

Eikozanoidi i njihovo djelovanje na pojedine organske sustave

Turčić, Petra

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 2008, 64, 593 - 604**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:741100>

Rights / Prava: [In copyright](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2022-05-18**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Eikozanoidi i njihovo djelovanje na pojedine ogranske sustave

PETRA TURČIĆ

Zavod za farmakologiju, Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Domagojeva 2, Zagreb

UVOD

Upala je reakcija tkiva na oštećenje ili podražaj koji može biti mehanički, kemijski, radiološki, mikrobiološki ili imunološki. Prema tome upala je nespecifičan odgovor u odnosu na noksu koja ga je izazvala, a zastupljen je u svim tkivima. Cilj upalne reakcije je ograničiti noksu i ukloniti nastalo oštećenje tkiva (1).

U slučaju kada je noksa infekcija, infestacija ili alergija uz upalnu reakciju javlja se i specifični imunosni odgovor. Lokalna upala ima tipične simptome, a to su calor (toplina), dolor (bol), rubor (crvenilo), tumor (oteklina) i functio laesa (oštećena funkcija). Svi ti simptomi ili znakovi vezani su uz zbivanja u tkivu. Toplina primjerice potječe od povećanog protoka krvi i stvorenih kisikovih radikala, a oteklina tkiva posljedica je infiltracije stanicama i poremećene funkcije krvnih žila. Bol je rezultat podražaja nociceptora bradikininom, kalidinom, kisikovim radikalima, lokalnom acidozom, tlakom zbog otoka, prostaglandinom E_2 i leukotrienom LTB_4 .

Uz lokalne procese kao što su infiltracija stanicama, promjene na krvnim žilama, poticanje pojačivačkih mehanizama, kočenje tkivnih funkcija i vezivnotvorna reakcija, organizam reagira i sustavno i to složenim odgovorom središnjeg živčanog sustava, sintezom proteina akutne faze u jetri, hemodinamskim i metaboličkim prilagodabama te pokretanjem upalnostatskog procesa.

Iako je upala glavni mehanizam kojim se uspostavlja homeostaza organizma, a ujedno najmoćniji obrambeni mehanizam, ishod može biti i drugačiji, odnosno da ne nastupi *institutio ad integrum*, odnosno funkcionalno i strukturalno ozdravljenje, već je moguć i kronični tijek s jakom fibroznom reakcijom. U slučaju autoimunih bolesti upala je nepoželjen mehanizam koji oštećuje tkivo i funkciju.

Prostaglandini kao biološki vrlo aktivne komponente igraju važnu ulogu u humanoj fiziologiji i patologiji. Ime im je dao Von Euler 1935. misleći da potječu iz prostate (2). Zajedno s leukotrienima čine EIKOZANOIDE.

Eikozanoidi – 20 C esencijalne masne kiseline, dobili su ime po grčkom είκοσι što znači 20.

Metabolizam eikozanoida zbiva se na dva načina: preko ciklooksigenaze nastaju prostaglandini, a preko lipooksigenaze leukotrieni. Izraz prostanoide koji se često koristi je širi i uključuje »specijalizirane« prostaglandine, tromboksan i prostaciklin (3). Daljnjim istraživanjima izolirani su biološki aktivni eikozanoidi PGG₂ i PGH₂, specijalizirani tromboksan i prostacilini.

Godine 1950. Bergstrom i Sjovall izolirali su prostaglandin E (PGE₁) i prostaglandin F (PGF₁), koji su naziv dobili prema topljivosti u eteru (E) ili fosfatu (F) (4).

Deset godina kasnije, 1960. potvrđeno je da su prostaglandini, produkti polinezasićene njih masnih kiselina, prvenstveno arahidonske, prisutni u svim tjelesnim tkivima (5).

Nakon što je 1971. godine Vane dokazao da je antiinflamatorni učinak aspirina i drugih nesteroidnih protuupalnih lijekova (*eng. non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAID*) povezan s inhibicijom ciklooksigenaze (COX), enzima koji katalizira biosintezu prostaglandina iz arahidonske kiseline (VANE HIPOTEZA), otvorene su brojne mogućnosti utjecaja na fiziologiju prostaglandina (6,7)

Leukotrieni, lipoksini, tromboksan, prostaglandini i prostacilini imaju važnu ulogu u nastanku, održavanju i usmjeravanju tijekom upale. Oštećenje ili izloženost stanica štetnom utjecaju potiče upalnu kaskadu i gomila proinflamatorne i vazaktivne eikozanoide te aktivira upalne stanice, neutrofile i limfocite (8).

Tablica opisuje involviranost pojedinih eikozanoida u razvoju upalne reakcije (8).

Djelovanje	Uključeni eikozanoidi
Vazokonstrikcija	PGF _{2α} , TXA ₂ , LTC ₄ , LTD ₄ , LTE ₄
Vazodilatacija	PGI ₂ , PGE ₁ , PGE ₂ , PGD ₂ , LXA ₄ , LXB ₄ , LTB ₄
Edemi (oticanje)	PGE ₂ , LTB ₄ , LTC ₄ , LTD ₄ , LTE ₄
Kemotaksija, adhezija leukocita	LTB ₄ , HETE, LXA ₄ , LXB ₄
Povećana vaskularna permeabilnost	LTC ₄ , LTD ₄ , LTE ₄
Bol i pojačan osjet boli	PGE ₂ , PGI ₂ , LTB ₄
Lokalna toplina i vrućica	PGE ₂ , PGI ₂ , LXA ₄

Biosinteza eikozanoida (prostaglandina i leukotriena)

U osnovi svih prostaglandina je prostanoična kiselina, a supstitucija određuje razlike među prostaglandinima. Svi sadrže 20 C atoma i pripadaju nezasićenim masnim kiselinama, a svi osim tromboksana imaju ciklopentanski prsten. Tromboksan ima šestoročlani prsten. Dominiraju PGD₂, PGE₂, PGF₂, TXA₂ (tromboksan) i PGI₂ (prostaciklin). Dok su PGD₂, PGE₂ i PGF₂ prisutni u gotovo svim organima, tromboksan i prostaciklin produciraju većinom trombociti i endotelne stanice (9).

Prostaglandine mogu sintetizirati sve stanice osim eritrocita. U fosfolipidnoj staničnoj membrani postoji visoka koncentracija nezasićene masne kiseline, izgrađene od 20 C atoma – arahidonske kiseline. Arahidonska kiselina oslobađa se pod djelovanjem fosfolipaze A₂ i fosfolipaze C. Fosfolipazu mogu pokrenuti različiti čimbenici kao što su upala,

hormoni, imuna reakcija, kolagen, kemijski iritansi, fizička trauma. Navedeni stimulansi djeluju na membranski receptor – G protein. Lijekovi koji povećavaju koncentraciju iona kalcija kao i kortikosteroidi pokazuju inhibicijski učinak na oslobađanje fosfolipida. Kortikosteroidi djeluju tako što stabiliziraju staničnu i lizosomalnu membranu inkorporiranjem steroida u lipidni dvosloj čineći arahidonsku kiselinu nedostupnijom fosfolipazi. Prema nekim istraživanjima kortikosteroidi induciraju sintezu lipokortina, proteina koji inhibira fosfolipazu A₂ (10). Kortikosteroidi mogu također inhibirati sintezu prostaglandina utjecajem na kaskadu arahidonske kiseline na nivou ciklooksigenaze (slika 1).

Fosfolipaze u različitim stanicama uključujući bubrežne omogućuje oslobađanje arahidonske kiseline koja može biti metabolizirana na tri načina:

1. preko ciklooksigenaze što rezultira stvaranjem prostaglandina, prostaciklina i tromboksana,
2. preko lipooksigenaze stvaranje leukotriena i 5, 12 i 15 hidroksieikozatetraenoične kiseline (HETEs) i
3. preko citokroma P₄₅₀ (CYP) stvarajući 5,6; 8,9; 11,12 i 14,15 epoksieikozatetraenoičnu kiselinu (EETs), dihidroksieikozatetraenoičnu kiselinu (19,20 HETEs).

Ti spojevi imaju važnu fiziološku i patofiziološku funkciju koja modulira transport iona, renalnu i pulmonalnu funkciju, vaskularni tonus i upalni odgovor. Mogu se osloboditi pri djelovanju faktora rasta i citokina čiji se učinci manifestiraju preko receptora, ali i preko nereceptorskog mehanizma. Novije istraživanje upravo ističe da metaboliti arahidonske kiseline nastali preko lipooksigenaze i citokroma P₄₅₀ kao hidroksieikozatetraenoične kiseline i epoksieikozatrienoične kiseline igraju novu ulogu u glomerularnim mesangialnim i epitelnim stanicama, što može imati utjecaj na patogenezu bolesti bubrega kao komplikacija udruženih s dijabetesom i hipertenzijom (10).

Godine 1990. Fu i suradnici (11) su na primjeru ljudskih monocita otkrili put sinteze ciklooksigenaza (COX) enzima da bi se kasnijim istraživanjem utvrdilo da postoje dva oblika: COX₁ i COX₂ koje kodiraju dva različita gena i to COX₁ na kromosomu 9 i COX₂ na kromosomu 1 (9).

COX₁ je izražena u bazalnim uvjetima u većini stanica, a osobito endotelijalnim, krvnim stanicama, sabirnim kanalićima bubrega, u želucu, te glatkoj muskulaturi. Njena prisutnost važna je za regulaciju produkcije prostaglandina potrebnu za regulaciju homeostaze.

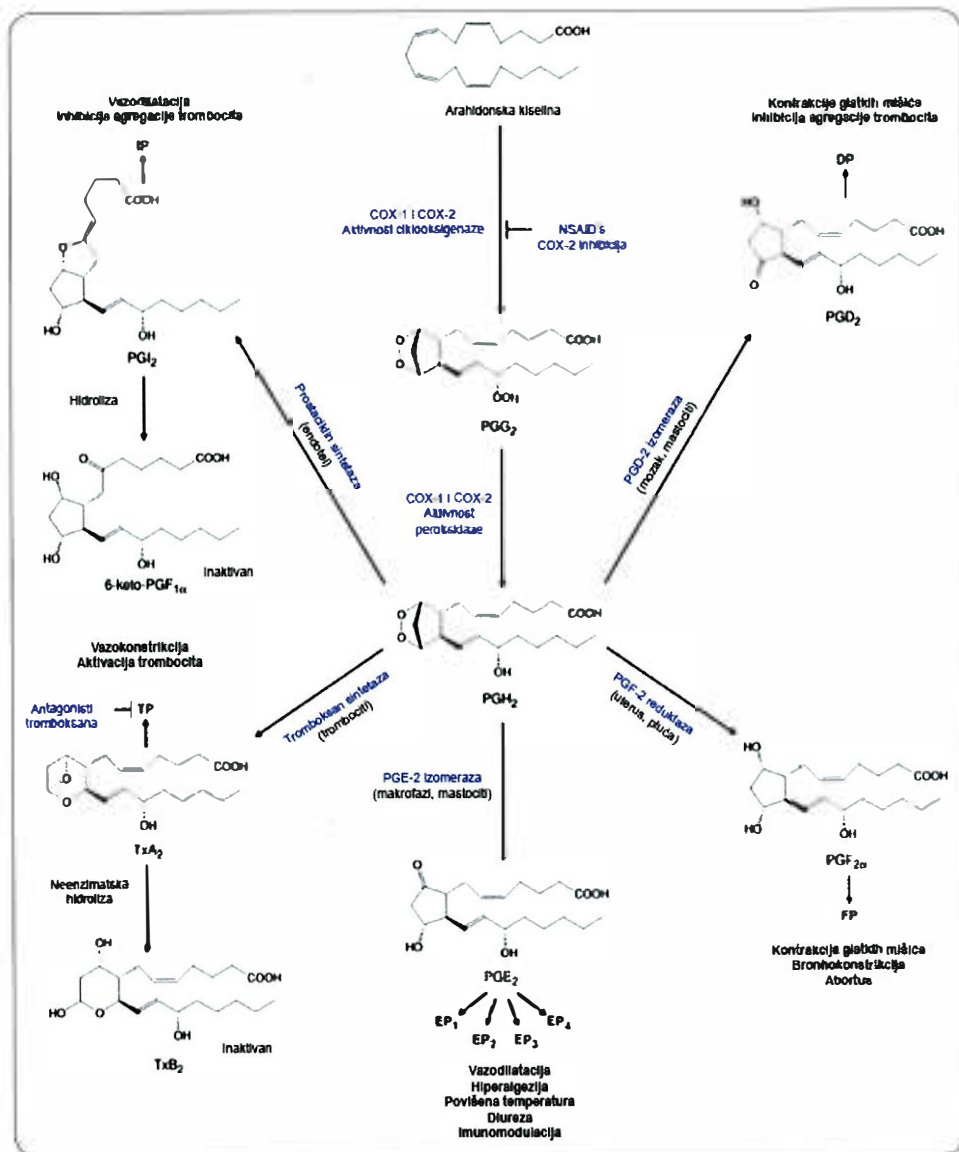
COX₂ je, za razliku od COX₁, prisutna u tkivu koje je upaljeno, pa se zbog toga u takvom tkivu stvaraju štetni prostaglandini. Terapijski bi stoga bilo idealno inhibirati samo sintezu COX₂ čime bi se s NSAID postigao učinak na upalu i minimizirao nepoželjni gastrointestinalni učinak.

Pretpostavlja se i postojanje COX₃, izoforme koji potječe od COX₁, a odlikuje se različitim proteinskim karakteristikama. COX₃ bi mogla biti potencijalna meta acetaminofena, ali to još nije do kraja istraženo (8).

Objekti ciklooksigenaze kataliziraju dvije reakcije i imaju dvije različite aktivnosti (12). Prva reakcija katalizira adiciju molekularnog kisika na arahidonsku kiselinu pretvarajući ju u PGG₂ što predstavlja »ciklooksigenaznu aktivnost«. Druga reakcija sastoji se u

konverziji PGG₂ u PGH₂ što se naziva i »peroksidazna aktivnost«. PGH₂ je nestabilni produkt koji se pod djelovanjem različitih enzima pretvara u jedan ili više prostaglandina. Vrsta pretvorbe ovisi o prisutnosti specifičnih enzima te o vrsti tkiva u kojem se pretvorba zbiva. Tako se primjerice u plućima i stanicama slezene može sintetizirati više produkata.

Slika 1. prikazuje kaskadu arahidonske kiseline. Prikazano je i mjesto djelovanja nesteroïdnih protuupalnih lijekova i kortikosteroida.



Slika 1. Biosinteza prostaglandina (8).

Stvoreni prostaglandin se brzo katabolizira u inaktivni produkt. Vrlo su labilni i u fiziološkim uvjetima u sistemskoj cirkulaciji mjerljive su samo male količine. Metode za detekciju inaktivnih metabolita u urinu i tjelesnim tekućinama su: biokemijska analiza, radioimunoanaliza, imunoenzimski analiza (ELISA), kromatografija, receptorska analiza i masena spektrometrija. Svaka od tih metoda ima svoje specifične vrijednosti, nedostatke i tehničke poteškoće pri izvođenju.

Prostaglandini, leukotrieni, tromboksan i lipoksini inaktiviraju se hidrosilacijom, β oksidacijom ili ω oksidacijom pri čemu nastaju hidrofilniji spojevi koji se mogu izlučiti urinom.

Receptori

Svoju funkciju prostaglandini vrše preko receptora GPCR, (*G-protein coupled receptors*), a to su: prostaglandin D_2 receptor (DP), prostaglandin E receptori (ER_{1-4}), prostaglandin F receptor (FP), prostaciklin receptor ili prostaglandin I_2 receptor (IP) i tromboksan receptor (TP). Odgovor na prostaglandine ovisit će o aktivaciji tih receptora (13).

Hata i suradnici (13) opisali su ulogu, farmakologiju i značaj prostaglandinskih receptora.

Tromboxan A_2 receptor (TP)

Tromboksan je najbolje poznat po hemodinamskoj i kardiovaskularnoj funkciji. Snažan je medijator agregacije trombocita, a defekt TP receptora može izazvati poremećaj koagulacije. Sinteza tromboksana je povećana kod kardiovaskularnih bolesti uključujući akutnu ishemiju srca pa je upotreba acetilsalicilne kiseline korisna za redukciju rizika od infarkta miokarda. Tromboksan ima ulogu u patogenezi astme, jer izaziva bronhokonstrikciju. Kod čovjeka se razlikuju TP_a (placentarni) i TP_b (endotelijalni receptori). TP antagonist ramatroban koristi se u Japanu u terapiji alergijskog rinitisa. U dišnim putevima astmatičara uz bronhokonstrikciju i eozinofiliju prisutan je povišen TXA_2 . Monociti i eozinofili također produciraju TXA_2 . Tromboksan A_2 je aktivator trombocita i relativno je jači vazokonstriktor dok je PGI_2 vazodilatator i inhibitor agregacije trombocita. Njihov međusobni odnos vjerojatno je odgovoran za regulaciju sistemskog krvnog tlaka i trombogenezu. Narodi sa sjevera Europe imaju nižu incidenciju srčanih bolesti što se dovodi u vezu s povećanim konzumiranjem ribljeg mesa (veća količina ribljeg ulja) i sukladno tome smanjenom količinom prekursora arahidonske kiseline (8). TP receptori imaju ulogu u upravljanju T stanicama. Inhibicija sinteze tromboksana lokalno inaktivira cito toksične T stanice na bubrežnom alograft modelu u štakora pa se može zaključiti da odbacivanje organa dijelom ovisi o TP receptorima. Inhibicijom sinteze tromboksana opada proliferativni odgovor cijelog limfocitnog sustava (13).

PGD₂ receptori (DP)

Osamdesetih godina prošlog stoljeća PGD_2 su smatrani dominantnim za inicijaciju IgE modificiranog tipa I akutne alergijske reakcije. Kao medijatori upale PGD_2 imaju i druge učinke kao što su inhibicija agregacije trombocita, relaksacija i kontrakcija glatke

muskulature, sekrecija sluzi i indukcija sna. U suprotnosti s proinflamatornom ulogom PGD_2 u alergijskoj upali, PGD_2 mogu spriječiti upalu. DP receptori na dendritima mogu potaknuti prilagođen imuni odgovor na antigen. Preko prostaglandin D_2 receptora (DP) PGD_2 također inhibiraju Langerhansove stanice štiteći parazite primjerice *Schistosomu mansoni* od imunog odgovora. Preko prostaglandin D_2 receptora (DP) smanjuje se i odgovor na kontaktnu senzibilizaciju (13).

PGE₂ receptori (EP)

Preko prostaglandin E receptora (EP) štiti se sluznica želuca. U bubregu produkcija PGE_2 važna je za normalnu renalnu funkciju i protok krvi u glomerulu, prilagodbu transporta soli i vode u distalnom tubulu i stimulaciju otpuštanja renina iz jukstaglomerularnog aparata. Isto tako PGE_2 je važan za normalan krvni tlak. Pokazano je da djeluje kao dilatator u traheji mačke, a konstriktor u crijevu morske svinje. Preko EP-receptora utječe na mnoge stanice: makrofagc, dendrite, limfocite T i B izazivajući pro- i anti-upalni odgovor. PGE_2 ima jači afinitet za EP_3 i EP_2 . Smatra se da svaki receptor ima jedinstvenu važnu ulogu. Preko EP_4 receptora moguća je PGE_2 stimulacija proliferacije karcinoma kolona. PGE_2 na mjestu ozljede izaziva hiperalgeziju, a isto tako i u slučaju upalne boli. PGE_2 koji se stvara u tumorskim stanicama djeluje inhibirajuće na imune stanice pa se tako tumor čuva od nadzora imunološkog sustava. PGE_2 mogu preko EP receptora modulirati proliferaciju T stanice (13).

Prostaciklin receptor (IP)

PGI_2 – prostaciklin je produkt endotelnih stanica i ima snažni vazodilatatorni i anti-trombotički efekt. Vazodilatatorni efekt prostaciklina evidentan je pri redukciji plućne vaskularne rezistencije kod bolesnika koji boluju od plućne hipertenzije. Ima također i kardioprotektivnu ulogu. Uz to je i medijator upale te prijenosa boli kod upale. Prisutnost prostaciklinskih receptora IP utvrđena je kod ljudi u plućima, bubrezima, jetri, trombocitima, srcu i aorti. Iloprost je sintetski analog prostaciklina koji se najčešće koristi u liječenju plućne hipertenzije. Preko IP-receptora raste cAMP i to je put odgovoran za vazodilataciju i antiagregacijski efekt prostacilina (13).

PGF_{2a} receptor (FP)

PGF_{2a} se stvara za vrijeme menstrualnog ciklusa sekrecijom endometrija. Pokazano je da deficit FP-receptora kod mišice rezultira visokom razinom progesterona tijekom trudnoće vodeći do redukcije oksitocinskih receptora i oslabljenog poroda. Promjene u produkciji PGF_{2a} mogu biti povezane s reproduktivnim abnormalnostima uključujući produžena menstrualna krvarenja, a postoje indicije koje impliciraju i nastanak endometrijalnog adenokarcinoma. Analizi PGF_{2a} koriste se za liječenje očnog tlaka i glaukoma (13).

Učinci prostaglandina na pojedine organske sustave

1. Krv

Eikozanoidi mogu modificirati funkciju krvnih elemenata.

PGI_2 inhibiraju agregaciju trombocita. TXA_2 je većinski produkt metabolizma arahidonske kiseline i trombocita i moćan induktor agregacije. LTB_4 je kemotaktičan za polimorfonuklearne leukocite, eozinofile i monocite. Prostaglandini inhibiraju funkciju limfocita kao i proliferaciju te suprimiraju imunološki odgovor. Isto tako PGE_2 inhibiraju diferencijaciju B limfocita i humoralni imunitet.

2. Kardiovaskularni sustav

Prostaglandini PGE_2 su moćni vazodilatatori; djeluju na arteriole, prekapilarne sfinktere i postkapilarne venule dok na veće vene ne utječu. PGE_2 povećavaju krvni protok u srcu, mezenteriju i bubrežima. Tromboksan A_2 je vazokonstriktor, dok leukotrijeni LTC_4 i LTD_4 uzrokuju hipotenziju. Važan je njihov utjecaj na endotel postkapilarnih venula što rezultira eksudacijom plazme i jačim učinkom od histamina. PGD_2 ovisno o koncentraciji uvjetuje vazodilataciju ili vazokonstrikciju. Izuzetak je plućna cirkulacija gdje PGD_2 izaziva samo vazokonstrikciju. Smatra se da upala povezana s eikozanoidima može biti važna u patofiziologiji infarkta miokarda. Tromboksan A_2 je važan čimbenik nastanka tromboze i infarkta miokarda te drugih kardiovaskularnih bolesti što acetilsalicilnu kiselinu kao inhibitor COX -a stavlja na posebno mjesto u prevenciji tih bolesti. Najnovija istraživanja upućuju na to da su 5-lipooksigenaza, 5-lipooksigenaza aktivirajući protein (FLAP) i leukotrijen A_4 (LTA_4) hidrolaza povezane s infarktoma srca te da 5-lipooksigenaze, antagonisti 5-lipooksigenaza aktivirajućeg proteina (FLAP) i inhibitori leukotrijen A_4 (LTA_4) hidrolaze mogu biti novi potencijalni lijekovi za liječenje ateroskleroze i infarkta miokarda (8).

Produkcija prostaglandina u stanicama endotela inducirana je COX_2 , a to je osobito izraženo u aterosklerozi (14). Selektivna inhibicija COX_2 međutim, umanjuje učinak vazodilatacije i antiagregacije i povećava rizik kardiovaskularnog incidenta (15-17), što je primjećeno pri terapiji rofekoksibom.

3. Pluća

Prostaglandin E je važan za održavanje vaskularnog tonusa. Prostaciklin kao što je prije navedeno korišten je za tretiranje pacijenata s primarnom ili sekundarnom plućnom hipertenzijom (18). Negativni učinak mu je to što može sudjelovati u akutnom sindromu respiratornog distresa. PGF izaziva bronhokonstrikciju, kao i LT i TX , a PGE_2 bronhodilataciju (19,20).

Astma je kronična opstruktivna bolest pluća koja se manifestira napadajima dispneje, kašlja i *sviranjem* u grudima. Patofiziologija astme temelji se na kroničnoj upali dišnih puteva, hiperreaktivnosti bronha, spazmu i opstrukciji dišnih puteva sekretom. Antigeni u plućima odgovorni su za početak kaskade kojom se u plućima gomilaju prostaglandini i leukotrieni nastali poglavito iz arahidonske kiseline mastocita. LTB_4 privlači upalne stanice i potiče agregaciju stanica. Aktiviraju se limfociti B, proliferiraju i diferenciraju se te oslobađaju IgE antitijela.

LTC_4 i LTD_4 djeluju kao bronhokonstriktori, 1000 puta jače od histamina. Povećava se sekrecija mukusa, a u upalnom eksudatu ima mnogo neutrofila i eozinofila. Eozinofili oštećuju dišni epitel i povećavaju dodatno upalne promjene. Ukratko, uz bronhokon-

strikciju leukotrieni uzrokuju hipersekreciju, kapilarnu propusnost, edem te privlače upalne stanice (8).

4. Gastrointestinalni sustav

Neki eikozanoidi, primjerice PGE₁ i PGI₂ inhibiraju sekreciju želučane kiseline, stimuliraju prolaz vode i elektrolita kroz crijeva i tako uzrokuju dijareju (21). Prostaglandini utječu na motilitet, sekreciju od jednjaka do debelog crijeva i imaju autoprotektivni učinak u gastrointestinalnom traktu. Citoprotektivni efekt je proučavan preko stimulacije lučenja mukusa i sekrecije bikarbonata (22). PGE i prostaciklini su želučani vazodilatatori i povećavaju prokrvljenost mukoze. Oba učinka su citoprotektivna (23–26). U upalnim bolestima crijeva kao što su Chronova bolest i ulcerozni kolitis, uočena je povećana vrijednost LTB₄ u upaljenoj sluznici, uz tkivnu infiltraciju leukocita. Upalni proces značajno utječe na histološke promjene i funkciju crijeva. Stabilni analog lipoksina A₄ na modelu miša pokazao se kao potencijalno terapijsko sredstvo (8).

5. Reprodukcijski sustav

Prostaglandini skupine E uključeni su u erekciju, ejakulaciju i poboljšanje kvalitete sperme (27). Važnu ulogu imaju pri porodu i trudovima, dok za vrijeme trudnoće održavaju uterus stabilnim. Uloga prostaglandina za vrijeme poroda nije do kraja jasna u smislu zajedničkog djelovanja s oksitocinom. Prostaglandini su vjerojatno veoma važni za ovulaciju, implantaciju i endometriozu. Menstrualni bolovi posljedica su pojačane sinteze prostaglandina koja je mjerljiva u menstrualnoj krvi i odgovorna za bol prouzročenu kontrakcijom mišića (28).

6. Središnji živčani sustav

Još od 1964. godine poznato je da su prostaglandini prisutni u mozgu (29). COX₂ inducirana upalnim citokinima odgovorna je za sintezu upalnih prostaglandina koji igraju glavnu ulogu pri porastu temperature i pojave boli. Ciklooksigenaza 2 zastupljena je u mozgu i najvjerojatnije igra značajnu ulogu u cerebrovaskularnim bolestima. Provedena su istraživanja Alzheimerove bolesti s obzirom na moguću upalnu komponentu u etiologiji (30,31), a isto tako postavljena je i hipoteza o ishemijski uzrokovanom intravaskularnom koagulacijom kao uzrokom (32). Primjećeno je da osobe koje uzimaju NSAID imaju manji rizik oboljevanja od Alzheimerove bolesti.

7. Endokrini sustav

PGE₂ povećava koncentraciju ACTH, hormona rasta, prolaktina i gonadotropina. Pojačana je produkcija adrenalnih žlijezda, otpuštanje inzulina te lučenje progesterona iz žutog tijela. Produkti djelovanja lipooksigenaze –hidroksieikozatetraenoična kiselina (12-HETE) stimuliraju otpuštanje aldosterona iz kore nadbubrežne žlijezde (33).

8. Koštanomišićni sustav

Prostaglandini igraju važnu ulogu i u regulaciji remodeliranja kosti i tako što sudjeluju u njezinoj stimulaciji i inhibiciji, ovisno o receptorima (34). Nije u dovoljnoj mjeri poznato

značenje prostaglandina pri upalnim procesima sinovijalne tekućine budući da postoje dokazi i za upalni i antiupalni učinak. Daljnja istraživanja u tom smjeru mogla bi otvoriti nove mogućnosti liječenja bolesti s upalnim zbivanjem u sinovijalnoj tekućini kao što je primjerice reumatoidni artritis. U zglobovima koji su zahvaćeni reumatoidnim artritisom utvrđene su povećane vrijednosti COX₂ i PGE₂, a to je posljedica autoimunog odgovora na normalne proteine.

9. Bubrež

U glomerulima i arteriolama bubrega sintetiziraju se prostaciklini, a u sabirnim kanalčićima prostaglandini E₂. Prostaciklini imaju važnu ulogu u regulaciji protoka krvi u bubregu, glomerularnoj filtraciji, vaskularnoj rezistenciji i sekreciji renina.

Prostaglandin E₂ sintetizira se u intersticijskim stanicama, uzlaznom kraku Henleove petlje i sabirnim kanalčićima, a sudjeluje u regulacijskim lučenja vode i soli preko:

1. povećanja protoka krvi (35,36)
2. inhibicije transporta Na⁺ iz uzlaznog dijela Henleove petlje (37,38)
3. smanjenja propusnosti za vodu u sabirnom kanalčiću (38)
4. inhibicije reapsorpcije Na⁺ i uree iz sabirnih kanalčića (39)

Važnost utjecaja na bubrež prvenstveno je izražena kada funkcija bubrega nije zadovoljavajuća. U tom slučaju prostaglandini izazivaju vazodilataciju, a primjena NSAID može izazvati renalnu insuficijenciju. Poznato je da su u meduli prisutni COX 1 i COX 2, te da je potonja zastupljenija pri dehidraciji i upali, ali još uvijek nije do kraja poznata njihova uloga u bubregu.

Smrtnost kod akutnog renalnog oštećenja je još uvijek visoka, a može završiti i potrebom za kroničnom dijalizom što predstavlja velik rizik za pacijenta. Međutim, oštećeni bubrež može se i oporaviti (40,41).

Kronično oštećenje bubrega završava renalnom insuficijencijom bez obzira na uzrok. U ranom stadiju bolesti uočava se povećanje bubrega sa staničnom hipertrofijom i hiperplazijom. Potom slijedi infiltracija trombocitima, limfocitima i monocitima u glomerule i intersticij što uzrokuje promjene koje napreduju do glomerularne skleroze i tubularne atrofije. Na kraju bubrežne stanice bivaju zamijenjene vezivnim tkivom (42,43). Liječenje faktorom rasta može ublažiti progresiju bolesti bubrega (44).

Uzimajući u obzir činjenicu da PGE₂ ima brojne biološke učinke i na bubrež, kao što su lučenje renina, regulacija glomerularne filtracije i tubularne reapsorpcije vode i soli (45), te da PGE₂ održava protok krvi kroz bubrež osobito u stanju koje je obilježeno vazokonstrikcijom, postavlja se pitanje njegovog djelovanja na ugrožen bubrež. Poznato je da PGE₂ djeluje preko receptora EP₁, EP₂, EP₃ i EP₄. Ti receptori uključeni su u stvaranje cikličkog AMP-a dok EP₂ i EP₄ povišuju, EP₃ snizuje razinu cikličkog AMP-a. Preko EP₁ reguliraju se vrijednosti unutarstaničnog kalcija. EP₁, EP₃ i EP₄ prisutni su u sabirnim kanalčićima, dok je EP₄ prisutan i u glomerulu (46). Makino i suradnici (47) su na streptozotocinom induciranom renalnom oštećenju kod štakora pokazali učinkovitost selektivnog antagonista EP₁ receptora na prevenciju dijabetičke nefropatije.

Vukićević i suradnici (48) proučili su tri različita selektivna agonista PGE₂ receptora za tretiranje akutnog i kroničnog bubrežnog oštećenja u štakora: EP₂ (CP-563,745-01), EP₂/4 (CP-043, 305-02) i EP₄(CP-044,512-02). Akutno oštećenje bubrega štakora izazvali su primjenom HgCl₂. EP₄ agonist je kod tih štakora reducirao vrijednost serumskog kreatinina i povećao preživljavanje štakora. EP₂ i EP₂/4 agonisti nisu smanjili vrijednost serumskog kreatinina, ali su povećali preživljavanje štakora. Utjecaj agonista EP₄ dokazan je histološki manjom nekrozom proksimalnih tubula i manjom incidencijom stanica s apoptozom.

Promjenom navedenih receptorskih agonista u slučaju kroničnog bubrežnog oštećenja postignuto je smanjenje kreatinina u serumu i povećanje glomerularne filtracije. U bubrezima tretiranim s EP₄ agonistom bilo je manje glomerularne skleroze, bolja očuvanost proksimalnih i distalnih tubula i krvnih žila i manje apoptoičkih stanica (48).

EP₄ agonisti su učinkovitiji kod akutnog bubrežnog oštećenja dok su agonisti za EP₂, EP₄ i EP₂/4 receptore korisni za prevenciju progresije kroničnog bubrežnog oštećenja. Učinak PGE₂ zbiva se preko EP₂ i EP₄ receptora, te može izazvati signal za regulaciju i regeneraciju bubrežnog tkiva u akutnom i kroničnom oštećenju (49). Navedeni rezultati otvaraju novu mogućnost liječenja akutnog i kroničnog bubrežnog oštećenja.

10. Metabolizam masti

PGE₂ inhibira lipolizu te ima učinak na metabolizam ugljikohidrata sličan inzulinu i učinak sličan paratireoidnom hormonu na mobilizaciju Ca iz kosti.

ZAKLJUČAK

Zaključno se može reći da su eikozanoidi autakoidi, derivati arahidonske kiseline koji imaju značajnu ulogu u fiziologiji i patofiziologiji čovjeka. Uz lijekove koji se sada upotrebljavaju i koji se svojim djelovanjem upleću u nastanak i razgradnju eikozanoida, bolje poznavanje njihove bioaktivnosti pomoći će pri istraživanju i pronalasku novih farmaceutskih oblika za liječenje već spomenutih bolesti kao što su upala, autoimune bolesti, rak, glomerulonefritis, Alzheimerova bolest i mnoge druge.

Eicosanoids and their effects on particular organ systems

by Petra Turčić

S u m m a r y

Eicosanoids are arachidonic acid derivatives that play a significant role in the physiology and pathophysiology of the human body. Phospholipases present in various cell types are involved in the release of arachidonic acid that can be metabolized by cyclooxygenases that results information of prostaglandins, prostacyclines and thromboxanes or by lipoxygenase with the formation of leukotrienes and hydroxyeicosatetraenoic acids (HETEs); or cytochrome P₄₅₀ with the formation of epoxyeicosatrienoic acids

(EETs) and hydroxyeicosatetraenoic acids (HETEs). The metabolism as well as the physiologic and pathophysiologic action of eicosanoids is described. Various drugs interfere with the production and degradation of eicosanoids modifying their effects on the body. Better understanding of eicosanoid bioactivity could help in the research and identification of novel pharmaceutical forms suitable for the treatment of diseases such as autoimmune diseases, inflammation, glomerulonephritis, malignancies, Alzheimer's disease, etc.

Literatura – References

1. S. Gamulin, M. Marušić i sur: Patofiziologija, Medicinska naklada, Zagreb 2005.
2. U. Von Euler, *J Physiol* (1936) 88:213–34.
3. R. Kurzrok, C. Lieb, *Proc Soc Exp Biol Med* (1930) 28:268–72.
4. S. Bergstrom, J. Sjovall, *Acta Chem Scand* (1957) 11:1086.
5. S. Bergstrom, J. Sjovall, *Acta Chem Scand* (1960) 14:1693–700.
6. J. Smith, A. Willis, *Nature* (1971) 231:235–7.
7. S. Ferreira, S. Moncada, J. Vane, *Nature* (1971) 231:237–9.
8. D. E. Golan, A. H. Tashjian, E. J. Armstrong, A. W. Armstrong, *Principles of pharmacology*; Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
9. S. B. Miller, *Semin Arthritis Rheum* (2006) 36:37–49.
10. R. Flower, *Prog Clin Biol Res* (1990) 349:11–25.
11. Fu JY i sur., *J Biol Chem* (1990) 265(28):16737–40.
12. E. Sigal, *Am J Physiol* (1991) 260:L13–L28.
13. N. A. Hata, R. M. Breyer *Pharmacology and Therapeutics* (2004) 103: 147–166.
14. Jr. Schmedtje, JF Ji YS, W. L. Liu, R. N. DuBois, Ms. Runge, *J Biol Chem* (1997) 272(1):601–8.
15. D. Mukherjee, S. E. Nissen, E. J. Topol, *JAMA* (2001) 286:954–9.
16. D. S. Solomon, S. Schneeweiss, R. J. Glynn, Y. Kiyota, R. Levin i sur. *Circulation* (2004) 109(17):2068–73.
17. J. Nakano, E. Anggard, B. Samuelsson, *Eur J Biochem* (1969) 11(2):386–9.
18. W. McLaughlin, D. E. Genthner, M. M. Panella, S. Rich, *N Engl J Med* (1998) 338(5):273–7.
19. A. Mathe, P. Hedqvist, *Am Rev Resp Dis* (1975) 111(3):313–20.
20. P. Kadowitz, P. Joiner, A. Hyman, *Proc Soc Exp Biol Med* (1974) 145(4):1258–61.
21. C. Matuschansky, J. Bernier, *Gastroenterology* (1973) 64:1111–8.
22. S. McQueen, A. Allen, A. Garner, Raven Press, New York 1984, 215–21.
23. I. Main, B. Whittle, *Br J Pharmacol* (1973) 49:429–36.
24. S. Szabo, J. S. Tricer, A. Brown, J. Schnoor, *Gastroenterology* (1985) 88(1Pt.2): 228–36.
25. G. Morris, P. Harding, Raven Press, New York 1984, 209–14.

26. J. Critchlow, D. Magee, S. Ito, K. Takeuchi, W. Silen, *Gastroenterology* (1985) 88(1Pt.2):237-49.
27. C. Shorrock, W. Rees, *Gut* (1992) 33(2):164-9.
28. E. H. Oliw, R. Fabiani, L. Johansson, G. Ronquist, *J Reprod Fertil* (1993) 99:195-9.
29. B. Samuelsson, *Biochem Biophys Acta* (1964) 84:218-9.
30. K. Andersen, L.J. Launer, A. Ott, A. W. Hoes, M. M. Breteler, A. Hofman, *Neurology* (1995) (45):1441-5.
31. P. L. McGeer, M. Schulzer M, E. G. McGeer, *Neurology* (1996)(47):425-32.
32. J. Torre, *Gerontology* (1997) 43:26-43.
33. K. Ono, T. Akatsu, T. Murakami, M. Nishikawa, M. Yamamoto, N. Kugai, *J Endocrinol* (1998) 158(3):R1-5.
34. R. Edwards, *Am J Physiol* (1985) 248:F779-89.
35. W. Henrich, *Kidney Int* (1981) 19:822-30.
36. J. Kokko, *Kidney Int* (1981) 19:791-6.
37. J. Stokes, *J Clin Invest* (1979) 64:495-502.
38. K. Raymond, M. Lifshitz, *Am J Med* (1986) 80(suppl 1A):22-33.
39. R. Tadhani, M. Pascual, J. V. Bonventre, *N Engl J Med* (1996) 334:1448-1460.
40. L. C. Racusen, *Adv Ren Replace Ther* (1997) 4:3-16.
41. A. M. El Nahas, *Kidney Int* (1992) 41(Suppl 36):S15-S21.
42. R. J. Johnson, *Kidney Int* (1994) 45:1769-1782.
43. S. Klahr, J. Morrissey, *Am J Kidney Dis* (2003) 41(3 Suppl 2):S3-S7.
44. M. D. Breyer, H. R. Jacobson, R. M. Breyer, *J Am Soc Nephrol* (1996) 7:8-17.
45. M. D. Breyer, R. M. Breyer, *Am J Physiol Renal Physiol* (2000) 279:12-23.
46. B. L. Jensen, J. Stubbe, P. B. Hansen, *Am J Physiol Renal Physiol* (2001) 280:1001-1009.
47. H. Makino, I. Tanaka, M. Mukoyama, *J Am Soc Nephrol* (2002) 13:1757-1765.
48. S. Vukičević, P. Šimić, F. Borovečki, L. Grgurević i sur. *Kidney Int* (2006) 70:1099-1106.
49. A. Helgadottir, A. Manolsen, G. Thorleifsson, *Nat Genet* (2004) 36:233-239.

Primljeno 6. listopada 2008.