LTB4 [43]. Komórki nabłonka jelita grubego syntetyzują LTB4, co może inicjować migrację granulocytów do uszkodzonej zapalnie błony śluzowej [44]. W błonie śluzowej jelita obserwuje się nacieki granulocytów, a także podwyższony poziom LTB4 [45]. W dializatach próbek pobranych z odbytnicy chorych stwierdza się wzmożoną produkcję LTB4 [46].

Błona śluzowa pacjentów z chorobami zapalnymi jelit przekształca znaczne ilości egzogenego kwasu arachidonowego do LTB4, podczas gdy zdrowa, w podobnym procesie, tylko nieznaczalne ilości.

Neutrofile produkują duże ilości leukotrienów, a te stanowią dla nich silny czynnik chemotaktyczny. Leukotrie-



ny nie są zdolne do inicjacji procesu zapalnego, ale go modulują i potęgują [47].

Na znaczącą rolę leukotrienów wskazują też leki skuteczne w chorobach zapalnych jelit. Glikokortykosteroidy, które blokują uwalnianie kwasu arachidonowego z fosfolipidów oraz sulfosalazyna, która blokuje cyklooksygenazę i neutrofilową 5-LO [47].

W badaniach doświadczalnych na zwierzętach zauważono przyspieszenie cofania się zmian zapalnych po zastosowaniu selektywnego antagonisty LTB<sub>4</sub> SC-53228 [48] i inhibitora FLAP MK886 [49]. Inhibitory 5-LO powodują zahamowanie uwalniania LTB<sub>4</sub> w dializatach próbek pobranych z odbytnicy chorych. Po podaniu zileutonu, u chorych z umiarkowaną chorobą jelit zaobserwowano zmniejszenie objawów, a także poprawę wyglądu śluzówki w obrazie sigmoidoskopowym, ale nie zaobserwowano żadnych zmian histologicznych [50].

Rola leukotrienów w przewodzie pokarmowym nie ogranicza się tylko do jelit. LTC<sub>4</sub> i LTD<sub>4</sub> silnie kurczą naczynia krwionośne błony śluzowej żołądka, co sugeruje ich rolę w powstawaniu ostrych uszkodzeń śluzówki żołądka spowodowanych różnymi czynnikami drażniącymi: żółcią [51,52], alkoholem [53,54], niesterydowymi lekami przeciwzapalnymi [55]. Badając izolowane komórki główne stwierdzono, że leukotrieny silnie stymulują wydzielanie pepsynogenu. Działanie ich odbywa się przez wiązanie specyficznych receptorów na powierzchni tych komórek [56].

Blokada receptora leukotrienowego lub podanie inhibitora 5-LO zmniejsza zmiany zapalne błony śluzowej żołądka oceniane histologicznie [52]. U szczurów antagonistą receptora LTD<sub>4</sub> zmniejsza zmiany zapalne wywołane HCl i zwiększa znacząco przepływ w naczyniach błony śluzowej oraz zapobiega wzrostowi przepuszczalności naczyń spowodowanej alkoholem etylowym [57].

### **Rola leukotrienów w chorobach zapalnych oczu**

Leukotrieny odgrywają również istotną rolę w procesach zapalnych toczących się w obrębie gałki ocznej. Udowodniono ich udział w zapaleniu olbrzymio-komórkowym spojówek wywołanym szklami kontaktowymi lub protezą oka [58].

Aktywność LTB<sub>4</sub> wzrasta w chorobach rogówki, takich jak: wrzód brzeżny, ostre zapalenie spojówek i rogówki wywołane szklami kontaktowymi. LTB<sub>4</sub> mogą powodować utrzymywanie się nacisku komórkowego w rogówce, charakterystycznego dla tych jednostek chorobowych [59]. Także w zapaleniu rogówki spowodowanym substancją zasadową stwierdza się podwyższony poziom LTB<sub>4</sub> w worku spojówkowym [60].

Natomiast u chorych z alergicznym zapaleniem spojówek podwyższone wartości dotyczą zarówno LTB<sub>4</sub>, jak i LTC<sub>4</sub> [61]. Podobnie, u chorych z atopowym zapale-

niem skóry powikłanym zmianami ocznymi, znaleziono we łzach znaczne ilości LTB<sub>4</sub> [62].

We wszystkich powyższych sytuacjach podanie leku przeciwleukotrienowego przynosi kliniczną poprawę.

### **Rola leukotrienów w powstawaniu nowotworów**

Rola leukotrienów i enzymów związanych z ich powstawaniem, a szczególnie 5-LO w procesie nowotworzenia nie jest jednoznaczna. Wydaje się, że efekty ich działania mogą być różne, w zależności od rodzaju nowotworu.

Przewlekłe procesy zapalne są często związane z ryzykiem chorób nowotworowych. Podwyższone ryzyko powstania nowotworu obserwuje się we wrzodziejącym zapaleniu jelita, zapaleniu błony śluzowej żołądka, zapaleniach wątroby. Choroby przebiegające z zapaleniem nabłonka dróg oddechowych, a tym samym z naciekiem neutrofilów i zwiększoną produkcją LTB<sub>4</sub> mogą stanowić czynnik ryzyka nowotworów. W wywiadzie osób z rakiem płuc częściej odnajdujemy gruźlicę, zapalenie płuc, POCHP [63,64]. Zwiększone ilości LTB<sub>4</sub> wykrywa się nie tylko w miejscach zmian zapalnych, ale także w tkance nowotworowej [65].

Istnieją dowody na to, że metabolity szlaku lipoksygenazy bezpośrednio stymulują wzrost guzów [66]. Ekspozycja myszy na karcynogen NNK zawarty w tytoniu powoduje powstanie gruczolakoraka płuc, jednocześnie obserwuje się znacznie podwyższony poziom LTB<sub>4</sub> w surowicy krwi [67]. Także w przypadku innych nowotworów nabłonkowych odnajdujemy zwiększone ilości LTB<sub>4</sub>: u chorych z rakami płaskonabłonkowymi głowy i szyi [68,69], raku prostaty i drobnokomórkowym raku płuc [66]. LTD<sub>4</sub> może nasilać wzrost komórek białaczki mysiej.

Dobrze udokumentowana jest stymulacja LTB<sub>4</sub> i LTD<sub>4</sub> proliferacji ludzkich komórek białaczkowych [70]. Poza tym u wielu chorych z ostrą białaczką szpikową i w czasie kryzy blastycznej w przewlekłej białaczce szpikowej stwierdza się zwiększoną aktywność syntazy LTC<sub>4</sub>, a zmniejszoną aktywność 5-LO. Jednocześnie u wielu chorych, szczególnie z ostrą białaczką, obserwuje się znacznie zmniejszoną zdolność do tworzenia leukotrienów z endogennych substratów [71].

Istnieją również doniesienia o prewencyjnej roli inhibitorów 5-LO w przypadku raka płuc [64,67], raka prostaty, gruczolakoraka jelita grubego u myszy [72].

Substancje przeciwleukotrienowe hamują też proliferację ludzkich komórek białaczkowych [70,73]. Jako mechanizm działania tych leków proponuje się zahamowanie działania 5-LO, jako jednego z czynników wzrostu komórek. Zahamowanie jej zwiększa częstość apoptozy (regulatora wzrostu), a tym samym daje efekt antyproliferacyjny [66].

Kolejnym argumentem przemawiającym za udziałem leukotrienów w tym procesie jest ochronne działanie wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 zawartych w diecie w powstawaniu guzów gruczołu sutkowego. W przypadku dostarczania ich do organizmu, zamiast kwasów nasyconych, powstaje LTB<sub>5</sub>, które są znacznie mniej aktywne niż LTB<sub>4</sub> [74].

Z drugiej jednak strony, sugeruje się hamujący wpływ 5-lipoksygenazy, a także LTB<sub>4</sub> i LTC<sub>4</sub> na wzrost ludzkich komórek raka sutka [75].

Odkrywanie i badanie produktów kaskady kwasu arachidonowego to jedne z bardziej dynamicznych badań w medycynie ostatnich 20 lat. Pomimo, że poznana jest

rola produktów cyklooksygenazy, wiedza na temat leukotrienów jest ciągle niepełna. Wiele preparatów przeciwleukotrienowych jest obecnie ocenianych w badaniach przedklinicznych i klinicznych. Jak dotąd znalazły one zastosowanie jedynie w leczeniu astmy.

Leukotrieny to substancje wszechobecne w naszym organizmie, które spełniają wiele biologicznych funkcji. Obok poznanych właściwości chemotaktycznych i wpływu na kurczliwość mięśniówki gładkiej, są inne, jak wpływ na proliferację tkanek zdrowych i nowotworowych, na produkcję cytokin. Przyszłość pokaże, czy leki przeciwleukotrienowe będą miały szersze zastosowanie w terapii chorób, których istotę stanowi proces zapalny.

### Piśmiennictwo

- Samuelsson B. Leukotrienes: mediators of immediate hypersensitivity reactions and inflammation. *Science* 1983; 220: 568.
- Sanak M. Zapalenie. Cz. II - autokatoidy. *Medycyna Praktyczna* 1999; 3: 151-158.
- Sun FF, McGuire JC. Metabolism of arachidonic acid by human neutrophils. Characterization of the enzymatic reactions that lead to the synthesis of leukotriene B<sub>4</sub>. *Biochim Biophys Acta* 1984; 794: 56-64.
- Jonsson EW. Functional characterisation of receptors for cystenyl leukotriens in smooth muscle. *Acta Physiol Scand Suppl* 1998; 641: 1-55.
- Aharony D. Pharmacology of leukotriene receptor antagonists. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(6Pt2): S214-218.
- Showell HJ, Conklyn MJ, Alpert R i wsp. The preclinical profile of the potent and selective leukotriene B<sub>4</sub> antagonist CP-195543. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 285: 946-954.
- Yokomizo T, Izumi T, Chang K i wsp. A G-protein-coupled receptor for leukotriene B<sub>4</sub> that mediates chemotaxis. *Nature* 1997; 387: 620-624.
- Henderson WR. The role of leukotriens in inflammation. *Ann Int Med* 1994; 121: 684-697.
- Larsen JS, Jackson SK. Antileukotriene therapy for asthma. *Am J Health Syst Pharm* 1996; 53: 2821-2830.
- Chanarin N, Johnston SL. Leukotrienes as a target in asthma therapy. *Drugs* 1994; 47: 12-24.
- Knoell DL, Lucas J, Allen JN. Churg-Strauss syndrome associated with zafirlukast. *Chest* 1998; 114: 332-334.
- Diamant Z, Lammers J-WJ, Sterk PJ. Leukotriene receptor antagonists and biosynthesis inhibitors in asthma. *Clin Immunother* 1994; 2: 220-232.
- Friedman BS, Bel EH, Buntinx A i wsp. Oral leukotriene inhibitor (MK-886) blocks allergen induced airway responses. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 839-844.
- Augstein J, Farmer JB, Lee TB i wsp. Selective inhibitor of slow reacting substance of anaphylaxis. *Nature New Biol* 1973; 245: 215-217.
- Dahlen B, Margolskee DJ, Zetterstrom O i wsp. Effect of the leukotriene receptor antagonist MK-0679 on baseline pulmonary function in aspirin sensitive asthmatic subjects. *Thorax* 1993; 48: 1205-1210.
- McMillan RM. Inhibitors of leukotriene synthesis and actions: asthma drugs of the near future. *Int Acad Biomed Drug Res* 1993; 6: 71-85.
- Kohno S. Lipid mediators in bronchial asthma. *ACI International* 1998; 10: 181-186.
- Garcia-Marcos L, Schuster A. New perspectives for asthma treatment: Anti-leukotriene drugs. *Pediatr Allergy Immunol* 1999; 10: 77-88.
- Hisamatsu K, Ganbo T, Nakazawa T i wsp. Effect of leukotriene C<sub>4</sub> exposure on ciliated cells of the nasal mucosa. *Prostaglandins* 1996; 51: 69-79.
- Graves M, Camp RDR. Prostaglandins, leukotrienes, phospholipase, platelet activating factor and cytokines: an integrated approach to inflammation of human skin. *Arch Dermatol Res* 1988; 280 Suppl: 33-41.
- Camp R, Jones RR, Brain S i wsp. Production of intraepidermal microabscesses by topical application of leukotriene B<sub>4</sub>. *J Invest Dermatol* 1984; 82: 202-204.
- Michel L, Dubertret L. Leukotriene B<sub>4</sub> and platelet-activating factor in human skin. *Arch Dermatol Res* 1992; 284 Suppl 1: 12-17.
- Fretland DJ, Widomski DL, Anglin CP. Leukotriene B<sub>4</sub>-induced granulocyte trafficking in guinea pig dermis. Effect of second-generation leukotriene B<sub>4</sub> receptor antagonists, SC-50605 and SC-51146. *Inflammation* 1993; 17: 353-360.
- Camp RDR, Coutts AA, Greaves MW i wsp. Response of human skin to intradermal injection of leukotrienes C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub>, and E<sub>4</sub>. *Br J Pharmacol* 1983; 80: 497-502.
- Iversen L, Kragballe K, Ziboh K. Significance of leukotriene - A<sub>4</sub> hydrolase in the pathogenesis of psoriasis. *Skin Pharmacol* 1997; 10: 169-177.
- de Jong EM, van Erp PE, van Vlijmen IM i wsp. The interrelation between inflammation and epidermal proliferation in normal skin following epicutaneous application of leukotriene B<sub>4</sub> - an immunohistochemical study. *Clin Exp Dermatol* 1992; 17: 413-420.
- Black AK, Camp RD, Mallet i wsp. Pharmacologic and clinical effects of lonapalene (RS 43179), a lipoxigenase inhibitor, in psoriasis. *J Invest Dermatol* 1990; 95: 50-54.
- Degreef H, Docks P, De Doncker P i wsp. A double-blind vehicle-controlled study of R 68151 in psoriasis: a topical 5-lipoxygenase inhibitor. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 751-755.
- de Jong EM, van Vlijmen IM, Scholte JC i wsp. Clinical and biochemical effects of an oral leukotriene biosynthesis inhibitor (MK886) in psoriasis. *Skin Pharmacol* 1991; 4: 278-285.
- Griffiths RJ, Pettipher ER, Koch K i wsp. Leukotriene B<sub>4</sub> plays a critical role in the progression of collagen-induced arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 517-521.

31. Willburger RE, Wittenberg RH, Schmidt K i wsp. Anti-inflammatory effect of tepoxalin: blood and synovial tissue studied in patients with knee arthrosis. *Acta Orthop Scand* 1998; 69: 295-300.
32. Kawana S, Nishiyama S. Pustular psoriasis and aseptic purulent arthritis: possible role of leukotriens B4 and C4 in a flare of synovitis. *Dermatology* 1995; 190: 35-38.
33. Klickstein LB, Shapleigh C, Goetzl J. Lipoxygenation of AA as a source of polymorphonuclear leukocyte chemotactic factors in synovial fluid and tissue in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis. *J Clin Invest* 1980; 66: 1166-1170.
34. Amat M, Diaz C, Vila L. Leukotriene A4 hydrolase and leukotriene C4 synthase activities in human chondrocytes: transcellular biosynthesis of leukotriens during granulocyte- chondrocyte interaction. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1645-1651.
35. Sperling RI, Benincaso AI, Anderson RJ i wsp. Acute and chronic suppression of leukotriene B4 synthesis ex vivo in neutrophils from patients with rheumatoid arthritis beginning treatment with methotrexat. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 376-384.
36. Allen SP, Dashwood MR, Piper PJ i wsp. Enhanced excretion of urinary leukotriene E4 in coronary artery disease and after coronary artery bypass surgery. *Coron Artery Dis* 1993; 4: 899-904.
37. McLeod JD, Piper PJ. Effect of ICI 198,615, SK+F 104,353, MK-571 and CGP45715A on cysteinyl leukotriene-induced responses in guinea-pig heart. *Prostaglandins* 1991; 41: 395-406.
38. Allen SP, Dashwood MR, Morrison K i wsp. Differential leukotriene constrictor responses in human atherosclerotic coronary arteries. *Circulation* 1998; 97: 2406-2413.
39. Carry M, Korby V, Willerson JT i wsp. Increased urinary leukotriene excretion in patients with cardiac ischemia. *Circulation* 1992; 85: 230-236.
40. Shecker A, Singh M. Role of eicosanoid inhibition of ischemia reperfusion injury: intact and isolated rat heart studies. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1997; 19: 223-229.
41. Appleyard RF, Cohn LH. Myocardial stunning and reperfusion injury in cardiac surgery. *J Card Surg* 1993; 8 Suppl 2: 316-324.
42. Hock CE, Beck LD, Papa LA: Peptide leukotriene receptor antagonism in myocardial ischemia and reperfusion. *Cardiovasc Res* 1992; 26: 1206-1211.
43. Lauritsen K, Staerk Laursen L, Bukhave K i wsp. In vivo effects of orally administered prednisolone on prostaglandin and leukotriene production in ulcerative colitis. *Gut* 1987; 28: 1095-1099.
44. Dias VC, Wallace JL, Parsons HG. Modulation of cellular phospholipid fatty acids and leukotriene B4 synthesis in the human intestinal cell (CaCo-2). *Gut* 1992; 33: 622-627.
45. Fretland D, Sanderson T, Smith P i wsp. Oral efficiency of a leukotriene B4 receptor antagonist in colitic cotton-top tamarins. *Gut* 1995; 37: 702-707.
46. Fretland DJ, Anglin CP, Bremer M i wsp. Anti-inflammatory effects of second-generation leukotriene B4 receptor antagonist, SC-53228: impact upon leukotriene B4- and 12(R)-HETE-mediated events. *Inflammation* 1995; 19: 193-205.
47. Sharon P, Stenson WF. Enhanced synthesis of leukotriene B4 by colonic mucosa in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1984; 86: 453-460.
48. Fretland DJ, Anglin CP, Widomski D i wsp. Pharmacological activity of the second generation leukotriene B4 receptor antagonist, SC-53228: effects on acute colonic inflammation and hepatic function in rodents. *Inflammation* 1995; 19: 503-515.
49. Wallace JL, Keenan CM. An orally active inhibitor of leukotriene synthesis accelerates healing in rat model colitis. *Am J Physiol* 1990; 258: G527-534.
50. Collawn JL, Rubin P, Perez N. Phase II study of the safety and efficacy of a 5-lipoxygenase inhibitor in patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 342-346.
51. Mercer DW, Milner R, O'Neill S i wsp. Leukotriene receptor blockade reduces bile acid-induced superficial gastric mucosal injury. *J Surg Res* 1991; 50: 601-608.
52. Mercer DW, Ritchie WP Jr, Dempsey DT. Do leukotriens mediate bile acid-induced gastric mucosal injury? *Am Surg* 1992; 58: 567-572.
53. Yonei Y, Guth PH. Ethanol-induced gastric injury. Role of submucosal venoconstriction and leukotrienes. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 601-608.
54. Higa A, Abe T, Yoshida T i wsp. The possible role of LTC4 in the pathogenesis of ethanol-induced gastric lesions in mice and their prevention by 5-lipoxygenase inhibitor AA-861, and leukotriene receptor antagonist FLP-55712. *Gastroenterol Jpn* 1991; 26: 1-6.
55. Vaananen PM, Keenan MB, Grisham JL i wsp. Pharmacological investigation of the role of leukotriens in the pathogenesis of experimental NSAID gastropathy. *Inflammation* 1992; 16: 227.
56. Fiorucci S, Distrutti E, Santucci L i wsp. Leukotrienes stimulate pepsinogen secretion from guinea pig gastric chief cells by a nitric oxide-dependent pathway. *Gastroenterology* 1995; 108: 1709-1719.
57. Miyata K, Kamato T, Nishida A i wsp. Gastric mucosal protection by YM638, a novel leukotriene D4 receptor antagonist, in rats. *Eur J Pharmacol* 1995; 276: 165-175.
58. Akman A, Irkec M, Orhan i wsp. Effect of lodoxamide on tear leukotriene levels in giant papillary conjunctivitis associated with ocular prosthesis. *Ocul Immunol Inflamm* 1998; 6: 179-184.
59. Thakur A, Willcox MD. Cytokine and lipid inflammatory mediator profile of human tears during contact lens associated inflammatory diseases. *Exp Eye Res* 1998; 67: 9-19.
60. Pfister RR, Haddox JL, Sommers CI. Injection of chemoattractants into normal cornea: a model of inflammation after alkali injury. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39: 1744-1750.
61. Akman A, Irkec M, Orhan M. Effects of lodoxamide, disodium cromoglycate and fluorometholone on tear leukotriene levels in vernal keratoconjunctivitis. *Eye* 1998; 12 (Pt2): 291-295.
62. Uchio E, Miyakawa K, Ikezawa Z i wsp. Systemic and local immunological features of atopic dermatitis patients with ocular complications. *Br J Ophthalmol* 1998; 82: 82-87.
63. Segger JS, Thornton WH, Edes TE. Serum leukotriene B4 levels in patients with obstructive pulmonary disease. *Chest* 1991; 99: 289-291.
64. Rioux N, Castoguy A. Inhibitors of lipoxygenase: a new class of cancer chemopreventive agents. *Carcinogenesis* 1998; 19: 1393-1400.
65. Primiano T, Li Y, Kensler TW i wsp. Identification of dithiolethione-inducible gene-1 as a leukotriene B4 12-hydroxydehydrogenase: implications for chemoprevention. *Carcinogenesis* 1998; 19: 999-1005.
66. Avis IM, Jett M, Boyle T i wsp. Growth control of lung cancer by interruption of 5-lipoxygenase-mediated growth factor signals. *J Clin Invest* 1996; 97: 806-813.
67. Castoguy A, Rioux N, Duperron C i wsp. Inhibition of lung tumorigenesis by NSAIDS: a working hypothesis. *Exp Lung Res* 1998; 24: 605-615.
68. Ondrey FG, Juhn SK, Adams GL. Inhibition of head and neck tumor cell growth with arachidonic acid metabolism inhibition. *Laryngoscope* 1996; 106: 129-134.
69. Malone JP, Snyderman CH. Arachidonic acid metabolites in saliva of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994; 77: 636-640.

70. Snyder DS, Castro R, Desforges JF. Antiproliferative effects of lipoxygenase inhibitors on malignant human hematopoietic cell lines. *Exp Hematol* 1989; 17: 6-9.
71. Stenke L, Sjolinder M, Miale TD i wsp. Novel enzymatic abnormalities in AML and CML in blast crisis: elevated leukocyte leukotriene C4 synthase activity paralleled by deficient leukotriene biosynthesis from endogenous substrate. *Br J Haematol* 1998; 101: 728-736.
72. Hussey HJ, Tisdale MJ. Inhibition of growth by lipoxygenase inhibitors. *Br J Cancer* 1996; 74: 683-687.
73. Khan MA, Hoffbrand AV, Mehta A i wsp. MK886, an antagonist of leukotriene generation, inhibits DNA synthesis in a subset of acute myeloid leukaemia cells. *Leukemia Res* 1993; 17: 759-762.
74. Noguchi M, Earashi M, Minami M i wsp. Effects of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid on cell growth and prostaglandin E and leukotriene B production by a human breast cell line (MDA-MB-231). *Oncology* 1995; 52: 458-464.
75. Przyłipiak A, Hafner J, Przyłipiak J. Influence of 5-lipoxygenase on in vitro growth of human mammary carcinoma cell line MCF-7. *Gynecol Obstet Invest* 1998; 46: 61-64.

## Perspectives of antileukotriene therapy

MAGDALENA HAMERA, BOŻENA TARCHALSKA-KRYŃSKA

### Summary

The role of anti-leukotriene drugs in bronchial asthma therapy is well known. Current investigation data indicate the possible role of anti-leukotriene therapy in other inflammatory diseases. The role of leukotriens in inflammatory bowel disease, gastritis, skin and eye diseases, rheumatoid arthritis, coronary disease and carcinogenesis is discussed. *Alergia Astma Immunol 2000; 5(2) 103-110*

**Key words:** *antileukotriene drugs, psoriasis, rheumatoid arthritis, coronary disease, inflammatory bowel disease*