Farmacie 3-012 nova 25.6.2012 9:29 Str. 101
proLékaře.cz | 14.5.2026

PŘEHLEDY A ODBORNÁ SDĚLENÍ

Modulácia leukotriénovej cesty – potenciálne ciele

Modulation of leukotriene pathway – potential targets

Peter Hoffman • Lýdia Bezáková

Došlo 4. apríla 2012 / Přijato 9. mája 2012

Súhrn

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

Summary

Leukotrienes (LT), namely cysteinyl LT and LTB_4, are potent lipid mediators taking part in the signal pathways of many inflammatory processes. The arachidonic acid transformation into leukotrienes can be signed as the leukotriene pathway. The key enzyme is 5-lipoxygenase, a dioxygenase containing a nonheme-bound ferric central ion, which in the catalytic complex with 5-lipoxygenase activating protein forms 5-hydroperoxyeicosatetraenoic acid. In the next steps this process involves leukotriene A_4-hydrolase or leukotriene C_4-synthase. According to the progress in recent years in the area of X-ray structural analysis and revealed 3D structure of these biocatalysts, especially their active sites, the development of new drugs markedly accelerated. This complicated enzymatically controlled process offers several possibilities of modulation and presents new approaches to the treatment of typical inflammatory diseases as well as in the therapy of atherosclerosis and cancer.
Keywords: leukotrienes • 5-lipoxygenase • modulation • leukotriene pathway

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

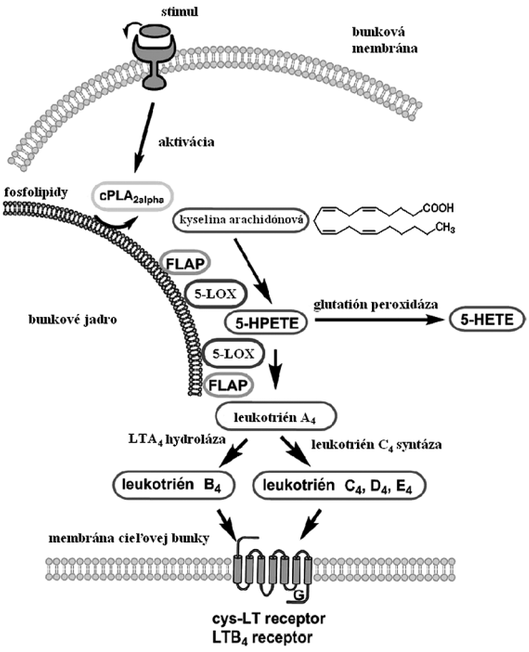
Leukotriény

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

Kyselina arachidónová (AA), ktorá je v bunke esterovo viazaná na membránové fosfolipidy, je po uvoľnení prostredníctvom $cPLA_2$ metabolizovaná 5-LOX. Táto solubilná dioxygenáza aduje molekulárny kyslík na nenasýtenú väzbu v pozícii C5 za tvorby 5-HpETE, ktorá je ďalej premieňaná 5-LOX na nestabilný epoxid LTA_4 (obr. 1) [1]. Osud LTA_4 závisí na type bunky a prítomnosti metabolizujúcich enzýmov: LTA_4-hydrolázy za tvorby LTB_4, alebo LTC_4-syntázy za tvorby LTC_4. Uvoľnením LTC_4 do extracelulárneho prostredia a pôsobením γ-glutamyl transpeptidázy vedie k vzniku LTD_4, ktorý je metabolizovaný dipeptidázou na LTE_4. Alternatívne môže byť *de novo* syntetizovaný LTA_4 transportovaný do susedných buniek, ktoré ho nie sú schopné produkovať samostatne, ale exprimujú LTA_4-hydrolázu alebo LTC_4-syntázu, resp. MAPEG.

Štúdie zaoberajúce sa LTA_4 v rámci ľudských neutrofilov preukázali, že viac než 50% vytvoreného leukotriénu sa uvoľňuje a zúčastňuje sa medzibunkového metabolizmu[2, 3]. Napríklad erytrocyty, ktoré exprimujú LTA_4-hydrolázu ale nie 5-LOX, preukázali schopnosť premeny LTA_4 na LTB_4[4]. Endotelové bunky a krvné doštičky, ktoré exprimujú LTC_4-syntázu, ale nemajú 5-LOX, dokážu spracovať LTA_4 vytvorené neutrofilmi na LTC_4[5]. Podobne bola preukázaná transcelulárna biosyntéza aj pre alveolárne makrofágy[6].

Farmacie 3-012 nova 25.6.2012 9:29 Str. 102
proLékaře.cz | 14.5.2026



Obr. 1. Schéma biosyntézy leukotriénov
Aktiváciou bunky exprimujúcej 5-LOX dochádza v prvom kroku k uvoľneniu kyseliny arachidónovej prostredníctvom cPLA2. 5-LOX v spolupráci s FLAP oxygenuje AA za vzniku hydroperoxidu (5-HpETE), ktorý môže byť redukovaný glutatión peroxidázou na 5-HETE alebo ďalším pôsobením 5-LOX/FLAP vzniká leukotriénový epoxid LTA_4. Ten podľahne hydrolytickému štiepeniu katalyzovanému LTA_4-hydrolázou za vzniku LTB_4. Alternatívne LTA_4 konjuguje s glutatiónom za vzniku cysteinyl leukotriénov (LTC_4, LTD_4, LTE_4), reakcia je katalyzovaná leukotrién C4 syntázou. Vznikajúce leukotriény pôsobia na cieľové bunky prostredníctvom príslušných receptorov: LTB4 cez LTB_4 receptory, cysteinyl leukotriény cez cys-LT receptory (upravené podľa [1]).

Receptory leukotriénov

Cysteinyl-leukotriény (cys-LT), tiež označované ako peptidyl-leukotriény (p-LT), LTC_4, LTD_4 a LTE_4 sú prozápalové mediátory pôsobiace prostredníctvom GPCR receptorov – Cys-LT_1 a Cys-LT_2 (pôvodne označovaný ako LTC_4 receptor).

Väčšina efektov cys-LT v patofyziológii astmy je sprostredkovaných Cys-LT_1 receptorom, ktorý sa vyskytuje v ľudských prieduškách, periférnych cirkulujúcich leukocytoch, v bunkách hladkých svalov pľúc, intersticiálnych makrofágoch a slezine. Cys-LT_2 je exprimovaný hlavne v srdci, dreni nadobličiek, pľúcach a periférnych cirkulujúcich leukocytoch[7]. Cys-LT_2 zohráva dôležitú úlohu v kardiovaskulárnom systéme, je hlavným receptorom v predsieňach a komorách a aj v koronárnych artériách, kde Cys-LT_1 receptor je minimálne exprimovaný[8].

Aktivita leukotriénu B_4 je sprostredkovaná dvoma podtriedami BLT receptorov. BLT_1 receptor je špecifický a vysoko afinitný pre LTB_4, nachádza sa prednostne na povrchu polymorfonukleárnych leukocytov[9] a niektorých ďalších tkanivách[10], ale tiež v aterosklerotických plátoch krčnej tepny, endotelových bunkách a hladkých svalov ciev[11]. LTB_4 prostredníctvom tohto vysoko afinitného receptora sprostredkúva chemotaxiu, spája sa s aterogenézou, bronchiálnou astmou, glomerulonefritídou, artritídou a chronickými zápalovými črevnými ochoreniami[12].

BLT_2 je ubikvitárny, nízko-afinitný receptor (vykazuje 20-násobne nižšiu afinitu než BLT_1) s výskytom v pečeni, črevách, slezine, obličkách, endotelových bunkách aj neutrofiloch[13]. Fyziologické a patologické úlohy BLT_2 sú stále takmer neznáme.

Enzýmy zapojené v biosyntéze leukotriénov

5-lipoxygenáza

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

5-lipoxygenázu aktivijúci proteín (FLAP)

Objav tohto 18 kDa integrálneho membránového proteínu sa spája s koncom osemdesiatych rokov a syntézou indolovej zlúčeniny označenej ako MK-886, ktorá inhibovala syntézu leukotriénov in vitro aj in vivo bez ovplyvnenia 5-LOX, fosfolipáz alebo iných neselektívnych mechanizmov v produkcii leukotriénov[14]. Keďže tento proteín bol nevyhnutný pre bunkovú aktivitu 5-LOX, bol nazvaný proteín aktivujúci 5-lipoxygenázu (**f**ive-**l**ipoxygenase **a**ctivating **p**rotein; FLAP).

FLAP je nevyhnutným pre premenu endogénneho substrátu (AA) prostredníctvom 5-LOX. Stimuluje tiež utilizáciu exogénne pridanej kyseliny arachidónovej a výrazne (približne 190-násobne) stimuluje aj spracovanie ďalšieho exogénneho substrátu – 12(*S*)-HETE. Pridaním exogénnej kyseliny arachidónovej dochádza k stimulácii 5-LOX aj v neprítomnosti FLAP, čo znižuje účinnosť blokátorov FLAP[15].

LTA_4-hydroláza

LTA_4-hydroláza (LTA_4-H) je 69 kDa zinok obsahujúci enzým (EC 3.3.2.6) lokalizovaný v cytozole a tvorený 610 AK. Bol objavený prostredníctvom jeho epoxid-hydrolázovej aktivity, súčasne je členom M1 rodiny zinok obsahujúcich aminopeptidáz. Zabezpečuje premenu leukotriénu A_4 na chemotakticky aktívny LTB_4.

Hoci je najvyššia expresia enzýmu v neutrofiloch, LTA_4-H je ubikvitárne distribuovaná v cicavčích tkanivách, dokonca aj v bunkách, ktoré nevykazujú 5-LOX aktivitu. Príkladom môžu byť erytrocyty, kde syntéza LTB_4 závisí na transporte LTA_4 z iných buniek exprimujúcich 5-LOX (najčastejšie polymorfonukleárne leukocy-

Farmacie 3-012 nova 25.6.2012 9:29 Str. 103
proLékaře.cz | 14.5.2026

ty)[16]. Gén kódujúci LTA_4-H má viac než 35 kbp s 19 exónmi a je lokalizovaný na chromozóme 12q22 (LTA4H). V neutrofiloch je mRNA enzýmu up-regulovaná prostredníctvom IL-4 a IL-13[17].

LTC_4-syntáza

LTC_4-syntáza (LTC_4-S) je 18 kDa integrálny membránový proteín, člen veľkej rodiny MAPEG enzýmov, tvorený 150 AK. Enzým pracuje ako mikrozomálna glutatión-S-transferáza, ktorá katalyzuje konjugáciu epoxidového leukotriénu A_4 s glutatiónom za tvorby LTC_4.

LTC_4-S je exprimovaná najmä v mastocytoch a makrofágoch, vysoké množstvá boli preukázané aj v eozinofiloch[18]. Aj v prípade tvorby LTC_4 je pomerne výrazná transcelulárna tvorba v bunkách neexprimujúcich 5-LOX: endotelové bunky, bunky hladkých svalov ciev, krvné doštičky[2].

Inhibítory a antagonisty LOX dráhy

Pokroky v objasnení vzniku leukotriénov a molekulárnej fyziológie ich účinku urýchlili vývoj v oblasti liečby zápalových ochorení typu astmy a ďalších kardiovaskulárnych a iných ochorení. Ovplyvnenie leukotriénovej signalizačnej dráhy sa zameriava na viaceré oblasti: inhibíciu aktivity 5-LOX (prípadne duálnou inhibíciou COX/5-LOX), blokovaním aktivity FLAP, LTA_4-H alebo LTC_4-S a antagonizmom Cys-LT receptorov.

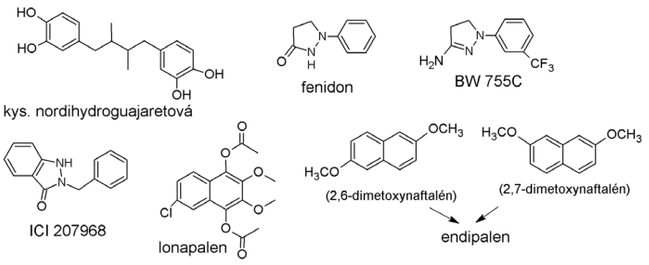
Redoxné inhibítory 5-LOX

Lipoxygenázy a príbuzné enzýmy v metabolizme AA sú náchylné k inhibícii zlúčeninami s nízkym redoxným potenciálom (obr. 2). Takéto redoxné inhibítory sú slabo selektívne pre LOX podobne ako pre COX. Výsledkom interakcií s inými biologickými redoxnými systémami a ďalšími oxygenázami je aj vznik toxického methemoglobínu. Navyše, napriek značnej aktivite *in vitro* sú často iba slabými alebo neúčinnými inhibítormi *in vivo* pri perorálnom podávaní[19], prípadne vykazujú toxické účinky vrátane genotoxicity. Vzhľadom na lipofilnú podstatu substrátu sú aj tieto inhibítory vo všeobecnosti malými lipofilnými molekulam typu fenolov (nordihydroguajaretová kyselina), chinónov, dihydrochinónov, kumarínov (eskuletín) alebo flavonoidov (cirsiliol).

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

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

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

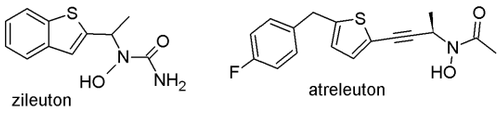


Obr. 2. Štruktúry redoxných inhibítorov

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

Chelátory železa

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



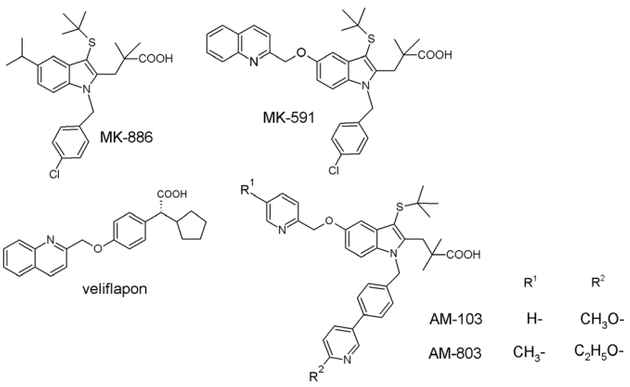
Obr. 3. Chelátory železa

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

Druhú generáciu predstavuje atreleuton (s eliminačným polčasom 15-18 h), v súčasnosti v klinickom skúšaní pre využitie v liečbe aterosklerózy[23].

FLAP inhibítory

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

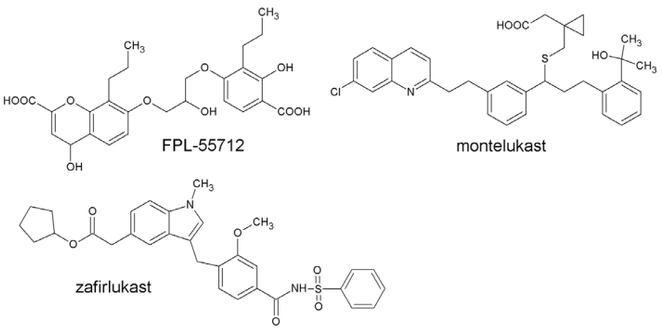


Obr. 4. FLAP inhibítory

Farmacie 3-012 nova 25.6.2012 9:29 Str. 104
proLékaře.cz | 14.1.2026

vého derivátu MK-591[14]. V súčasnosti sa využívajú vo výskume FLAP-u nakoľko nedosahovali účinnosť porovnateľnú s Cys-LT inhibítormi[24].

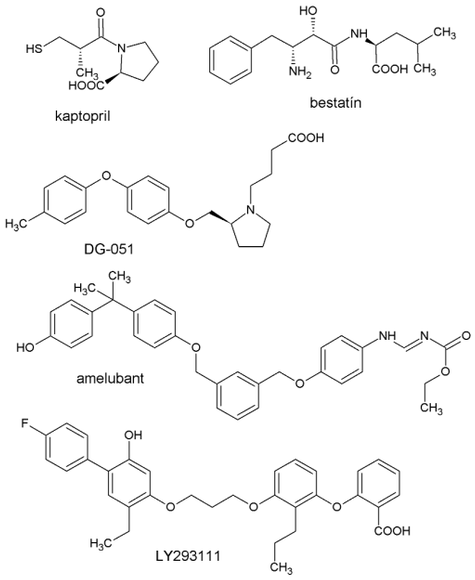
Ďalší FLAP antagonista, veliflapon (chinolínový derivát), je v súčasnosti testovaný v súvislosti s kardiovaskulárnymi ochoreniami[25]. Na základe objasnenia 3D štruktúry FLAP-u sa vytvorili možnosti pre cielenú syntézu špecifických inhibítorov, čo vyústilo do objavu AM-103[26] a AM-803[24], ktoré sa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



Obr. 6. Antagonisty Cys–LT receptorov

Inhibítory LTA_4-hydrolázy

Inhibítory LTA_4-H sú buď analógmi LTA_4, alebo inhibítormi dipeptidázovej aktivity enzýmu. Interakciu s LTA_4-H preukázali kaptopril (ACE inhibítor), bestatín (inhibítor aminopeptidáz) a niektoré chelátory zinku (centrálny ión LTA_4-H)[27]. Fázu 2 klinického výskumu zatiaľ dosiahol iba DG-051 (obr. 5) indikovaný u pacientov s anamnézou infarktu myokardu alebo ochoreniami koronárnych artérií (najmä aterosklerózou)[28]. DG-051 bol syntetizovaný na základe štruktúrnej analýzy LTA_4-H.



Obr. 5. Zástupcovia inhibítorov LTA_4-hydrolázy a antagonistov BLT receptorov

Antagonisty BLT receptorov

K liečbe zápalových ochorení sa v súčasnosti pristupuje aj ďalším mechanizmom, inhibíciou infiltrácie leukocytov do tkanív (napr. kĺbov, kože) sprostredkovanej leukotriénom B_4 a jeho receptormi (BLT_1 a BLT_2). Výsledky z posledných rokov priniesli niekoľko zaujímavých zlúčenín.

Amelubant (obr. 5) je prodrug forma pre orálne dávkovanie so zanedbateľnou väzbou na BLT receptory, po metabolizovaní esterázami však poskytuje dva aktívne metabolity s antagonizmom voči obom BLT receptorom[29]. Amelubant inhibuje expresiu Mac-1 (CD11b/ /CD18) v neutrofiloch, u pacientov s reumatoidnou artritídou však nepreukázal výraznú efektivitu[30]. Potenciál tohto liečiva je stále v liečbe COPD a cystickej fibrózy[31].

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

Antagonisty Cys-LT receptorov

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

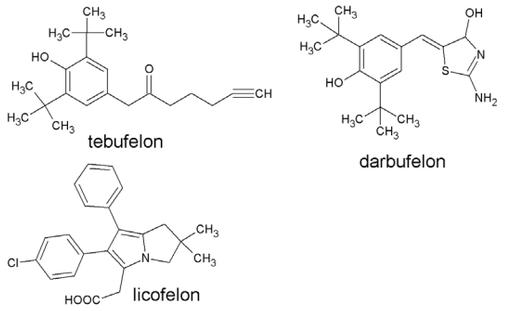
Zatiaľ najvýznamnejšími liečivami ovplyvňujúcimi leukotriénovú cestu, pôsobiace prostredníctvom selektívnej inhibície cys-LT_1 receptora, sú montelukast (Singulair®, Merck & Co, NJ, USA), zafirlukast (Accolate®, AstraZeneca, Londýn, UK) a pranlukast (Onon®, Ono Pharmaceutical, Osaka, Japonsko), používané v liečbe bronchiálnej astmy a alergickej rinitídy. Výhodou týchto liečiv oproti bežnej liečbe astmy je zníženie potreby záchranných antiastmatík typu $ß_2$-agonistov a kortikosteroidov. Práve nežiaduce účinky inhalačných kortikosteroidov, najmä u detí, viedli k zavedeniu montelukastu do terapeutickej praxe pre deti od 2. roku života.

Duálne inhibítory COX/5-LOX

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

Na základe 3D štruktúry enzýmu je v rámci súčasných poznatkov modelovania pomerne jednoduché navrhnúť liečivo selektívne sa viažuce na enzým. Navrhnúť liečivo,

Farmacie 3-012 nova 25.6.2012 9:29 Str. 105
proLékaře.cz | 14.5.2026



Obr. 7. Duálne inhibítory COX/5-LOX

ktoré by inhibovalo súčasne dva odlišné enzýmy bez výraznej štrukturálnej podobnosti, je oveľa ťažšia úloha.

Tebufelon a darbufelon sú reprezentantmi skupiny diterc-butylfenolov (obr. 7). Fenolová funkčná skupina im dodáva antioxidačné vlastnosti zodpovedné za protizápalové schopnosti a nízky ulcerogénny potenciál[34]. Darbufelon sa nachádza v tretej fáze klinického skúšania ako nové perorálne aktívne liečivo pre reumatoidnú artritídu[36].

K duálnym COX/LOX inhibítorom zaraďujeme aj pyrazolínové deriváty fenidon a BW 755C pôsobiace ako redoxné inhibítory. Tieto malé lipofilné aromatické zlúčeniny sa používajú v rastlinných modeloch pri odhaľovaní významu lipoxygenáz v raste a obranných systémoch rastlín v odpovedi na environmentálny stres (pri napadnutí patogénmi)[37].

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

Záver

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

Zoznam skratiek

AA – kyselina arachidónová
BLT – receptor LTB_4
COPD – chronická obštruktívna pľúcna choroba
COX – cyklooxygenáza
$cPLA_2$ – cytozolová fosfolipáza A_2
FLAP – proteín aktivujúci 5-lipoxygenázu
GPCR – s G-proteínom spriahnuté receptory
HETE – hydroxyeikozatetraénová kyselina
HpETE – hydroperoxyeikozatetraénová kyselina
IL – interleukín
LOX – lipoxygenáza
LT – leukotrién
MAPEG – s membránou asociované proteíny v metabolizme eikozanoidov a glutatiónu
mRNA – mediátorová ribonukleová kyselina
NSAID – nesteroidné antiflogistiká
PPAR – receptory aktivujúce proliferáciu peroxizómov

Konflikt záujmov: žiadny.

Literatúra

1. **Steinhilber, D., Fischer, A. S., Metzner, J., Steinbrink, S. D., Roos, J., Ruthardt, M., Maier, T. J.:** 5-lipoxygenase: underappreciated role of a pro-inflammatory enzyme in tumorigenesis. Front Pharmacol. 2010; 1, doi: 10.3389/ /fphar.2010.00143
2. **Folco G., Murphy R. C.:** Eicosanoid transcellular biosynthesis: from cell-cell interactions to in vivo tissue responses. Pharmacol Rev 2006; 58, 1–14.
3. **Sala A., Bolla M., Zarini S., Muller-Peddinghaus R., Folco G.:** Release of leukotriene A_4 versus leukotriene B_4 from human polymorphonuclear leukocytes. J Biol Chem 1996; 271, 17944–17948.
4. **McGee J. E., Fitzpatrick , F. A.:** Erythrocyte-neutrophil interactions: formation of leukotriene B_4 by transcellular biosynthesis. Proc Natl Acad Sci, 1986; 83, 1349–1353.
5. **Maclouf J. A., Murphy R. C.:** Transcellular metabolism of neutrophil-derived leukotriene A_4 by human platelets: a potential cellular source of leukotriene C_4. J Biol Chem, 1988; 263, 174–181.
6. **Grimminger F., Sibelius U., Seeger W.:** Amplification of LTB4 generation in AM–PMN cocultures: transcellular 5-lipoxygenase metabolism. Am J Physiol, 1991; 261, L195– L203.
7. **Montuschi P., Sala A., Dahlén S. E., Folco G.:** Pharmacological modulation of the leukotriene pathway in allergic airway disease. Drug Discov Today, 2007; 12, 404–412.
8. **Kamohara M., Takasaki J., Matsumoto M., Matsumoto S. I., Saito T., Soga T., Matsushime H., Furuichi K.:** Functional characterization of cysteinyl leukotriene CysLT2 receptor on human coronary artery smooth muscle cells. Biochem Biophys Res Commun, 2001; 287, 1088–1092.
9. **Toda A., Yokomizo T., Shimizu T.:** Leukotriene B_4 receptors. Prostag Oth Lipid M, 2002; 68-69, 575–585.
10. **Yokomizo T., Kato K., Hagiya H, Izumi T, Shimizu T.:** A pilot study examining the role of zileuton in atopic dermatitis. Ann Allergy Asthma Immunol, 1997; 83, 620–624.
11. **Bäck M., Bu D. X., Bränström R. Sheikine Y., Yan Z. Q., Hansson G. K.:** Leukotriene B_4 signaling through NF-kappaB-dependent BLT1 receptors on vascular smooth muscle cells in atherosclerosis and intimal hyperplasia. Proc Natl Acad Sci USA, 2005; 102, 17501-17506.
12. **Werz O., Steinhilber D.:** Therapeutic options for 5–lipoxygenase inhibitors. Pharmacol Therapeut, 2006; 112, 701–718.
13. **Khanapure S. P., Garvey D. S., Janero D. R., Letts L. G.:** Eicosanoids in inflammation: biosynthesis, pharmacology, and therapeutic frontiers. Curr Top Med Chem, 2007; 7, 311–340.
14. **Gillard J., Ford-Hutchinson A. W., Chan C., Charleson S., Denis D., Foster A., Fortin R., Leger S., McFarlane C. S., Morton H. et al.:** L–663,536 (MK–886) (3–[1-(4-chlorobenzyl)-3-t-butyl-thio-5–isopropylindol-2-yl]-2,2-dimethylpropanoic acid), a novel, orally active leukotriene biosynthesis inhibitor. Can J Physiol Pharmacol, 1989; 67, 456–464.
15. **Radmark O., Samuelsson B.:** Regulation of the activity of 5–lipoxygenase, a key enzyme in leukotriene biosynthesis. Biochem Biophys Res Commun, 2010; 396, 105–110.
16. **Bäck, M.:** Inhibitors of the 5–lipoxygenase pathway in atherosclerosis. Curr Pharm Design, 2009; 15, 3116–3132.
17. **Zaitsu M., Hamasaki Y., Matsuo M., Kukita A., Tsuji K., Miyazaki M., Hayasaki R., Muro E., Yamamoto S.,**

Farmacie 3-012 nova 25.6.2012 9:29 Str. 106
proLékaře.cz | 14.1.2026

Kobayashi I., Ichimaru T., Kohashi O., Miyazaki S.: New induction of leukotriene A_4 hydrolase by interleukin-4 and interleukin–13 in human polymorphonuclear leukocytes. Blood, 2000; 96, 601–609.

18. **Sampson A. P.:** Leukotriene C4 synthase: the engine of aspirin intolerance? Clin Exp Allergy, 2011; 41, 1050–1053.
19. **Young R. N.:** Inhibitors of 5-lipoxygenase: a therapeutic potencial yet to be fully realized? Eur J Med Chem, 1999; 34, 671–685.
20. **Bruneau P., Delvare C., Edwards M. P., McMillan R. M.:** Indazolines, a new series of redox-active 5-lipoxygenase inhibitors with built-in selectivity and oral activity. J Med Chem, 1991; 34, 1028–1036.
21. **Black A. K., Camp R. D. R., Derm F. F., Mallet A. I., Cunningham F. M., Hofbauer M., Greaves M. W.:** Pharmacologic and clinical effects of lonapalene (RS-43179), a 5-lipoxygenase inhibitor, in psoriasis. J Invest Dermatol, 1990; 95, 50–54.
22. **Liu M. C., Dube L. M., Lancaster J.:** Acute and chronic effects of a 5-lipoxygenase inhibitor in asthma: a 6-month randomized multicenter trial. J Allergy Clin Immunol, 1996; 98, 859–871.
23. **Tardif J. C., L'Allier P. L., Ibrahim R., Gregoire J. C., Nozza A., Cossette M., Kouz S., Lavoie M. A., Paquin J., Brotz T. M., Taub R., Pressacco J.:** Treatment with 5-lipoxygenase inhibitor VIA-2291 (Atreleuton) in patients with recent acute coronary syndrome. Circulation, 2010; 3, 298–307.
24. **Sampson A. P.:** FLAP inhibitors for treatment of inflammatory diseases. Curr Opin Investig Drugs, 2009; 10, 1163–1172.
25. **Hakonarson H., Thorvaldsson S., Helgadottir A., Gudbjartsson D., Zink F., Andresdottir M. et al.:** Effects of a 5-lipoxygenase-activating protein inhibitor on biomarkers associated with risk of myocardial infarction: a randomized trial. JAMA, 2005; 293, 2245–2256.
26. **Bain G., King C. D., Rewolinski M., Schaab K., Santini A. M., Shapiro D., Moran M., Rooij S. W., Roffel A. F., Schulenga-Hut P., Milne G. L. et al.:** Pharmacodynamics and pharmacokinetics of AM103, a novel inhibitor of 5-lipoxygenase-activating protein (FLAP). Clin Pharmacol Ther, 2010; 87, 437–444.
27. **Penning T. D.:** Inhibitors of leukotriene A4 (LTA4) hydrolase as potential anti-inflammatory agents. Curr Pharm Design, 2001; 7, 163–179.
28. **Sandanayaka V., Mamat B., Bhagat N., Bedell L., Halldorsdottir G., Sigthorsdottir H., Andrésson P., Kiselyov A., Gurney M., Singh J.:** Discovery of novel leukotriene A4 hydrolase inhibitors based on piperidine and piperazine scaffolds. Bioorg Med Chem Lett, 20, 2010; 20, 2851–2854.
29. **Diaz-Gonzalez F., Alten R. H. E., Bensen W. G., Bown J. P., Sibley J. T., Dougados M., Bombardieri S., Durez P., Ortiz P., de-Miquel G., Staab A. et al.:** Clinical trial of a leukotriene B4 receptor antagonist, BIIL 284, in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis, 2007; 66, 628–632.
30. **Alten R., Gromnica-Ihle E., Pohl C., Emmerich J., Steffgen J., Roscher R., Sigmund R., Schmolke B., Steinmann G.:** Inhibition of leukotriene B4-induced CD11B/CD18 (Mac–1) expression by BIIL 284, a new long acting LTB4 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis, 2004; 63, 170–176.
31. **Hicks A., Monkarsh S. P., Hoffman A. F., Goodnow R. Jr.:** Leukotriene B4 receptor antagonists as therapeutics for inflammatory disease: preclinical and clinical developments. Expert Opin Investig Drugs, 2007; 16, 1909–1920.
32. **Saif M. W., Oettle H., Vervenne W. L., Thomas J. P., Spitzer G., Visseren–Grul C., Enas N., Richards D. A.:** Randomized double-blind phase II trial comparing gemcitabine plus LY293111 versus gemcitabine plus placebo in advanced adenocarcinoma of the pancreas. Cancer J, 2009; 15, 339–343.
33. **Augstein J., Farmer J. B., Lee T. B., Sheard P., Tattersall M. L.:** Selective inhibitor of slow reacting substrate of anaphylaxis. Nat New Biol, 1973; 245, 215–217.
34. **Charlier C., Michaux C.:** Dual inhzibition of cyclooxygenase-2 (COX-2) and 5-lipoxygenase (5-LOX) as a new strategy to provide safer non-steroidal anti-inflammatory drugs. Eur J Med Chem, 2003; 38, 645–659.
35. **Furberg C. D., Psaty B. M., Fitzgerald G. A.:** Parecoxib, valdecoxib, and cardiovascular risk. Circulation, 2005; 111, 249.
36. **Bannwarth B.:** Is licofelone, a dual inhibitor of cyclo-oxygenase and 5-lipoxygenase, a promising alternative in anti-inflammatory therapy? Fund Clin Pharmacol, 2004; 18, 125–130.
37. **Peng J., van Loon J. J. A., Zheng S., Dicke M.:** Herbivore-induced volatiles of cabbage (Brassica oleracea) prime defence in neighbouring intact plants. Plant Biol, 2011; 13, 276–284.
38. **Raynauld J. P., Martel-Pelletier J., Bias P., Laufer S., Haraoui B., Choquette D., Bealieu A. D., Abram F., Dorais M., Vignon E., Pelletier J. P.:** Protective effects of licofelone, a 5-lipoxygenase and cyclo-oxygenase inhibitor, versus naproxen on cartilage loss in knee osteoarthritis: a first multicentre clinical trial using quantitative MRI. Ann Rheum Dis, 2009; 68, 938–947.
39. **Rotondo S., Dell'Elba G., Krauze-Brzósko K., Manarini S., Martelli N., Pecce R., Evangelista V., Cerletti C.:** Licofelone, a dual lipoxygenase-cyclooxygenase inhibitor, downregulates polymorphonuclear leukocyte and platelet function. Eur J Pharmacol, 2002; 453, 131–139.