

# Lipidmediatoren und ihre Rolle bei Entzündungen und Allergien

## 6.1 Prostaglandine – 188

- 6.1.1 Prostaglandin D2 – 190
- 6.1.2 Prostaglandin J2 (PGJ2) und sein Metabolit 15-deoxy-PGJ2 (15-d-PGJ2) – 190
- 6.1.3 Prostaglandin E2 – 190
- 6.1.4 Prostaglandin F2 $\alpha$  – 198
- 6.1.5 Prostaglandin I2 – 198
- 6.1.6 Thromboxan A2 (TX A2) – 198

## 6.2 Leukotriene – 199

- 6.2.1 Rolle der Leukotriene bei Infekten und bei der allergischen Reaktion – 199
- 6.2.2 Rolle der Leukotriene bei der Sensibilisierung – 201
- 6.2.3 AERD: Aspirin exacerbated respiratory disease – 201

## 6.3 Lipoxine (lipoxigenase interaction products oder LX) – 203

- 6.3.1 Wirkung auf die Lunge – 208
- 6.3.2 Wirkung auf das kindliche Ekzem – 212
- 6.3.3 Einfluss der COX-1- bzw. COX-2-Hemmer auf die Lipoxinbildung – 212
- 6.3.4 Einfluss von Kortikosteroiden auf Lipoxin und COX – 212

## 6.4 Resolvine (Rv) – 214

- 6.4.1 Resolvine der D-Serie – 214
- 6.4.2 Resolvine der E-Serie – 214
- 6.4.3 Resolvine (Rv) T oder 13-Serie-Resolvine – 216
- 6.4.4 Wirkung der Resolvine – 218
- 6.4.5 Wirkung auf die Lunge – 221

- 6.4.6 Wirkung bei atopischer Dermatitis – 223
- 6.4.7 Wirkung bei anderen Erkrankungen – 223
- 6.4.8 Zusammenfassung – 223
- 6.5 Protektine – 224**
- 6.6 Maresine – 225**
- 6.7 Zusammenfassung der SPMs – 226**
- 6.8 Mehrfach ungesättigte Fettsäuren (PUFAs) – 229**
  - 6.8.1 Omega-3-Fettsäuren – 229
  - 6.8.2 Omega-6-Fettsäuren – 229
  - 6.8.3 Omega-3-Substitution in der Schwangerschaft – 232
  - 6.8.4 Omega-3-Substitution in der Kindheit – 233
  - 6.8.5 Omega-3-Substitution bei bereits bestehenden allergischen Erkrankungen – 234
  - 6.8.6 Omega-3-Fettsäuren beeinflussen die Diversität des Mikrobioms – 235
  - 6.8.7 Omega-9-Fettsäuren – 235
- Literatur – 236**

Lipidmediatoren sind als lokal agierende Lipide nach dem Eindringen eines Krankheitserregers oder nach Gewebsverletzung im Zusammenspiel mit Interleukinen und Chemokinen zunächst für die sinnvollen proinflammatorischen Prozesse wie *Calor, Rubor, Dolor, Tumor* verantwortlich. Nach erfolgreich abgewehrter Infektion sind es wieder Lipidmediatoren, die mithelfen, die unschädlich gemachten Viren und Bakterien sowie nekrotisches Material aus dem Gewebe zu eliminieren, die Entzündungsreaktion zu stoppen und geschädigtes oder zerstörtes Gewebe zu regenerieren. Mit den Lipidmediatoren hat die Evolution wunderbare molekulare Netzwerke für kontrollierte Immunantworten auf Infektionen und Verletzungen geschaffen, die perfekt koordiniert zu einer *Restitutio ad integrum* führen und die die Homöostase im Gewebe wiederherstellen. Lange Zeit konzentrierte man sich auf die wissenschaftliche Beobachtung der entzündungsauslösenden Wirkung der Prostaglandine und Leukotriene. In letzter Zeit fokussiert die Forschung jedoch immer mehr auch die antiinflammatorischen und entzündungsauflösenden, schützenden und die Regeneration mediiierenden Effekte der Lipidmediatoren, weil diese vor der Pathogenese von chronischen Erkrankungen, wie zum Beispiel Allergien, schützen können.

Lipidmediatoren sind „Geweshormone“, die in den verschiedenen Zellen des menschlichen Körpers als Katalysator für eine große Zahl an Stoffwechselvorgängen, wie  $\text{Ca}^{2+}$  Ein-/Ausstrom, Regulation von Zytokinen und Hormonen, Kontraktion und Dilatation, Zellteilung und Wachstum sowie Hemmung und Förderung der Blutgerinnung dienen.

Ausgangsstoffe für die verschiedenen Lipidmediatoren sind die mehrfach ungesättigte Fettsäuren Arachidonsäure (20:6, n-6), Docosahexaensäure (22:6, n-3) und Eicosapentaensäure (20:5, n-3).

Unter **Eicosanoiden** fasst man jene Gruppe von Lipidmediatoren zusammen, die 20 Kohlenstoffatome (20-C) enthalten: Prostaglandine, Leukotriene und Lipoxine

- **Prostaglandine und Leukotriene** sind Lipide aus Plasma und Zellmembranen, die stark vermehrt nach inflammatorischen Stimuli in der Anfangsphase der Entzündung gebildet werden. Sie aktivieren das Komplementsystem, induzieren über postkapilläre Venolen lokale Ödeme und locken Leukozyten an den Ort der Entzündung.
- Zusätzlich entdeckte man in letzter Zeit über massenspektrometrische Bestimmung (Lipidomics oder Eicosadomics) auch verschiedenste andere PUFAs („polyunsaturated fatty acids“) oder Lipidmediatoren, wie **Lipoxine**, die neue Einblicke in die entzündungsauflösende Wirkung der Eicosanoide geben.

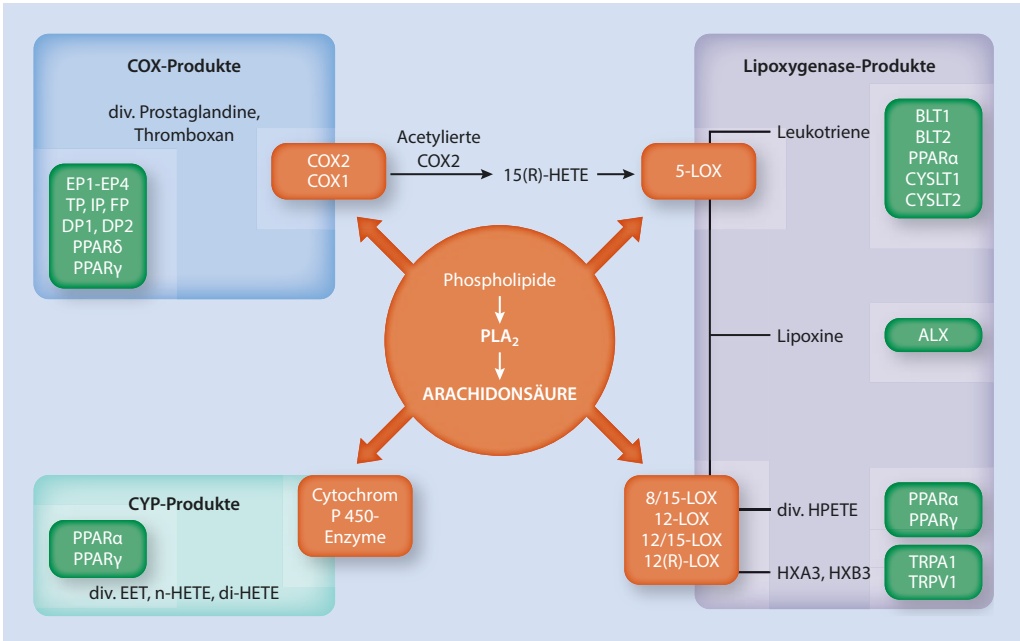
#### ■ Eicosanoid-Biosynthese

Der Ausgangsstoff der Eicosanoide ist die Arachidonsäure, die in veresterter Form gespeichert und durch die **Phospholipase (PL)A2** aktiviert wird.

Die Kalzium-unabhängige („independent“) PLA2 (iPLA2) wird im Rahmen von alltäglichen Membranhomöostase-erhaltenden Prozessen aktiviert.

Bei Infektionen und entzündlichen Prozessen aktivieren die stimulierten Toll-like-Rezeptoren (TLR), die purinergen und andere Rezeptoren besonders die Kalzium-abhängige PLA2 (cPLA2), die daraufhin in die perinukleären Membranen und die Membranen des endoplasmatischen Retikulums gelangt, um dort die Arachidonsäure-haltigen Phospholipide in proinflammatorische Eicosanoide zu hydrolisieren, aber auch die verwandten n-3-PUFAs – EPA, DPA und DHA – zu transformieren, die als Vorstufe für Resolvine und Protektine antiinflammatorische Eigenschaften haben (Dennis und Norris 2015; Norris und Dennis 2012) – dazu aber später (s. ► Abschn. 6.4).

Die Arachidonsäure stellt, als 20-C-mehrfach ungesättigte Fettsäure, die wichtigste Vorstufe der Eicosanoide dar, und wird über 3 verschiedene enzymatische Vorgänge metabolisiert (■ Abb. 6.1):



**Abb. 6.1** Biosynthese der Eicosanoide aus Arachidonsäure und deren Rezeptoren. (Mod nach Dennis und Norris 2015). Cyclooxygenasen (COX-1 und COX-2) erzeugen Prostaglandine, Thromboxan und über acetylierte COX-2, 15(R)HETE, eine Vorstufe der Lipoxine; Lipoxygenasen (LOX) generieren Leukotriene, Lipoxine, HPETEs (Hydroxy-peroxy-Eicosatetraensäure), HXA3 und HXB3 (Hepoxiline); Cytochrom-P450-Enzyme (CYP) erzeugen EETs (Epoxy-Eicosatetraensäure), n-HETE

und di-HETE (Hydroxy-Eicosatetraensäure). Abkürzungen: PLA2: Phospholipase A2, PPAR: „peroxisome proliferator-activated receptor“, EP1-EP4: Rezeptoren von Prostaglandin E2, TP: Thromboxanrezeptor; DP1 und DP2: Rezeptoren von Prostaglandin D2, IP: Rezeptor von Prostaglandin I2; FP: Rezeptor von Prostaglandin F2, TRPA1: „transient receptor potential ankyrin 1“, TRPV1: „transient receptor potential vanilloid 1“. Enzyme: orange Kästchen, Rezeptoren: grüne Kästchen

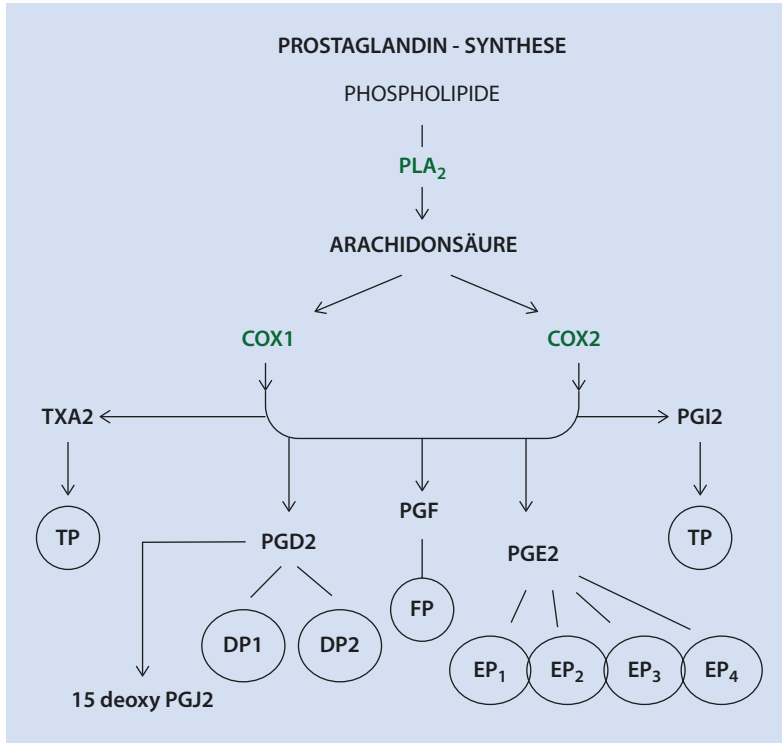
1. Über die Cyclooxygenasen (COX-1, COX-2) in **Prostaglandine und Thromboxan**
2. Über die Lipoxygenasen (5-LOX, 12-LOX, 15-LOX) in **Leukotriene und Lipoxine**
3. Über die Cytochrom-P450-Enzyme (CYP) in Epoxide und Dihydroxy PUFAs (Folco und Murphy 2006). Als Metabolite entstehen dann **Epoxyeicosantrien-Säuren (EETs)** und **n-HETEs (Hydroxy-Eicosatetraen-Säuren)**, die antiinflammatorische Wirkung haben dürften, sowie **diHETE**, die wahrscheinlich proinflammatorisch wirken. Einige Epoxide scheinen essenziell für die Bildung von **speziellen Pro-Resolving-Mediatoren (SPMs)** zu sein, die für die Auflösung von entzündlichen Prozessen und die Eliminierung

von abgestorbenen Zellen durch Makrophagen sowie die Hemmung von proinflammatorischen Zytokinen verantwortlich sind (Buczynski et al. 2009).

## 6.1 Prostaglandine

Ausgangsstoff für Prostaglandine ist die Arachidonsäure (Abb. 6.2). Diese wird von den beiden Cyclooxygenasen (COX-1 und COX-2) metabolisiert:

- COX-1 hat eine dominierende Rolle für die Metabolisierung jener physiologischen Prostanoiden, die die Homöostase lenken (Kang et al. 2007) und wird von fast allen Zellen des Körpers im endoplasmatischen



■ **Abb. 6.2** Prostaglandinsynthese. COX-1- und COX-2-Produkte: schwarz, Enzyme: PLA<sub>2</sub>, COX-1 und COX-2: grün, Rezeptoren: eingekreist

Retikulum und in der Kernhülle gebildet (Morita et al. 1995). Jedoch auch das bronchokonstriktorische Prostaglandin D<sub>2</sub> und Prostaglandin E<sub>2</sub> entstehen zumindest teilweise durch die enzymatische Aktivität von COX-1.

- COX-2 wird als Antwort auf inflammatorische Stimuli im Rahmen von entzündlichen Prozessen aktiviert und ist für die Bildung der Prostanoiden bei inflammatorischen und proliferativen Erkrankungen verantwortlich (Ricciotti und FitzGerald 2011). Induziert wird die COX-2-Expression von den Zytokinen IL-1, IL-2, TNF- $\alpha$  und von Lipopolysacchariden (Kang et al. 2007). COX-2 kommt in höherer Menge in der Hülle des Zellkerns vor (Morita et al. 1995)

Seit dem Jahr 1982, in dem der Medizin-Nobelpreis für die Prostaglandin- und COX-Erforschung vergeben wurde,

entwickelte man zur Analgesie und Fiebersenkung selektive COX-2-Hemmer, weil man erkannt hatte, dass Hemmung der COX-1 zu unerwünschten Nebenwirkungen, wie gastrointestinale Ulzera und verzögerte Plättchenaggregation führte (Kang et al. 2007). Wegen schwerster kardiovaskulären Nebenwirkungen nach selektiver COX-2-Hemmung musste jedoch ein selektiver COX-2-Hemmer, Rofecoxib, 2004 wieder vom Markt genommen werden (Rainsford 2007).

Während COX-1 hauptsächlich die Arachidonsäure oxygeniert, kann COX-2 auch sehr effizient andere Fettsäuren wie die Eicosapentaensäure und Linolensäure oxygenieren (Lanueville et al. 1995; Vecchio et al. 2010, 2012).

In letzter Zeit erkannte man, dass die COX-2 nicht nur proinflammatorische Prostanoiden erzeugt, sondern besonders in bronchialen und

alveolären Epithelzellen auch konstitutiv exprimiert wird und gerade in der Lunge auch eine schützende Funktion zu haben scheint, indem ihre Substrate wie PGE2 z. B. die Proliferation der Fibroblasten hemmen können (Ermert et al. 1998; Simon 1999; Lama et al. 2002).

Heute differenziert man unterschiedliche Prostaglandine, deren Funktionen besonders in den letzten Jahren besser erforscht wurden, weil man Knockout-Mausmodelle entwickelte, bei denen gentechnisch Prostaglandin-Rezeptorgene oder Synthetasen durch eine gezielte Mutation ausgeschaltet oder überexprimiert werden können.

6

### 6.1.1 Prostaglandin D2

**Prostaglandin D2** wird von Mastzellen und Eosinophilen als Antwort auf IgE-Aktivierung gebildet und wird daher bei allergischem Asthma, Rhinitis und Rhinokonjunktivitis vermehrt sezerniert. Außerdem wirkt es bronchokonstriktorisch und gefäßerweiternd (Johnston et al. 1995). Gebildet wird es vornehmlich durch COX-1 (Daham et al. 2011). PGD2 erhöht die vaskuläre Durchlässigkeit und den eosinophilen Einstrom in die Konjunktiva, Trachea sowie Bronchien und spielt daher eine wichtige Rolle bei der Pathogenese allergischer Erkrankungen (Doyle et al. 1990).

PGD2 wirkt über 2 verschiedene G-Proteingekoppelte Rezeptoren: Der **DP1-Rezeptor** wird von Becherzellen der Nasen- und Kolonmukosa, vaskulären Endothelzellen, Th2-Zellen, DCs, Basophilen und Eosinophilen exprimiert, aktiviert die Adenylcyclase und erhöht das cAMP. Dagegen reduzieren die **DP2-Rezeptoren** das intrazelluläre cAMP. Man findet sie in Eosinophilen, Basophilen und Th2-Zellen. DP2-Signale in Eosinophilen erhöhen die Freisetzung von Eosinophilen im Knochenmark, bewirken deren Anhäufung und Chemotaxis im Respirationstrakt und erhöhen die mikrovaskuläre Permeabilität und die Irritation von Becherzellen (Smith et al. 2011).

Inhalation von Allergen führt bei Asthmatikern zu Vermehrung von PGD2 in der BAL (Murray et al. 1992). Auch bei allergischer

Konjunktivitis (Proud et al. 1990) und allergischer Rhinitis (Naclerio et al. 1983) wurde in der Tränenflüssigkeit und im Nasensekret vermehrt PGD2 nachgewiesen. Gabe von aerosolisierten PGD2 an Mäuse erhöht die pulmonalen Th2-Antworten (Honda et al. 2003). Besonders die Signalgebung über den DP2-Rezeptor dürfte die allergische Inflammation verstärken. Erste Versuche mit DP2-Antagonisten am Menschen verbesserten bei Asthma die Symptomen-Scores und senkten die Eosinophilen im Sputum (Barnes et al. 2012) und im Tierversuch die Antigen-induzierte bronchiale Hyperreaktivität (Gervais et al. 2011).

### 6.1.2 Prostaglandin J2 (PGJ2) und sein Metabolit 15-deoxy-PGJ2 (15-d-PGJ2)

PGJ2 und 15-deoxy-PGJ2 sind natürlich vorkommende Abbauprodukte von Prostaglandin D2, die ganz im Gegensatz zu deren Vorstufe (PGD2) antiinflammatorische Wirkung haben. Diskutiert wird eine direkte Hemmung der NF- $\kappa$ B-abhängigen Genexpression und damit Hemmung der COX-2-Aktivierung (Straus et al. 2000). Neuere Studien zeigen, dass 15-d-PGJ2 direkt die Prostaglandin-E-Synthase 1 (s. ▶ Abschn. 6.1.3) hemmt und dadurch Entzündungen und Fieber antiinflammatorisch beenden kann (Prage et al. 2012). Hier eröffnet sich dem Beobachter wieder eine evolutionär vorgesehene Feedback-Schleife, die über eine negative Rückkoppelung der Prostaglandin-Biosynthese eine antiinflammatorische Wirkung entfacht und dadurch die Entzündungsauflösung initiiert.

### 6.1.3 Prostaglandin E2

Als eines der Hauptprodukte des Arachidonsäurestoffwechsels kann PGE2 pleiotrope Wirkungen entfalten: PGE2 war lange Zeit dafür bekannt, dass es Schmerzen und Entzündungen auslöst. Aufgrund seiner stark proinflammatorischen Wirkung wird es mit verschiedensten entzündlichen Erkrankungen wie

rheumatoider Arthritis in Verbindung gebracht (McCoy et al. 2002). PGE2 ist auch an der Fieberentstehung beteiligt, indem es über Signalwege in Neuronen an die entsprechenden Rezeptoren koppelt. Wie schon im ► Abschn. 5.4.1 erwähnt, bewirkt der Kontakt von Pyrogenen mit Lipopolysacchariden (LPS), dass die COX- und die PGE-Synthetase in endothelialen und perivaskulären Zellen der Mikrozirkulation des Gehirns aktiviert werden und in Folge PGE2 freisetzen (Murakami und Kudo 2004).

Beim Vergleich der PGE2-Mengen in den unterschiedlichen Organen offenbart sich, dass Kolon, Lunge und Magen wesentlich mehr an PGE2 enthalten als andere Organe (Chinen et al. 2011).

Als eines der am reichlichsten in der Lunge vorkommenden COX-Produkte wird PGE2 auch in den Atemwegsepithelzellen, Makrophagen und in der glatten Muskulatur der Atemwege gebildet, wo es sowohl bronchokonstriktorisch als auch bronchodilatatorisch wirken kann. In letzter Zeit erhärten Erkenntnisse über die Wirkung von PGE2 auf die Lunge die Theorie,

► dass PGE2 das wichtigste Prostaglandin zur Erhaltung der Homöostase im Rahmen von entzündlichen Antworten der Atemwege ist und einen starken bronchoprotektiven und antiinflammatorischen Effekt haben dürfte.

Die Vorstufe PGH2 wird von mikrosomalen und zytosolischen PGE2-Synthetasen (mPGES, cPGES) zu PGE2 isomerisiert (Smith et al. 2011). Die Bildung von PGE2 ist sowohl COX-1- als auch COX-2-abhängig. Die zytosolische PGE2-Synthetase (cPGES) koppelt an COX-1, aber auch COX-2, und fördert in Folge eher die Bildung jenes basalen PGE2, das für die zelluläre Homöostase wichtig ist (Park et al. 2006). Diese cPGES-Aktivierung wird durch Dexamethason reduziert (Park et al. 2006). Die mikrosomale PGE2-Synthetase-1 (mPGES-1) bindet eher an COX-2 und kann binnen kürzester Zeit bei Entzündungsvorgängen die Menge von PGE2 erhöhen (Claar et al. 2015).

Schon kurz vor der Jahrtausendwende hatte man beobachtet, dass Inhalation von

**PGE2 die Allergen-induzierte Bronchokonstriktion hemmt** (Pavord und Tattersfield 1995). Inhaliertes PGE2 reduzierte signifikant den FEV1-Abfall nach Allergen-Challenge bei allergischem Asthma im Vergleich zu Placebo (Pavord et al. 1993). Auch nach künstlicher Überexpression der PGE2-Synthetase reagierten Mäuse mit erhöhten PGE2-Werten und einer reduzierten Metacholin-induzierten Bronchokonstriktion (Hartney et al. 2006).

Auch gegen die Aspirin-induzierte Bronchokonstriktion wirkt inhaliertes PGE2 protektiv (Sestini et al. 1996).

Später mehrten sich Studien, die zeigten, dass **PGE2 auch vor Atemwegseosinophilie schützt**. Man beobachtete

- dass bei Asthmatikern eine inverse Relation zwischen der Menge des PGE2 und den Eosinophilen im Sputum besteht (Aggarwal et al. 2010),
- dass PGE2 die eosinophile Migration hemmt (Sturm et al. 2008),
- dass PGE2 die Allergen-induzierte eosinophile Akkumulation unterdrückt (Gauvreau et al. 1999).

Vom Atemwegsepithel produziertes **PGE2 hemmt auch die Aktivität der DCs** und dämpft dadurch die Sekretion von proinflammatorischen Zytokinen (Schmidt et al. 2011).

PGE2 ist auch das wichtigste Prostaglandin, das von Lungenfibroblasten gebildet wird (Korn et al. 1983) und übt dort diverse **antifibrotische Wirkungen** aus:

- PGE2 hemmt
- die Migration der Fibroblasten (White et al. 2005),
- die Proliferation der Fibroblasten und reduziert TGF- $\beta$  (Elias et al. 1985),
- die Differenzierung vom Fibroblasten zum Myofibroblasten (Bozyk und Moore 2011),
- die Kollagenakkumulation im Lungenfibroblasten (Kolodsick et al. 2003).

PGE2 fördert

- die Apoptose der Fibroblasten (Huang et al. 2009).



Dysregulation der PGE<sub>2</sub>-Synthese bzw. PGE<sub>2</sub>-Antworten wurden bei Lungenfibrosen am Menschen beobachtet (Scotton und Chambers 2007). Fibroblasten von Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose (IPF) zeigten als Antwort auf diverse Stimuli eine reduzierte Synthese von PGE<sub>2</sub> und eine reduzierte COX-2-Produktion (Wilborn et al. 1995).

Auch beim Asthma geht das Remodeling mit einer Fibroblastenaktivierung und -akkumulation einher, die dann zur Ablagerung von Kollagen entlang der kleinen Bronchien führen. Dass **Synthese bzw. Aktivierung von PGE<sub>2</sub> die Atemwegsmuskulatur bei chronischer Allergenexposition vor Remodeling schützt**, wurde durch eine Studie bekräftigt, die nach chronischer Allergenexposition eine reduzierte PGE<sub>2</sub>-Expression und verstärktes Atemwegsremodeling nachwies (Stumm et al. 2011). Spannenderweise zeigten die Fibroblasten von den asthmatischen Tieren – im Vergleich zu gesunden Tieren – auch nach diversen Allergenherausforderungen *per se* keinen Defekt in der Fähigkeit von PGE<sub>2</sub>, die Proliferation von Fibroblasten und die Bildung von Kollagen-1 zu hemmen. Trotzdem nahm das Remodeling mit Vermehrung der Allergen-Challenges bei asthmatischen Tieren progressiv zu. Messungen ergaben, dass die Zytokin-induzierte Hochregulierung von PGE<sub>2</sub> sowie die Expression von COX-2 und der mikrosomalen PGE-Synthetase-1 mit steigender Anzahl der Antigen-Challenges abnahm. Die Gabe eines selektiven COX-2-Hemmers potenzierte das Ausmaß der Remodeling-Effekte nach wiederholter Challenge. Somit wurde bestätigt, dass durch endogene COX-2 gebildetes PGE<sub>2</sub> wie eine „Brems“ dem Atemwegsremodeling entgegenwirkt. Die Ursache dafür scheint in der Unfähigkeit der Fibroblasten zu liegen, die PGE<sub>2</sub>-Produktion über COX-2 hochzuregulieren.

➤ **Somit dürfte die COX-2 eine wichtige regulatorische Funktion zum Schutz vor Remodeling haben, der im Rahmen von Allergien reduziert ist und sich nach Gabe von COX-Hemmern noch weiter verschlechtert.**

PGE<sub>2</sub> ist auch für die letzte Phase der Entzündung, der endgültigen Abheilung, wertvoll und wird mit Gewebsreparatur und erhöhter regenerativer Kapazität in Verbindung gebracht. Vermehrung von PGE<sub>2</sub> reduziert z. B. auch Kolonulzera und erhöht die Zellproliferation bei der Gewebsregeneration (Zhang et al. 2015).

Heute weiß man, dass sowohl die entzündungsfördernden als auch entzündungshemmenden Wirkungen von PGE<sub>2</sub> von deren Bindung an 4 verschiedene G-Proteinrezeptoren abhängen: EP1, EP2, EP3, EP4.

Alle 4 Rezeptoren befinden sich in Neutrophilen, Makrophagen, Epithel- und Endothelzellen der Lunge und auch anderer Organe (Smith et al. 2011).

**EP1-Rezeptoren:** befinden sich in Mastzellen, in den Pulmonalvenen, im Myometrium und in der Kolonmuskulatur. Aktivierung der EP1-Rezeptoren führt zu Kontraktion der glatten Muskulatur in jenen Organen (Woodward et al. 2011) über Erhöhung des intrazellulären Ca<sup>2+</sup> (Regan 2003).

**EP2-Rezeptoren** werden besonders in der Lunge, aber auch in der Milz und im Uterus exprimiert. Über Erhöhung von intrazellulärem cAMP bewirken aktivierte EP2-Rezeptoren eine Entspannung der glatten Muskulatur in den Bronchien und wirken antiinflammatorisch.

Die Bronchiendilatation durch PGE<sub>2</sub> wird über den EP2-Rezeptor durch **Hemmung der Mastzellendegranulation** verursacht (Kay et al. 2006; Peachell et al. 1988). Diese Erkenntnis wurde durch eine aktuelle Studie bestätigt. Erstmals konnte 2015 in einer In-vitro-Studie auch an menschlichen Zellen der kleinen Atemwege mit einem inneren Durchmesser von maximal 1 mm, die für die Obstruktion der Atemwege beim Asthmatiker von besonderer Bedeutung sind, gezeigt werden, dass PGE<sub>2</sub> über EP2-Rezeptoren eine Hemmung der IgE- und Mastzell-medierten Bronchokonstriktion bewirkte und daher eine starke bronchoprotektive Aktivität entfaltete (Säfhholm et al. 2015).

Nachdem molekularbiologische Methoden mittlerweile die Herstellung von Agonisten und Antagonisten der verschiedenen Rezeptor-



ren ermöglichen, bekommt man neue Einsichten über die Wirkungsweisen und das Zusammenspiel der einzelnen Strukturen:

Die **PGE2-EP2-Achse scheint auch eine hemmende Wirkung auf die allergische Sensibilisierung zu haben**. Mäuse ohne EP2-Rezeptoren (Knockout-EP2  $-/-$  Mäuse) zeigten in einem OVA-induzierten Modell von allergischen Asthma, Zeichen verstärkter allergischer Inflammation mit höheren Werten von Eosinophilen und Th2-Zytokinen IL-4, IL-5 und IL-13 in der BALF sowie verstärkte Th2-Antworten mit erhöhter IL-13-Produktion von pulmonalen Lymphozyten und Splenozyten während der Sensibilisierungsphase im Vergleich zu Mäusen mit intakten EP2 (EP2+/+)-Rezeptoren (Zaslona et al. 2014).

In-vitro-Gabe von PGE2 reduzierte die OVA-induzierte IL-13-Produktion um 85 % bei Splenozyten von EP2  $+/+$  Mäusen, jedoch nicht bei EP2-Knockout-Mäusen

Wurde das PGE2 Analog Misoprostol *in vivo* 2 h vor und 10 h nach OVA-Sensibilisierung verabreicht, beobachtete man nach zwei folgenden inhalativen Allergen-Challenges eine Woche später, bei den Mäusen mit intakten EP2-Rezeptoren eine reduzierte Eosinophile, niedrigere IL-5- und IL-13-Werte in der BALF sowie reduzierte IgE-Werte im Serum, im Vergleich zum Effekt von Misoprostol bei EP2-Knockout-Mäusen. Somit wurde klar, dass PGE2 hauptsächlich über EP2-Rezeptoren die immunologischen Effekte während der allergischen Sensibilisierung hemmt und dass diese Effekte stark genug sind, um die allergische Inflammation nach inhalativer Challenge auch noch eine Woche später abzuschwächen. **Die Achse PGE2–EP2 stellt offensichtliche eine immunologische „Bremse“ für die Entwicklung der adaptiven Th2-Immunantwort dar**. Die Tatsache, dass sowohl endogenes als auch exogenes PGE2

- die Sensibilisierung unterdrücken,
- aber auch die Th2-Antworten nach inhalativer Challenge reduzieren
- und damit auch die Th1/Th2-Balance verbessern,

lässt den wichtigen Stellenwert von PGE2 zur Aufrechterhaltung des homöostatischen

Gleichgewichts in der Mukosa der Atemwege erkennen.

Bei der Fragestellung, welche Zellen des lymphatischen Gewebes am ehesten durch PGE2 gehemmt werden, untersuchte man die Wirkung von PGE2 auf die CD4<sup>+</sup>-T-Zellen (Vorstufen der Th2-Zellen) und auf die DCs, weil frühere Studien auch eine hemmende Wirkung von PGE2 auf die DCs nachgewiesen hatten (Yang et al. 2003). In der vorliegenden Studie (Zaslona et al. 2014) wurde an OVA-sensibilisierten Zellen eine merkliche IL-13-Erhöhung nur an den EP2 $-/-$  CD4<sup>+</sup>-T-Zellen, jedoch nicht an den EP2 $-/-$  DCs gefunden, woraus man schloss, dass eher die EP2-Rezeptoren an den CD4<sup>+</sup>-T-Zellen als an den dendritischen Zellen für die beobachtete Hemmung der Sensibilisierung verantwortlich sind. Als Beweis dafür wiesen CD4<sup>+</sup>-T-Zellen von OVA-sensibilisierten Mäusen mit intakten EP2-Rezeptoren nach Gabe von EP2-Agonisten und PGE2-Agonisten eine 75 % Reduktion der IL-13-Werte auf. Diese Studie wies auch nach, dass die Effekte höchstwahrscheinlich über eine Hemmung der Phosphorylierung von STAT6, einem Transkriptionsfaktor der Th2-Differenzierung, ausgelöst werden.

Nachdem Th2-Zellen (neben den ILC2-Zellen) als hauptverantwortlich für die Bildung von Th2-Zytokinen angesehen werden, ist es sehr wahrscheinlich, dass der PGE2-EP2-Signalweg eine hemmende Wirkung auf die Th2-Zellproliferation hat und dadurch die allergische Sensibilisierung unterdrücken kann.

Die protektive, antiallergische Rolle von PGE2 auf die Schleimhäute des Atemtrakts wurde von Studien an Patienten mit chronischer Rhinosinusitis bestätigt, die nach oraler Gabe von PGE2-Analoga ebenfalls eine reduzierte IL-13-Produktion in der Mukosa von Nasenpolypen (Okano et al. 2009) sowie eine Unterdrückung der IL-4-Produktion mit folgender Reduktion von IgE zeigten (Parker et al. 1995).

- **Zusammenfassend weisen all diese Daten darauf hin, dass reduzierte PGE2-EP2-Signale die allergische Sensibilisierung erleichtern und damit das Atopierisiko erhöhen.**

Ebenfalls über den EP2-Rezeptor dämpft PGE2 die soeben beschriebene Proliferation der Fibroblasten und deren Kollagenproduktion (Huang et al. 2008).

Die Reaktion des COX-Metabolismus auf entzündliche Signale und die Auswirkung auf die PGE2-EP2-Achse wurde in einem weiteren Versuch getestet: Dazu wurde Nasenschleimhaut von Gesunden sowie Nasenschleimhaut mit Polyposis von Aspirin-Toleranten und Aspirin-Intoleranten mit IL-1 $\beta$  stimuliert und die COX-Mengen sowie die Menge an PGE2 und EP2 gemessen: In Zellkulturen gesunder Nasenmukosa stimulierte IL-1 $\beta$  die Fibroblasten dazu, vermehrt EP2 und PGE2 zu exprimieren. Im Gegensatz dazu produzierte Nasenmukosa mit Polypen sowohl von Aspirin-Toleranten als auch von Aspirin-Intoleranten nach IL-1 $\beta$ -Stimulation kein „schützendes“ PGE2 und EP2. Exposition der Fibroblasten mit IL-1 $\beta$  induzierte bei Gesunden eine vermehrte PGE2-Synthese über gesteigerte COX-1- und COX-2-Expression. Bei Fibroblasten von Nasenpolypen bei Aspirin-Toleranten beobachtete man eine wesentlich geringere Vermehrung der COX-1- und COX-2-Ausschüttung, und bei Aspirin-Intoleranten kam es zu fast keiner vermehrten Expression von COX-1 und COX-2 (Roca-Ferrer et al. 2011). Somit zeigt sich wiederum (wie bei den Untersuchungen bezüglich Remodeling), dass eine mangelnde Hochregulierung von COX-1 und COX-2 sowie fehlende Vermehrung von PGE2 unter inflammatorischen Bedingungen an der Entwicklung einer chronischen eosinophilen Rhinosinusitis mit Polypen sowohl mit als auch ohne Aspirin-Intoleranz beteiligt sind.

Dieses Experiment versuchte eine „künstliche“ inflammatorische Situation über Stimulation von IL-1 $\beta$  zu erzeugen. Wie schon im ► Abschn. 5.4.1 beschrieben, wird IL-1 $\beta$  auf natürlichem Weg durch Lipopolysaccharide aus Bakterienwänden oder andere endogene Pyrogene aktiviert und stellt als Entzündungsmediator einen wichtigen Baustein zur Fieberauslösung dar.

Die Brisanz dieser Studie ergibt sich aus der Tatsache, dass sich hier zeigt, dass beim Gesun-

den die IL-1 $\beta$ -Aktivierung mit folgender Vermehrung von COX-1 und COX-2 und daraus resultierendem erhöhten PGE2 eine Schutzwirkung auf die Nasenmukosa auszuüben scheint.

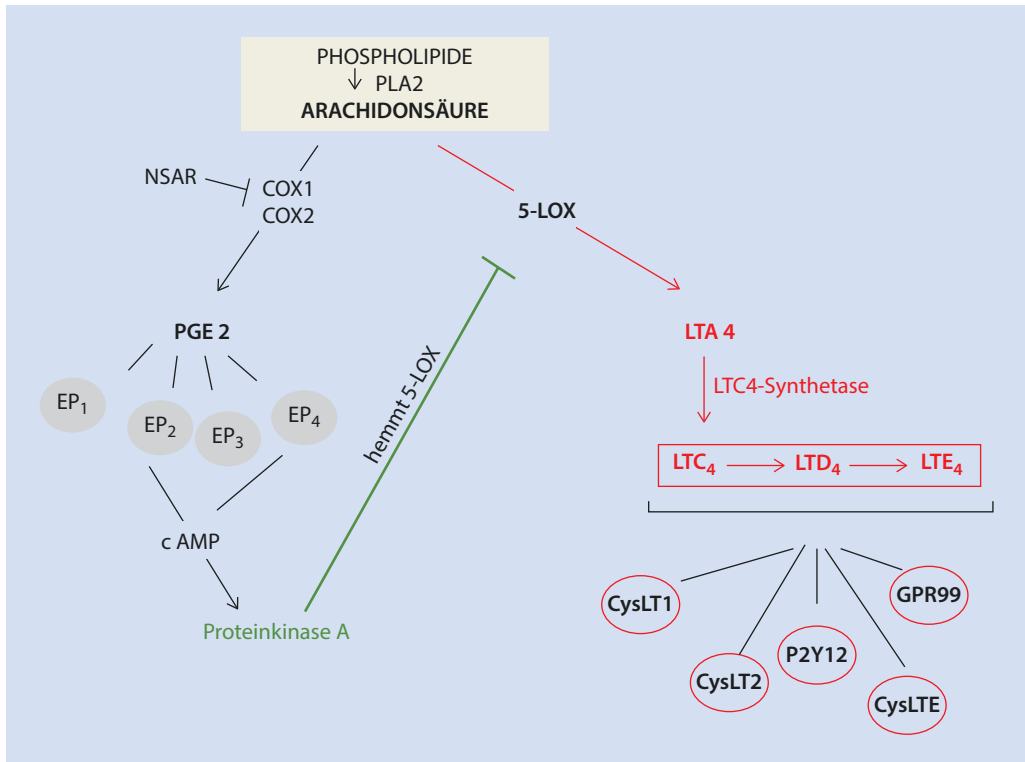
► **Daher dürften auch Fieber im Rahmen eines akuten Infekts bzw. der Infekt per se mit der assoziierten PGE2-Erhöhung eine Schutzfunktion auf die Mukosa des Atemtrakts haben, indem, neben den EP3-Rezeptoren, auch die EP2-Rezeptoren aktiviert werden und sich dadurch auch eine protektive Wirkung auf die Schleimhäute entfaltet. Fiebersenkung mit COX-Hemmern könnte besonders bei Gesunden diese Schutzfunktion reduzieren und im Laufe der Zeit aufheben.**

Besonders bei gesunden Kleinkindern scheint Fieber über die PGE2-EP2-Achse eine wichtige potenzielle Schutzfunktion auf die Schleimhäute des Atemtrakts auszuüben. Diese Erkenntnisse sollten Ärzte, aber auch Eltern, dazu motivieren, Antipyretika erst ab 38,5 °C axillär oder 39,0 °C rektal zu verabreichen.

Auch oftmalige Anwendung von Schmerzmitteln bei Erwachsenen könnte die Schutzfunktion der PGE2/EP2-Achse aufheben oder reduzieren.

■ Abb. 6.3 illustriert, dass cAMP, welches über EP2- und EP4-Rezeptoren freigesetzt wird, auch einen direkten, hemmenden Einfluss auf die Leukotrienproduktion hat. cAMP aktiviert die Proteinkinase A (PKA), die über Phosphorylierung die Bildung der 5-Lipoxygenase hemmt und dadurch die Entstehung von Cysteinyl-Leukotrienen verhindert bzw. kontrolliert. Diese Funktion könnte speziell bei der AERD von Bedeutung sein (Roca-Ferrer et al. 2011).

Mehr noch, erstmalig wurde im September 2018 beschrieben, dass PGE2 über EP2, aber besonders über EP4-Rezeptoren die Expression von cAMP innerhalb der Zellen aktiviert und dabei **die 5-LOX-Produktion hemmt, aber die 15-LOX und 12-LOX-Produktion aktiviert und somit die**



■ **Abb. 6.3** Arachidonsäuremetabolismus: hemmende Wirkung von PGE2 über EP2 und EP4 auf die Leukotriensynthese. cAMP, das über aktivierte EP2- und EP4-Rezeptoren freigesetzt wird, triggert die Proteinki-

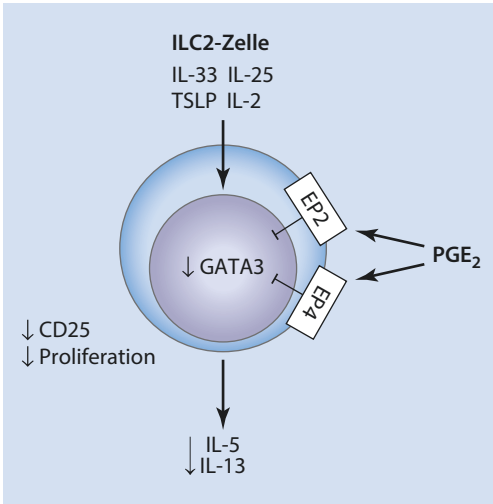
nase A, die eine hemmende Wirkung auf 5-LOX hat, jenes Enzym, das für die Bildung von Leukotrienen verantwortlich ist

**Lipoxinsynthese anregt.** Dadurch wird die Zelle reprogrammiert und es folgt ein Switch in Richtung Entzündungsauflösung (Loynes et al. 2018) (s. ■ Abb. 7.4, ► Abschn. 7.2.1).

**EP3-Rezeptor:** Signalgebung des EP3-Rezeptors reduziert cAMP (Luo et al. 2005). Dieser Rezeptor hat eine kontraktile Funktion auf die Lunge und Pulmonalarterie (Qian et al. 1994) und wird mit Entzündung, Schmerz (Woodward et al. 2011) und mit der Entwicklung von Fieber (s. ► Abschn. 5.4.1) in Verbindung gebracht. Auch PGE2-induzierter Husten wird über den EP3-Rezeptor mediiert und kann durch Gabe von EP3-Antagonisten gehemmt werden (Maher et al. 2009). Eine andere Arbeit zeigte jedoch interessanterweise, dass die Aktivierung des EP3-Rezeptors durch PGE2 die allergische Inflammation unterdrücken

kann (Kunikata et al. 2005) (s. ► Abschn. 7.2.3). Diese teilweise widersprüchlichen Ergebnisse machen deutlich, wie vielfältig das Zusammenspiel der pleiotropen Wirkungen von PGE2 und seiner Rezeptoren sein dürfte und mit welcher komplexen Wirkungen man bei der Verabreichung von COX-Hemmern rechnen muss.

**EP4-Rezeptor:** Er befindet sich in Lunge und Thymus, aber auch in der Niere und den peripheren Leukozyten. EP4-Rezeptoren arbeiten genauso wie EP2-Rezeptoren über Aktivierung von cAMP und bewirken Entzündungshemmung (Takayama et al. 2002). EP4 ist der wichtigste bronchodilatierende Rezeptor. EP4-Rezeptorantagonisten wirken stärker direkt bronchienerweiternd als EP2-Rezeptorantagonisten (Säfhholm et al. 2015). Über den EP4-Rezeptor verhindert PGE2 die Proliferation der glatten Bronchialmuskulzellen (Aso



▣ **Abb. 6.4** PGE<sub>2</sub> unterdrückt die ILC2-Zellfunktion und dadurch auch die Sekretion von IL-5 und IL-13 (Maric et al. 2018). Nach Stimulation von ILC2-Zellen mit IL-33, IL-25, TSLP und IL-2 hemmt PGE<sub>2</sub> sowohl die Proliferation der ILC2-Zellen als auch die Sekretion von IL-5 und IL-13 über Hemmung der GATA3-Expression, vermittelt durch EP2- und EP4-Rezeptoren

et al. 2013). Somit fördern die Signale der EP2- und EP4-Rezeptoren die Bildung von cAMP, mit Hemmung diverser Zellfunktionen, während die Rezeptoren EP1 und EP3 das intrazelluläre Kalzium erhöhen und Zellfunktionen aktivieren.

Aber auch unabhängig von cAMP hemmt EP4 die NF-κB-Aktivierung in menschlichen Makrophagen (Takayama et al. 2006) und die eosinophile Migration (Luschnig-Schratl et al. 2011).

Topaktuell im Mai 2018 publizierte eine schwedisch/österreichische Gruppe eine Studie, die eine zusätzliche **antiallergische Wirkung von PGE<sub>2</sub> aufzeigt**. **PGE<sub>2</sub> hemmt an menschlichen Zellen auch die ILC2-Aktivierung!** Nach Stimulation menschlicher ILC2-Zellen mittels einer Kombination aus IL-25, IL-33, TSLP und IL-2 konnte die Proliferation dieser ILC2-Zellen mittels PGE<sub>2</sub> über **Hemmung der GATA-3-Expression** blockiert werden.

GATA 3 ist ein Transkriptionsfaktor, der für die Entwicklung von ILC2-Zellen und Th2-Zellen

benötigt wird. GATA 3 aktiviert in den ILC2-Zellen die Sekretion von IL-5 und IL-13.

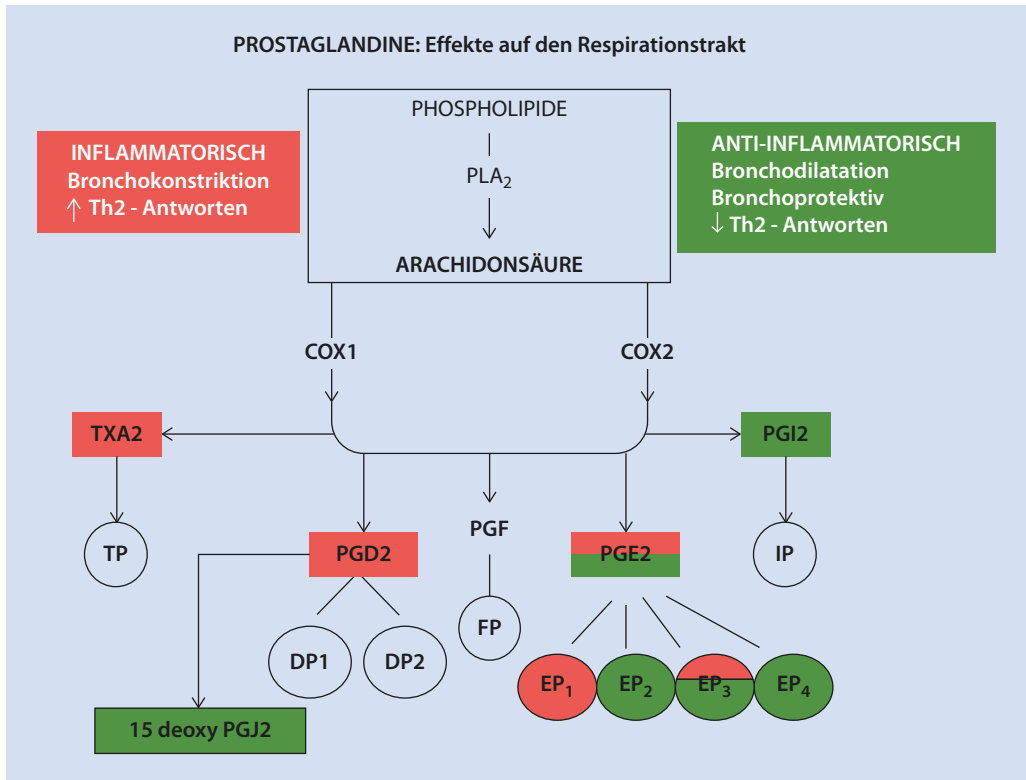
In den gehemmten ILC2-Zellen wurde daraufhin eine reduzierte Sekretion von IL-5 und IL-13 beobachtet. ▣ **Abb. 6.4** verdeutlicht, dass diese Effekte über die EP2- und EP4-Rezeptoren mediiert wurden, die von ILC2-Zellen besonders stark exprimiert werden (Maric et al. 2018).

Somit offenbart auch diese Studie, dass PGE<sub>2</sub> eine protektive Wirkung auf die Lunge hat und als endogener Mediator die überschießende ILC2-Aktivierung der allergischen Inflammation „beruhigen“ und gegensteuern kann. Dadurch ist es sehr wahrscheinlich, dass die PGE<sub>2</sub>-EP2/EP4-Achse eine entscheidende Bedeutung sowohl bei der Prävention der allergischen Sensibilisierung als auch bei der **Auflösung** der allergischen Inflammation haben dürfte.

Dies erscheint besonders wichtig, wenn man bedenkt, dass viele Protease-bildende Allergene (z. B. Hausstaubmilbe, Hopfenpollen) bzw. auch Bakterien (z. B. *Staphylococcus aureus*) (s. ► Abschn. 7.3) IL-33 aktivieren und dadurch eine erhöhte Sensibilisierungsbereitschaft auslösen. Hemmung der IL-33-Impulse auf die ILC2-Zellen hätte somit eine starke präventive Funktion.

➤ **Die Forschung versucht derzeit aufgrund des Wissens über die positiven antiinflammatorischen und bronchodilatativen Effekte von PGE<sub>2</sub> auf die Lunge selektive PGE<sub>2</sub>-Agonisten zu entwickeln, die besonders die EP2- und EP4-Rezeptoren aktivieren, um so eine mögliche neue Therapie für entzündliche Atemwegserkrankungen und eine spannende neue Option für eine zukünftige Asthmatherapie zur Verfügung zu haben.**

▣ **Abb. 6.5** fasst zusammen, dass PGE<sub>2</sub> keinesfalls nur proinflammatorische Wirkungen hat, sondern auf die Lunge einen stark protektiven Einfluss ausüben dürfte.



■ **Abb. 6.5** Respiratorisch inflammatorisch und anti-inflammatorisch wirkende Prostaglandine und ihre Re-

zeptoren. Rot: inflammatorisch wirkende Prostaglandine, grün: antiinflammatorisch wirkende Prostaglandine

Viele der bisherigen Beobachtungen zeigen, dass besonders im Zusammenhang mit rezidierenden, respiratorischen Infekten im „early window of opportunity“ des Kleinkindalters

1. PGE<sub>2</sub> einen enorm wichtigen Schutzfaktor gegen das Auftreten von allergischen Reaktionen und Bronchokonstriktion darstellen dürfte
2. und daher auch die Hypothese erklärbar machen könnten, dass Fieber, bei dem PGE<sub>2</sub> auf natürliche Weise aktiviert wird, ebenfalls ein wichtiger „natürlicher“, im Rahmen der Evolution entstandener präventiver Schutzfaktor vor allergischem Geschehen sein könnte, der spätestens

seit der Einführung von Salicylat-„Ersatztherapien“ wegen des Reye-Syndroms für Kinder ab 1979, durch die frühzeitige Gabe und unangebrachte „Over-the-counter“-Selbstmedikation von COX-1- und COX-2-hemmenden Antipyretika „torpediert“ wird.

Diese Hypothese wird noch durch weitere Studien untermauert, die zeigen, dass **PGE<sub>2</sub>**, das autokrin (also von derselben Zelle, in der es dann auch die Wirkung entfaltet) gebildet wird, inflammatorische Signale reduzieren kann (Shinomiya et al. 2001), indem es

- die **Produktion von IL-10** in Makrophagen hochreguliert

– und jene von **TNF- $\alpha$  reduziert**.

Wie im ► Abschn. 5.4.2.1 beschrieben, ist IL-10 für die Beendigung von Fieber und auch für die Auflösung der gewebsschädigenden Wirkungen von Fieber in der Endphase des Infekts verantwortlich, indem es einen Lipidmediatoren-Klassenwechsel von proinflammatorisch zu proentzündungsauflösend initiiert und über ein hochkomplexes Zusammenspiel an der Rückkehr zur Homöostase beteiligt ist (Shinomiya et al. 2001).

Eine vermehrte IL-10-Produktion durch PGE<sub>2</sub> von Makrophagen zeigte auch ein murines Modell, bei dem zunächst künstlich eine Sepsis induziert wurde, die dann durch Zugabe von mesenchymalen Stammzellen erfolgreich gehemmt wurde. Gabe von IL-10-Antikörper blockierte die Hemmung der Sepsis, was die Bedeutung von IL-10 bei der Umprogrammierung der Makrophagen deutlich macht. Die Reprogrammierung der Makrophagen durch Stammzellen erfolgte über PGE<sub>2</sub>, das an den Makrophagen über die Prostaglandin-EP<sub>2</sub>- und -EP<sub>4</sub>-Rezeptoren agierte (Nemeth et al. 2009).

Interessanterweise sind die komplexen Erkenntnisse über die schützende Wirkung von Prostaglandin E<sub>2</sub> auf die Atemwege in der Ärzteschaft relativ unbekannt, obwohl sie bei der Verschreibung von COX-Hemmern von größter Relevanz wären.

### 6.1.4 Prostaglandin F<sub>2 $\alpha$</sub>

Prostaglandin F<sub>2 $\alpha$</sub>  hat größere Bedeutung bei der Reproduktion und für die Nierenphysiologie, als für immunologische und inflammatorische Prozesse und weist im Corpus luteum des Ovars die größte Konzentration auf (Hata und Breyer 2004). Dennoch führte Inhalation von PG F<sub>2 $\alpha$</sub>  bei Asthmatikern innerhalb weniger Minuten zu Giemen und Husten (Smith et al. 1975). Die Bedeutung von PG F<sub>2 $\alpha$</sub>  in Bezug auf allergische Er-

krankungen dürfte jedoch im Vergleich zu den anderen Prostaglandinen eher gering sein.

### 6.1.5 Prostaglandin I<sub>2</sub>

Prostaglandin I<sub>2</sub> ist ein COX-2-induziertes Prostaglandin, das im Mausversuch die DC-Aktivierung von Th<sub>2</sub>-Zellen und die Th<sub>2</sub>-Zelldifferenzierung hemmt sowie die eosinophile Migration beeinflusst (Idzko et al. 2007). PGI<sub>2</sub> kann auch die Antigenaufnahme der DCs reduzieren (Toki et al. 2013). Ebenso wie PGE<sub>2</sub> bewirkt es eine Hemmung von TNF- $\alpha$  sowie eine Aktivierung von IL-10 und wirkt dadurch einerseits antiinflammatorisch. Andererseits kann es aber auch zusätzlich die entzündungsauflösende Phase des Infekts initiieren (Shinomiya et al. 2001). Prostaglandin I<sub>2</sub> scheint einen bronchoprotektiven, antiinflammatorischen und antiallergischen Effekt zu haben, der durch COX-Hemmer aufgehoben wird (Zhou et al. 2014) (s. ► Abschn. 7.2.3).

Außerdem wird PGI<sub>2</sub> in den Endothelzellen produziert, hemmt die Thrombozytenaggregation und fördert die Vasodilatation (Dennis und Norris 2015), weshalb PGI<sub>2</sub>-Analoga aktuell zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertension eingesetzt werden (Demerouti et al. 2013). Für den Einsatz in der Allergologie gelten PGI<sub>2</sub>-Analoga derzeit als entwicklungsfähige Therapieoption.

### 6.1.6 Thromboxan A<sub>2</sub> (TX A<sub>2</sub>)

Thromboxan A<sub>2</sub> ist ein COX-1-Produkt und stellt eines der Hauptprodukte des Arachidonsäurestoffwechsels dar. Es wird vom Lungparenchym, Thrombozyten, Monozyten, Makrophagen, und Neutrophilen gebildet. TX A<sub>2</sub> ist ein potenter Plättchen-Aggregator, wirkt jedoch auch als stark bronchokonstriktorisches und inflammatorisches Mediator beim Asthma (Whittle und Moncada 1983). Der Thromboxanrezeptor (TP) gilt als der stärkste bronchokonstriktorisches Prostanoidrezeptor. Als Be-



weis dafür wurde kürzlich nachgewiesen, dass ein TP-Rezeptorantagonist sämtliche bronchienverengenden Wirkungen der PGE<sub>2</sub>-Rezeptoren EP<sub>1</sub> und EP<sub>3</sub> aufhob (Säfholm et al. 2015). Bereits 1989 hatte man beobachtet, dass PGE<sub>2</sub> auch über Thromboxanrezeptoren Kontraktionen der menschlichen Atemwege auslösen kann, was die Komplexität der Funktionen von PGE<sub>2</sub> nochmals erhöht (Coleman et al. 1989).

TX A<sub>2</sub>-Synthetasehemmer und Antagonisten der TP-Rezeptoren stellen aufgrund verfügbarer Daten aus Mausexperimenten interessante Ziele in der Forschung für neue Asthmatherapien dar (Shi et al. 1998).

Diese Tatsachen haben Auswirkungen auf die Nebenwirkungen der diversen COX-Hemmer:

Nach selektiver Hemmung der COX-2 beobachtete man ein erhöhtes Risiko an kardiovaskulären Ereignissen, die wahrscheinlich über eine Hemmung der PGI<sub>2</sub> hervorgerufen wurden, während das COX-1-Produkt Thromboxan A<sub>2</sub> nicht beeinflusst wurde. Der stärkste COX-2-Hemmer Rofecoxib musste deshalb wegen erhöhter Raten von Myokardinfarkten und Insulten 2004 vom Markt genommen werden (Fitzgerald 2004).

Umgekehrt wirkt niedrig dosiertes Aspirin kardioprotektiv, indem es über eine COX-1-Hemmung die Bildung von Thromboxan A<sub>2</sub> und die Plättchenaggregation hemmt, jedoch die PGI<sub>2</sub>-Bildung nicht beeinflusst.

## 6.2 Leukotriene

### 6.2.1 Rolle der Leukotriene bei Infekten und bei der allergischen Reaktion

Leukotriene sind Lipidmediatoren, die bei Infekten zunächst physiologisch proinflammatorisch wirken und Schleimbildung, Ödeme, aber auch Bronchokonstriktion auslösen. Bei Überproduktion haben sie jedoch eine wichtige Bedeutung bei der Entstehung von Asthma und allergischer Inflammation. In Eosinophi-

len, Mastzellen, Makrophagen und myeloiden dendritischen Zellen bildet sich nach Aktivierung über Umwandlung von Arachidonsäure durch die 5-Lipoxygenase zunächst das instabile Leukotrien (LT) A<sub>4</sub>, das zu LT B<sub>4</sub> sowie durch weitere Konjugation mittels der LT-C<sub>4</sub>-Synthetase in LT C<sub>4</sub> transformiert wird (s. ■ Abb. 6.6).

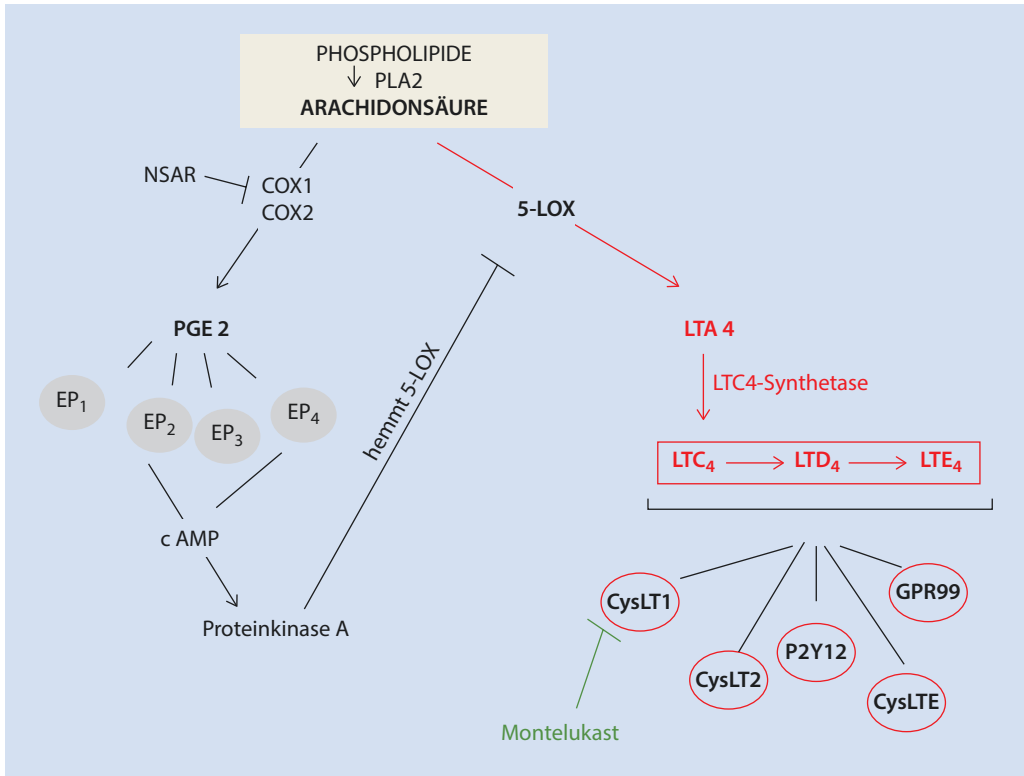
Dieses wird aus der Zelle exportiert und zu LT D<sub>4</sub>, sowie schließlich enzymatisch in den stabilen Endmetaboliten LT E<sub>4</sub> metabolisiert (Laidlaw und Boyce 2012).

Als **Cysteinyl-Leukotriene (Cys-LT)** bezeichnet man LT C<sub>4</sub>, LT D<sub>4</sub> und LT E<sub>4</sub>, die eine klar definierte Rolle beim Asthma haben, indem sie die pulmonale Inflammation aufrecht erhalten und eine **Atemwegsobstruktion durch vermehrte Schleimbildung, Ödeme, Konstriktion der Bronchialmuskulatur sowie ein Remodeling** auslösen. Das stabile Endprodukt LT E<sub>4</sub> erhöht auch die Migration von Eosinophilen in die asthmatischen Atemwege (Gauvreau et al. 2001) Schon vor 25 Jahren konnten erhöhte Menge von Leukotrienen im Rahmen von Asthmaexazerbationen im Harn gemessen werden, was auf die Beteiligung der Cys-LTE an asthmatischen Krankheitsprozessen hinwies (Drazen et al. 1992; Christie et al. 1991). Auch nach Aspirin-Challenge bei AERD beobachtete man erhöhte LT E<sub>4</sub>-Werte im Harn. Anders als viele andere Mediatoren, die schon vorgeformt sind, werden Leukotriene nach Aktivierung *de novo* gebildet. Die 5-Lipoxygenase wird im Rahmen von Infektionen, aber auch durch allergische Inflammation aktiviert (Montuschi et al. 2007).

Hemmung der 5-Lipoxygenase und folglich auch der Synthese sämtlicher Leukotriene mit dem 5-LOX-Hemmer Zileuton verbessert die Asthmakontrolle und die Lungenfunktion im Vergleich zu Placebo signifikant (Israel et al. 1996).

Die Leukotrien-Signalkaskaden werden über verschiedene G-Protein-gekoppelte Rezeptoren aktiviert: Der **Cys-LT<sub>1</sub>-Rezeptor** mediiert viele pathophysiologischen Effekte der





▣ **Abb. 6.6** Leukotriensynthese. Über die 5-Lipoxygenase (5-LOX) wird aus der Arachidonsäure Leukotrien A4 gebildet, das danach mittels LT-C4-Syn-

thetase in LT C4 und schließlich in LT D4 und das stabile LT E4 umgewandelt wird

Cys-LTE beim Asthma und wird in der bronchialen Mukosa von Asthmatikern verstärkt exprimiert (Zhu et al. 2005). Für diesen Rezeptor, der besonders LT D4 bindet, werden bereits seit Jahren Antagonisten (Montelukast, Pranlukast und Zafirlukast) mit gutem Erfolg therapeutisch eingesetzt und haben in den GINA-Guidelines einen festen Platz.

Hingegen spielt der **Cys-LT2-Rezeptor** eine Rolle bei pulmonaler Fibrose sowie Gefäßverletzungen (Beller et al. 2004) und hat eine Affinität zu LT C4 und LT D4. In letzter Zeit erkannte man, dass Hemmung dieser beiden Rezeptoren LT E4 mit der längsten Halbwertszeit nicht blockieren konnte. Daraufhin entdeckte man noch zusätzliche Rezeptoren: **P2Y12, Cys-LTE und GPR99**, die

besonders an LT E4 binden und die Atemwegseosinophilie und Becherzellmetaplasie verstärken (Paruchuri et al. 2009). Clodiprogel ist ein P2Y12-Antagonist, der zur Antikoagulation eingesetzt wird und der bei der häufig auftretenden AERD als Ersatz für Aspirin zur Antikoagulation sinnvoll verwendet werden kann.

Die derzeit in den GINA-Guidelines für die Asthmatherapie angewandten Leukotrien-Rezeptorantagonisten sind in klinischen Studien den inhalativen Steroiden unterlegen. Dies liegt auch daran, dass diese Rezeptorantagonisten nur an den Cys-LT1-Rezeptor binden, jedoch andere Rezeptoren der Leukotriene nicht antagonisiert werden (Austen et al. 2009).

**Leukotriene fördern das Atemwegsremodeling** (Holgate et al. 2003). LT D4 verstärkt die Proliferation der Atemwegsmuskulatur über Induktion von „epidermal growth factor“ (Panettieri et al. 1998). LT C4 erhöht die Expression der Kollagenase und die Synthese von Lungenfibroblasten (Medina et al. 1994).

Anhand 29 asthmatischer Kinder beobachtete man, dass die Menge der Cysteinyl-Leukotriene der Ausatemluft mit dem Ausmaß der Basalmembranverdickung korrelierte (Lex et al. 2006). Umgekehrt konnte durch den Cys-LT1-Rezeptorantagonisten Montelukast in einem Mausmodell mit chronischem Asthma die Becherzellmetaplasie, die Bronchialmuskulatur und die subepitheliale Kollageneinlagerung reduziert werden (Henderson et al. 2006).

Leukotriene spielen eine Schlüsselrolle beim „exercise-induced“ Asthma, wo sie bis zu 6 Stunden nach der Belastung noch verstärkt nachweisbar sind (Hallstrand et al. 2005) und eine einzige Dosis des Cys-LT1-Rezeptorantagonisten Montelukast den FEV1-Abfall nach Belastung signifikant reduzieren kann (Pearlman et al. 2006).

### 6.2.2 Rolle der Leukotriene bei der Sensibilisierung

Bei der Fragestellung, warum die Hausstaubmilbe (*Dermaphagoides farinae* und *Dermaphagoides pteronyssinus*) und Schimmelpilze (*Aspergillus fumigatus*) ein so starkes Potenzial haben, Allergien auszulösen, stieß man auf deren Fähigkeit, schnell Cysteinyl-Leukotriene aus den myeloiden DCs über Dectin-2-abhängige Mechanismen zu stimulieren (Barrett et al. 2009). Dieselbe Arbeitsgruppe beschrieb 2 Jahre später, dass bei Cys-LT1-Rezeptor -/- und LT-C4-Synthetase -/- Knock-out-Mäusen die Sensibilisierung nicht induziert werden konnte und diese Mäuse keine Th2-Antworten nach Hausstaubmilbenkontakt zeigten. Dadurch wurde bewiesen, dass

die Cysteinyl-Leukotriene und besonders der Cys-LT1-Rezeptor in der Sensibilisierungsphase von Allergenen eine bedeutende Rolle spielen dürften (Barrett et al. 2011). Obwohl beim Menschen noch keine Untersuchungen vorliegen, überlegt man bereits, ob man bei Säuglingen über Gabe von Cys-LT1-Rezeptorantagonisten eine verzögerte Sensibilisierung erreichen könnte (Laidlaw und Boyce 2012).

Leukotriene haben jedoch nicht nur „negative“ Effekte auf die Lunge, sondern helfen bei Infekten, Gewebsverletzungen und Gewebsentzündungen, die physiologische, anfängliche inflammatorische Phase durch die Rekrutierung von Neutrophilen im Gewebe aufzubauen. Leukotrien B4 mediiert gemeinsam mit Integrinen Signale, die für die extrem koordinierte Wanderung der Neutrophilen aus den Blutgefäßen in Richtung extravaskulären Raum verantwortlich sind, um dort wie ein Insektenschwarm, Cluster formierend, zum entzündeten Gewebe gelockt zu werden (Lammermann et al. 2013).

➤ **Zusammenfassend kann man sagen, dass Leukotriene eine wichtige Rolle bei der Pathogenese von allergischer Inflammation und Asthma spielen.**

### 6.2.3 AERD: Aspirin exacerbated respiratory disease

Wie schon in ▶ Abschn. 3.7.1.3 erwähnt ist die AERD ein Syndrom mit schwerem Asthma bzw. Rhinosinusitis mit Nasenpolypen, das durch Vermehrung von Eosinophilen und Mastzellen nach NSAR-Einnahme gekennzeichnet ist. Obwohl der zugrundeliegende Mechanismus noch nicht ganz geklärt ist, handelt es sich um eine Dysregulation von COX/5-LOX im Arachidonsäuremetabolismus. Aspirin und andere NSAR blockieren die COX (■ Abb. 6.6) und hemmen dadurch die Umwandlung von Arachidonsäure in Prostagland-

ine. Da daraufhin ein Überangebot an Arachidonsäure vorliegt, wird die Bildung von bronchokonstriktorisches Leukotrienen über den 5-LOX-Weg begünstigt. Cysteinyl-Leukotriene erhöhen die mikrovaskuläre Permeabilität und verstärken die Schleimsekretion der bronchialen und nasalen Mukosa (Buchheit et al. 2016).

Somit sind die zentralen Ursachen der AERD-Pathogenese die Hemmung des bronchoprotektiven und antiinflammatorischen PGE2 sowie eine Überproduktion von proinflammatorischen und bronchokonstriktorisches Cysteinyl-Leukotrienen. Die Dysbalance dieser Lipidmediatoren führt wahrscheinlich zu erhöhten Eosinophilen im Respirationstrakt (Diamant et al. 1997).

Typisches Merkmal für die AERD ist die Abhängigkeit von COX-Produkten. PGE2-Analoga und EP2 Rezeptoren-Analoga sind in der Lage, die Aspirin-induzierte Überproduktion von Cys-LTs zu 90 % zu blockieren. (Liu et al. 2013).

Bei AERD-Patienten findet man in den Schleimhäuten deutlich **verringerte Mengen der Enzyme COX-2- und PGE2-Synthetase**, die dort auch indirekt proportional zur Menge der Leukotriene sind, und eine Überproduktion von PGD2 (Yoshimura et al. 2008). So beobachtete man im Gewebe von Nasenpolypen von AERD-Patienten im Vergleich zu Polypen von Aspirin-Toleranten eine reduzierte Expression von COX-2 und eine Hypermethylierung des PGE2-Synthetase-Gens. Während entzündlicher Prozesse scheint die Verfügbarkeit von PGE2 bei AERD-Patienten durch eine reduzierte Expression von COX-2 und Hypermethylierung des PGE2-Synthetase-Gens reduziert zu sein und wird dann nach COX-1-Hemmung durch Aspirin oder NSAR noch weiter vermindert, wodurch es zur Exazerbation mit den charakteristischen Symptomen kommt (Cheong et al. 2011).

Mangelndes PGE2 spielt somit eine wichtige Rolle bei der AERD. Epithelzellen der Nasenpolypen von AERD-Patienten produzieren **signifikant weniger PGE2**, aber umgekehrt **signifikant mehr LT-C4-Synthase und Cysteinyl-Leukotriene** (Perez-Novo et al. 2005; Kowalski et al. 2000). Dieselben Veränderungen sieht man beim Vergleich von Atemwegsfibroblasten von AERD-Patienten mit Gesunden, die viel weniger PGE2-produzieren als Aspirin-Tolerante und Gesunde (Pierzchalska et al. 2003). Umgekehrt blockiert die Inhalation von PGE2-Agonisten die Bronchokonstriktion und hemmt den Anstieg der LT E4 nach Aspirin-Challenge bei AERD-Patienten (Sestini et al. 1996).

Mit der reduzierten PGE2-Produktion geht auch eine geringere Expression von EP2-Rezeptoren in Mastzellen, Makrophagen und T-Zellen der nasalen und bronchialen Mukosa von AERD-Patienten im Vergleich zu Aspirin-toleranten Kontrollen einher (Adamusiak et al. 2012; Corrigan et al. 2012).

Ursache für Pathogenese der AERD können auch Polymorphismen der EP2-Gene sein (Jinnai et al. 2004). Zusätzlich zeigen AERD-Patienten eine erhöhte Endorgan-Reaktivität zu Leukotrienen, weil spezielle LT E4-Rezeptoren verstärkt exprimiert werden, ein Mechanismus, der ebenfalls über Polymorphismen gewisser Gene ausgelöst sein könnte (Sousa et al. 2002). Diese Beobachtungen bekräftigen, dass AERD zum Teil auch von genetischen Mustern veränderter PGE2- und Leukotrien-Expression verursacht sein dürfte. Somit scheint bei AERD-Patienten auch eine „Abhängigkeit“ von der bronchoprotektiven Wirkung der EP2-Rezeptoren zu bestehen. Normalerweise entsteht im Atemwegsepithel – über COX-katalysierte Prozesse – PGE2, das die EP2-Rezeptoren aktiviert und eine Hemmung der Mastzellaktivierung bewirkt. NSARs führen zu einem Mangel an schützendem PGE2, wodurch die Hemmung der Mastzellaktivierung verhindert wird (Säffholm et al. 2015).

### SPMs

In den folgenden Kapiteln wird die Gruppe der neu entdeckten entzündungsauflösenden Lipidmediatoren, die in der Literatur als **specialized pro-resolving mediators (SPMs)** bezeichnet werden, vorgestellt:

Lipoxine, Resolvine, Protektine und Maresine.

Über viele Jahrzehnte war unser Verständnis für Entzündungen limitiert auf die proentzündlichen Mediatoren. Therapeutisches Ziel war es, die inflammatorischen Prostaglandine und Leukotriene zu hemmen.

Erst vor kurzem erkannte man, dass auf die proinflammatorische Phase ein genau gesteuerter Abklingprozess der Entzündung folgt. Entzündungsauflösung ist somit kein passiver Prozess, wie man lange vermutet hatte, sondern findet durch einen evolutionär perfekt generierten Wechsel der Lipidmediatorklassen statt. Man entdeckte entzündungsauflösende Lipidmediatoren, die als endogene Agonisten agieren, um die Beendigung der Inflammation zu aktivieren und die **Auflösung** der Entzündung zu stimulieren.

Die Erforschung der SPMs gelang durch neue Techniken UPCL/MS-MS („ultra-performance liquid chromatographic separation and mass spectrometric analysis“), mit denen man heute über 150 verschiedene Lipidmediatoren mit nur 50 µl Plasma innerhalb weniger Minuten analysieren kann.

**SPMs sind Lipide mit sowohl antiinflammatorischem als auch proentzündungsauflösendem Potenzial.** Einerseits beenden sie die im Rahmen der Infektion vermehrte Infiltration von Neutrophilen, Basophilen, Eosinophilen und Mastzellen an den Orten der Infektion, andererseits erhöhen sie die bakterielle und die apoptotische neutrophile Clearance. Dieser Prozess wird als **Efferozytose** bezeichnet und kommt aus dem lateinischen *efferre* – deutsch: hinaustragen, zu Grabe tragen. Gemeint ist somit die phagozytäre Clearance, bevor die sekundäre Nekrose

oder Gewebsschädigung einsetzt (Chiang et al. 2012).

Entzündungsauflösende Lipidmediatoren besitzen auch die Fähigkeit, proinflammatorische Zytokine zu drosseln und die antiinflammatorischen Zytokine zu aktivieren (Serhan und Chiang 2013; Maderna und Godson 2009). Folglich gelten SPMs als Schlüsselmediatoren zur Beendigung von Infekten und zur Vermeidung einer Chronifizierung von Entzündungen, die zu chronischen Krankheiten wie Allergien, Asthma bronchiale, COPD, aber auch zu Arteriosklerose, PcP, Adipositas, Krebs und Multipler Sklerose führen können (Nathan und Ding 2010).

### 6.3 Lipoxine (lipoxygenase interaction products oder LX)

Lipoxine sind eine Familie aus Tri-hydroxy-Eicosanoiden, die in Form von LX A4, LX B4 sowie als Aspirin-getriggerte Epi-Lipoxine (15 epi-LX A4 und 15 epi-LX B4) vorkommen. Sie unterscheiden sich in Funktion und Form deutlich von den proinflammatorischen Eicosanoiden. Lipoxine entstehen ebenfalls aus der Arachidonsäure und haben die Aufgabe, die inflammatorischen Exsudate und proinflammatorischen Mediatoren, die primär zur Neutralisierung von Pathogenen und lokaler Gewebsverletzung gebildet wurden, wieder abzubauen. Ohne deren Auflösung würden diese das Gewebe zu sehr schädigen und die Entzündung zu lange hintanhaltend. In einem natürlich gesteuerten Zusammenspiel des zeitlichen und räumlichen Auftretens der verschiedenen Eicosanoide haben Lipoxine wichtige Aufgaben im Rahmen der Entzündungslösung und scheinen durch „Stopp“-Signale die Fähigkeit zu besitzen, die Chronifizierung von Entzündungen zu vermeiden und diese zu beenden (Chiang et al. 2006).

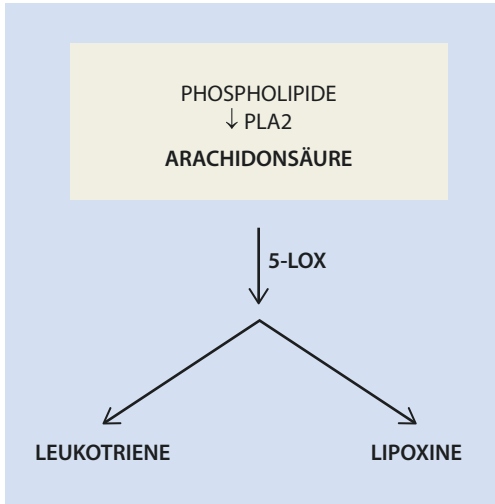


Abb. 6.7 5-LOX Metabolite. Die 5-Lipoxygenase metabolisiert nicht nur inflammatorische Leukotriene, sondern auch antiinflammatorische Lipoxine

Gebildet werden die Lipoxine in Interaktion mit der 5-Lipoxygenase (5-LOX)), die auch die Bildung von proinflammatorischen Leukotrienen auslöst (Abb. 6.7).

**Lipoxinsynthese:**

Lipoxine entstehen durch verschiedene Zell-Zell-Interaktionen (Abb. 6.8):

1. Die in Leukozyten vorhandene 5-LOX wandelt die Arachidonsäure in LT A4 um, das danach von der in Blutplättchen enthaltenen 12-LOX in LX A4 transformiert wird.
2. An den mukosalen Oberflächen baut die dort vorhandene 15-LOX molekularen Sauerstoff in die 5-Kohlenstoffposition der Arachidonsäure ein und erzeugt so 15-S-Hydroxyl-Eicosatetraensäure (15-S-HETE), die wiederum von den PMNs (polymorphonukleäre Leukozyten):

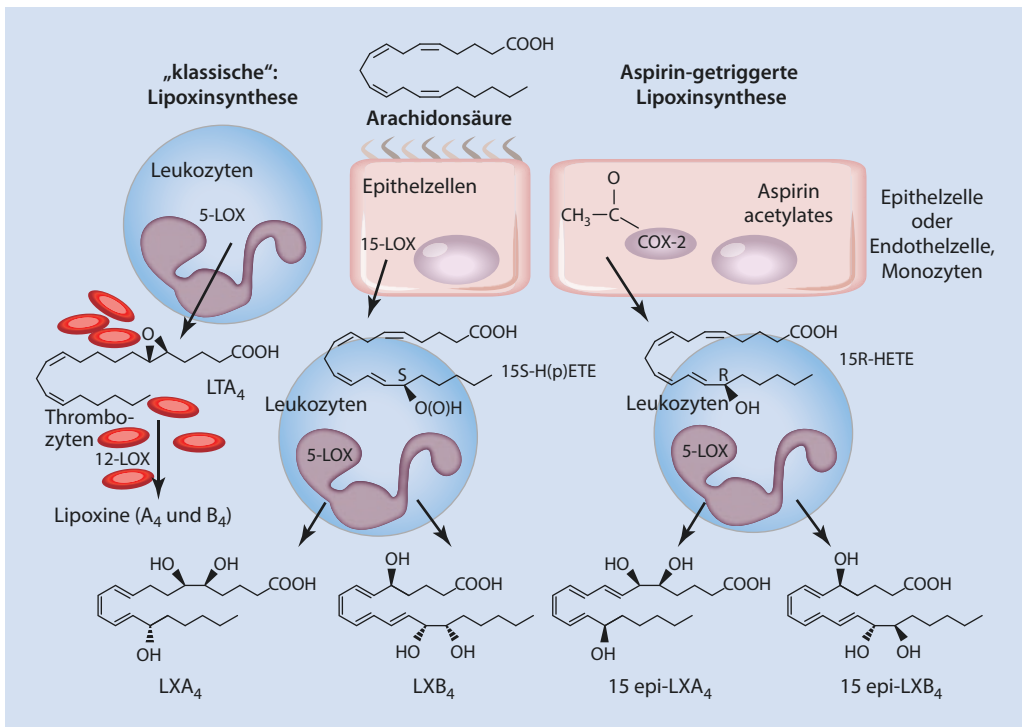
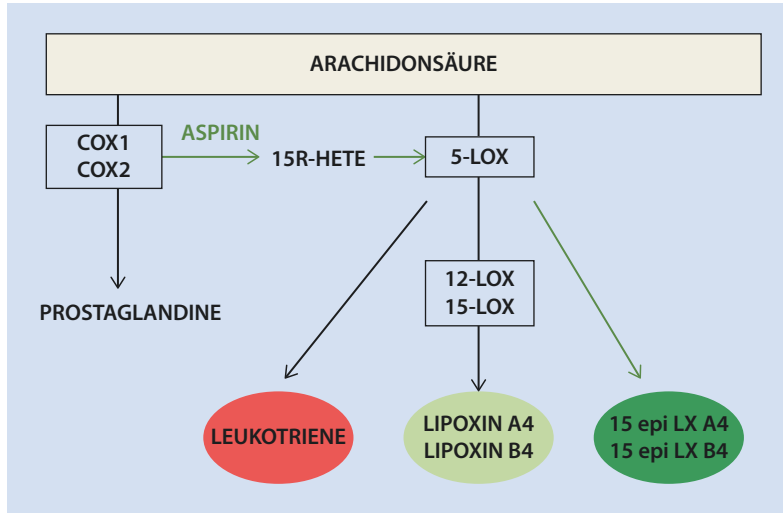


Abb. 6.8 3 unterschiedliche enzymatische Wege der Lipoxinbildung. Lipoxine entstehen a: durch 5-LOX aus Leukozyten, die zunächst LT A4 bilden und danach über 12-LOX aus Blutplättchen in LX A4 und LX B4

transformiert werden, b: durch 15-LOX der Epithelien und 5-LOX der Leukozyten, c: durch COX-2 von Epithel/Endothel/Monozyten gemeinsam mit Aspirin und 5-LOX der Leukozyten. (Mod. nach Chiang et al. 2006)



■ **Abb. 6.9 Lipoxinsynthese.** Aus Arachidonsäure entstehen über COX die Prostaglandine, und über 5-LOX die Leukotriene sowie über 5-LOX plus 12-LOX oder 15-LOX die Lipoxine. 15 epi-Lipoxin (oder Aspirin-getriggertes Lipoxin) entsteht über 15R-Epimere,

die nach irreversibler Acetylierung der COX-2 durch Aspirin aus der Arachidonsäure gebildet werden und danach über 5-LOX in 15 epi-Lipoxine umgewandelt werden (grüne Pfeile)

neutrophile, eosinophile, basophile Leukozyten sowie Mastzellen) aufgenommen wird und über 5-LOX in Lipoxin umgewandelt wird. Dieser Vorgang fördert nicht nur die Biosynthese von Lipoxinen, sondern hemmt auch die Entstehung von Leukotrienen (Serhan 1997). Neben der direkten Aktivierung der Lipoxinbildung kann die **15-LOX** aber auch Leukotrien A4 in Lipoxine umwandeln (Serhan 2002).

3. Interessanterweise stimuliert Aspirin ebenfalls die Bildung von entzündungsauflösenden Lipoxinen. In COX-2-tragenden mukosalen Epithelzellen und vaskulären Endothelzellen lösen inflammatorische Stimuli zunächst eine Aktivierung der COX-2 aus. Aspirin hemmt die COX-1 und die Biosynthese von Prostaglandinen und Thromboxan. Über irreversible Acetylierung der COX-2 fördert Aspirin die Bildung von 15R-Epimeren aus der Arachidonsäure als Vorstufen der Lipoxine. Diese 15R-HETE wird dann über die 5-Lipoxygenase (5-LOX) der aktivierten polymorphonukleären Leukozyten in die Lipoxine: 15 epi-LX A4

und 15 epi-LX B4, auch Aspirin-getriggerte (AT) LX A4 und B4 genannt, umgewandelt, die die entzündungsauflösende Phase verstärken und die Entzündung dämpfen (Serhan 2002) (s. ■ Abb. 6.9).

Aspirin kann daher in klinisch relevanten Dosen (81, 325 und 650 mg täglich) sowohl Thromboxan blockieren als auch die antiinflammatorischen AT-Lipoxin-Spiegel erhöhen (Chiang et al. 2004). Somit triggert Aspirin, neben der antithrombotischen Wirkung, antiinflammatorische Mediatoren und dämpft Entzündungen.

Aspirin-Challenge erhöht die LX A4-Werte auch bei Aspirin-Intoleranten, jedoch zu einem geringeren Ausmaß als bei Aspirin-Toleranten und Gesunden, weshalb eine reduzierte Fähigkeit Lipoxine zu bilden, eine weitere mögliche Ursache für AERD darstellen könnte. Durch die fehlende Kapazität, den Einstrom von Leukozyten über Lipoxine zu stoppen, könnte die lokale entzündliche Antwort langfristig aufrechterhalten werden und die Bronchialmuskulatur durch fehlende Gegen-



steuerung einer relativ erhöhten Menge an bronchokonstriktiven Substanzen, wie Leukotrienen, ausgesetzt sein (Sanak et al. 2000).

15R-HETE kann aber auch in Abwesenheit von Aspirin über Cytochrom-P450-Enzyme gebildet werden (Claria et al. 1996).

**Lipoxine können aber auch von einer einzelnen Zelle gebildet werden:**

Wie schon im ► Abschn. 5.4.2 beschrieben, wurde in *Nature Reviews* publiziert, dass bereits in der Anfangsphase des Infekts innerhalb einer einzelnen Zelle über die Aktivierung von Oberflächenrezeptoren (Toll-like Rezeptor 4, purinergem Rezeptor P2X7) sowohl die proinflammatorische Kaskade als auch die antiinflammatorische Kaskade mit der Lipoxinsynthese aktiviert wird (Dennis und Norris 2015).

Zunächst wird beim akuten Infekt durch Lipopolysaccharide der TLR4-Rezeptor im Makrophagen stimuliert und dieser induziert sequenziell über Aktivierung von NF- $\kappa$ B die Bildung von pro-IL-1 $\beta$ . Daraufhin initiiert der Rezeptor P2X7, ein purinergem Rezeptor für extrazelluläres ATP, die Aktivierung von Caspase-1 über ATP, die pro-IL-1 $\beta$  in die aktive Form IL-1 $\beta$  umwandelt, welches proinflammatorisch wirkt.

Parallel dazu wird bereits der Prozess der Entzündungsauflösung gestartet: Ebenfalls über den TLR4-Rezeptor wird die cPLA2 (zytosolische Phospholipase A2) aktiviert und die COX-2-Produktion über NF- $\kappa$ B initiiert. Daraufhin wird Arachidonsäure aus den Phospholipiden freigesetzt, die sich zunächst in veresterte 15-HETE transformiert. Aktivierung des purinergen P2X7-Rezeptor triggert cPLA2 und 5-LOX, wodurch nach Hydrolyse 15-HETE entsteht, die in schützendes Lipoxin A4 umgewandelt wird.

Diese Ergebnisse zeigen Evidenz, dass die Lipoxinsynthese nicht unbedingt den Zell-Zell-Kontakt braucht, sondern auch **innerhalb einzelner Zellen** (am Beispiel von Makrophagen)

- protektive Lipoxine erzeugt werden und keine weiteren Zellen benötigen, um über tranzellulären Kontakt diese wichtigen entzündungsauflösenden Mediatoren zu

produzieren, was sich die Autoren dadurch erklären, dass sämtliche für den Prozess notwendigen Enzyme wie COX-2, 5-LOX und cPLA gemeinsam in der perinukleären Membran vorkommen;

- rezeptorspezifisch und in kombinatorischer Kontrolle sowohl proinflammatorische Lipidmediatoren als auch entzündungsauflösende Lipidmediatoren generiert werden.

Jene Zellen sind zusätzlich fähig, die Vorstufe 15-HETE zu speichern, um sie dann – bei Bedarf – nach Aktivierung durch Oberflächenrezeptoren (P2X7) in Lipoxine umzuwandeln. Das Konzept ist ähnlich der Bildung von IL-1 $\beta$ , das als Vorstufe gespeichert wird und erst nach Inflammation aktiv sezerniert wird. (s. ■ Abb. 5.19 = ■ Abb. 6.10) Diese Ergebnisse offenbaren, wie komplex das Zusammenspiel der pro- und antiinflammatorischen Eicosanoidsynthese ist und wie vorsichtig man bei der Anwendung von COX-Hemmern sein muss, um dieses filigrane Wechselspiel nicht zu stören.

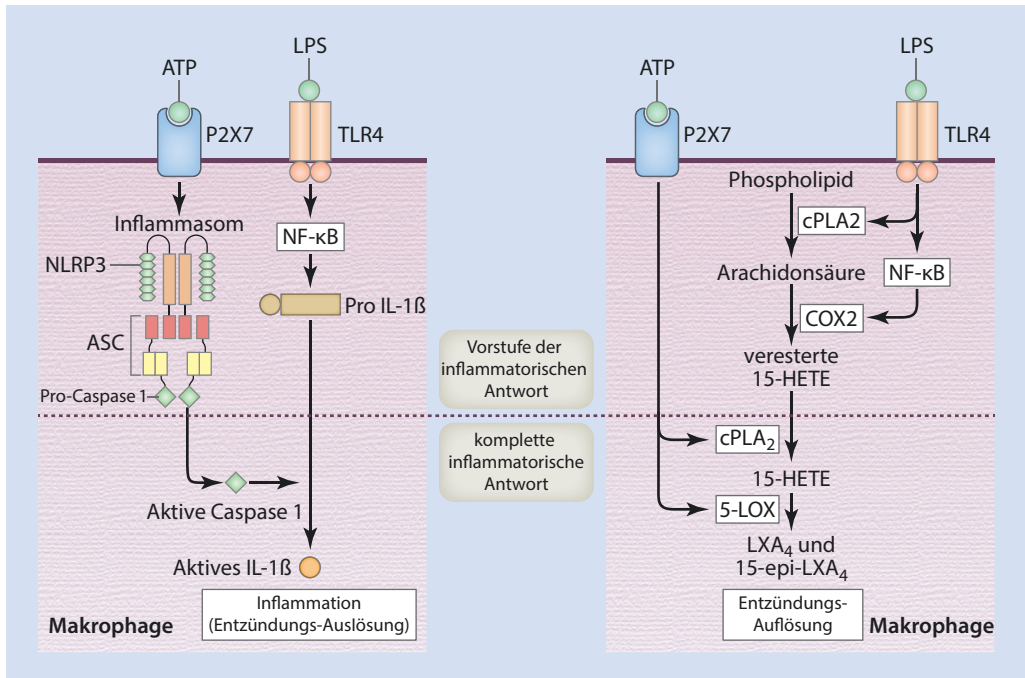
Interessanterweise zeigten die Autoren diese Studie (Norris et al. 2014), dass Makrophagen innerhalb der Zelle, im Vergleich zu tranzellulären Mechanismen, sogar effizienter verestertes 15-HETE bildeten.

Bei noch genauerer Betrachtung sah man an Makrophagen *in vitro*, dass sich aus der Arachidonsäure, die durch aktivierte COX-2 oxygeniert wird,

- zu 90–93 % PG H2 bildet, das dann in die weiteren Prostaglandine transformiert wird,
- zu 4–6 % 11-HETE-Produkte bilden
- zu 1–3 % zunächst veresterte 15-HETE, die über Aktivierung von purinergen P2X7-Rezeptoren mittels cPLA2 und 5-LOX, in 30 % 15-R-HETE und 70 % 15-S-HETE transformieren, um in „schützendes“ Lipoxin A4 umgewandelt zu werden (Norris et al. 2014). Die Umwandlung von Arachidonsäure in 15-HETE konnte auch in dieser Studie durch Acetylsalicylsäure (ASA)-Behandlung verstärkt werden. Der Mechanismus



## 6.3 · Lipoxine (lipoxygenase interaction products oder LX)



■ **Abb. 6.10** Aufrechterhaltung der Homöostase im Rahmen einer Entzündungsantwort: Die pro-inflammatorische IL-1 $\beta$  Aktivierung findet parallel zur anti-inflammatorischen Lipoxinbildung über Aktivierung derselben Rezeptoren statt (Mod. nach Dennis und Norris (2015). Beim Infekt induziert die TLR 4-Aktivierung durch Lipopolysaccharide eine pro-IL-1 $\beta$ -Sekretion, vermittelt über Aktivierung von NF- $\kappa$ B. Zusätzlich wird der P2X7-Rezeptor über ATP aktiviert und triggert nach Inflammasom-Aktivierung die Caspase-1-Bildung. Caspase 1 hat daraufhin die Fähigkeit die Vorstufe pro-IL-1 $\beta$  zu aktivem IL-1 $\beta$  umzuwandeln, das die inflamma-

torische Kaskade in Gang setzt. Parallel aktiviert der TLR4 die cPLA2 dazu, aus den Membranphospholipiden Arachidonsäure zu bilden und induziert die COX-2-Produktion, ebenfalls über Aktivierung von NF- $\kappa$ B. COX-2 bewirkt die Umwandlung der Arachidonsäure in Prostaglandine und veresterte 15-HETE, die als Vorstufe gespeichert wird. Parallel dazu werden über Aktivierung des purinergeren P2X7-Rezeptors ebenfalls cPLA2, aber auch 5-LOX gebildet, die die gespeicherte 15-HETE hydrolysieren, aus den Membranphospholipiden freisetzen und danach in entzündungsauflösendes Lipoxin umwandeln.

wurde in ■ **Abb. 6.9** bereits beschrieben. Zellen, die mit Aspirin in Kontakt kamen, induzierten zu fast 100 % die Bildung von 15R-HETE und 15 epi-LX A4 und auch zu wesentlich höheren Mengen als mit dem nativen Enzym (Norris et al. 2014).

**Lipoxine binden an den spezifischen G-Proteinrezeptor ALX/FPR2**, der an der Oberfläche verschiedenster Zellen (bronchialen Epithelzellen, Leukozyten, ILCs) lokalisiert ist (Planaguma et al. 2008) und lösen multizelluläre Antworten aus, indem sie

- **die Leukozytenrekrutierung**, deren Chemotaxis, Adhäsion und Transmigration entlang endothelialer und epithelialer Zellen und deren Akkumulation am Ort der Entzündung **hemmen**;
- die Makrophagen und Monozyten nicht-entzündlich dazu aktivieren, **die apoptotischen PMNs über Phagozytose zu eliminieren** (Levy et al. 2001). Dadurch tragen sie in Konzentrationen im Nanomolekularbereich zur Reduktion der Intensität der Entzündung und der daraus folgenden Gewebsverletzungen und

schließlich zum Abheilungsprozess bei (Godson et al. 2000);

- **den NF- $\kappa$ B** mit den damit verbundenen proinflammatorischen Signalen **hemmen** und die antiinflammatorischen Zytokine IL-10 und TGF- $\beta$  erhöhen sowie die phagozytäre Aktivität z. B. auch der Mikrogliazellen bei M. Alzheimer verstärken (Medeiros et al. 2013). In der Hippokampusregion bei M. Alzheimer fand man reduzierte Werte von IL-10, die auf eine fehlende Entzündungsauflösung hindeuten, gekoppelt mit einer Reduktion von Lipoxin A4 (Wang et al. 2015). Gabe von LX A4-Analoga vermehrte den antiinflammatorischen Mediator IL-10. IL-10 ist auch bekannt für seine protektive Wirkung auf Neurone (Spera et al. 1998). Somit wird spekuliert, dass eine verringerte Produktion von IL-10 durch den Mangel an hemmenden Signalen auf die Entzündung zu Pathologien im Nervensystem beitragen könnten.

Außerdem koppelt der ALX/FPR2 Rezeptorliganden verschiedenster Peptide sowohl pro- als auch antiinflammatorischer Natur. Bei Asthmatikern ist die ALX-Oberflächenexpression sowohl in den Neutrophilen, als auch in den Eosinophilen und Monozyten, im Vergleich zu Gesunden, reduziert (Planaguma et al. 2008).

Mittlerweise weiß man, dass auch ein endogenes Glukokortikoid-reguliertes Protein namens Annexin A1 (AnxA1) – auch Lipocortin-1 genannt – an diese Lipoxinrezeptoren (ALX/FPR2) bindet. AnxA1 unterdrückt die Aktivierung von proinflammatorischen M1-Makrophagen, indem es die Expression von IL-6, IL-1 $\beta$  und TNF- $\alpha$  hemmt (Li et al. 2011) und bewirkt dadurch eine Reduktion der Akkumulation der Neutrophilen. Außerdem fördert AnxA1 auch die Clearance der apoptotischen Leukozyten durch Makrophagen über eine vermehrte Expression von IL-10, wodurch die Bildung von antiinflammatorischen, proentzündungsauflösenden M2-Makrophagen stimuliert wird (Co-oray et al. 2013).

Daher ist es auch nicht verwunderlich, dass eine relativ aktuelle Studie bei giemen den Kindern im Vergleich zu Gesunden eine reduzierte Menge von Lipoxinen, aber auch weniger Annexin A1 nachwies (Eke Gungor et al. 2014).

Somit sind Lipoxine und Annexin A1 für das „Feintuning“ am Ort der Entzündung verantwortlich, das für eine ordentliche Entzündungsauflösung notwendig ist und zur kompletten *Restitutio ad integrum* führt, und gelten als vielversprechende Substanzen für die Entwicklung neuer therapeutischer Strategien bei entzündlichen Erkrankungen.

### 6.3.1 Wirkung auf die Lunge

Auch von den Lungenepithelien werden Lipoxine gebildet, die dort eine Vielzahl von zellspezifischen Antworten zur Auflösung eines akuten Infekts sowie einer akuten Exazerbation bei Asthma triggern.

#### 6.3.1.1 Wirkung auf die neutrophilen Granulozyten

Lipoxin A4 und Aspirin getriggerte Lipoxine (AT-LX-Analoga) modulieren die inflammatorischen Antworten an den Leukozyten über Hemmung des Aktivatorprotein-1 und **Hemmung des NF- $\kappa$ B**.

Sie blockieren die IL-8-mRNA-Expression und die IL-8-Freisetzung um 50–65 %. IL-8 fördert chemotaktisch die Rekrutierung von neutrophilen Granulozyten am Ort der Entzündung und gilt daher als stark proinflammatorisches Zytokin in menschlichen Leukozyten (Jozsef et al. 2002).

Lipoxin A4 bewirkt daher eine Hemmung der Chemotaxis und Adhäsion sowie die Hemmung der transepithelialen und transendothelialen Migration der Neutrophilen. Weiters hemmt Lipoxin die neutrophil-epithelialen Interaktionen (Serhan et al. 1995; Papayianni et al. 1996).

Da schweres steroidrefraktäres Asthma oft mit einer Neutrophilie verbunden ist, haben

Lipoxine hier eine entscheidende gegenregulatorische Bedeutung.

### 6.3.1.2 Wirkung auf die eosinophilen Granulozyten

Lipoxine und AT-LX A4 **reduzieren die Allergen-induzierte eosinophile Wanderung** über Hemmung der Bildung von Eotaxin, IL-5 und lokalem PAF (plättchenaktivierender Faktor) (Bandeira-Melo et al. 2000a). Besonders die Fähigkeit der Lipoxine, als endogene Lipidmediatoren Eotaxin und die Signalgebung (GM-CSF) der eosinophilen Aktivierung zu hemmen, dürfte für die Kontrolle von Asthma von großer Bedeutung sein (Starosta et al. 2008).

Außerdem beschleunigt Lipoxin A4 auch die Auflösung des allergischen Ödems (Bandeira-Melo et al. 2000b).


Inhalation mit LX A4 bei Asthmatikern zeigt positive Effekte auf die Lungenfunktion und antagonisiert eine durch Leukotrien-C4-Inhalation ausgelöste Atemwegsobstruktion (Christie et al. 1992).

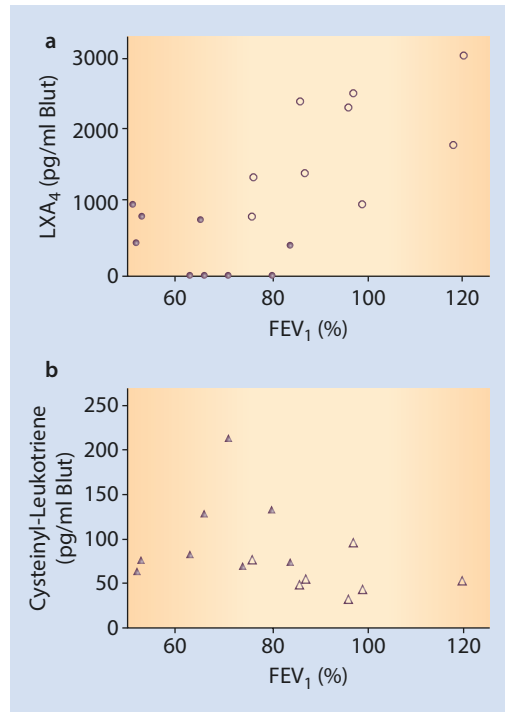
Stabile LX A4-Analoga blockierten die Hyperreaktivität der Bronchien und die allergische Entzündung der Atemwege im Mausmodell (Levy et al. 2002).


Folglich ist es wenig überraschend, dass bei schweren Asthmatikern signifikant niedrigere Werte von Lipoxin A4 im Respirationstrakt und in den Granulozyten des peripheren Blutes gemessen wurden. Zellen der bronchoalveolären Lavage zeigten einen fünffach erniedrigten Wert von 15-LOX. Auch die COX-2 ist bei schweren Asthmatikern in der gesamten Lunge vermindert (Planaguma et al. 2008).

Die Unterproduktion von Lipoxinen mit reduzierten Enzymen und Rezeptoren, die für die Biosynthese von Lipoxinen verantwortlich sind, scheinen ein wichtiger Mechanismus zu sein, der der pathologischen immunologischen Antwort beim schweren Asthma zugrunde liegt. Schweres Asthma dürfte somit, zumindest teilweise, durch eine defekte Synthese von entzündungsauflösenden Lipoxinen gekennzeichnet sein, die allergische Immunantworten gegenregulieren könnten.

Ebenfalls deutlich niedrigere Werte des 15-LOX-Produkts 15-HETE (Vorstufe von Lipoxin) und von LX A4 beobachtete eine weitere Studie bei schweren Asthmatikern, wohingegen in dieser Gruppe die durch die 5-LOX alternativ metabolisierten Produkte 5-HETE, LT B4 und Cys-LT deutlich erhöht waren (Levy et al. 2005).

Mehr noch, die Lungenfunktionswerte von Asthmatikern korrelieren mit der Höhe der Lipoxinwerte: Auf  Abb. 6.11 ist deutlich zu sehen, dass die meisten Patienten mit schwerem Asthma und einer FEV1 <80 % nur ganz niedrige LX A4-Werte aufweisen. Steigende Lipoxinwerte sind mit einer besseren FEV1 verbunden. Dagegen sind die Cys-LT-Werte bei



 **Abb. 6.11** Beziehung zwischen Lipidmediatoren und Atemwegsobstruktion. Mittelwerte für die biosynthetische Kapazität von (a) LX A4 (Kreise) und (b) Cys-LT (Dreiecke) von Patienten mit Asthma im Vergleich zu deren FEV1(% pred.)-Werten. Werte von Patienten mit schwerem Asthma voll, Werte von Patienten mit moderatem Asthma sind offen eingezeichnet. (Mod. Levy et al. 2005)

schweren Asthmatikern deutlich erhöht und assoziiert mit stark erniedrigter FEV1 und somit schlechterer Lungenfunktion als bei Patienten mit moderatem Asthma. Cys-LTs sind wie in ► Abschn. 6.2.1 beschrieben bekannt als starke Bronchokonstriktoren.

Dieser Versuch untermauert Ergebnisse aus früheren Studien (Samuelsson et al. 1987), die zeigten, dass **Lipoxine die Cys-LT-medierte bronchiale Hyperreaktivität beim Asthma blockieren bzw. gegenregulieren können**. LX A4 scheint somit bei allergischer Inflammation der Lunge positive Einflüsse zu haben. Diese Annahme wurde anhand von In-vivo-Versuchen bestätigt:

Verabreichung eines stabilen LX A4-Analogs während einer Allergen-Challenge im Mausmodell mit allergischem Asthma blockierte die Hyperreaktivität der Bronchien und die pulmonale Inflammation mit Reduktion von Leukozyten sowie der Mediatoren IL-13, IL-5, Eotaxin und Cys-LT. Auch die Bildung von IgE und die eosinophile Wanderung konnten verringert werden (Levy et al. 2002).

Auch nach Induktion einer transgenen Expression von Lipoxinrezeptoren beobachtete man eine signifikante Hemmung der pulmonalen Inflammation und der Einwanderung von Eosinophilen ins Gewebe (Levy et al. 2002). Auch dieser Versuch bekräftigt die schützende, gegenregulatorische Wirkung von LX A4 bei Asthma und Allergien.

### 6.3.1.3 Wirkung auf die alveolären Makrophagen

Lipoxine stimulieren die nicht-phlogistische Phagozytose von apoptotischen Neutrophilen durch Makrophagen (Godson et al. 2000).

Nachdem auch alveoläre Makrophagen Lipoxine erzeugen können, fand man heraus, dass die Biosynthese von Lipoxinen in Makrophagen von schweren Asthmatikern wesentlich geringer ist als von nicht-schweren Asthmatikern und Gesunden. Nach Beobachtung der basalen Ausschüttung benützte man zur Stimulation der Makrophagen Lipopolysaccharide (LPS). Makrophagen von schweren Asth-

matikern erzeugten nach Stimulation signifikant weniger Lipoxine als Makrophagen von Gesunden. Umgekehrt induzierte LPS Reizung in Makrophagen schwerer Asthmatischer signifikant höhere Werte an Leukotrienen (LT B4) als von leichten Asthmatikern und damit zeigte sich eine höhere Leukotrien/Lipoxin-Ratio (Bhavsar et al. 2010). Nachfolgende orale Gabe von Dexamethason hemmte interessanterweise nicht nur – wie gewünscht – die Leukotriene, sondern auch die Lipoxine. Die Ratio proinflammatorische Leukotriene/antiinflammatorische Lipoxine nach Dexamethasongabe war bei schweren Asthmatikern am höchsten.

Zusätzlich konnte auch in dieser Studie eine signifikant positive Korrelation zwischen der Höhe der Lipoxine und der FEV1 gezeigt werden.

Diese Dysbalance der Arachidonsäureprodukte, nämlich verstärkte Bildung von Leukotrienen und mangelnde Biosynthese von Lipoxinen und somit fehlende Gegenregulation der proinflammatorischen Leukotriene von den antiinflammatorischen Lipoxinen, könnte bei schwerem, steroidresistenten Asthma zur persistierender eosinophiler und neutrophiler Inflammation führen.

Dies begünstigt häufige Exazerbationen beim Asthma trotz Kortisontherapie, bei denen mangelnde Lipoxinsynthese die durch Leukotriene induzierte Chemotaxis, Adhäsion und Transmigration der neutrophilen/eosinophilen Granulozyten im Rahmen eines akuten Infekts, nicht hemmen kann (Serhan et al. 2007).

### 6.3.1.4 Wirkung auf Fibroblasten

In Fibroblasten hemmt Lipoxin A4 die Synthese von proinflammatorischen Zytokinen, wie z. B. IL-6, IL-8, und die Synthese der Matrix-Metalloproteinase-3 (MMP-3). LX A4 verstärkt jedoch die TIMP („tissue inhibitor of metalloproteinase“ = Hemmer der Matrix-Metalloproteinase), wodurch schon im Jahr 2000 gezeigt wurde, dass LX A4 in eine negative Feedback-Schleife gegenüber der entzünd-

lichen Zytokinaktivierung in Fibroblasten involviert ist (Sodin-Semrl et al. 2000).

**Matrix-Metalloproteinasen** aktivieren das extrazelluläre Matrix-Turn-over und die Gewebsreparatur, können aber, wenn sie im Rahmen von Entzündungen außer Kontrolle geraten, zu destruktiven Prozessen mit verzögerter Wundheilung, aber auch zu Remodeling im Respirations-trakt führen (Sampsonas et al. 2007). Damit dies nicht passiert, werden die Matrix-Metalloproteinasen auf natürliche Weise von TIMP gegenreguliert. Dementsprechend wurde bei asthmatischen Kindern in der BAL eine höhere MMP-9/TIMP-1-Ratio festgestellt als bei gesunden Kindern (Erlewyn-Lajeunesse et al. 2008).

Sodin-Semrl et al. 2000 schließen aufgrund ihrer Ergebnisse, dass natürlich vorkommendes LX A4 in aktivierten Fibroblasten die Synthese von proinflammatorischen Zytokinen und Matrix-Metalloproteinasen hemmt und TIMP stimuliert, sodass einem Remodeling, als typische Komplikation des Asthmas, vorgebeugt wird bzw. das Remodeling sogar gehemmt wird.

Natürlich sind deshalb mittlerweile Metalloproteinasen-Inhibitoren auch zum interessanten Forschungsthema für die Pharmaindustrie geworden, das jedoch nach anfänglichem Hype in letzter Zeit wegen zahlreicher Fehlschläge an Attraktivität eingebüßt hat. Deshalb wird deren Erforschung aktuell mit einem Ritt auf der „Achterbahn“ verglichen (Murphy 2017).

Nachdem mangelnde Auflösung der primären inflammatorischen Antwort zur Vermehrung von Leukotrienen sowie zu chronifizierten entzündlichen Prozessen und Fibrose führt, versucht man bereits im Tierversuch, mit Lipoxin-Anloga die Lungenfibrose zu behandeln. Exogenes Aspirin-getriggertes Lipoxin reduzierte im Mausversuch die pulmonale Fibrose (Martins et al. 2009), aber auch die renale Fibrose (Borgeson et al. 2011).

### 6.3.1.5 Wirkung auf ILC2 und Natural-Killer-Zellen

Lipoxin A4 beeinflusst auch über „innate lymphoid cells“ (ILCs), inklusive „Natural-Killer (NK)-Zellen und Typ-2-innate lymphoid cells“ (ILC2) (s. ► Abschn. 3.5) die Regulation des allergischen Asthmas und besonders die eosinophile Entzündung der Atemwegsmukosa (Barnig et al. 2013):

ILC2s sind dafür bekannt, dass sie nach Aktivierung durch die Atemwegsepithel-Zytokine IL-25, IL-33 und TSLP die Zytokine IL-13 und IL-5 freisetzen, aber auch antigen-unabhängig als Antwort auf das Mastzellenprodukt Prostaglandin D2 (PGD2) und dadurch bei der Pathogenese von allergischen Erkrankungen eine Schlüsselrolle einnehmen.

NK-Zellen mediiere die eosinophile Apoptose. Koinkubation von NK-Zellen mit Granulozyten initiierte bei NK-Zellen von Gesunden und milden Asthmatikern eine vermehrte Apoptose von Eosinophilen und Neutrophilen, im Vergleich zu NK-Zellen von schweren Asthmatikern.

Sowohl NK-Zellen als auch ILC2 exprimieren ALX/FPR2-Rezeptoren, mit denen auch Lipoxin A4 interagiert.

Zugabe von Lipoxin A4 erhöhte die NK-Zell-mediierte eosinophile Apoptose und reduzierte die IL-13-Sekretion von ILC2-Zellen. Blockade mit einem ALX/FPR2-Rezeptorantagonisten hob die Wirkung wieder auf.

Somit untermauert dieses Experiment, dass die ILC-Rezeptoren ALX/FPR2 Angriffspunkte für Lipoxin A4 darstellen. Demzufolge wirkt Lipoxin A4 als physiologischer Gegenregulator zu der von den ILC2s ausgelösten Atemwegsinfektion und Eosinophilie. Reduzierte Lipoxin-A4-Synthese bei schwerem Asthma führt zur ungehemmten ILC2-Aktivierung.

### 6.3.1.6 Wirkung auf die glatte Atemwegsmuskulatur

LX A4 antagonisiert die Leukotrien-C4-initiierte Akkumulation der glatten Muskelzellen in Richtung Remodeling (Parameswaran et al. 2007).



All diese Ergebnisse bewirken, dass die Pharmaindustrie auf Hochtouren versucht, Lipoxinanaloga künstlich herzustellen. Derzeit kämpft man jedoch noch mit der Schwierigkeit, synthetische, stabile Lipoxinanaloga in kleinsten Mengen genau an jene Stellen zu bringen, wo sie wirken sollen.

### 6.3.2 Wirkung auf das kindliche Ekzem

6

Die absolut erste publizierte randomisierte klinische Studie mit SPMs am Menschen verglich topisches LX A4 mit topischen Kortikosteroiden und verbesserte den Schweregrad und die Abheilung des kindlichen Ekzems ohne Nebenwirkungen, genauso wie die Kortisontherapie (Wu et al. 2013).

### 6.3.3 Einfluss der COX-1- bzw. COX-2-Hemmer auf die Lipoxinbildung

In der Entzündungsphase erhöhen Akut-Phase-PGE2 und -PGD2 die Expression von 15-LOX und aktivieren dadurch die 15-LOX/5-LOX-Bildung von Lipoxinen, wodurch die Entstehung von Leukotrienen reduziert wird (Loynes et al. 2018): Schon 2001 sah die Gruppe um Serhan und Levy aus Harvard, dass PMNs (polymorphonukleäre Leukozyten), die mit dem COX-2-Produkt PGE2 in entzündlichen Exsudaten in Kontakt kamen, eine veränderte Eicosanoidsynthese aufwiesen, indem sie statt Leukotrien B4 und 5-LOX-Produkten eher Lipoxin A4 über den 15-LOX-Metabolismus stimulierten und dadurch die PMN-Infiltration gestoppt wurde (Levy et al. 2001).

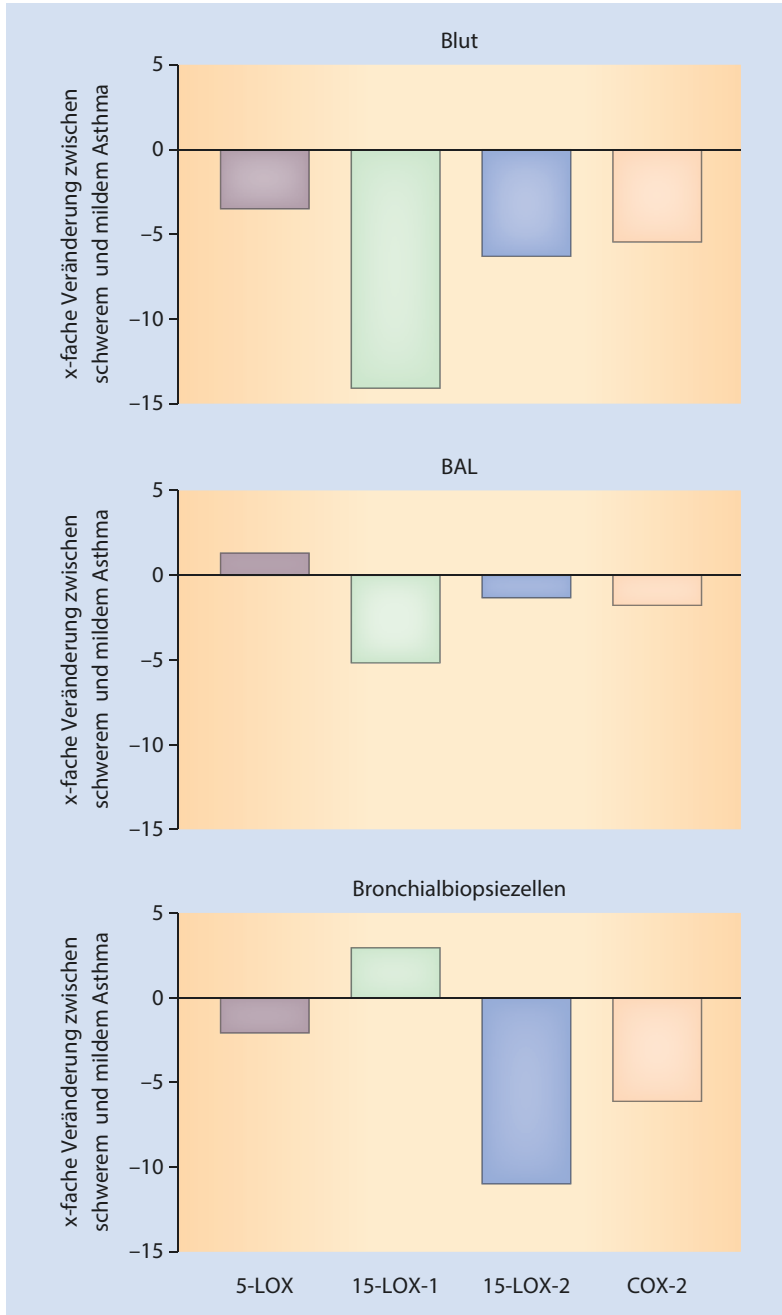
➤ **Somit modulieren offensichtlich die proinflammatorischen Lipidmediatoren der ersten Phase die Eicosanoidsynthese auf natürliche Weise in Richtung antiinflammatorische Lipidmediatoren, die die Entzündungsauflösung in Gang setzen.**

■ Abb. 6.12 zeigt beim Vergleich von Zellen aus Blut, bronchoalveolärer Lavage und Lungenbiopsie-Zellen (Planaguma et al. 2008) eine deutlich geringere COX-2- und 15-LOX-2 Genexpression der Zellen von schweren Asthmatikern im Vergleich zu Zellen von milden Asthmatikern. Aus diesem Versuch lässt sich schließen, dass die **COX-2 für eine adäquate Synthese von Lipoxinen eine wichtige Rolle spielen dürfte**.

Eine weitere Studie demonstrierte, dass Hemmung der COX-2 und damit verbundene Hemmung von PGE2 die Bildung der Lipoxine unterdrückt (Fukunaga et al. 2005). Auch diese Studie unterstreicht die wichtige Bedeutung der COX-2 und ihrer Produkte, die die Stimulation der Lipoxinausschüttung bewirken und eine schützende Wirkung auf das Asthma haben (s. ► Abschn. 7.2.1).

### 6.3.4 Einfluss von Kortikosteroiden auf Lipoxin und COX

Inwieweit auch Kortikosteroide eine hemmende Wirkung auf die Lipoxinsynthese haben, wird derzeit überprüft (Zhang et al. 2014). Kortikosteroide hemmen jedenfalls die COX-2-Bildung. Dies konnte bewiesen werden, indem man bei Ratten nach Adrenalektomie eine 10-fach erhöhte COX-2-Immunreaktivität beobachtete, die nach Gabe von Glukokortikoiden reversibel war, während sich die COX-1 nicht veränderte. Auch bei gesunden Ratten bewirkte eine Hemmung des Glukokortikoidrezeptors eine verstärkte Ausschüttung von COX-2. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die COX-2-Expression von Steroiden gehemmt bzw. auch von physiologischen Glukokortikoiden reguliert wird (Zhang et al. 1999). Nachdem die COX-2 bei Patienten mit schwerem Asthma reduziert ist (■ Abb. 6.12), könnte die oben beschriebene reduzierte Lipoxinbildung bei Asthmatikern auch durch Steroidmedikation verursacht sein. Zumindest ist ein indirekter Effekt durch Steroid-Therapie nicht auszuschließen.



■ **Abb. 6.12** Reduzierte 5-LOX-, 15-LOX-1-, 15-LOX-2- und COX-2-Genexpression bei schweren Asthmatikern im Vergleich zu milden Asthmatikern. Y-Achse: Relative Lipoxin-Biosynthese im Blut, BAL-Zellen und Bronchial-

biopsiezellen 5-LOX (violett), 15-LOX-1 (grün), 15-LOX-2 (blau) und COX-2 (orange); analysiert durch quantitative PCR. (Mod. nach Planaguma et al. 2008)



Wie schon vorher erwähnt (Bhavsar et al. 2010) (► Abschn. 6.3.1.3), hemmt orale Gabe von Dexamethason die Lipoxinbildung, wahrscheinlich weil Dexamethason und Lipoxine um denselben Rezeptor konkurrieren.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die entzündungsauflösenden Mechanismen im Rahmen eines Infekts beim schweren Asthma reduziert sind. Lipoxine modulieren als endogene Agonisten antiinflammatorisch und proentzündungsauflösend die Pathologie des Asthmas. Außerdem geht klar hervor, dass Hemmer der COX und LOX den entzündungsauflösenden Prozess beeinträchtigen können, weil diese Enzyme für die endogene Bildung der Lipoxine und anderer Pro-resolving-Mediatoren benötigt werden.

## 6.4 Resolvine (Rv)

Resolvine sind endogene Lipidmediatoren, die nicht aus der Arachidonsäure, sondern durch enzymatische Spaltung aus den von Omega-3-Fettsäuren stammenden, mehrfach ungesättigten Fettsäuren EPA (Eicosapentaensäure) und die DHA (Docosahexaensäure) entstehen.

Wie der Name explizit ausdrückt, handelt es sich bei Resolvinen um Lipidmediatoren, die als Agonisten an spezifischen Rezeptoren die **Entzündungsauflösung** (*resolving*) **fördern**, indem sie die Leukozytenzahl am Ort der Entzündung hinunterregulieren und das Gewebe für eine gründliche, zeitgerechte Abheilung vorbereiten (Schwab et al. 2007; Serhan et al. 2006).

Beendigung der unkontrollierten Aktivierung und Akkumulation von Leukozyten an den Orten der Entzündung ist eine wichtige Verletzungs-limitierende Komponente in der natürlichen Abklingphase einer Entzündung. Findet diese Entzündungsauflösung nicht zeitgerecht statt, entstehen unerwünschte Gewebsverletzungen, die das Risiko für entzündliche

Erkrankungen wie Asthmaentwicklung und COPD erhöhen (Weiss 1989). Auch bei zystischer Fibrose (Saba et al. 2002) und beim akuten Respiratory-Distress-Syndrom (ARDS) liegt eine exzessive Neutrophilie mit mangelnder Phagozytose der apoptotischen Leukozyten vor (Matute-Bello et al. 1997).

In anderen Organen kann die chronifizierte Entzündung zu Arteriosklerose, kardiovaskulären Erkrankungen, Morbus Alzheimer und Pcp führen (Tabas und Glass 2013).

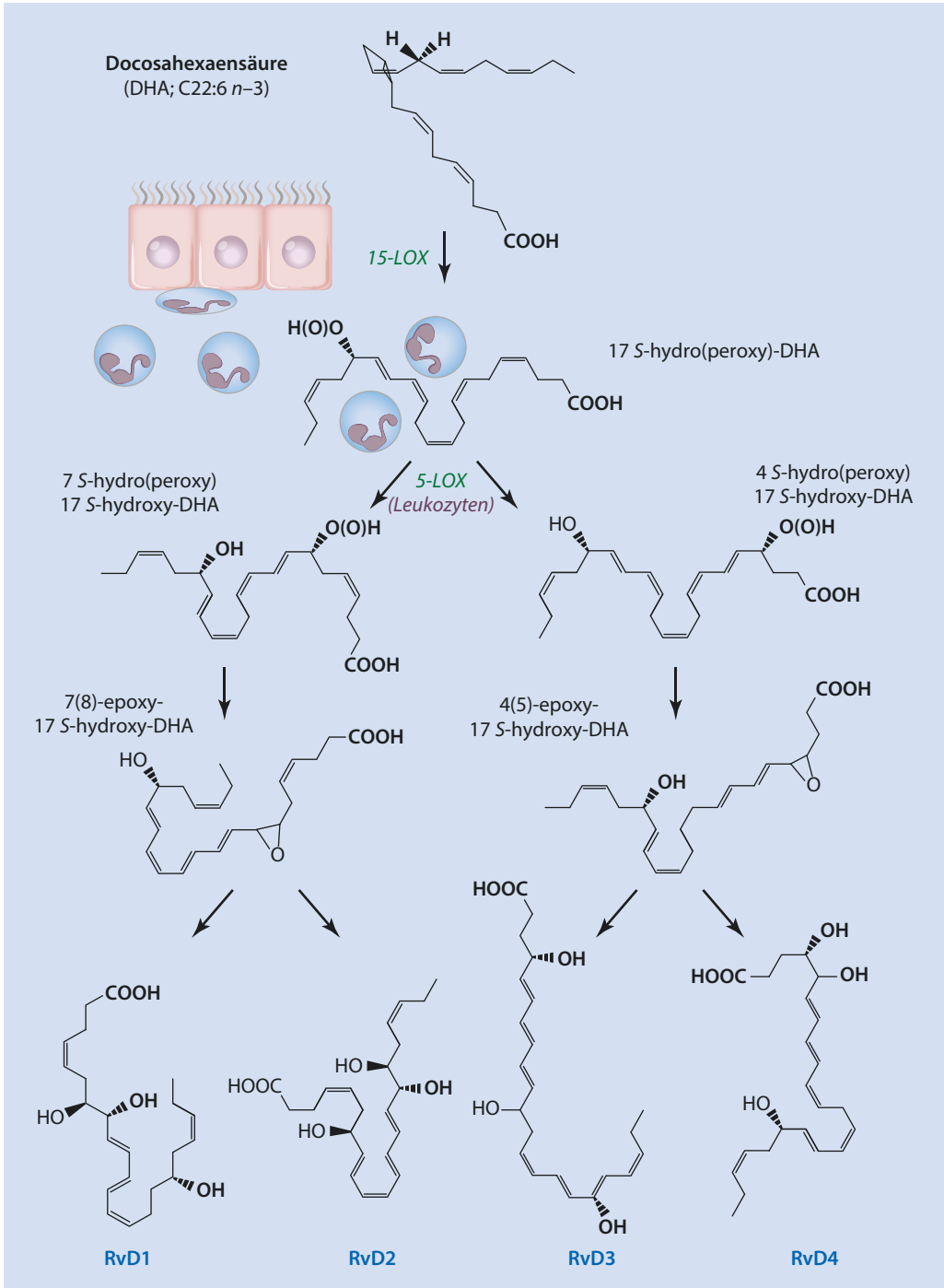
**3 verschiedene Serien von Resolvinen** wurden mittlerweile klassifiziert:

### 6.4.1 Resolvine der D-Serie

- Aus DHA (C 22:6) stammende RvD1, RvD2, RvD3, RvD4, RvD5, und RvD6 entstehen über enzymatische (15-LOX) Konversion von DHA in 17S-HpDHA (Hydroperoxy-DHA), die dann über 5-LOX in RvD1–6 umgewandelt wird (s. ■ Abb. 6.13).
- Aspirin-getriggerte (AT)-Resolvine werden aus DHA durch Aspirin-acetylierte COX-2 und danach über 5-LOX in AT-RvD1–4 transformiert. Aspirin ermöglicht die Bildung von R-Varianten der Resolvine. Durch Acetylsalicylsäure (ASA) wird DHA über ASA-acetylierte COX-2 an Entzündungsorten in verschiedene 17-R-HpDHA und AT-Resolvine umgewandelt, die eine noch besser entzündungslösende Wirkung haben dürften als natürlich entstandene Resolvine und die Zytokinproduktion in Leukozyten, aber auch in der Mikroglia, hemmen, wodurch die weitere Leukozytenrekrutierung blockiert wird (Serhan et al. 2002).

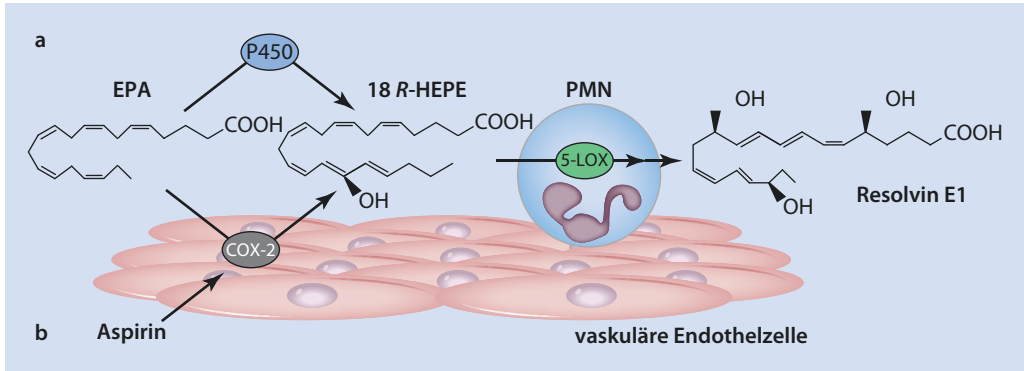
### 6.4.2 Resolvine der E-Serie

- Aus EPA (C20:5) stammende RvE1, RvE2, RvE3.
- Wie ■ Abb. 6.14 und 6.15 zeigen, entsteht RvE1 im menschlichen Körper aus EPA,



■ **Abb. 6.13** Bildung der Resolvine der D-Serie: Aus der Docosahexaensäure entstehen über diverse Zwischenstufen mithilfe der Enzyme 15-LOX und 5-LOX

Resolvin D1, Resolvin D2, Resolvin D3 und Resolvin D4. (Mod. nach Uddin und Levy 2011)



**Abb. 6.14** Bildung der Resolvine der E-Serie: (b): Resolvine der E-Serie entstehen entweder aus EPA mithilfe Aspirin-acetylierter COX-2 in den Endothelzellen

über 18R-HEPE oder (a) unabhängig von Aspirin über einen Cytochrom-P450-getriggerten Prozess und leukozytärer 5-LOX. (Mod. nach Arita et al. 2005)

die über **Cytochrom-P450-Enzyme** in 18R-HEPE und dann mittels 5-LOX in RvE1 umgewandelt wird (Arita et al. 2005; Capdevila et al. 1996).

- AT-RvE1 entsteht in Anwesenheit von Aspirin über die Transformation von EPA in 18R-HEPE, mit Hilfe der Aspirin-acetylierten COX-2 in den Endothelzellen. Danach wird 18R-HEPE durch 5-LOX von Leukozyten in RVE1 umgewandelt.

RVE1-Werte sind bei Menschen, die Aspirin und/oder EPA als Nahrungsergänzung einnehmen, erhöht (Arita et al. 2005).

### 6.4.3 Resolvine (Rv) T oder 13-Serie-Resolvine

Diese neue Gruppe von Resolvinen wurde erst vor Kurzem entdeckt und dürfte eine wesentliche Rolle bei der Auflösung von bakteriell getriggerten Infektionen und Entzündungen spielen (Dalli et al. 2015).

RvTs bestehen aus einer 22-Kohlenstoffatom-Kette mit 5 Doppelbindungen und tragen typischerweise **eine Alkohol-Gruppe am C13-Atom, weshalb sie auch 13-Serie-Resolvine** genannt werden.

- » RvT1, RvT2, RvT3 und RvT4 haben folgende Strukturformeln:

- 7,13,20-Trihydroxy-Docosapentaensäure
- 7,12,13-Trihydroxy-Docosapentaensäure
- 7,8,13-Trihydroxy-Docosapentaensäure
- 7,13-Dihydroxy-Docosapentaensäure

Ausgehend von der n-3-Docosapentaensäure (DPA), einem Zwischenprodukt bei der Umwandlung von EPA in DHA, erfolgt die Biosynthese in 2 Schritten:

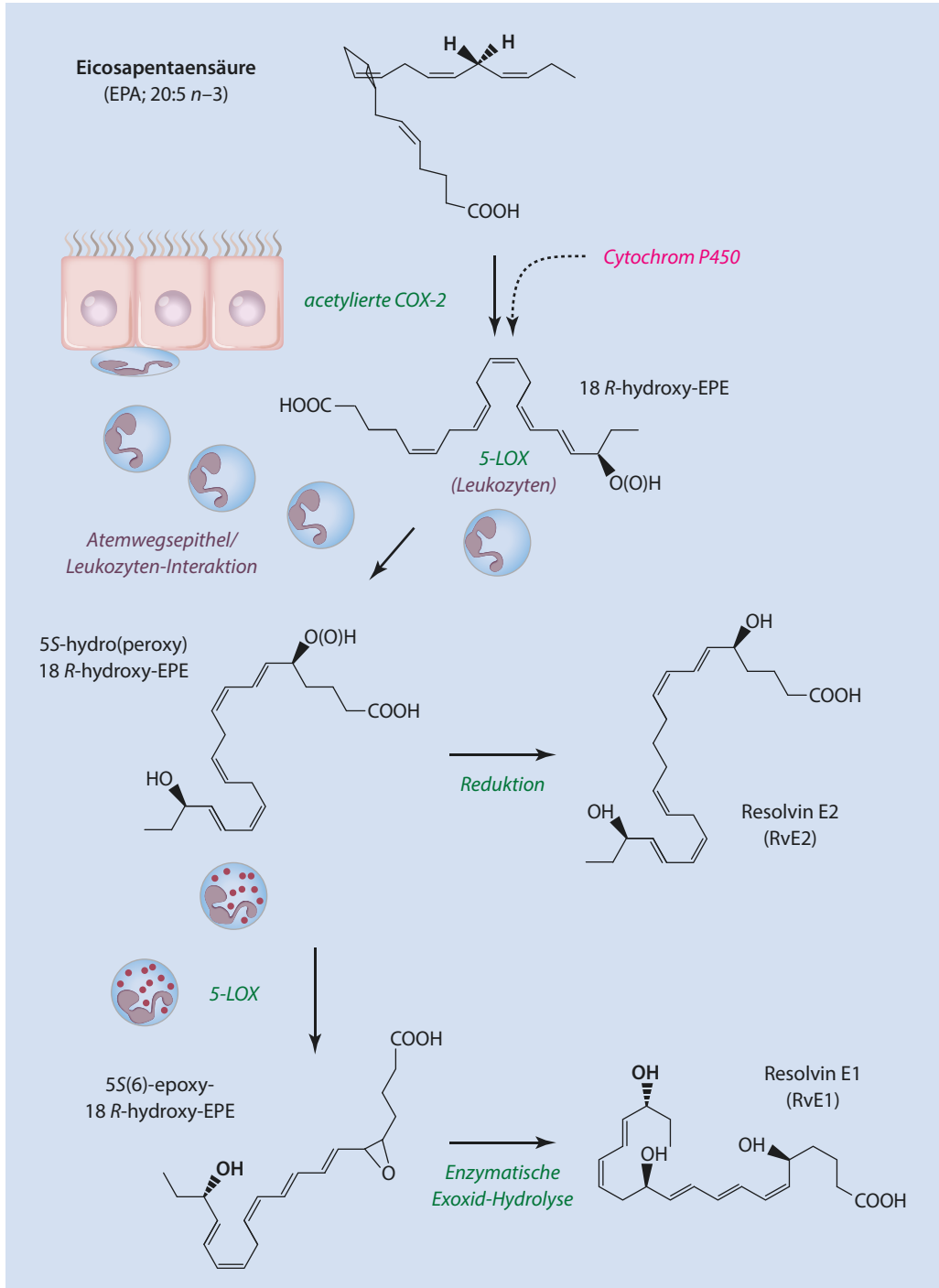
- Zuerst wird DPA im Endothel mithilfe der endothelialen COX-2 in 13-Hydroxy-Docosapentaensäure (13-HDPA) umgewandelt.
- Nach transzellulärer Wanderung zu angrenzenden Neutrophilen wird 13-HDPA über 5-LOX in RvTs transformiert.

RvTs regulieren besonders die bakterielle Phagozytose und Inflammation-Komponenten:

Während die bisher besprochenen Resolvine, aber auch die Protektine und Maresine erst 4–12 Stunden nach Infektion die Entzündungsauflösung regulieren, dürften die RvTs bereits innerhalb der ersten 4 Stunden nach Infektion geformt werden und somit bereits in der initialen Phase der Entzündung deren Auflösung steuern.

Anhand von experimentell mit *E. coli* infizierten Mäusen wurde die zeitliche Abfolge der Lipidmediatorenproduktion beobachtet (Dalli et al. 2015):

Die Anzahl der eingewanderten PMNs ist 12 Stunden nach der experimentellen *E.-coli*-



■ **Abb. 6.15** Resolvine der E-Serie. Schematische Darstellung der Bildung von Resolvin E1 und Resolvin E2 aus Eicosapentaensäure (EPA 20:5, n-3) mittels ace-

tylierter COX-2 oder Cytochrom P450 und 5-LOX. (Mod. nach Uddin und Levy 2011)

Infektion maximal hoch und verringert sich danach wieder, was als typisches Zeichen einer intakten entzündungsauflösenden Antwort interpretiert werden kann. RvTs wurden bereits frühzeitig in der Anfangsphase der Entzündung gebildet und erreichten nach 4 Stunden ihr Maximum, woraufhin sie wieder absanken. Ganz zum Unterschied von Arachidonsäure-, DHA- und EPA- abstammenden Lipidmediatoren, die auch nach 4 Stunden anstiegen, jedoch erst nach 12 Stunden ihr Maximum erreichten (z.B. RvD2 und LXB4). Deutlich reduzierte Mengen von RvT (um 60 % niedriger) waren gekoppelt mit klinisch verstärkten Infektionszeichen und verspäteter Entzündungsauflösung und wurden bei Mäusen mit einer höheren *E.-coli*-Last beobachtet.

Zusätzlich konnte in diesem Versuch die Wirkung der endothelialen COX-2-Expression auf die Bildung der RvTs nachgewiesen werden. Nachdem man bereits wusste, dass in der Anfangsphase des Infekts IL-1 $\beta$  und TNF- $\alpha$  die endotheliale COX-2 aktivieren, um DHA in 13-HDHA umzuwandeln (Serhan et al. 2002), beobachtete man, dass auch n-3-DPA über die COX-2 in 13-HDPA transformiert wurde.

In diesem Mausmodell führte systemische Gabe von RvT unmittelbar vor der Infektion mit *E. coli* zu

- dosisabhängig vermehrter bakterieller Phagozytose
- limitierter Rekrutierung von Neutrophilen am Ort der Infektion
- Verstärkung der Efferozytose der apoptotischen Neutrophilen
- Blockade der Inflammation-Aktivierung durch die Makrophagen mit Reduktion von Caspase-1 und IL-1 $\beta$
- Schutz vor systemischer Entzündung
- Schutz vor Hypothermie
- Verlängerung der Überlebenszeit der Versuchstiere

Obwohl RvTs keine direkte bakterio- oder bakteriozide Wirkung besitzen, offenbarten Metabolitlipidomics-Messungen jedoch nach Gabe von RvT1-4, Reduktionen der inflammatorischen Eicosanoide TXB<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub> und PGE<sub>2</sub>.

Die Effekte waren abhängig von einer intakten COX-2:

Nach Inkubation von Endothelzellen mit Celecoxib, einem selektiven COX-2-Hemmer, wurden die Effekte aufgehoben. COX-2-Hemmung führte zu signifikanten Reduktionen der 13-HDPA.

Umgekehrt erhöhte die Inkubation von DPA mit menschlicher, rekombinanter COX-2 nach weiterer Metabolisierung durch 5-LOX die 13-HDPA. Somit bekräftigt dieser Versuch die **wichtige Rolle einer intakten COX-2 für die Entstehung der RvTs**.

Diese Studie weist damit auch auf den nachteiligen Effekt der COX-2-Hemmer bei der akuten Infektion hin, weil die COX-2 für die Umwandlung von DPA in 13-HDPA benötigt wird!

Zusammenfassend untermauern die Versuche von Dalli, dass RvTs bei Infektionen spontan vermehrt gebildet werden und die Abheilung von bakteriellen Infekten beschleunigen können bzw. bei verzögerter Heilung reduziert sind.

## 6.4.4 Wirkung der Resolvine

### 6.4.4.1 Wirkung auf die Neutrophilen

Resolvine hemmen die neutrophile Migration entlang der epithelialen Barrieren und des Endothels, indem sie die Expression von neutrophilen Adhäsionsmolekülen hemmen und beugen dadurch einer Neutrophilie der Epithelien vor. An der apikalen epithelialen Oberfläche **verstärkt RvE1 die transepitheliale Migration der Makrophagen** in das Innere der Mukosa und erhöht dadurch die **neutrophile, nicht-entzündliche, apoptotische Clearance** (Campbell et al. 2007; Schwab et al. 2007). RvE1 unterdrückt auch die neutrophile Akkumulation im Rahmen von Pneumonien und künstlich ausgelösten Verletzungen der Lunge (Seki et al. 2010).

**RvD1** blockiert die neutrophilen Immunantworten, indem es die IL-8 induzierte Chemotaxis (s. ▶ 3.7.2.1) (Kasuga et al. 2008) und die transendotheliale Migration von Neutrophilen hemmt (Serhan et al. 2002).

RvD2 blockiert ebenfalls die neutrophile Akkumulation an Orten der Infektion über direkte Modulation der leukozytären Adhäsionsrezeptor-Expression und antagonisiert die mikrobielle Sepsis, indem die Bakterienzahl und die systemische Entzündung reduziert sowie das Überleben bei mikrobieller Sepsis gesteigert wird (Spite et al. 2009).

#### 6.4.4.2 Wirkung auf die Makrophagen

Wie schon im ► Kap. 5.1.4.2. beschrieben, wird die Rolle der Makrophagen für die vollständige Remission nach Entzündungen immer deutlicher erkannt. Für die komplette Entzündungsauflösung ist die Phagozytose der apoptotischen neutrophilen Granulozyten von größter Bedeutung. Sowohl RvD1 als auch RvE1 können die phagozytäre Aktivität der Makrophagen erhöhen (Schwab et al. 2007).

Makrophagen der entzündungsauflösenden Phase (M2-Makrophagen) ähneln zwar den klassisch aktivierten M1-Makrophagen, indem sie die gleichen zellulären Marker, wie z. B. COX-2, tragen, besitzen jedoch die **Fähigkeit, IL-10 zu synthetisieren. Besonders RvE1 dürfte einen Switch vom M1- zum M2-Makrophagen modulieren:**

In einem Mäuseversuch, bei dem eine künstliche Peritonitis ausgelöst wurde, testete man verschiedene Substanzen auf deren entzündungsauflösende Fähigkeit.

„Testsieger“ bei der IL-10-Aktivierung im Makrophagen *ex vivo* war RvE1. **Der COX-Hemmer Ibuprofen hingegen dämpfte die IL-10-Produktion am stärksten**, triggerte jedoch die TNF- $\alpha$ -Aktivierung am meisten der getesteten Substanzen. 15-epi-Lipoxin A4, Dexamethason und Azithromycin hatten ebenfalls antiinflammatorische Wirkungen, indem sie die Neutrophilen reduzierten (Navarro-Xavier et al. 2010).

Auch RvD1 triggert die Differenzierung von M1- zu M2-Makrophagen: Nach Behandlung von Mäusen mit RvD1 gemeinsam mit Zigarettenrauchexposition, reduzierte RvD1 die neutrophile Inflammation und die Produktion von proinflammatorischen Zytokinen, die typisch für neutrophiles Asthma oder COPD sind. Zigarettenexposition ist mit mangelnder Auflösung

von proinflammatorischer Antworten, deutlicher Vermehrung von Leukotrienen, M1-Makrophagen sowie daraus resultierender neutrophiler Inflammation gekennzeichnet. RvD1 bewirkte eine Vermehrung von IL-10 sowie eine verstärkte Differenzierung der M1-Makrophagen zu M2-Makrophagen mit darauffolgender Efferozytose und beschleunigter Auflösung der Lungeninflammation nach der letzten Zigarettenrauchexposition (Hsiao et al. 2013).

RvD1, RvD5 (aber auch PD1, siehe später) können in Makrophagen auch die Phagozytose von Mikroorganismen (z. B. *E. coli*, *Staphylococcus aureus*) erhöhen und die Wirkung von Antibiotika verstärken sowie den Antibiotikaverbrauch reduzieren (Chiang et al. 2012):

Der Deutsche Oliver Werz publizierte im Jänner 2018 in *Nature* eine Studie (Wertz et al. 2018), die er gemeinsam mit der Gruppe von Charles Serhan durchführte, in der er nachwies, dass M1- und M2-Makrophagen nach Exposition mit pathogenen Bakterien wie *E. coli* unterschiedliche Lipidmediatoren produzierten.

**Von M1-Makrophagen wurde, über COX und 5-LOX vermittelt, Leukotrien B4 und Prostaglandin E2 gebildet, und weltweit erstmalig konnte gezeigt werden, dass M2 Makrophagen nach Kontakt mit pathogenen *E.coli* über die Bildung von 5-LOX und 15-LOX-1 große Mengen RvD2, RvD5 und Maresine bildeten.**

An humanen M1-Makrophagen beobachtete man nach Kontakt mit pathogenen *E. coli* einen raschen Anstieg von PGD2, PGE2 und LT B4 nach 30–50 Minuten mit einem Plateau bei 60–90 Minuten. Nachdem man in M1-Makrophagen keinerlei 15-LOX-1 fand, war auch erklärbar, dass sich nur kleinste Spuren von Resolvinen erkennen ließen, die 100x geringer waren, als in M2-Makrophagen.

Dagegen wurden M2-Makrophagen erst nach 60 Minuten von den Bakterien dazu aktiviert, RvD2, RvD5 und Maresine zu bilden, die bis 180 Minuten kontinuierlich anstiegen und direkt mit der Ausschüttung von 15-LOX-1 korrelierten.

Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit der proinflammatorischen Phase, in der die M1-Makrophagen aktiviert werden und der sich mit Verzögerung entwickelnden entzündungsauflösenden Phase, für die die M2-Makrophagen verantwortlich sind.

Oliver Werz wollte danach auch wissen, ob auch nicht-pathogene *E. coli* dieselben Reaktionen in M1- und M2-Makrophagen auslösen. Dabei fand er zwar eine moderate Prostaglandinsekretion in den M1-Makrophagen, jedoch keinerlei LOX-metabolisierte SPMs oder Leukotrien-Ausschüttungen. Dies lässt auf unterschiedliche Aktivierungsmechanismen der LOX durch die verschiedenen Bakterienarten schließen.

Diese Studie zeigt, dass der Körper mit den M1- und M2-Makrophagen Mechanismen entwickelt hat, pathogene Bakterien nicht nur unschädlich zu machen, sondern diese auch aus dem Gewebe zu beseitigen und die Entzündung zu stoppen. Bei nicht-pathogenen Bakterien werden diese Mechanismen nicht aktiviert. Diese „Selbsteilung“ zu fördern könnte vielleicht gerade im Hinblick auf resistente Keime, aber auch zur Reduktion des Antibiotikaverbrauchs, eine große Bedeutung bekommen.

#### 6.4.4.3 Wirkung auf die Eosinophilen

**RvE1** reduziert bei asthmatischen Mäusen die bronchiale Eosinophilie sowie das Th2-Zytokin IL-13 und die Hyperreagibilität der Bronchien (Aoki et al. 2008).

**RvD1**-Verabreichung vor Allergen-Challenge hemmt bei OVA-sensibilisierten Mäusen ebenfalls die Eosinophilie und die IL-4-, IL-5- und IL-13-Werte der BAL und verbessert die mukosale Metaplasie, verbunden mit reduzierter Aktivierung des NF  $\kappa$ B (Levy 2012).

**AT-RvD1- und RvD1**-Gabe war verbunden mit einer verminderten Akkumulation der Eosinophilen sowie einer Reduktion von LT B4 und Eotaxin (Levy 2012).

#### 6.4.4.4 Wirkung auf die Lymphozyten

**T-Zellen:** RvE1 drosselt Th17-Zellantworten, indem die IL-17A-Produktion gedämpft wird und ermöglicht dadurch die Entzündungsauflösung (Haworth et al. 2008).

**B-Zellen:** RvD1 erhöht die **B-Zell-abhängige Antikörperproduktion**, was man erst vor kurzem in einem Mausmodell mit H1N1-Influenza-Vakzination entdeckte. Somit wurde ein neuer, bisher unbekannter Zusammenhang zwischen den n-3-abstammenden SPMs und dem adaptiven Immunsystem erkannt und könnte für die Therapie von Infektionen, aber auch für die Entwicklung neuer Impfadjuvantien hilfreich sein (Ramon et al. 2014).

#### 6.4.4.5 Bindung an Zellrezeptoren

**RvE1** agiert über mindestens zwei G-Proteingekoppelte Rezeptoren: CMKLR1 (Chemokine-like-Rezeptor 1) und BLT1.

**CMKLR1** ist als Rezeptor für das chemotaktische Peptid Chemerin bekannt, wird besonders von Makrophagen und DCs exprimiert und kontrolliert die Zellmigration (Arita et al. 2007). Dieser Rezeptor ähnelt dem Lipoxinrezeptor und den neutrophilen Chemotaxinrezeptoren C3aR und C5aR (Krishnamoorthy et al. 2010). Über diesen Rezeptor kann RvE1 die Entzündungsauflösung bei chronischen Lungenerkrankungen aktivieren und beschleunigen.

Um die Bindung am **BLT1-Rezeptor** konkurriert RvE1 sehr effizient auch mit LT B4 und kann daher die Leukotrien-B4-Wirkung antagonisieren (Arita et al. 2007; Uddin und Levy 2011). Somit dürfte die **Hemmung der LT B4-Aktivierung** ein weiterer wichtiger Mechanismus von RvE1 sein, um die akute Inflammation zu blockieren (Aoki et al. 2008).

**RvD1** wiederum kann direkt den **ALX/FRP2**-Rezeptor aktivieren und gilt als äquivalent zu LX A4. Dieser Rezeptor wird bei Atemwegsentzündungen physiologisch hochreguliert (Christie et al. 1992) und vermittelt die Entzündungsauflösung der Atemwege. ALX/FRP2 ist in den Eosinophilen und Neutrophilen bei schweren Asthmatikern reduziert vorhanden (Planaguma et al. 2008).

Außerdem interagieren RvD1, AT-RvD1 und RvD3 mit dem G-Proteinrezeptor 32, **GPR-32**, der ein potenter Agonist für Signale der Entzündungsauflösung sein dürfte (Krishnamoorthy et al. 2010).



#### 6.4.4.6 Intrazelluläre Signalgebung

RvE1 blockiert die TNF- $\alpha$ -induzierte Aktivierung von NF- $\kappa$ B (Uddin und Levy 2011). Nachdem NF- $\kappa$ B proinflammatorischen Zytokine, Chemokine und Adhäsionsmoleküle reguliert, wirkt die **Unterdrückung der NF- $\kappa$ B-Signale** antiinflammatorisch und gilt als wesentlicher Faktor für das Abklingen von Entzündungen bei **chronisch entzündlichen** Erkrankungen der Lunge wie Asthma und COPD.

Ebenfalls über reduzierte Aktivierung von NF- $\kappa$ B hemmt RvE1 die proinflammatorische LT B4-medierte BLT1-Signalgebung (Arita et al. 2007) und ermöglicht dadurch zusätzlich die Entzündungsauflösung.

#### 6.4.4.7 Wirkung auf die sensorischen Neurone der Lunge (lung sensory neurons)

Erst vor kurzem wurde entdeckt, dass Schmerz, der von Entzündungen (wie Arthritis) ausgelöst wird, an sensorischen Neuronen über TRP-Kanäle: TRPV1 (transient receptor potential subtype vanilloid 1) und TRPA1 (TRP ankyryn 1) übertragen wird und dass diese TRP-Kanäle durch die endogenen Lipidmediatoren RvD2, RvE1, RvD1, Neuroprotektin D1 und Maresin R1 auf natürliche Weise gehemmt werden können. Dies erklärt die schmerzstillende Wirkung der Resolvine und anderer Lipidmediatoren (Park et al. 2011).

In der Lunge sind jene TRP-Kanäle der sensorische Neurone für die Hustenauslösung und Bronchokonstriktion verantwortlich. Diese TRP-Kanäle an sensorischen Neuronen können aber auch an der Entwicklung einer allergischen Atemwegsentszündung beteiligt sein, indem sie die Stimulation von ILC2-Zellen und Th2-Zellen initiieren. Man erkannte, dass IL-5, jenes Zytokin, das durch aktivierte Immunzellen produziert wird, direkt mit den TRP-Rezeptoren interagiert und die Freisetzung von vasoaktivem intestinalem Peptid (VIP) induziert. VIP stimuliert daraufhin die Th2-Zellen und ILC2-Zellen, und erzeugt dadurch eine Aktivierung der allergischen Inflammation (Talbot et al. 2015).

Nachdem jene TRP-Rezeptoren durch die Lipidmediatoren RvD1, RvD2, RvE1, Neuroprotektin D1 und Maresin R1 gehemmt bzw. „beruhigt“ werden, könnten die SPMs auch hier eine entscheidende Bedeutung bei der Vermeidung bzw. evtl. auch als mögliche Therapie von Asthma und allergischer Inflammation haben (Basil und Levy 2016).

### 6.4.5 Wirkung auf die Lunge

Das Atemwegsepithel reguliert als physische Barriere alle physiologischen Prozesse, inklusive den Einstrom der Leukozyten bei jeglichem Antigenkontakt. Eine gestörte Interaktion zwischen dem Atemwegsepithel und den inflammatorischen Leukozyten führt zur Pathogenese von chronischen Entzündungen wie Asthma und COPD.

Mit großem Interesse wird heute beobachtet, dass Resolvine proentzündungsauflösend wirken und die Heftigkeit und Dauer von Infekten reduzieren, indem sie die Re-Epithelialisierung, Wundheilung und Gewebsregeneration stimulieren und verstärken.

#### 6.4.5.1 Pneumonien

Resolvine beeinflussen den Infektionsverlauf von Pneumonien:

**Bakterielle Infektionen:** Bei Mäusen mit künstlich erworbener Pneumonie mit *E. coli* führte die Gabe von RvE1, über Hemmung des NF- $\kappa$ B, zu erhöhter bakterieller Clearance, reduzierter Menge von proinflammatorischen Chemokinen und Zytokinen, wie IL-1 $\beta$ , IL-6, HMGB-1, MIP („macrophage inflammatory protein“-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , und MCP-1 („monocyte chemoattractant protein 1“), sowie zu besseren Überlebensraten (Campbell et al. 2007).

MIP-1 $\alpha$  und MIP-1 $\beta$  sind Chemokine, die auch CCL3 und CCL4 genannt werden. Sie werden von Makrophagen, aber auch DCs und Lymphozyten nach Stimulation mit bakteriellem Endotoxin produziert und induzieren die Synthese von proinflammation-

torischen Zytokinen wie IL-1, IL-6 und TNF- $\alpha$  und wirken chemotaktisch, indem sie die Einwanderung von Granulozyten aktivieren und neutrophile Inflammation induzieren.

Diese Ergebnisse mit RvE1 offenbaren die natürlichen Gegenantworten des Wirtsorganismus auf die Pathogen-medierte Entzündung, die die Schwere der Pneumonie positiv beeinflussen. Man überlegt bereits, wie diese Ergebnisse in therapeutische Strategien umgesetzt werden können.

➤ **Stärkung der entzündungsauflösenden Mechanismen könnte eine Reduktion des Antibiotikaverbrauches möglich machen.**

**Virale Infektionen:** Sowohl RvE1 als auch Lipoxin A4 haben bei viralen Infekten, wie z. B. bei der RSV-Virusinfektion schützende Eigenschaften, indem der bei RSV-Infektionen typisch verzögerte Switch von M1- zu entzündungsauflösenden M2-Makrophagen beschleunigt wird (Shirey et al. 2014).

### 6.4.5.2 Eosinophiles Asthma

Auch bei allergischen Atemwegs-entzündungen agiert Resolvin RvE1 als antiinflammatorischer und proentzündungsauflösender Lipidmediator, sowohl präventiv als auch bei bereits bestehender Allergie:

**Präventiv:** Die Sensibilisierung auf Antigene kann durch RvE1 im Mausversuch gehemmt werden.

Eine in *Nature Immunology* veröffentlichte Studie (Haworth et al. 2008) beobachtete an gesunden Mäusen, während einer OVA-Antigensensibilisierung und Aerosol-Challenge eine natürliche und spontane Auflösung der Inflammation, die jedoch durch Gabe von RvE1 (200 ng/Tag, 30 Minuten vor Challenge i.v.) massiv verstärkt werden konnte und mit einer signifikant (um 80 %) reduzierten Leukozytenzahl in der BALF und deutlicher Reduktion von Eosinophilen, Makrophagen und Lymphozyten einherging.

Die **Auflösung einer akuten, Allergen-induzierten Exazerbation beim allergischen Asthma** kann signifikant beschleunigt werden, wenn eine RvE1-Gabe 2 und 8 Stunden nach Antigen-Challenge erfolgt. RvE1 unterdrückte auch signifikant die Zytokinproduktion der pulmonären Makrophagen über Unterdrückung der nukleären Translokation von NF- $\kappa$ B in diesen Zellen (Flesher et al. 2014).

Verabreichte man asthmatischen Mäusen **RvE1** (intraperitoneal) **vor einer Allergen-Challenge**, so beobachtete man eine **Reduktion von Eosinophilen** der Atemwege, von IL 13 sowie von allergenspezifischem IgE und eine Verbesserung der bronchialen Hyperreaktivität. Außerdem konnte die Schleimproduktion der Becherzellen signifikant reduziert werden (Aoki et al. 2008).

**RvD1** wirkt antiinflammatorisch, indem es die IL-1 $\beta$ -Produktion hemmt (Calder 2010) sowie die bronchiale Eosinophilie und die muköse Metaplasie reduziert. RvD1 verstärkt auch die Phagozytose von Allergenen aus den Atemwegen und reguliert die NF- $\kappa$ B-Aktivität (Levy 2012).

**AT-RvD1** moduliert die IL-4-induzierte Aktivierung von bronchialen Epithelzellen und kann die darauffolgende neutrophile und eosinophile Atemwegs-inflammation über Hemmung des NF- $\kappa$ B und STAT6 reduzieren sowie über Chemokine die Th17-Funktion regulieren. Auch hier scheint die Wirkung über den ALX/FRP2-Rezeptor vermittelt zu werden (de Oliveira et al. 2015).

### 6.4.5.3 Neutrophiles Asthma

Obwohl Asthma und COPD unterschiedliche strukturelle Veränderungen und entzündliche Zellprofile aufweisen, kann bei beiden Erkrankungen im fortgeschrittenem Stadium eine neutrophil dominierte Inflammation (Jeffery 2004) mit vermehrten akuten Exazerbationen vorkommen. Mehr als 30 % der schweren Asthmatiker (neutrophiler Phänotyp) weisen diese stark vermehrte Neutrophilie auf und sprechen klassischerweise sehr schlecht auf Kortikosteroide an.

Aus Sicht der neuesten Erkenntnisse der Inflammation scheint in diesen Krankheitsbildern die nicht rechtzeitig gestoppte unange-

messene Akkumulation der Neutrophilen am Beginn der akuten Exazerbation und fehlende Phagozytose und Clearance der apoptotischen Granulozyten zu einer dauerhaften Vermehrung zu führen.

Wie schon oben erwähnt interagiert RvE1 mit dem BLT1-Rezeptor, jenem Rezeptor, an den auch der proinflammatorische Lipidmediator LT B4 andockt, der die neutrophile Aktivierung und Chemotaxis fördert. Der Rezeptor BLT1 befindet sich besonders gehäuft auf Neutrophilen, aber auch auf speziellen T-Lymphozyten (CD8<sup>+</sup>-Zellen). CD8<sup>+</sup>-Zellen von Asthmatikern exprimieren wesentlich mehr BLT1-Rezeptoren als CD8<sup>+</sup>-Zellen von Nicht-Asthmatikern. Steroidresistente Asthmatiker weisen die höchsten Dichte an BLT1 exprimierenden, aktivierten CD8<sup>+</sup>-Zellen auf. Interessanterweise produzieren die CD4<sup>+</sup>-T-Zellen bei steroidresistenten Asthmatikern die niedrigsten Werte des antiinflammatorischen Zytokins IL-10 und von IFN- $\gamma$  (Chung et al. 2014).

**RvE1 antagonisiert die Aktivierung der BLT1-Rezeptoren von Neutrophilen und CD8<sup>+</sup>-T-Lymphozyten durch LT B4.** Somit dürfte die Hemmung der Leukotrienaktivierung eine wichtige Funktion von RvE1 sein, um die akute Inflammation zu blockieren und in Kombination mit dem CMKLR1-Rezeptor an den Makrophagen, die Entzündungsauflösung bei chronischen Lungenerkrankungen zu aktivieren und zu beschleunigen (Arita et al. 2007).

Nachdem LT B4 auch im Bronchialsekret von COPD-Patienten vermehrt gefunden wird, kann RvE1 wahrscheinlich auch bei COPD die neutrophile Aktivierung bremsen.

### 6.4.6 Wirkung bei atopischer Dermatitis

Bei atopischer Dermatitis reduziert RvE1 die IL-4-Expression von aktivierten CD4<sup>+</sup>-T-Zellen, die IgE-Serumwerte sowie die entzündliche Infiltration der betroffenen Hautareale und kann dadurch die Entwicklung einer atopischen Dermatitis unterdrücken (Kim et al. 2012).

### 6.4.7 Wirkung bei anderen Erkrankungen

#### 6.4.7.1 Wirkung bei okulärem Herpes simplex

Verabreichung von Resolvin E1 (RvE1) nach **okulärer Herpes-simplex-Infektion** im Mausversuch reduzierte am Ort der Entzündung den Einstrom von Neutrophilen und pathogenen CD4<sup>+</sup>-T-Zellen sowie die proinflammatorischen Zytokine IL-6, IFN- $\gamma$ , IL-17 und stimulierte die Produktion von antiinflammatorischem IL-10 (Rajasagi et al. 2011).

#### 6.4.7.2 Wirkung bei Diabetes mellitus

Unaufgelöste Inflammation und dadurch initiierte chronische Entzündung könnte auch der Schlüssel für die Entwicklung eines **Diabetes Typ 2** sein, bei dem eine Dysregulation der Rezeptoren an Neutrophilen deren Phagozytose beeinträchtigt und RvE1 für die Aktivierung braucht. Nach therapeutischer Gabe von RvE1 kann die TNF- $\alpha$ -Überproduktion gegenreguliert und die Phagozytose mit den dafür erforderlichen entzündungsauflösenden Signalen aktiviert werden. Die notwendige Dosis von RvE1 zur Entzündungsauflösung ist bei diabetischen Neutrophilen signifikant höher als bei Neutrophilen von Gesunden (Freire et al. 2017).

### 6.4.8 Zusammenfassung

Resolvine erfüllen sämtliche Kriterien der immunologischen Infektionsauflösung:

*Expurgatio reliquiorum*: Beseitigung der Debris

*Expurgatio contagionem agentis*: Beseitigung der Infektionerreger

*Doloris absentia*: Analgesie

*Muneris lucrum*: Wiedergewinnung der Funktion (Serhan 2014)

Aufgrund der großen Fläche des vaskulär-endothelialen Systems und der Menge von Neutrophilen innerhalb des Blutkreislaufes hat der menschliche Organismus vielerorts die Möglichkeit, Resolvine zur Auflösung von Infekten zu bilden.

**Fazit**

Nachdem Asthma und Allergien durch ekzessive Entwicklung von proinflammatorischen Zytokinen, Chemokinen, Wachstumsfaktoren und Eicosanoiden entstehen, die als kompliziert verwobenes Netzwerk in gegenseitiger Rückkopplung mit diversen Zelltypen interagieren, ist es eher unwahrscheinlich, dass eine einzige antiinflammatorische therapeutische Strategie (z. B. mittels selektiver, neutralisierender Antikörper), die nur auf einen einzelnen proentzündlichen Mediator abzielt, auf Dauer Erfolg bringt. Derzeit gibt es noch keine einzige Therapie, die selektiv die Entzündungsauflösung fördert. Aktivierung der entzündungsauflösenden Kreisläufe könnte einen neuen, zusätzlichen Zugang für eine wirksame Kontrolle chronischer neurophiler und eosinophiler Entzündungen ermöglichen.

Deshalb versucht man nun für die aktive Auflösung der Entzündung SPM-Agonisten zu entwickeln und diese therapeutisch zu nutzen. Heute weiß man, dass SPMs nicht nur antiinflammatorisch den weiteren Einstrom von inflammatorischen Zellen hemmen, sondern proentzündungsauflösend die Heftigkeit und Dauer von Infekten reduzieren können, indem sie die Re-Epithelialisierung, Wundheilung und Gewebsregeneration stimulieren und verstärken.

## 6.5 Protektine

Protektin D1 (PD1) wird ebenfalls aus DHA mittels enzymatischer 15-LOX-Aktivität über 17S-HpDHA gebildet. Wie der Name deutlich macht, wirken diese Lipidmediatoren schützend und protektiv auf Immunfunktionen und neurales Gewebe.

- » PD1 hat folgende Strukturformel:  
 10R,17S-Dihydroxy-docosa-4Z,7Z,11E,  
 13E,15Z,19Z-Hexaensäure

PD1 wird auch Neuroprotektin D1 (NP D1) genannt, weil es besonders im Gehirn neuro-

protektive Eigenschaften entwickelt (Serhan et al. 2002). Bei Morbus Alzheimer wurde NP D1 in reduzierter Menge beobachtet (Lukiw et al. 2005). Man weiß aber auch, dass NP D1 Pigmentepithelzellen der Retina vor oxidativem Stress schützt (Bazan et al. 2010).

Es gibt auch eine Aspirin-getriggerte Form der Protektine, bei denen acetylierte COX-2 zur Biosynthese von 17R-PD1 aus DHA führt (Marcheselli et al. 2003).

Sowohl Protektine als auch die Aspirin-getriggerten Protektine reduzieren die neutrophile Transmigration und erhöhen die Efferozytose von apoptotischen Neutrophilen durch die Makrophagen in vivo (Schwab et al. 2007; Serhan et al. 2011).

Protektine werden in der Lunge auch von Eosinophilen synthetisiert (Levy et al. 2007) und hemmen die, durch Eotaxin-1/CCL11 induzierte, Chemotaxis von Eosinophilen. Die PD1 Synthesekapazität von eosinophilen Zellen schwerer Asthmatiker ist im Vergleich zu Eosinophilen Gesunder stark eingeschränkt (Miyata et al. 2013). Somit stellen aktivierte menschliche Eosinophile eine wichtige Quelle für die Synthese von PD1 dar, das in einem selbstregulativen Prozess die Fähigkeit hat, die eosinophile Inflammation zu reduzieren.

Protektin D1 hemmt auch die TNF- $\alpha$ -Sekretion (Ariel et al. 2005).

Wurde beim allergischen Asthma Protektin D1 im Mausmodell vor der aeroallergen Challenge i.v. appliziert, beobachtete man eine **reduzierte Atemweg eosinophilie**, eine reduzierte T-Zell-Rekrutierung, weniger muköses Atemwegssekret und **weniger proinflammatorische IL-13, IL-5, Cysteinyl-Leukotriene und PGD2** sowie eine reduzierte Hyperreaktivität der Bronchien nach Metacholin-Provokation (Levy et al. 2007). Verabreichte man man Protektin D1 erst nach der aeroallergen Challenge, war die entzündungsauflösende Phase deutlich beschleunigt.

Bei akuter, schwerer Influenza-H5N1-Infektion hat **Protektin D1** das Potenzial, die Virusreplikation zu hemmen und das Überleben und den Verlauf der Infektion zu verbessern: Morita

et al. zeigten im Mausversuch (Morita et al. 2013), dass bei schwerer Influenza-Infektion die Produktion von PD1 unterdrückt ist und die PD1-Werte mit der Pathogenität des H5N1-Virus indirekt korrelieren. Je höher die Pathogenität des Virus und virulenter der Virenstamm, desto niedriger ist der PD1-Wert. Behandlung mit PD1 verbesserte das Überleben und die Pathologie bei schwerer Influenza-Infektion. Diese Studie lässt erkennen, dass der endogene Lipidmediator PD1 die Influenza-Virusreplikation unterdrückt und vor tödlichen Influenza-Virusinfektionen schützen könnte.

## 6.6 Maresine

Maresine („macrophage mediator in resolving inflammation“; MaR1 und MaR2) stellen die dritte DHA-abstammende Lipidmediatorenfamilie dar und werden von Makrophagen gebildet.

- » Strukturformel von MaR1: 7R,14S-dihydroxy-docosa-4Z,8E,10E,12Z,16Z,19Z-Hexaensäure (Serhan et al. 2012).

Der Stimulus zur Bildung von Maresinen wird im Makrophagen nach Apoptose von Neutrophilen induziert. Makrophagen generieren neben anderen SPMs auch 14S-Hydroxyperoxy-DHA (14S-HpDHA), das über 12-LOX in MaR1 umgewandelt wird (Dalli et al. 2013).

Die verschiedenen Subtypen der Makrophagen sind – wie schon in ► Abschn. 5.1.4.2 beschrieben – Regulatoren bei Entzündungsantworten: Die M1-Makrophagen oder „klassische“ Makrophagen wirken proinflammatorisch, während die M2-Makrophagen zur Wiederherstellung der Homöostase, Geweberegeneration und Wundheilung dienen (Ariel und Serhan 2012). Beide Subpopulationen exprimieren 12-LOX. Im Laufe einer normalen Infektantwort kommt es zu einem Switch des Makrophagentyps von proentzündlichen M1-zur entzündungslösenden M2-Klasse. Dieser Prozess verhindert die Entstehung einer unkontrollierten, chronifizierten Entzündungs-

situation und wird von Resolvinen – wie vorher beschrieben – aber auch von Maresinen getriggert.

In menschlichen M2-Makrophagen fand man kürzlich erhöhte Mengen an MaR1, die mit den Homöostase-wiederherstellenden Eigenschaften der Maresine gut im Einklang stehen (Dalli und Serhan 2012):

Maresine hemmen die weitere neutrophile Akkumulation und stimulieren die Efferozytose der Makrophagen (Serhan et al. 2009).

Maresine sind somit Schlüsselregulatoren für die Entzündungsantwort und verhindern gemeinsam mit anderen entzündungsaflösenden Mediatoren Gewebszerstörung und Fibrose (Serhan et al. 2012).

In einem rezenten Mausversuch konnte durch endogenes Maresin die allergische Entwicklung vermieden und durch exogenes Maresin die Auflösung der allergischen Inflammation der Lunge beschleunigt werden. Maresine blockierten die allergische Inflammation der Lunge, indem sie, wie auch die Lipoxine (s. ► Abschn. 6.3) die Sekretion von IL-5 und IL-13 der ILC2-Zellen, aber auch der Th2-Zellen hemmten. Zusätzlich **aktivierten** Maresine in der entzündungsaflösenden Phase eine **vermehrte Differenzierung von Treg-Zellen aus naiven CD4<sup>+</sup>-Zellen** und induzierten über diese Treg-Zellen eine **Hemmung der ILC2-Effektorfunktionen und der Th2-Aktivierung**.

Somit deutet diese Studie auf eine ganz entscheidende Rolle der Treg-Zellen bei der Pathogenese des Asthmas hin, die offensichtlich die ILC2-Funktion kontrollieren und hemmen können, nachdem sie über Maresine aktiv induziert wurden (Krishnamoorthy et al. 2015).

In einem Mausmodell mit ARDS („acute respiratory distress syndrom“) wurde ebenfalls eine schützende Wirkung von Maresinen auf die Lunge nachgewiesen. Maresine reduzierten auch in dieser Studie die neutrophile Migration, inflammatorische Mediatoren, das Lungödem und die Gewebshypoxie (Abdulnour et al. 2014).



## 6.7 Zusammenfassung der SPMs

SPMs kontrollieren und beenden die Inflammation im menschlichen Körper lokal im Pikogramm- bis Nanogrammbereich. Sie hemmen die unbegrenzte Infiltration von Abwehrzellen an den Ort der Entzündung, aktivieren die nicht-phlogistische Phagozytose der apoptotischen Neutrophilen, Eosinophilen und nekrotischen Epithelzellen, hemmen den Schmerz, begrenzen die Gewebsverletzung und fördern über die Rückkehr zur Homöostase die Heilung der mikrobiellen Infektion.

**Auflösung** der Entzündung ist somit ein aktiver und hochkomplexer Vorgang. Findet dieser Vorgang nicht statt, kommt es zu einem weiteren Einstrom von Neutrophilen und/oder Eosinophilen, die die Inflammation verstärken und über positive Feedback-Schleifen zur Gewebsschädigung. Die persistierende Inflammation führt zur Entwicklung eines neutrophilen Phänotyps oder eines eosinophilen Phänotyps mit Remodeling bzw. Fibrose (Abb. 6.16). Auch Autoimmunerkrankungen können auf diese Weise entstehen.

Obwohl erst vor kurzer Zeit in den Fokus der Wissenschaft geraten, gilt es bereits als gesichert, dass die persistierende nicht-aufgelöste Inflammation der Pathogenese von allergischen Erkrankungen zugrunde liegt und die Intensität und Chronizität der Erkrankung bestimmt.

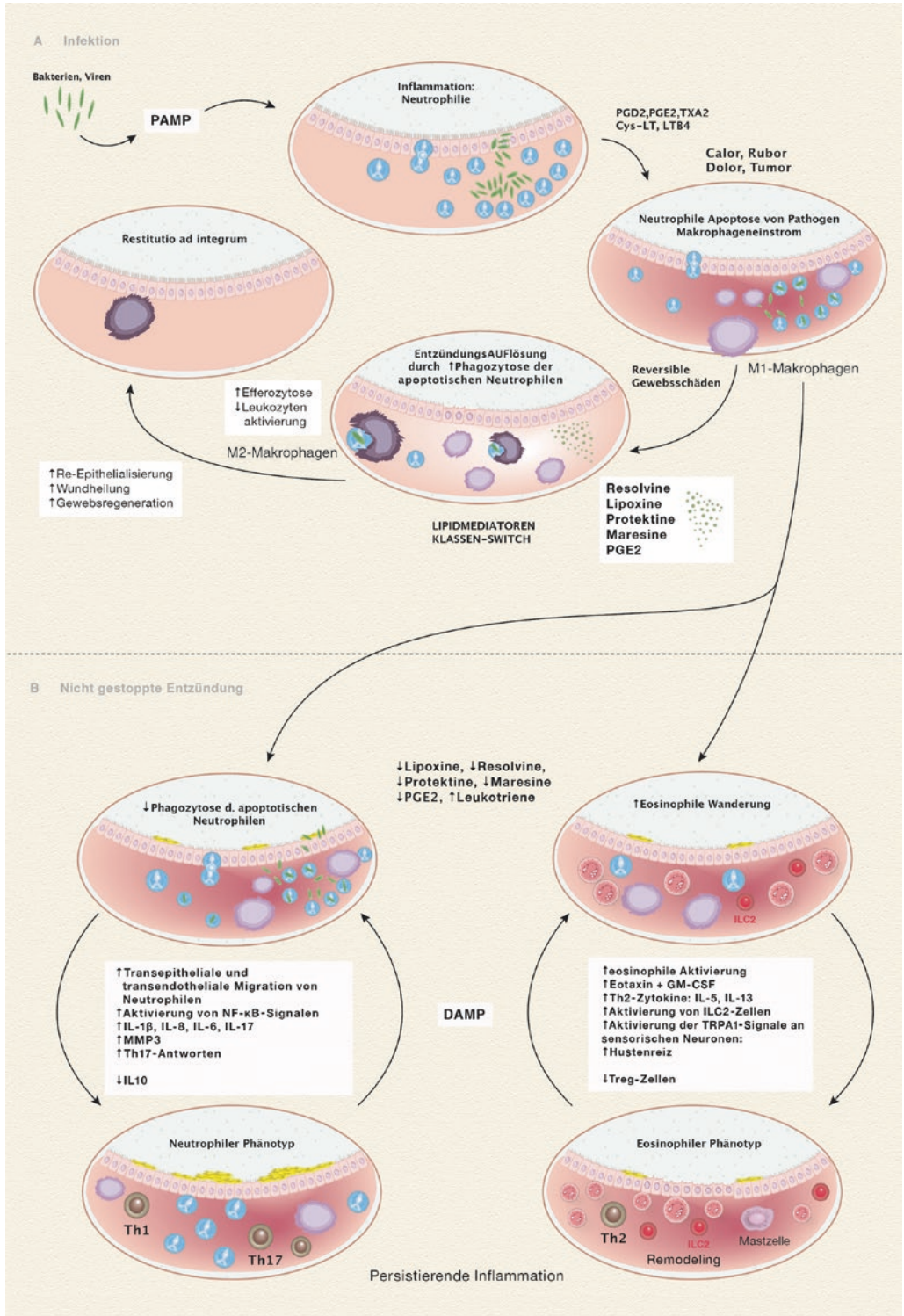
Ein fein ausbalancierter Prozess zwischen proinflammatorischen, antiinflammatorischen und entzündungsauflösenden Mechanismen ist dafür verantwortlich, ob die Entzündung weiterbesteht und chronifiziert oder durch Stopp-Signale gehemmt und aufgelöst wird.

Ursachen für Fehler dieser Entzündungsauflösung können reduzierte SPMs durch mangelhafte Rezeptorexpression, reduzierte bzw. durch COX- und LOX-Hemmer blockierte Enzymsynthese, reduzierte intrazelluläre Signalegebung sowie ein ernährungsbedingter Mangel an n-3-Fettsäuren sein.

**Abb. 6.16** Entzündungsauflösung oder Entzündungspersistenz mit Differenzierung in den neutrophilen oder eosinophilen Phänotyp durch mangelnde Synthese von SPMs. **A:** Die typische Antwort auf einen akuten Infekt beginnt mit Erkennung der PAMPs („pathogen associated molecular pattern“) von Mustererkennungszellrezeptoren der Zellen. Darauf folgende Aktivierung der Entzündungskaskade über die Signalwege der TLR und des NF- $\kappa$ B führt zur Freisetzung von Prostaglandinen und Leukotrienen. Gemeinsam mit den Interleukinen initiieren die proinflammatorischen Lipidmediatoren den Einstrom von Neutrophilen, Makrophagen, aber auch von Eosinophilen, und triggern die neutrophile Apoptose des Pathogens. Über einen Switch der Lipidmediatorenklasse in Lipoxine, Resolvine und Protektine werden Reparaturvorgänge mit Apoptose der Neutrophilen durch M2-Makrophagen, Hemmung der inflammatorischen Zytokine, Entfernung der entzündlichen Exsudate und schließlich

deren Abtransport über das lymphatische System in Gang gesetzt. All diese Vorgänge führen zur Abheilung der Infektion und zurück zur Gewebshomöostase. **B:** Findet der Lipidmediatoren-Switch nicht statt, bleibt die lokale Entzündung bestehen. Die nicht aufgelöste Entzündung aktiviert, z. B. in der Lunge, getriggert und verstärkt über Zytokine und Chemokine, den weiteren Einstrom von Neutrophilen und/oder Eosinophilen, die die lokale Inflammation verstärken und durch den persistierenden Stimulus das Gewebe schädigen. Nachfolgende Produktion von DAMPs („damage associated molecular pattern“) hält den Prozess in Gang und resultiert über positive Feedback-Schleifen in Gewebszerstörung mit Ausbildung eines neutrophilen Phänotyps oder eines eosinophilen Phänotyps mit Remodeling bzw. Fibrose als Zeichen der persistierenden Inflammation. Auch die Entstehung von Autoimmunerkrankungen ist auf diesem Weg möglich





All dies hat erhebliche Auswirkungen auf allergische Erkrankungen, die häufig von Infekten getriggert werden. Neu auftauchende Evidenz belegt, dass Lipoxine, Resolvine E1 und D1 sowie Protektine und Maresine antiallergische Wirkungen haben dürften und eine starke Schutzfunktion gegen allergisches Geschehen ausüben.

Der gezielte Einsatz von entzündungsauflösenden Lipidmediatoren könnte im Bereich der Lunge eine neue therapeutische Strategie für chronische inflammatorische Zustände des Respirationstrakts, besonders für Allergien, COPD, aber auch schwerste entzündliche Erkrankungen wie ARDS und für Lungenfibrosen sein. Erste präklinische Versuche zeigen den Einfluss der SPMs auf akute bakterielle und virale Infektionen. Klinische Studien am Menschen mit SPM-Analoga gibt es bis jetzt noch wenige.

Bis dahin muss man versuchen, den hemmenden Einfluss auf Enzyme, die die Bildung von SPMs triggern, z. B. Verabreichung von COX-Hemmern so restriktiv wie möglich zu halten.

### Fazit

Es sieht auch so aus, als hätte die Wissenschaft die „Selbsteilungskräfte“ entdeckt, jene protektiven Immunantworten des Wirts, die bei Infekten und Entzündungen vom Körper selbst gebildet werden und zu einer *Restitutio ad integrum* führen.

Die brandneuen Erkenntnisse über die entzündungsauflösenden Lipidmediatoren könnten im 21. Jahrhundert für die Behandlung von Infekten, die heute als ein möglicher Trigger für die allergische Sensibilisierung gelten, eine völlig neue Denkweise etablieren: Nämlich beim Infekt – nicht wie in den letzten 70 Jahren – ausschließlich das Pathogen zu fokussieren, sondern die angeborene Immunantwort des Wirts zu stärken und auf diese Weise die mikrobielle Clearance zu beschleunigen. Dies könnte ermöglichen, ungebremste Entzündungen zu limitieren, daraus resultierende Gewebsschäden zu vermeiden und die endogene Entzündungsauf-

lösung mit Rückkehr zur Homöostase zu stimulieren.

Genau dies ist auch das Prinzip, welches die TCM bzw. Traditionelle Chinesische Medizin bei Infekten seit Jahrhunderten verfolgt: Nicht nur den Keim zu behandeln (den man im alten China gar nicht kannte bzw. als pathogenen Faktor bezeichnete), sondern vielmehr die Konstitution des Patienten und die „Selbsteilungskräfte“ zu stärken, um protektive Immunantworten zu aktivieren. Übersetzt in die heutige Sprache würde dies bedeuten, die Lipoxine, Resolvine, Protektine und Maresine zu aktivieren bzw. diese keinesfalls durch COX-Hemmer zu schwächen.

Findet die Entzündungsauflösung wegen gehemmter Lipoxin-, Resolvin- und Maresinsynthese nicht statt, ist die Ausbildung von eosinophilen und neutrophilen Entzündungen vorprogrammiert und kann den Körper anfällig für Allergien, chronisch-rezidivierende Infekte und Autoimmunerkrankungen machen.

Obwohl die Erforschung der therapeutischen Umsetzung erst ganz am Beginn steht, wird es über neue Strategien vielleicht bald möglich sein, die Infektabheilung und die Rückkehr zur Homöostase zu beschleunigen. Dies könnte besonders in Zeiten der weltweit zunehmenden Antibiotika-Resistenzen, aber auch für die Allergologie einen völlig neuen Therapieansatz darstellen.

Die TCM verwendet dazu das Wissen aus dem berühmten Klassiker *Shānghán zābīng lùn* 傷寒雜病論, das von Zhāng Zhòng Jīng ca. 200 n. Chr. verfasst wurde. Dieses Buch ist weltweit das älteste Buch der Medizin, das sich systematisch mit dem Ursprung und Behandlungsmöglichkeiten von Infektionskrankheiten auseinandersetzt. Es beschreibt das Eindringen eines „Kälte-Pathogens“ (womit nach heutigem Verständnis Viren gemeint sind) in den Körper und dessen Fortschreiten und mögliche Transformationen entlang der 6 Schichten innerhalb des Körpers. Dieses Betrachtungsmodell entspricht genau dem heutigen Bild der nicht-gestoppten Entzündung, die vielfältige Formen und Krankheitsmuster annehmen

kann. Diese Krankheitsmuster wurden von Zhāng Zhòng Jīng in einer einzigartigen Systematik geordnet, analysiert und mittels chinesischen Kräuterrezepturen therapiert. Somit ist heute, nach über 1800 Jahren, dieses Wissen aktueller denn je und soll deshalb auch im letzten Kapitel genau erklärt werden (s. ▶ Abschn. 8.1).

Spannend ist es daher auch, mittels Lipidomics-Messungen zu erforschen, ob und wie sehr Heilpflanzen, Akupunktur und andere komplementärmedizinischen Methoden die Lipidmediatoren beeinflussen. Das Wissen über die Lipidmediatoren gibt uns nun messbare Parameter, um die „Selbstheilungskräfte“, jenen Begriff, der in der Komplementärmedizin so gerne verwendet wird, zu quantifizieren und dadurch zu entmystifizieren. Diesbezügliche Studien werden derzeit von uns an der Sigmund Freud Universität in Wien durchgeführt.

## 6.8 Mehrfach ungesättigte Fettsäuren (PUFAs)

Zur Bildung der Resolvine, Protektine und Maresine benötigt der Körper mehrfach ungesättigte Fettsäuren, PUFAs („polyunsaturated fatty acids“), die vom Körper nur in minimalen Mengen selbst produziert werden können und deshalb über die Nahrung aufgenommen werden müssen.

Die verschiedenen PUFAs haben unterschiedlich lange Kohlenstoffketten und werden nach der Lokalisation der ersten Doppelbindung klassifiziert. Die Omega-3-Klasse hat die erste Doppelbindung zwischen dem Kohlenstoff (C)-3 und C-4, die Omega-6-Klasse zwischen C-6 und C-7.

### 6.8.1 Omega-3-Fettsäuren

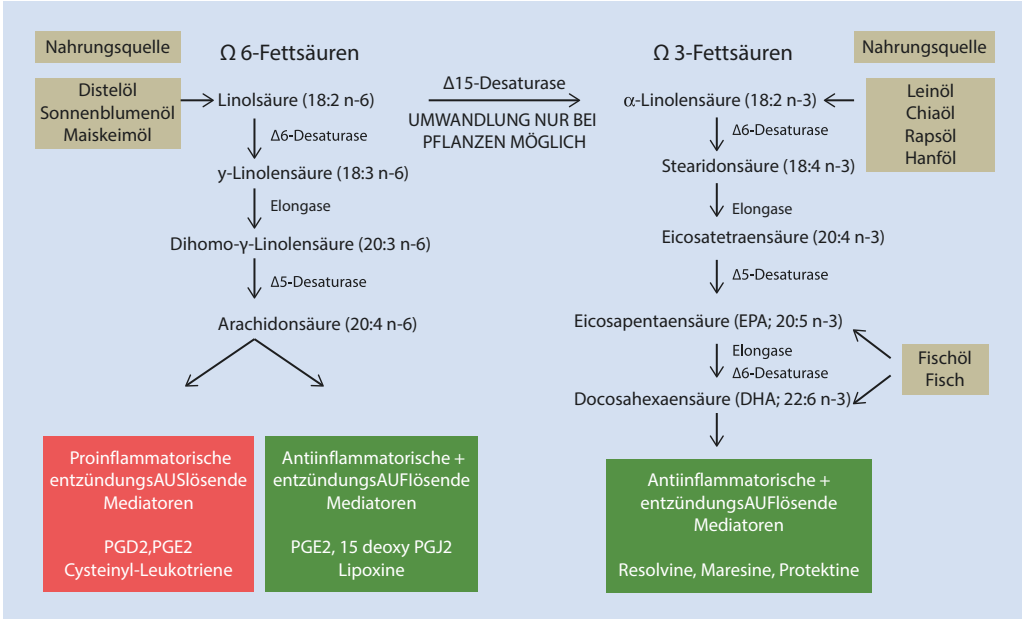
Omega-3-Fettsäuren (s. ■ Abb. 6.17) sind in Fischen, Pflanzen und Algen enthalten. Pflanzen beinhalten fast ausschließlich  $\alpha$ -Linolensäure,

die vom menschlichen Körper nur zu geringen Mengen in Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA), den Grundbausteinen für die Bildung von Resolvinen, Maresinen und Protektinen, umgewandelt wird. Dagegen enthalten Fettfische – wie Aal, Karpfen und Sardine – größere Mengen an DHA und EPA, die vom Menschen direkt metabolisiert werden können. Fische nehmen die Fettsäuren EPA und DHA durch Algennahrung auf, können diese aber auch selbst synthetisieren. Stearidonsäure findet man verestert in Fischölen, Algen und Pilzen und auch in verschiedenen Pflanzenölen, wie etwa im Hanföl sowie im Nachtkerzenöl (*Oenothera*) oder auch in der Schwarzen Johannisbeere (*Ribes nigrum*). ■ Tab. 6.1 und 6.2 geben den Omega-3-Fettsäuregehalt der verschiedenen Pflanzenöle und Fische wieder.

Langkettige Omega (n)-3-PUFAs und deren Metabolite EPA und DHA sind wichtige Bestandteile der Phospholipide der Zellmembranen. Phospholipide aus Blutzellen (Neutrophilen, Monozyten und Lymphozyten) von Menschen mit typischer westlicher Ernährungsweise beinhalten 10–20 % Fettsäuren aus Arachidonsäure und 0,5–1 % EPA sowie 2–4 % DHA (Calder 2010). EPA bildet auch das Substrat für die Produktion von geringgradig inflammatorischen Eicosanoid-Derivaten, wie Prostaglandinen der Serie 3 (PGE<sub>3</sub>) und Leukotriene der Serie 5 (LT B<sub>5</sub>) (s. ■ Abb. 6.18).

### 6.8.2 Omega-6-Fettsäuren

Omega-6-Fettsäuren wie Sonnenblumenöl oder Distelöl bestehen zu einem Großteil aus Linolsäure (18:2 n-6), die über die  $\gamma$ -Linolensäure und Dihomo- $\gamma$ -Linolensäure in Arachidonsäure metabolisiert wird. Die n-6-Fettsäuren werden in die Zellmembranen und zelluläre Phospholipide eingebaut und können nach Aktivierung durch Phospholipase A<sub>2</sub> in Arachidonsäure und weiter in hauptsächlich proinflammatorische Mediatoren wie Prostaglandine, Thromboxane und



▣ **Abb. 6.17 Omega-6- und Omega-3-Fettsäuremetabolismus.** Links: Omega-6-Fettsäuren werden in Arachidonsäure umgewandelt, die entweder in proinflammatorische Mediatoren wie PGD2, PGE2 und Leukotriene oder antiinflammatorische Mediatoren

wie PGE2, deoxy-PGJ2 und Lipoxine metabolisiert wird. Rechts: Omega-3-Fettsäuren werden in EPA und DHA umgewandelt, die Grundbausteine für die entzündungsauflösenden Resolvine, Maresine und Protectine darstellen

▣ **Tab. 6.1 Omega-3-Fettsäuregehalt verschiedener Pflanzenöle** (Mod. nach Deutsche Gesellschaft für Fettwissenschaft)

Pflanzenöl	Omega-3-Fettsäuregehalt in %
Leinöl	56–71
Chiaöl	max. 64
Perillaöl	60
Sacha-Inchi-Öl	48
Leindotteröl	38
Hanföl	17
Walnussöl	13
Rapsöl	9
Sojabohnenöl	8

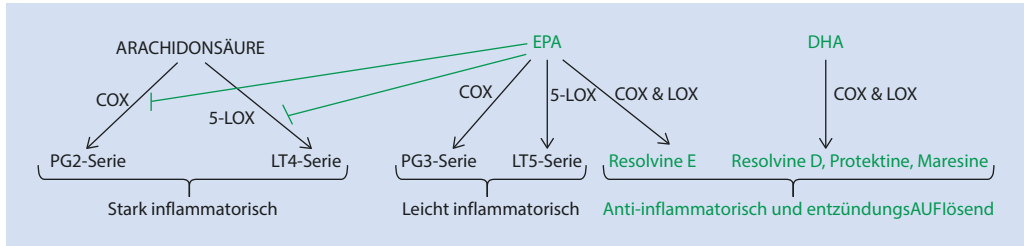
▣ **Tab. 6.2 Omega-3-Fettsäuregehalt verschiedener Fische**

Fisch	Omega-3-Fettsäuregehalte in %
Lachs: gezüchtet	1,8
Sardellen	1,7
Sardine	1,4
Hering	1,2
Makrele	1,0
Thunfisch	0,7

Leukotriene, aber auch in entzündungsauflösende Lipoxine und Prostaglandine umgewandelt werden.



## 6.8 · Mehrfach ungesättigte Fettsäuren (PUFAs)



■ **Abb. 6.18** Entstehung der Lipidmediatoren aus Arachidonsäure, EPA und DHA. EPA bildet mithilfe von COX Prostaglandine der 3er-Serie, die schwächer inflammatorisch wirken und die Wirkung der PG 2er-Serie

antagonisieren. EPA bildet mithilfe von LOX Leuktriene der 5er-Serie, die die Wirkung der Leuktriene der 4er-Serie abschwächen können (Mod. nach Calder 2010)

Für die Umwandlung der pflanzlichen  $\alpha$ -Linolensäure in EPA und DHA benötigt der Körper die Enzyme  $\Delta$ -6-Desaturase und  $\Delta$ -5-Desaturase. Diese Enzyme verarbeiten aber gleichzeitig die Omega-6-Fettsäure Linolensäure zu Dihomo- $\gamma$ -Linolensäure und Arachidonsäure (Abb. 6.17). Durch ein hohes Verhältnis von Omega-6- zu Omega-3-Fettsäuren wird mehr Arachidonsäure und weniger EPA und DHA erzeugt. **Relativ mehr Omega-3-Fettsäuren reduzieren nicht nur die Produktion von Arachidonsäure, sondern auch die klassischen inflammatorischen Zytokine wie TNF, IL-1, und IL-6** (Calder 2006).

Omega-3-PUFAs (z. B. EPA und DHA) unterdrücken zusätzlich die CD4<sup>+</sup>-T-Zelldifferenzierung in Th17-Zellen über die IL-6-gp-130-STAT3-Signal-Achse (Bettelli et al. 2006). All diese Faktoren haben mit einer hohen Wahrscheinlichkeit einen schützenden Effekt auf die Entstehung von Asthma (Fogarty et al. 2000).

**Folglich ist das Verhältnis von n-3-PUFAs zu n-6-PUFAs in der Nahrung von großer Bedeutung.** In den letzten Jahrzehnten nahm die relative Einnahme von n-3 Fettsäuren zugunsten von n-6 Fettsäuren ab (Simopoulos 2002). Dieses Verhältnis liegt heute je nach Quelle in Ländern wie Deutschland oder Österreich bei 15:1 bis 30:1, sollte jedoch laut *Deutscher Gesellschaft für Ernährung* idealerweise bei 5:1 liegen (DGE (Deutsche Gesellschaft für Ernährung) et al. 2008).

Unter pflanzlichen Ölen enthält Leinöl den mit Abstand höchsten relativen Anteil an


n-3-Fettsäuren mit einem Verhältnis von n-6 zu n-3 von etwa 1:3. Es beinhaltet als eines der wenigen Speiseöle – neben Leindotteröl, Chiaöl und Perillaöl – mehr n-3-Fettsäuren (in Form von  $\alpha$ -Linolensäure) als n-6-Fettsäuren. Weitere Speiseöle mit relativ gutem n-6/n-3-Verhältnis sind Raps- (2:1), Hanf- (3:1), Walnuss-, Weizenkeim- und Sojaöl (6:1) sowie Olivenöl (8:1). Maiskeimöl weist hingegen ein Verhältnis von ca. 50:1, Sonnenblumenöl 120:1 und Distelöl 150:1 auf.

Pflanzensamen enthalten oft hohe Konzentrationen an Linolensäure, der häufigst vorkommenden n-6-Fettsäure. Manche niedere Pflanzen, wie Moose, Farne und Algen, können aus der Linolensäure  $\alpha$ -Linolensäure synthetisieren. Deshalb findet man bei Tieren, die sich von diesen Pflanzen ernähren, wie Kaltwasserfischen, aber auch bei Wild und Rindern aus Weidehaltung höhere Konzentrationen an n-3-Fettsäuren bzw. ein besseres n-6/ n-3-Fettsäuren-Verhältnis als bei konventioneller Tierhaltung (► [http://www.black-angusgold.ch/archive/Rindfleischlabel\\_aus\\_Tagungsband\\_2003.pdf](http://www.black-angusgold.ch/archive/Rindfleischlabel_aus_Tagungsband_2003.pdf)).


Während Fischöle EPA und DHA direkt enthalten, finden sich dagegen im Rindfleisch deutlich weniger n-3-Fettsäuren, sowohl in Form von  $\alpha$ -Linolensäure als auch als EPA und DHA.

Die Zusammensetzung der Fettsäuren im menschlichen Körper kann durch verstärkte Aufnahme von Fischölen verändert werden, wobei die erhöhte Konzentration an n-3-Fettsäuren zulasten der n-6-Fettsäuren (besonders der Ara-

chidonsäure) geht (Yaqoob et al. 2000). Nach ungefähr 4 Wochen stellt sich eine stabile Konzentrationserhöhung ein. Die Konzentration von n-3-PUFAs nach diätetischer Aufnahme erhöht sich sowohl in den komplexen Lipiden des Blutes (Triglyceriden, Cholesterylester, Phospholipiden) als auch in den Phospholipiden der Zellmembranen und der Gewebe, die in inflammatorische Antworten eingebunden sind. Somit befinden sich die mit n-3-PUFA angereicherten Zellen bei möglicher Inflammation auch in einer n-3-PUFA reichen Umgebung (Blutplasma) und können dadurch stärker entzündungsauflösend wirken (Calder 2010).

Omega-3-Substitution hemmt die COX-1 stärker als COX-2 und ist mit einer reduzierten Plättchenaggregation assoziiert (Norris und Dennis 2012). Wie auf  Abb. 6.18 dargestellt, konkurriert EPA mit der Arachidonsäure um die COX-1- und COX-2-Enzyme. Während die COX aus der Arachidonsäure Prostagandin D2 und PGE2 erzeugt, entstehen in Anwesenheit von EPA die alternative Eicosanoid-Serien PGD3 und PGE3, die die Wirkungen der Prostaglandine der 2er-Serie antagonisieren können.

PGD3 antagonisiert die Migration der Leukozyten, indem sie an die PGD2-Rezeptoren bindet. Folglich hat die Gabe von n-3-Fettsäuren einen zusätzlichen antiinflammatorischen Effekt (Tull et al. 2009). Ebenfalls aus EPA entstehen die Leukotriene(LT) B5, die 10- bis 100-fach weniger stark Neutrophile anziehen können als die aus Arachidonsäure entstandenen LT B4 (Goldman et al. 1983).

EPA und DHA sind auch die Substrate für die Entstehung von Resolvinen, Protektinen und Maresinen, die durch COX und LOX enzymatisch gebildet werden ( Abb. 6.18).

Studien mit Fischöl als Nahrungsergänzungsmittel zeigten eine Reduktion der Chemotaxis von Neutrophilen, mit reduzierter Anzahl von migrierenden Zellen und geringerer Migrationsdistanz (Sperling et al. 1993), wobei in einer Dosis/Wirkungsstudie 1,3 g EPA/DHA als optimal für die Hemmung der Chemotaxis angesehen wird (Schmidt et al.

1991). Geringere Dosen (bis 0,65 g) bewirkten keinen Effekt (Schmidt et al. 1996). Manche Studien weisen darauf hin, dass EPA eine stärkere antichemotaktische Wirkung haben könnte als DHA (Hill et al. 2007).

Gabe von 1,5 g EPA/DHA pro Tag resultierte in niedrigerer Expression von Adhäsionsmolekülen ICAM-1 und VCAM-1 an Makrophagen, Monozyten, Lymphozyten und Endothelzellen (Miles et al. 2001).

EPA und DHA hemmen die Endotoxin-stimulierte Produktion von IL-6 und IL-8 (Khalifoun et al. 1997) und die Endotoxin-induzierte Aktivierung von NFκB (Novak et al. 2003). Dadurch erklärt sich auch die reduzierte Produktion von TNF-α, IL-1β und IL-6 von Endotoxin-stimulierten Monozyten nach Fischöl Substitution bei gesunden Freiwilligen (Abbate et al. 1996).

Nachdem die n-3-PUFAs bereits gut dokumentierte, antiinflammatorische Eigenschaften besitzen (Yates et al. 2014), haben sie ein interessantes therapeutisches Potenzial für die Behandlung von chronisch entzündlichen Erkrankungen. **Studien zur Behandlung der Pcp** zeigen, von allen bisher untersuchten Diagnosen die beste Evidenz (Calder 2010), die durch Meta-Analysen bestätigt wurde (Goldberg und Katz 2007).

Bei **Asthma und Atopien** sind die Daten weniger robust. Die meisten Studien bei Erwachsenen ergaben keine positiven Resultate, jedoch existieren bereits einige positive Studien bei Kindern und Jugendlichen.

### 6.8.3 Omega-3-Substitution in der Schwangerschaft

Besonders wirkungsvoll dürfte die n-3-Substitution während der Schwangerschaft sein. Ein systematisches Review (Kremmyda et al. 2011) zeigt die aktuelle Datenlage sehr gut auf:

Bei Schwangeren gibt es bereits Evidenz bezüglich Fischkonsum und Schutz für das Kind vor Atopie und allergischen Erkrankungen. An-



hand von mehreren epidemiologischen Studien konnte eine protektive Wirkung von Fischölkonsum auf die Entstehung von allergischen Erkrankungen der Kinder nachgewiesen werden. Fischölsubstitution in der Schwangerschaft ist mit Erhöhung der n-3-PUFA-Werte und immunologischen Veränderungen (Reduktion von IL-5, IL-13) zum Zeitpunkt der Geburt verbunden, die auch nach der Geburt erhalten bleiben (Dunstan et al. 2003). Fischölsupplementierung in der Schwangerschaft kann auch die Sensibilisierung gegenüber Nahrungsmittelallergenen und die Prävalenz von atopischer Dermatitis im ersten Lebensjahr reduzieren. Dieser Schutz bleibt möglicherweise bis zur Adoleszenz erhalten und äußert sich auch in einer Reduktion von Asthma und Heuschnupfen (Kremmyda et al. 2011).

Spannende Details liefert eine ganz aktuelle Publikation, die bereits im Jahr 1990 533 Frauen während der Schwangerschaft 2,7 g/Tag n-3-PUFA verabreichte, und nun in einem Follow-up bei den mittlerweile 18- bis 19-Jährigen zeigte, dass im Vergleich zu n-6-Olivenölsubstitution die Jugendlichen der Fischölgruppe signifikant seltener Asthmamedikamente (hazard ratio, 0.54, 95 % CI, 0.32–0.90;  $P = 0.02$ ) und weniger Medikamente gegen allergische Rhinitis (hazard ratio, 0.70, 95 % CI, 0.47–1.05;  $P = 0.09$ ) brauchten (Hansen et al. 2017). Somit erkennt man das hohe prophylaktische Potenzial zur Allergieprävention der Fischölgruppe.

Im Dezember 2016 publizierte das *New England Journal of Medicine* eine Studie, bei der Nahrungsergänzung mit 2,4 g n-3-PUFA pro Tag bei 736 Schwangeren ab der 24. Schwangerschaftswoche das absolute Risiko von persistierendem Giemen und Asthma sowie Infektionen des unteren Respirationstrakts um ein Drittel reduzierte, nachdem die Kinder mit 3 Jahren nachbeobachtet worden waren (Bisgaard et al. 2016).

Weil entzündungsauflösende Lipidmediatoren bzw. n-3-PUFA sowohl in der Plazenta und im Nabelschnurblut (Keelan et al. 2015) als auch in der Muttermilch (Sherry et al. 2015) nachweisbar sind, und Resolvine und Protektine die Atemwegsinfektion, muköse Metaplasie und Hyperreaktivität der Bronchien

reduzieren sowie Schutz vor respiratorischen Infektionen bieten können, erweist sich diese Studie als klinische Bestätigung des bisherigen hauptsächlich experimentellen Wissens über die oben beschriebenen Lipidmediatoren.

Ein Cochrane-Review aus 2015 fand nach n-3-PUFA-Supplementierung in der Schwangerschaft und/oder Stillzeit eine Reduktion von medizinisch diagnostizierten, IgE-medierten Allergien bei Kindern zwischen 12 und 36 Monaten, aber nicht nach 36 Monaten, und weniger IgE-medierte Nahrungsmittelallergien im ersten Lebensjahr, jedoch nicht zu einem späteren Zeitpunkt, sowie weniger atopisches Ekzem zwischen dem 12. und 36. Lebensmonat. Auch Sensibilisierungen gegen jedwedes Allergen zwischen dem 12. und 36. Lebensmonat beobachtete man bei Kindern von den in Schwangerschaft bzw. Stillzeit substituierten Müttern deutlich seltener (Gunaratne et al. 2015).

#### 6.8.4 Omega-3-Substitution in der Kindheit

Die Omega-3-Substitution in der Kindheit zeigte inkonsistente Ergebnisse:

Eine prospektiven Geburtskohorte von über 4000 Kindern (Kull et al. 2006), die bis zum 4. Lebensjahr beobachtet wurde, belegte, dass regelmäßiger Fischkonsum im ersten Lebensjahr das Auftreten von allergischen Erkrankungen [OR(adj) 0.76 (95 % CI 0.61–0.94)] und die Sensibilisierung gegenüber Nahrungs- und Pollenallergenen [OR(adj) 0.76 (0.58–1.0)] reduzierte.

In einer anderen Studie erhielten 420 Kinder (D’Vaz et al. 2012) mit hohem Allergierisiko täglich Fischöl (280 mg DHA und 110 mg EPA) oder Kontrolle (Olivenöl) von der Geburt an bis zum 6. Lebensmonat. Ziel dieser Studie war es herauszufinden, ob postnatale Fischölsupplementierung in den ersten 6 Lebensmonaten ebenso allergieprotektiv wirksam ist wie die n-3-PUFA-Substitution in der Schwangerschaft. Die Ergebnisse sind spannend: Während die DHA- und EPA-Werte mit 6 Monaten in der

Fischölgruppe signifikant höher und die Arachidonsäurewerte signifikant niedriger als in der Olivenölgruppe waren, hatten Kinder mit hohen n-3-PUFA-Werten (gemessen in Erythrozyten und Plasma) (egal welcher Gruppenzuordnung) nach 6 Monaten ein niedrigeres Risiko für IgE-assoziierte Erkrankungen wie Ekzem und ein niedrigeres Risiko für rezidivierendes Giemen im ersten Lebensjahr. Dies deutet auf einen möglichen präventiven Effekt in Bezug auf Atemwegsallergien hin, der bei geplanten Follow-ups nach 2.5 und 5 Jahren ersichtlich werden könnte.

6

Die Assoziationen zwischen n-3-PUFA-Werten und nachfolgendem Ekzem waren jedoch nach Justierung der Gruppengehörigkeit nicht mehr signifikant, was dafür spricht, dass Fischölsubstitution in der frühesten Kindheit möglicherweise nicht effektiv genug war und der protektive Effekt von Fischöl schon vor der Geburt stattfindet. Am Ende des ersten Lebensjahres konnte kein Unterschied bei der allergischen Sensibilisierungsrates zwischen den beiden Gruppen gefunden werden (D’Vaz et al. 2012).

Regelmäßiger Verzehr von fettreichem Fisch und Omega-3-Fettsäuren in der Kindheit reduzierte in einer weiteren Untersuchung das Risiko, an einer allergischen Rhinitis, aber auch an nicht-allergischer Rhinitis zwischen dem 8. und 16. Lebensjahr zu erkranken (Magnusson et al. 2015).

Jenes bereits erwähnte systematisches Review von Kremmyda (Kremmyda et al. 2011) fand bei der Mehrheit (9 von 14) der Studien, die Omega-3-Fettsäuren in der Kindheit verabreicht hatten, schützende Effekte bezüglich der Entwicklung einer Atopie.

### 6.8.5 Omega-3-Substitution bei bereits bestehenden allergischen Erkrankungen

Hier sind die Ergebnisse bisheriger Studien eher enttäuschend. Ein Cochrane-Review fand keine Verbesserung von bestehendem Asthma bei Erwachsenen und Kindern, nur bei einer Studie an Kindern wurde ein verbesserter Peakflow

und ein reduzierter Verbrauch von Asthmamedikamenten nachgewiesen (Woods et al. 2002).

Alle bisherigen Daten lassen deutlich erkennen, dass allergische Immunantworten, die sich bereits manifestiert haben, für eine Therapie mit n-3-PUFAs wesentlich schlechter zugänglich sind als eine Modifikation der Immunantworten durch n-3-PUFAs, bevor sich die Krankheit etabliert hat, nämlich bereits präpartal und/oder ganz kurz nach der Geburt im „early window of opportunity“, in dem sich die Immunantworten entwickeln.

Nachdem viele Interventionsstudien mit n-3-Fettsäuren bei asthmatischen Kindern divergierende Ergebnisse zeigen, nimmt man heute an, dass auch Genpolymorphismen, die Asthma begleiten, für diese unterschiedlichen Ergebnisse verantwortlich sein könnten. Deshalb wäre die genauere Analyse einiger Schlüsselgenvarianten in zukünftigen Studien interessant, um die Wirkung der n-3-Fettsäuren beim Asthma besser verstehen zu können.

Obwohl noch keine definitive Evidenz besteht bzw. keine eindeutige Aussagen über positive Wirkungen von n-3-PUFAs auf bestehende Allergien und Asthma im Kindesalter gemacht werden können, gibt es trotzdem genug Evidenz, die zumindest diese Möglichkeit bekräftigen. Daher gibt es einen dringenden Bedarf an Studien, die diesen Ansatz näher verfolgen und die Umsetzbarkeit in Bezug auf Prävention während der Schwangerschaft, Stillzeit und Kindheit und/oder Therapie von allergischen Erkrankungen und Asthma prüfen. Wenn dieser Ansatz erfolgreich dokumentiert sein wird, auch wenn nur einer empfänglichen Kohorte geholfen werden kann, erscheint es aus einer volksmedizinischen (Public Health) Perspektive jedenfalls sinnvoll, n-3-PUFAs über diätetische Maßnahmen zuzuführen. Dies deshalb, weil die Substitution von n-3-PUFAs wenig Risiko birgt und besser toleriert wird als herkömmliche Asthmatherapien und, langfristig gesehen, wesentlich billiger ist (D’Auria et al. 2014).

Im **Tierversuch** zeigte eine Substitution mit n-3-PUFA-reichem Fischöl bei OVA-sensibilisierten Mäusen eine Reduktion der eosinophi-

## 6.8 · Mehrfach ungesättigte Fettsäuren (PUFAs)

len Infiltration, Schleimproduktion und OVA-IgE (Gonçalves de Matos et al. 2012).

Fütterung von DHA an Ratten während der Stillzeit hatte einen nützlichen Effekt auf die Fähigkeit der Immunzellen IFN- $\gamma$  und IL-10 (um 40–60 % mehr als ohne DHA-Substitution) nach Stimulation mit LPS oder Ovalbumin zu produzieren. Jungtiere ohne DHA hatten 70 % höhere Plasmakonzentrationen von OVA-spezifischem IgE. Somit förderte die Supplementierung von DHA in der Stillperiode die orale Toleranzentwicklung (Richard et al. 2016). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass n-3-Fettsäuren essenziell für ein gesundes Leben sein dürften und mit der Nahrung zugeführt werden sollten, nachdem sie der Körper selbst nicht in ausreichendem Ausmaß produzieren kann.

### 6.8.5.1 Guidelines zum Fischkonsum

Die Food and Drug Administration and the Environmental Protection Agency hat 2017 empfohlen, dass Frauen im gebärfähigen Alter (zwischen 16 und 49 Jahren), aber besonders schwangere und stillende Frauen zwei bis drei Fischmahlzeiten mit niedrigem Quecksilbergehalt pro Woche zu sich nehmen sollten (200 bis 300 g pro Woche). Auch Kinder sollten ab dem Alter von 2 Jahren mindestens 1–2 Fischmahlzeiten pro Woche erhalten. Fische mit hohem Quecksilbergehalt wie Königsmakrele, Hai, Schwertfisch, Großaugen-Thunfisch, Marlin und Granatbarsch sollten vermieden werden (FDA).

### 6.8.6 Omega-3-Fettsäuren beeinflussen die Diversität des Mikrobioms

Und der Kreis schließt sich: Die Zufuhr von Omega-3-Fettsäuren bewirkt auch eine erhöhte Diversität des Mikrobioms!

Eine vielbeachtete Studie (Menni et al. 2017) präsentierte im Dezember 2017, dass sowohl die

Omega-3- als auch die DHA-Werte im Serum von 867 eher älteren Frauen mit der Diversität des Mikrobioms korrelierten. 35 verschiedene Bakterienarten, aber besonders Bakterien der *Lachnospiraceae*-Familie wurden mit hohen DHA- und Gesamt-Omega-3-Werten assoziiert. Die *Lachnospiraceae*-Familie ist dafür bekannt, dass sie komplexe Polysaccharide in SCFAs wie Acetat, Butyrat und Propionat abbauen kann. SCFAs sind das Endprodukt der Fermentierung von ballaststoffreicher Ernährung und werden für die Energiegewinnung im Körper, aber auch für die physiologische Funktion der „tight junctions“ benötigt (s. ► Abschn. 4.1). Somit könnte die Substitution von Omega-3-Fettsäuren, neben der Bildung von SPMs, auch über die positiven Auswirkungen auf das Mikrobiom zur Allergieprävention beitragen.

### 6.8.7 Omega-9-Fettsäuren

Der Vollständigkeit halber sei noch auf die **einfach ungesättigten** Omega-9-Fettsäuren eingegangen, deren Hauptvertreter das Olivenöl ist. Olivenöl besteht zu 75 % aus der Omega-9 (18:1)-Ölsäure, 7,5 % aus Omega-6-PUFAs und zu minimalen Anteilen (nur ca. 1 %) aus Omega-3-PUFAs. Trotzdem hat Olivenöl nachgewiesene antiinflammatorische und antioxidative Eigenschaften (Cicerale et al. 2012). Einnahme von Olivenöl in der Schwangerschaft konnte das kindliche Risiko, innerhalb des ersten Lebensjahres zu giemen, reduzieren (Castro-Rodriguez et al. 2010). Olivenöl ist auch der Hauptbestandteil der „mediterranean Diät“, die mit einem reduzierten Risiko für Asthma assoziiert wird (Garcia-Marcos et al. 2013).

Wenn man diese Ergebnisse beobachtet, muss man sich fragen, ob die vorher besprochenen Studien, die Olivenöl als Kontrollsubstanz gegenüber n-3-PUFAs verwendet haben, nicht zu einem unterschätzten Effekt der n-3-PUFAs geführt haben könnten. Nachdem Olivenöl *per se* schon einen günstigen Effekt auf die Asthmaentwicklung hat, könnte der

Unterschied zur n-3-PUFA-Gruppe relativ kleiner ausgefallen sein und die Wirkung der n-3-PUFAs als primären Präventionstrategie leicht verschleiert haben.

### Prävention von Allergien ist durch Ernährung möglich

Tipp 1: hoher Ballaststoffanteil, mit SCFAs als Präbiotika

Tipp 2: 2- bis 3x/Woche Fischmahlzeiten bzw. Omega-3-Substitution

Tipp 3: wenig AGEs und von der Nahrungsmittelindustrie verarbeitete Nährstoffe

Tipp 4: wenig Zucker

Tipp 5: Fleisch wegen Antibiotikaeinsatz in der Tierhaltung möglichst aus biologischer Landwirtschaft

6

## Literatur

- Abbate R, Gori AM, Martini F, Brunelli T, Filippini M, Francalanci I, Paniccia R, Prisco D, Gensini GF, Seneri GGN (1996) N-3 PUFA supplementation, monocyte PCA expression and interleukin-6 production. *Prostaglandins Leukot Essent Fat Acids* 54:439–444
- Abdulnour RE, Dallal J, Colby JK, Krishnamoorthy N, Timmons JY, Tan SH, Colas RA, Petasis NA, Serhan CN, Levy BD (2014) Maresin 1 biosynthesis during platelet-neutrophil interactions is organ-protective. *Proc Natl Acad Sci U S A* 111:16526–16531
- Adamusiak AM, Stasikowska-Kanicka O, Lewandowska-Polak A et al (2012) Expression of arachidonate metabolism enzymes and receptors in nasal polyps of aspirin-hypersensitive asthmatics. *Int Arch Allergy Immunol* 157(4):354–362
- Aggarwal S, Moodley YP, Thompson PJ et al (2010) Prostaglandin E2 and cysteinyl leukotriene concentrations in sputum: association with asthma severity and eosinophilic inflammation. *Clin Exp Allergy* 40(1):85–93
- Aoki H, Hisada T, Ishizuka T, Utsugi M, Kawata T, Shimizu Y, Okajima F, Dobashi K, Mori M (2008) Resolvin E1 dampens airway inflammation and hyperresponsiveness in a murine model of asthma. *Biochem Biophys Res Commun* 367:509–515
- Ariel A, Serhan CN (2012) New lives given by cell death: macrophage differentiation following their encounter with apoptotic leukocytes during the resolution of inflammation. *Front Immunol* 3:4
- Ariel A, Li PL, Wang W, Tang WX, Fredman G, Hong S, Gotlinger KH, Serhan CN (2005) The docosatriene protectin D1 is produced by TH2 skewing and promotes human T cell apoptosis via lipid raft clustering. *J Biol Chem* 280:43079–43086
- Arita M, Bianchini F, Aliberti J, Sher A, Chiang N, Hong S, Yang R, Petasis NA, Serhan CN (2005) Stereochemical assignment, antiinflammatory properties, and receptor for the omega-3 lipid mediator resolvin E1. *J Exp Med* 201:713–722
- Arita M et al (2007) Resolvin E1 selectively interacts with leukotriene B<sub>4</sub> receptor BLT1 and ChemR23 to regulate inflammation. *J Immunol* 178(6):3912–3917
- Aso H, Ito S, Mori A, Suganuma N, Morioka M, Takahara N, Kondo M, Hasegawa Y (2013) Differential regulation of airway smooth muscle cell migration by E-prostanoid receptor subtypes. *Am J Respir Cell Mol Biol* 48:322–329
- Austen KF, Maekawa A, Kanaoka Y, Boyce JA (2009) The leukotriene E4 puzzle: finding the missing pieces and revealing the pathobiologic implications. *J Allergy Clin Immunol* 124:406–414. quiz 415–406
- Bandeira-Melo C, Bozza PT, Diaz BL, Cordeiro RS, Jose PJ, Martins MA, Serhan CN (2000a) Cutting edge: lipoxin (LX) A4 and aspirin-triggered 15-epi-LXA4 block allergen-induced eosinophil trafficking. *J Immunol* 164:2267–2271
- Bandeira-Melo C, Serra MF, Diaz BL et al (2000b) Cyclooxygenase-2-derived prostaglandin E2 and lipoxin A4 accelerate resolution of allergic edema in *Angiostrongylus costaricensis*-infected rats: relationship with concurrent eosinophilia. *J Immunol* 164:1029–1036
- Barnes N, Pavord I, Chuchalin A et al (2012) A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the CRTH2 antagonist OC000459 in moderate persistent asthma. *Clin Exp Allergy* 42(1):38–48
- Barnig C, Cernadas M, Dutilleul S et al (2013) Lipoxin A4 regulates natural killer cell and type 2 innate lymphoid cell activation in asthma. *Sci Transl Med* 5(174). <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3004812>
- Barrett NA, Maekawa A, Rahman OM, Austen KF, Kanaoka Y (2009) Dectin-2 recognition of house dust mite triggers cysteinyl leukotriene generation by dendritic cells. *J Immunol* 182:1119–1128
- Barrett NA, Rahman OM, Fernandez JM et al (2011) Dectin-2 mediates Th<sub>2</sub> immunity through the generation of cysteinyl leukotrienes. *J Exp Med* 208:593–604
- Basil CB, Levy BD (2016) Specialized pro-resolving mediators: endogenous regulators of infection and inflammation. *Nat Rev Immunol* 16:51
- Bazan NG, Calandria JM, Serhan CN (2010) Rescue and repair during photoreceptor cell renewal mediated by docosahexaenoic acid-derived neuroprotectin D1. *J Lipid Res* 51:2018–2031

- Beller TC, Maekawa A, Friend DS, Austen KF, Kanaoka Y (2004) Targeted gene disruption reveals the role of the cysteinyl leukotriene 2 receptor in increased vascular permeability and in bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. *J Biol Chem* 279:46129–46134
- Bettelli E et al (2006) Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature* 441(7090): 235–238
- Bhavsar P, Levy B, Hew M, Pfeffer M, Kazani S, Israel E, Chung K (2010) Corticosteroid suppression of lipoxin A4 and leukotriene B4 from alveolar macrophages in severe asthma. *Respir Res* 11(1):71
- Bisgaard H, Stokholm J, Chawes BL et al (2016) Fish oil-derived fatty acids in pregnancy and wheeze and asthma in offspring. *N Engl J Med* 375:2530–2539
- Borgesen E et al (2011) Lipoxin A(4) and benzo-lipoxin A(4) attenuate experimental renal fibrosis. *FASEB J* 25:2967–2979
- Bozyk PD, Moore BB (2011) Prostaglandin E2 and the pathogenesis of pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 45(3):445–452
- Buchheit KM et al (2016) Update on the Management of Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *Allergy, Asthma Immunol Res* 8(4):298–304
- Buczynski MW, Dumlao DS, Dennis EA (2009) Thematic review series: proteomics. An integrated omics analysis of eicosanoid biology. *J Lipid Res* 50:1015–1038
- Calder PC (2006) Polyunsaturated fatty acids and inflammation. *Prostaglandins Leukot Essent Fat Acids* 75(3):197–202
- Calder PC (2010) Omega-3 fatty acids and inflammatory processes. *Nutrients* 2(3):355–374
- Campbell EL, Louis NA, Tomassetti SE, Canny GO, Arita M, Serhan CN, Colgan SP (2007) Resolvin E1 promotes mucosal surface clearance of neutrophils: a new paradigm for inflammatory resolution. *FASEB J* 21:3162–3170
- Capdevila JH et al (1996) The highly stereoselective oxidation of polyunsaturated fatty acids by cytochrome P450BM-3. *J Biol Chem* 271(37):22663–22671
- Castro-Rodriguez JA, Garcia-Marcos L, Sanchez-Solis M, Pérez-Fernández V, Martínez-Torres A, Mallol J (2010) Olive oil during pregnancy is associated with reduced wheezing during the first year of life of the offspring. *Pediatr Pulmonol* 45:395–402
- Cheong HS, Park SM, Kim MO, Park JS, Lee JY, Byun JY, Park BL, Shin HD, Park CS (2011) Genome-wide methylation profile of nasal polyps: relation to aspirin hypersensitivity in asthmatics. *Allergy* 66:637–644
- Chiang N, Bermudez EA, Ridker PM, Hurwitz S, Serhan CN (2004) Aspirin triggers anti-inflammatory 15-epi-lipoxin A<sub>4</sub> and inhibits thromboxane in a randomized human trial. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101:15178–15183
- Chiang N et al (2006) The lipoxin receptor ALX: potent ligand-specific and stereoselective actions in vivo. *Pharmacol Rev* 58(3):463–487
- Chiang N et al (2012) Infection regulates pro-resolving mediators that lower antibiotic requirements. *Nature* 484:524–528
- Chinen T, Komai K, Muto G, Morita R, Inoue N, Yoshida H et al (2011) Prostaglandin E2 and SOCS1 have a role in intestinal immune tolerance. *Nat Commun* 2:190
- Christie PE, Tagari P, Ford-Hutchinson AW et al (1991) Urinary leukotriene E4 concentrations increase after aspirin challenge in aspirin-sensitive asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 143:1025
- Christie PE et al (1992) The effects of lipoxin A4 on airway responses in asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 145:1281
- Chung EH et al (2014) Leukotriene B4 receptor 1 is differentially expressed on peripheral T cells of steroid-sensitive and -resistant asthmatics. *Ann Allergy Asthma Immunol* 112(3):211–216.e1
- Cicerale S, Lucas LJ, Keast RS (2012) Antimicrobial, antioxidant and anti-inflammatory phenolic activities in extra virgin olive oil. *Curr Opin Biotechnol* 23:129–135
- Claar D et al (2015) The role of prostaglandins in allergic lung inflammation and asthma. *Expert Rev Respir Med* 9(1):55–72
- Claria J, Lee MH, Serhan CN (1996) Aspirin-triggered lipoxins (15-epi-LX) are generated by the human lung adenocarcinoma cell line (A549)-neutrophil interactions and are potent inhibitors of cell proliferation. *Mol Med* 2:583–596
- Coleman RA et al (1989) Prostanoid-induced contraction of human bronchial smooth muscle is mediated by TP-receptors. *Br J Pharmacol* 96:688–692
- Cooray SN, Gobbetti T, Montero-Melendez T et al (2013) Ligand-specific conformational change of the G-protein-coupled receptor ALX/FPR2 determines proresolving functional responses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110(45):18232–18237
- Corrigan CJ, Napoli RL, Meng Q et al (2012) Reduced expression of the prostaglandin E2 receptor E-prostanoid 2 on bronchial mucosal leukocytes in patients with aspirin-sensitive asthma. *J Allergy Clin Immunol* 129(6):1636–1646
- D'Auria I et al (2014) Omega-3 fatty acids and asthma in children. *Allergy Asthma Proc* 35(3):233–240
- D'Vaz N et al (2012) Postnatal fish oil supplementation in high-risk infants to prevent allergy: randomized controlled trial. *Pediatrics* 130(4):674–682
- Daham K, Song WL, Lawson JA et al (2011) Effects of celecoxib on major prostaglandins in asthma. *Clin Exp Allergy* 41(1):36–45
- Dalli J, Serhan C (2012) Specific lipid mediator signatures of human phagocytes: microparticles stimulate macrophage efferocytosis and pro-resolving mediators. *Blood* 120:e60–e72



- Dalli J, Zhu M, Vlasenko NA, Deng B, Haeggstrom JZ, Petasis NA, Serhan CN (2013) The novel 13S,14S-epoxy-maresin is converted by human macrophages to maresin 1 (MaR1), inhibits leukotriene A4 hydrolase (LTA4H), and shifts macrophage phenotype. *FASEB J* 27:2573–2583
- Dalli J et al (2015) Elucidation of novel 13-series resolvins that increase with atorvastatin and clear infections. *Nat Med* 21(9):1071–1075
- Demerouti E, Manginas A, Athanassopoulos G, Karatsakis G, Leontiadis E, Pavlides G (2013) Successful epoprostenol withdrawal in pulmonary arterial hypertension. Case report and literature review. *Respir Care* 58:e1–e35
- Dennis EA, Norris PC (2015) Eicosanoid storm in infection and inflammation. *Nat Rev Immunol* 15(8):511–523
- Deutsche Gesellschaft für Fettwissenschaft. <http://www.dgfett.de/material/fszus.php>. Zugriff: 5.8.17
- DGE (Deutsche Gesellschaft für Ernährung), ÖGE (Österreichische Gesellschaft für Ernährung), SGE (Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung), SVE (Schweizerische Vereinigung für Ernährung) (Hrsg) (2008) Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. Neuer Umschau Buchverlag, Neustadt a. d. Weinstraße, 3. korr. Nachdruck, S 53
- Diamant Z, Hiltermann JT, van Rensen EL, Callenbach PM, Veselic-Charvat M, van der Veen H, Sont JK, Sterk PJ (1997) The effect of inhaled leukotriene D4 and methacholine on sputum cell differentials in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 155:1247–1253
- Doyle WJ, Boehm S, Skoner DP (1990) Physiologic responses to intranasal dose-response challenges with histamine, methacholine, bradykinin, and prostaglandin in adult volunteers with and without nasal allergy. *J Allergy Clin Immunol* 86(6 Pt 1):924–935
- Drazen JM, O'Brien J, Sparrow D et al (1992) Recovery of leukotriene E4 from the urine of patients with airway obstruction. *Am Rev Respir Dis* 146:104–108
- Dunstan JA, Mori TA, Barden A et al (2003) Fish oil supplementation in pregnancy modifies neonatal allergen-specific immune responses and clinical outcomes in infants at high risk of atopy: a randomized, controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 112:1178–1184
- Eke Gungor H et al (2014) Decreased levels of lipoxin A4 and annexin A1 in wheezy infants. *Int Arch Allergy Immunol* 163(3):193–197
- Elias JA et al (1985) Human alveolar macrophage inhibition of lung fibroblast growth. A prostaglandin-dependent process. *Am Rev Respir Dis* 131:94–99
- Erlewyn-Lajeunesse M, Hunt L, Pohunek P et al (2008) Bronchoalveolar lavage MMP-9 and TIMP-1 in preschool wheezers and their relationship to persistent wheeze. *Pediatr Res* 64:194–199. <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e318175dd2d>
- Ermert L, Ermert M, Goppelt-Struebe M, Walmrath D, Grimminger F, Steudel W, Ghofrani HA, Homberger C, Duncker H, Seeger W (1998) Cyclooxygenase isoenzyme localization and mRNA expression in rat lungs. *Am J Respir Cell Mol Biol* 18:479–488
- FDA. <https://www.fda.gov/Food/ResourcesForYou/Consumers/ucm393070.htm>
- Fitzgerald GA (2004) Coxibs and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 351(17):1709–1711
- Flesher RP et al (2014) Resolvin E1 promotes resolution of inflammation in a mouse model of an acute exacerbation of allergic asthma. *Clin Sci (Lond)* 126(11):805–814
- Fogarty A et al (2000) The role of diet in the aetiology of asthma. *Clin Exp Allergy* 30:615–627
- Folco G, Murphy RC (2006) Eicosanoid transcellular biosynthesis: from cell-cell interactions to in vivo tissue responses. *Pharmacol Rev* 58:375–388
- Freire MO et al (2017) Neutrophil resolvin E1 receptor expression and function in type 2 diabetes. *J Immunol* 198(2):718–728
- Fukunaga K, Kohli P, Bonnans C, Fredenburgh LE, Levy BD (2005) Cyclooxygenase 2 plays a pivotal role in the resolution of acute lung injury. *J Immunol* 174:5033–5039
- Garcia-Marcos L, Castro-Rodriguez JA, Weinmayr G, Panagiotakos DB, Priftis KN, Nagel G (2013) Influence of Mediterranean diet on asthma in children: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol* 24:330–338
- Gauvreau GM, Watson RM, O'Byrne PM (1999) Protective effects of inhaled PGE2 on allergen-induced airway responses and airway inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 159:31
- Gauvreau GM, Parameswaran KN, Watson RM et al (2001) Inhaled leukotriene E(4), but not leukotriene D(4), increased airway inflammatory cells in subjects with atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 164:1495
- Gervais FG, Sawyer N, Stocco R et al (2011) Pharmacological characterization of MK-7246, a potent and selective CRTH2 (chemoattractant receptor-homologous) molecule expressed on T-helper type 2 cells antagonist. *Mol Pharmacol* 79(1):69–76
- Godson C, Mitchell S, Harvey K et al (2000) Cutting edge: lipoxins rapidly stimulate nonphlogistic phagocytosis of apoptotic neutrophils by monocyte-derived macrophages. *J Immunol* 164(4):1663–1667
- Goldberg RJ, Katz J (2007) A meta-analysis of the analgesic effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for inflammatory joint pain. *Pain* 129:210–223
- Goldman DW, Pickett WC, Goetzl EJ (1983) Human neutrophil chemotactic and degranulating activities of leukotriene B<sub>5</sub> (LTB<sub>5</sub>) derived from eicosapentaenoic acid. *Biochem Biophys Res Commun* 117:282–288



- Gonçalves de Matos O et al (2012) Dietary supplementation with omega-3-PUFA-rich fish oil reduces signs of food allergy in ovalbumin-sensitized mice. *Clin Dev Immunol* 2012:236564
- Gunaratne AW, Makrides M, Collins CT (2015) Maternal prenatal and/or postnatal n-3 long chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) supplementation for preventing allergies in early childhood. *Cochrane Database Syst Rev* 7:CD010085
- Hallstrand TS, Moody MW, Wurfel MM, Schwartz LB, Henderson WR Jr, Aitken ML (2005) Inflammatory basis of exercise-induced bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med* 172:679–686
- Hansen S et al (2017) Fish oil supplementation during pregnancy and allergic respiratory disease in the adult offspring. *J Allergy Clin Immunol* 139(1): 104–111
- Hartney JM, Coggins KG, Tilley SL et al (2006) Prostaglandin E2 protects lower airways against bronchoconstriction. *Am J Phys Lung Cell Mol Phys* 290(1):L105–L113
- Hata AN, Breyer RM (2004) Pharmacology and signaling of prostaglandin receptors: multiple roles in inflammation and immune modulation. *Pharmacol Ther* 103(2):147–166
- Haworth O, Cernadas M, Yang R, Serhan CN, Levy BD (2008) Resolvin E1 regulates interleukin 23, interferon-gamma and lipoxin A4 to promote the resolution of allergic airway inflammation. *Nat Immunol* 9:873–879
- Henderson WR Jr, Chiang GK, Tien YT, Chi EY (2006) Reversal of allergen-induced airway remodeling by CysLT1 receptor blockade. *Am J Respir Crit Care Med* 173:718–728
- Hill AM, Worthley C, Murphy KJ, Buckley JD, Ferrante A, Howe PR (2007) n-3 Fatty acid supplementation and regular moderate exercise: differential effects of a combined intervention on neutrophil function. *Br J Nutr* 98:300–309
- Holgate ST, Peters-Golden M, Panettieri RA, Henderson WR Jr (2003) Roles of cysteinyl leukotrienes in airway inflammation, smooth muscle function, and remodeling. *J Allergy Clin Immunol* 111:518–534. <https://doi.org/10.1067/mai.2003.25>
- Honda K, Arima M, Cheng G et al (2003) Prostaglandin D2 reinforces Th2 type inflammatory responses of airways to low-dose antigen through bronchial expression of macrophage-derived chemokine. *J Exp Med* 198(4):533–543
- Hsiao HM et al (2013) A novel anti-inflammatory and pro-resolving role for resolvin D1 in acute cigarette smoke-induced lung inflammation. *PLoS ONE* 8:e58258
- Huang SK, Wettlaufer SH, Hogaboam CM et al (2008) Variable prostaglandin E2 resistance in fibroblasts from patients with usual interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 177:66
- Huang SK et al (2009) Prostaglandin E(2) induces fibroblast apoptosis by modulating multiple survival pathways. *FASEB J* 23:4317–4326
- Idzko M, Hammad H, van Nimwegen M et al (2007) Inhaled iloprost suppresses the cardinal features of asthma via inhibition of airway dendritic cell function. *J Clin Invest* 117(2):464–472
- Israel E, Cohn J, Dube L, Drazen JM (1996) Effect of treatment with zileuton, a 5-lipoxygenase inhibitor, in patients with asthma. A randomized controlled trial. Zileuton Clinical Trial Group. *JAMA* 275:931–936
- Jeffery PK (2004) Remodeling and inflammation of bronchi in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 1:176–183
- Jinnai N, Sakagami T, Sekigawa T et al (2004) Polymorphisms in the prostaglandin E2 receptor subtype 2 gene confer susceptibility to aspirin-intolerant asthma: a candidate gene approach. *Hum Mol Genet* 13(24):3203–3217
- Johnston SL, Freezer NJ, Ritter W et al (1995) Prostaglandin D2-induced bronchoconstriction is mediated only in part by the thromboxane prostanoid receptor. *Eur Respir J* 8(3):411–415
- Jozsef L, Zouki C, Petasis NA, Serhan CN, Filep JG (2002) Lipoxin A<sub>4</sub> and aspirin-triggered 15-epi-lipoxin A<sub>4</sub> inhibit peroxynitrite formation, NF- $\kappa$ B and AP-1 activation, and IL-8 gene expression in human leukocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99:13266–13271
- Kang YJ, Mbonye UR, Delong CJ et al (2007) Regulation of intracellular cyclooxygenase levels by gene transcription and protein degradation. *Prog Lipid Res* 46(2):108–125
- Kasuga K, Yang R, Porter TF, Agrawal N, Petasis NA, Irimia D, Toner M, Serhan CN (2008) Rapid appearance of resolvin precursors in inflammatory exudates: novel mechanisms in resolution. *J Immunol* 181:8677–8687
- Kay LJ, Yeo WW, Peachell PT (2006) Prostaglandin E2 activates EP2 receptors to inhibit human lung mast cell degranulation. *Br J Pharmacol* 147:707–713
- Keelan JA, Mas E, D'Vaz N et al (2015) Effects of maternal n-3 fatty acid supplementation on placental cytokines, pro-resolving lipid mediators and their precursors. *Reproduction* 149:171–178
- Khalfoun B, Thibault F, Watier H, Bardos P, Lebranchu Y (1997) Docosahexaenoic and eicosapentaenoic acids inhibit *in vitro* human endothelial cell production of interleukin-6. *Adv Exp Med Biol* 400:589–597
- Kim TH, Kim GD, Jin YH, Park YS, Park CS (2012) Omega-3 fatty acid-derived mediator, Resolvin E1, ameliorates 2,4-dinitrofluorobenzene-induced atopic dermatitis in NC/Nga mice. *Int Immunopharmacol* 14:384–391
- Kolodsick JE et al (2003) Prostaglandin E2 inhibits fibroblast to myofibroblast transition via E prostanoid

- receptor 2 signaling and cyclic adenosine monophosphate elevation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 29:537–544
- Korn JH et al (1983) Fibroblast prostaglandin E<sub>2</sub> synthesis. Persistence of an abnormal phenotype after short-term exposure to mononuclear cell products. *J Clin Invest* 71:1240–1246
- Kowalski ML, Pawliczak R, Wozniak J et al (2000) Differential metabolism of arachidonic acid in nasal polyp epithelial cells cultured from aspirin-sensitive and aspirin-tolerant patients. *Am J Respir Crit Care Med* 161:391
- Kremmyda LS et al (2011) Atopy risk in infants and children in relation to early exposure to fish, oily fish, or long-chain omega-3 fatty acids: a systematic review. *Clin Rev Allergy Immunol* 41(1):36–66
- Krishnamoorthy S, Recchiuti A, Chiang N, Yacoubian S, Lee CH, Yang R, Petasis NA, Serhan CN (2010) Resolvin D1 binds human phagocytes with evidence for proresolving receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:1660–1665
- Krishnamoorthy N, Burkett PR, Dalli J, Abdounour RE, Colas R, Ramon S, Phipps RP, Petasis NA, Kuchroo VK, Serhan CN, Levy BD (2015) Cutting edge: maresin-1 engages regulatory T cells to limit type 2 innate lymphoid cell activation and promote resolution of lung inflammation. *J Immunol* 194(3):863–867
- Kull I et al (2006) Fish consumption during the first year of life and development of allergic diseases during childhood. *Allergy* 61(8):1009–1015
- Kunikata T et al (2005) Suppression of allergic inflammation by the prostaglandin E receptor subtype EP<sub>3</sub>. *Nat Immunol* 6(5):524–531. Epub 2005 Apr 3
- Laidlaw TM, Boyce JA (2012) Cysteinyl leukotriene receptors, old and new; implications for asthma. *Clin Exp Allergy* 42(9):1313–1320
- Lama V, Moore B, Christensen P, Toews G, Peters-Golden M (2002) Prostaglandin E<sub>2</sub> synthesis and suppression of fibroblast proliferation by alveolar epithelial cells is cyclooxygenase-2 dependent. *Am J Respir Cell Mol Biol* 27:752–758
- Lammermann T et al (2013) Neutrophil swarms require LTB<sub>4</sub> and integrins at sites of cell death in vivo. *Nature* 498:371–375
- Laneville O et al (1995) Fatty acid substrate specificities of human prostaglandin-endoperoxide H synthase-1 and -2. Formation of 12-hydroxy-(9Z, 13E/Z, 15Z)-octadecatrienoic acids from alpha-linolenic acid. *J Biol Chem* 270(33):19330–19336
- Levy BD (2012) Resolvin D1 and Resolvin E1 promote the resolution of allergic airway inflammation via shared and distinct molecular counter-regulatory pathways. *Front Immunol* 3:390. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2012.00390>. Published 2012 Dec 28
- Levy BD, Clish CB, Schmidt B, Gronert K, Serhan CN (2001) Lipid mediator class switching during acute inflammation: signals in resolution. *Nat Immunol* 2(7):612–619. <https://doi.org/10.1038/89759>
- Levy BD, De Sanctis GT, Devchand PR, Kim E, Ackerman K, Schmidt BA, Szczeklik W, Drazen JM, Serhan CN (2002) Multi-pronged inhibition of airway hyper-responsiveness and inflammation by lipoxin A(4). *Nat Med* 8:1018–1023
- Levy BD, Bonnans C, Silverman ES, Palmer LJ, Mari-gowda G, Israel E, Blood I (2005) Severe Asthma Research Program NHL. Diminished lipoxin biosynthesis in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 172:824–830
- Levy BD, Kohli P, Gotlinger K, Haworth O, Hong S, Kazani S, Israel E, Haley KJ, Serhan CN (2007) Protectin D1 is generated in asthma and dampens airway inflammation and hyperresponsiveness. *J Immunol* 178:496–502
- Lex C, Zacharasiewicz A, Payne DN, Wilson NM, Nicholson AG, Kharitonov SA, Barnes PJ, Bush A (2006) Exhaled breath condensate cysteinyl leukotrienes and airway remodeling in childhood asthma: a pilot study. *Respir Res* 7:63
- Li Y, Cai L, Wang H et al (2011) Pleiotropic regulation of macrophage polarization and tumorigenesis by formyl peptide receptor-2. *Oncogene* 30(36):3887–3899. <https://doi.org/10.1038/ncr.2011.112>
- Liu T, Laidlaw TM, Katz HR, Boyce JA (2013) Prostaglandin E<sub>2</sub> deficiency causes a phenotype of aspirin sensitivity that depends on platelets and cysteinyl leukotrienes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110:16987–16992
- Loynes CA, Lee JA et al (2018) PGE<sub>2</sub> production at sites of tissue injury promotes an anti-inflammatory neutrophil phenotype and determines the outcome of inflammation resolution in vivo. *Sci Adv* 4(9):eaar8320
- Lukiw WJ et al (2005) A role for docosahexaenoic acid-derived neuroprotectin D1 in neural cell survival and Alzheimer disease. *J Clin Invest* 115:2774–2783
- Luo M, Jones SM, Flamand N et al (2005) Phosphorylation by protein kinase A inhibits nuclear import of 5-lipoxygenase. *J Biol Chem* 280:40609
- Luschnig-Schratl P, Sturm EM, Konya V, Philipose S, Marsche G, Frohlich E (2011) EP<sub>4</sub> receptor stimulation down-regulates human eosinophil function. *Cell Mol Life Sci* 68:3573–3587
- Maderna P, Godson C (2009) Lipoxins: resolutionary road. *Br J Pharmacol* 158:947–959
- Magnusson J et al (2015) Fish and polyunsaturated fat intake and development of allergic and nonallergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 136(5):1247–1253
- Maher SA, Birrell MA, Belvisi M (2009) Prostaglandin E<sub>2</sub> mediates cough via the EP<sub>3</sub> receptor. Implications for future disease therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 180:923–992
- Marcheselli VL, Hong S, Lukiw WJ, Tian XH, Gronert K et al (2003) Novel docosanoids inhibit brain

- ischemia-reperfusion-mediated leukocyte infiltration and pro-inflammatory gene expression. *J Biol Chem* 278:43807–43817
- Maric J et al (2018) Prostaglandin E<sub>2</sub> suppresses human group 2 innate lymphoid cell function. *J Allergy Clin Immunol* 141(5):1761–1773.e62017 Dec 5. pii: S0091-6749(17)31877-8. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.09.050>
- Martins V et al (2009) ATLa, an aspirin-triggered lipoxin A<sub>4</sub> synthetic analog, prevents the inflammatory and fibrotic effects of bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *J Immunol* 182(9):5374–5381
- Matute-Bello G, Liles WC, Radella F 2nd, Steinberg KP, Ruzinski JT, Jonas M, Chi EY, Hudson LD, Martin TR (1997) Neutrophil apoptosis in the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 156:1969–1977
- McCoy JM, Wicks JR, Audoly LP (2002) The role of prostaglandin E2 receptors in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 110:651–658
- Medeiros R, Kitazawa M, Passos GF et al (2013) Aspirin-triggered lipoxin A4 stimulates alternative activation of microglia and reduces Alzheimer disease-like pathology in mice. *Am J Pathol* 182(5):1780–1789
- Medina L, Perez-Ramos J, Ramirez R, Selman M, Pardo A (1994) Leukotriene C4 upregulates collagenase expression and synthesis in human lung fibroblasts. *Biochim Biophys Acta* 1224:168–174. [https://doi.org/10.1016/0167-4889\(94\)90187-2](https://doi.org/10.1016/0167-4889(94)90187-2)
- Menni C, Zierer J, Pallister T, Jackson MA, Long T, Mohney RP, Steves CJ, Spector TD, Valdes AM (2017) Omega-3 fatty acids correlate with gut microbiome diversity and production of N-carbamylglutamate in middle aged and elderly women. *Sci Rep* 7(1):11079. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-10382-2>
- Miles EA, Thies F, Wallace FA, Powell JR, Hirst TL, Newsholme EA, Calder PC (2001) Influence of age and dietary fish oil on plasma soluble adhesion molecule concentrations. *Clin Sci* 100:91–100
- Miyata J, Fukunaga K, Iwamoto R, Isobe Y, Niimi K, Takamiya R, Takihara T, Tomomatsu K, Suzuki Y, Oguma T, Sayama K, Arai H, Betsuyaku T, Arita M, Asano K (2013) Dysregulated synthesis of protectin D1 in eosinophils from patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 131:353–360
- Montuschi P, Sala A, Dahlén SE, Folco G (2007) Pharmacological modulation of the leukotriene pathway in allergic airway disease. *Drug Discov Today* 12:404–412. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2007.03.004>
- Morita I, Schindler M, Regier MK, Otto JC, Hori T, DeWitt DL, Smith WL (1995) Different intracellular locations for prostaglandin endoperoxide H synthase-1 and -2. *J Biol Chem* 270:10902–10908
- Morita M et al (2013) The lipid mediator protectin D1 inhibits influenza virus replication and improves severe influenza. *Cell* 153:112–125
- Murakami M, Kudo I (2004) Recent advances in molecular biology and physiology of the prostaglandin E2-biosynthetic pathway. *Prog Lipid Res* 43:3–35
- Murphy G (2017) Riding the metalloproteinase roller coaster. *J Biol Chem* 292(19):7708–7771
- Murray M, Webb MS, O'Callaghan C et al (1992) Respiratory status and allergy after bronchiolitis. *Arch Dis Child* 67(4):482–487
- Naclerio RM, Meier HL, Kagey-Sobotka A et al (1983) Mediator release after nasal airway challenge with allergen. *Am Rev Respir Dis* 128(4):597–602
- Nathan C, Ding A (2010) Nonresolving inflammation. *Cell* 140:871–882
- Navarro-Xavier RA, Newson J, Silveira VL, Farrow SN, Gilroy DW, Byström J (2010) A new strategy for the identification of novel molecules with targeted proresolution of inflammation properties. *J Immunol* 184:1516–1525
- Nemeth K, Leelahavanichkul A, Yuen PS, Mayer B, Parmelee A, Doi K et al (2009) Bone marrow stromal cells attenuate sepsis via prostaglandin E(2)-dependent reprogramming of host macrophages to increase their interleukin-10 production. *Nat Med* 15(1):42–49
- Norris PC, Dennis EA (2012) Omega-3 fatty acids cause dramatic changes in TLR4 and purinergic eicosanoid signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A* 109:8517–8522
- Norris PC, Gosselin D, Reichart D, Glass CK, Dennis EA (2014) Phospholipase A2 regulates eicosanoid class switching during inflammasome activation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 111(35):12746–12745
- Novak TE, Babcock TA, Jho DH, Helton WS, Espat NJ (2003) NF-kappa B inhibition by omega -3 fatty acids modulates LPS-stimulated macrophage TNF-alpha transcription. *Am J Phys* 284:L84–L89
- Okano M, Fujiwara T, Haruna T et al (2009) Prostaglandin E(2) suppresses staphylococcal enterotoxin-induced eosinophilia-associated cellular responses dominantly through an E-prostanoid 2-mediated pathway in nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 123(4):868–874.e813
- de Oliveira JR et al (2015) AT-RvD1 modulates CCL-2 and CXCL-8 production and NF-κB, STAT-6, SOCS1, and SOCS3 expression on bronchial epithelial cells stimulated with IL-4. *Biomed Res Int* 2015:178369. <https://doi.org/10.1155/2015/178369>
- Panettieri RA, Tan EM, Ciocca V, Luttmann MA, Leonard TB, Hay DW (1998) Effects of LT D4 on human airway smooth muscle cell proliferation, matrix expression, and contraction In vitro: differential sensitivity to cysteinyl leukotriene receptor antagonists. *Am J Respir Cell Mol Biol* 19:453–461
- Papayianni A, Serhan CN, Brady HR (1996) Lipoxin A4 and B4 inhibit leukotriene-stimulated interactions of human neutrophils and endothelial cells. *J Immunol* 156:2264–2272

- Parameswaran K, Radford K, Fanat A et al (2007) Modulation of human airway smooth muscle migration by lipid mediators and Th-2 cytokines. *Am J Respir Cell Mol Biol* 37:240–247
- Park JY, Pillinger MH, Abramson SB (2006) Prostaglandin E<sub>2</sub> synthesis and secretion: the role of PGE<sub>2</sub> synthases. *Clin Immunol* 119(3):229–240
- Park CK et al (2011) Resolvin D2 is a potent endogenous inhibitor for transient receptor potential subtype V1/A1, inflammatory pain, and spinal cord synaptic plasticity in mice: distinct roles of resolvin D1, D2, and E1. *J Neurosci* 31:18433–18438
- Parker CW, Huber MG, Godt SM (1995) Suppression of IL-4 production in murine lymphocytes by orally effective prostaglandin E(1) analogs. *Am J Ther* 2(10):772–776
- Paruchuri S, Tashimo H, Feng C, Maekawa A, Xing W, Jiang Y, Kanaoka Y, Conley P, Boyce JA (2009) Leukotriene E<sub>4</sub>-induced pulmonary inflammation is mediated by the P2Y<sub>12</sub> receptor. *J Exp Med* 206:2543–2555
- Pavord ID, Tattersfield AE (1995) Bronchoprotective role for endogenous prostaglandin E<sub>2</sub>. *Lancet* 345(8947):436–438
- Pavord ID, Wong CS, Williams J, Tattersfield AE (1993) Effect of inhaled prostaglandin E<sub>2</sub> on allergen-induced asthma. *Am Rev Respir Dis* 148(1):87–90
- Peachell PT, MacGlashan DW Jr, Lichtenstein LM et al (1988) Regulation of human basophil and lung mast cell function by cyclic adenosine monophosphate. *J Immunol* 140:571
- Pearlman DS, van Adelsberg J, Philip G, Tilles SA, Busse W, Hendeles L, Loeys T, Dass SB, Reiss TF (2006) Onset and duration of protection against exercise-induced bronchoconstriction by a single oral dose of montelukast. *Ann Allergy Asthma Immunol* 97:98–104
- Perez-Novo CA, Watelet JB, Claeys C et al (2005) Prostaglandin, leukotriene, and lipoxin balance in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 115(6):1189–1196
- Pierzchalska M, Szabo Z, Sanak M et al (2003) Deficient prostaglandin E<sub>2</sub> production by bronchial fibroblasts of asthmatic patients, with special reference to aspirin-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 111(5):1041–1048
- Planaguma A, Kazani S, Marigowda G, Haworth O, Mariani TJ, Israel E, Bleecker ER, Curran-Everett D, Erzurum SC, Calhoun WJ, Castro M, Chung KF, Gaston B, Jarjour NN, Busse WW, Wenzel SE, Levy BD (2008) Airway lipoxin A<sub>4</sub> generation and lipoxin A<sub>4</sub> receptor expression are decreased in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 178:574–582
- Prage EB et al (2012) Observation of two modes of inhibition of human microsomal prostaglandin E synthase 1 by the cyclopentenone 15-deoxy- $\Delta$ (12,14)-prostaglandin J(2). *Biochemistry* 51(11):2348–2356. <https://doi.org/10.1021/bi2019332>. Epub 2012 Mar 8
- Proud D, Sweet J, Stein P et al (1990) Inflammatory mediator release on conjunctival provocation of allergic subjects with allergen. *J Allergy Clin Immunol* 85(5):896–905
- Qian YM, Jones RL, Chan KM, Stock AI, Ho JK (1994) Potent contractile actions of prostanoid EP<sub>3</sub>-receptor agonists on human isolated pulmonary artery. *Br J Pharmacol* 113:369–374
- Rainsford KD (2007) Anti-inflammatory drugs in the 21st century. *Subcell Biochem* 42:3–27
- Rajasagi NK, Reddy PB, Suryawanshi A, Mulik S, Gjorstrup P, Rouse BT (2011) Controlling herpes simplex virus-induced ocular inflammatory lesions with the lipid-derived mediator resolvin E1. *J Immunol* 186(3):1735–1746
- Ramon S et al (2014) The specialized proresolving mediator 17-HDHA enhances the antibody-mediated immune response against influenza virus: a new class of adjuvant? *J Immunol* 193:6031–6040
- Regan JW (2003) EP<sub>2</sub> and EP<sub>4</sub> prostanoid receptor signaling. *Life Sci* 74(2–3):143–153
- Ricciotti E, FitzGerald GA (2011) Prostaglandins and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 31:986–1000
- Richard C et al (2016) A dietary supply of docosahexaenoic acid early in life is essential for immune development and the establishment of oral tolerance in female rat offspring. *J Nutr* 146(11):2398–2406
- Roca-Ferrer J, Garcia-Garcia FJ, Pereda J et al (2011) Reduced expression of COXs and production of prostaglandin E<sub>2</sub> in patients with nasal polyps with or without aspirin-intolerant asthma. *J Allergy Clin Immunol* 128:66
- Saba S, Soong G, Greenberg S, Prince A (2002) Bacterial stimulation of epithelial G-CSF and GM-CSF expression promotes PMN survival in CF airways. *Am J Respir Cell Mol Biol* 27:561–567
- Säffholm J et al (2015) Prostaglandin E<sub>2</sub> inhibits mast cell-dependent bronchoconstriction in human small airways through the E prostanoid subtype 2 receptor. *J Allergy Clin Immunol* 136(5):1232–1239
- Sampsonas F, Kaparianos A, Lykouras D et al (2007) DNA sequence variations of metalloproteinases: their role in asthma and COPD. *Postgrad Med J* 83:244–250
- Samuelsson B, Dahlen SE, Lindgren JA, Rouzer CA, Serhan CN (1987) Leukotrienes and lipoxins: structures, biosynthesis, and biological effects. *Science* 237:1171–1176
- Sanak M, Levy BD, Clish CB, Chiang N, Gronert K, Mastalerz L, Serhan CN, Szczeklik A (2000) Aspirin-tolerant asthmatics generate more lipoxins than aspirin-intolerant asthmatics. *Eur Respir J* 16:44–49
- Schmidt EB, Pedersen JO, Varming K, Ernst E, Jersild C, Grunnet N, Dyerberg J (1991) N-3 fatty acids and leukocyte chemotaxis: effects in hyperlipidemia, and dose-response studies in healthy males. *Arterioscler Thromb* 11:429–435

- Schmidt EB, Varming K, Moller JM, Bulow PI, Madsen P, Dyerberg J (1996) No effect of a very low dose of n-3 fatty acids on monocyte function in healthy humans. *Scandinavian J Clin Invest* 56:87–92
- Schmidt LM, Belvisi MG, Bode KA et al (2011) Bronchial epithelial cell-derived prostaglandin E2 dampens the reactivity of dendritic cells. *J Immunol* 186(4):2095–2105
- Schwab JM, Chiang N, Arita M, Serhan CN (2007) Resolvin E1 and protectin D1 activate inflammation-resolution programmes. *Nature* 447:869–874
- Scotton CJ, Chambers RC (2007) Molecular targets in pulmonary fibrosis: the myofibroblast in focus. *Chest* 132:1311–1321
- Seki H, Fukunaga K, Arita M, Arai H, Nakanishi H, Taguchi R, Miyasho T, Takamiya R, Asano K, Ishizaka A, Takeda J, Levy BD (2010) The anti-inflammatory and proresolving mediator resolvin E1 protects mice from bacterial pneumonia and acute lung injury. *J Immunol* 184:836–843
- Serhan CN (1997) Lipoxins and novel aspirin-triggered 15-epi-lipoxins (ATL): a jungle of cell-cell interactions or a therapeutic opportunity? *Prostaglandins* 53:107–137
- Serhan CN (2002) Lipoxins and aspirin-triggered 15-epi-lipoxin biosynthesis: an update and role in anti-inflammation and pro-resolution. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 68–69:433–455
- Serhan CN (2014) Novel Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. *Nature* 510:92–101
- Serhan CN, Chiang N (2013) Resolution phase lipid mediators of inflammation: agonists of resolution. *Curr Opin Pharmacol* 13:632–640
- Serhan CN, Maddox JF, Petasis NA et al (1995) Design of lipoxin A4 stable analogs that block transmigration and adhesion of human neutrophils. *Biochemistry* 34:14609–14615
- Serhan CN et al (2002) Resolvins: a family of bioactive products of omega-3 fatty acid transformation circuits initiated by aspirin treatment that counter proinflammation signals. *J Exp Med* 196(8):1025–1037
- Serhan CN, Hong S, Lu Y (2006) Lipid mediator informatics-lipidomics: novel pathways in mapping resolution. *AAPS J* 8:E284–E297
- Serhan CN et al (2007) Resolution phase of inflammation: novel endogenous anti-inflammatory and proresolving lipid mediators and pathways. *Annu Rev Immunol* 25:101–113
- Serhan CN, Yang R, Martinod K, Kasuga K, Pillai PS et al (2009) Maresins: novel macrophage mediators with potent antiinflammatory and proresolving actions. *J Exp Med* 206:15–23
- Serhan CN et al (2011) Novel pro-resolving aspirin-triggered DHA pathway. *Chem Biol* 18(8):976–987
- Serhan CN, Dalli J, Karamnov S, Choi A, Park CK, Xu ZZ, Ji RR, Zhu M, Petasis NA (2012) Macrophage proresolving mediator maresin 1 stimulates tissue regeneration and controls pain. *FASEB J* 26:1755–1765
- Sestini P, Armetti L, Gambaro G, Pieroni MG, Refini RM, Sala A, Vaghi A, Folco GC, Bianco S, Robuschi M (1996) Inhaled PGE2 prevents aspirin-induced bronchoconstriction and urinary LTE4 excretion in aspirin-sensitive asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 153(2):572–575
- Sherry CL et al (2015) Docosahexaenoic acid supplementation in lactating women increases breast milk and plasma docosahexaenoic acid concentrations and alters infant omega 6:3 fatty acid ratio. *Prostaglandins Leukot Essent Fat Acids* 95:63–69
- Shi H, Yokoyama A, Kohno N et al (1998) Effect of thromboxane A2 inhibitors on allergic pulmonary inflammation in mice. *Eur Respir J* 11(3):624–629
- Shinomiyama S et al (2001) Regulation of TNF $\alpha$  and interleukin-10 production by prostaglandins I(2) and E(2): studies with prostaglandin receptor-deficient mice and prostaglandin E-receptor subtype-selective synthetic agonists. *Biochem Pharmacol* 61:1153–1116
- Shirey KA et al (2014) Role of the lipoxygenase pathway in RSV-induced alternatively activated macrophages leading to resolution of lung pathology. *Mucosal Immunol* 7:549–557
- Simon LS (1999) Role and regulation of cyclooxygenase-2 during inflammation. *Am J Med* 106:375–425
- Simopoulos AP (2002) The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomed Pharmacother* 56(8):365–379
- Smith AP, Cuthbert MF, Dunlop LS (1975) Effects of inhaled prostaglandins E1, E2, and F2 $\alpha$  on the airway resistance of healthy and asthmatic man. *Clin Sci Mol Med* 48(5):421–430
- Smith WL, Urade Y, Jakobsson PJ (2011) Enzymes of the cyclooxygenase pathways of prostanoid biosynthesis. *Chem Rev* 111(10):5821–5865
- Sodin-Semrl S, Taddeo B, Tseng D, Varga J, Fiore S (2000) Lipoxin A4 inhibits IL-1 $\beta$ -induced IL-6, IL-8, and matrix metalloproteinase-3 production in human synovial fibroblasts and enhances synthesis of tissue inhibitors of metalloproteinases. *J Immunol* 164:2660–2666
- Sousa AR, Parikh A, Scadding G et al (2002) Leukotriene-receptor expression on nasal mucosal inflammatory cells in aspirin-sensitive rhinosinusitis. *N Engl J Med* 347:1493
- Spera PA, Ellison JA, Feuerstein GZ, Barone FC (1998) IL-10 reduces rat brain injury following focal stroke. *Neurosci Lett* 251:189–192
- Sperling RI, Benincaso AI, Knoell CT, Larkin JK, Austen KF, Robinson DR (1993) Dietary  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids inhibit phosphoinositide formation and chemotaxis in neutrophils. *J Clin Invest* 91:651–960
- Spite M, Norling LV, Summers L, Yang R, Cooper D, Petasis NA, Flower RJ, Perretti M, Serhan CN (2009) Re-



- solvin D2 is a potent regulator of leukocytes and controls microbial sepsis. *Nature* 461:1287–1291
- Starosta V, Pazdrak K, Boldogh I, Svider T, Kurosky A (2008) Lipoxin A4 counterregulates GM-CSF signaling in eosinophilic granulocytes. *J Immunol* 181:8688–8699
- Straus DS et al (2000) 15-Deoxy-D12,14-prostaglandin J2 inhibits multiple steps in the NF- $\kappa$ B signaling pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97(9):4844–4849
- Stumm CL, Wettlaufer SH, Jancar S et al (2011) Airway remodeling in murine asthma correlates with a defect in PGE2 synthesis by lung fibroblasts. *Am J Phys Lung Cell Mol Phys* 301(5):L636–L644
- Sturm EM, Schratl P, Schuligoi R et al (2008) Prostaglandin E2 inhibits eosinophil trafficking through E-prostanoid 2 receptors. *J Immunol* 181:7273
- Tabas I, Glass CK (2013) Anti-inflammatory therapy in chronic disease: challenges and opportunities. *Science* 339(6116):166–172
- Takayama K, García-Cardena G, Sukhova GK, Comander J, Gimbrone MA Jr, Libby P (2002) Prostaglandin E2 suppresses chemokine production in human macrophages through the EP4 receptor. *J Biol Chem* 277:44147–44154. <https://doi.org/10.1074/jbc.M204810200>
- Takayama K, Sukhova GK, Chin MT, Libby P (2006) A novel prostaglandin E receptor 4-associated protein participates in antiinflammatory signaling. *Circ Res* 98:499–504
- Talbot S et al (2015) Silencing nociceptor neurons reduces allergic airway inflammation. *Neuron* 87:341–354
- Toki S, Goleniewska K, Huckabee MM et al (2013) PGI2 signaling inhibits antigen uptake and increases migration of immature dendritic cells. *J Leukoc Biol* 94:77–88
- Tull SP, Yates CM, Maskrey BH, O'Donnell VB, Madden J, Grimble RF, Calder PC, Nash GB, Rainger GE (2009) Omega-3 fatty acids and inflammation: novel interactions reveal a new step in neutrophil recruitment. *PLoS Biol* 7(8):e1000177
- Uddin M, Levy B (2011) Resolvins: natural agonists for resolution of pulmonary inflammation. *Prog Lipid Res* 50(1):75–88
- Vecchio AJ, Simmons DM, Malkowski MG (2010) Structural basis of fatty acid substrate binding to cyclooxygenase-2. *J Biol Chem* 285:22152–22163
- Vecchio AJ, Orlando BJ, Nandagiri R, Malkowski MG (2012) Investigating substrate promiscuity in cyclooxygenase-2: the role of Arg-120 and residues lining the hydrophobic groove. *J Biol Chem* 287:24619–24630
- Wang X et al (2015) Resolution of inflammation is altered in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 11(1):40–50.e2
- Weiss SJ (1989) Tissue destruction by neutrophils. *N Engl J Med* 320:365–376
- Werz O, Gerstmeier J, Libreros S, De la Rosa X, Werner M, Norris PC, Chiang N, Serhan CN (2018) Human macrophages differentially produce specific resolvin or leukotriene signals that depend on bacterial pathogenicity. *Nat Commun* 9(1):59. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-02538-5>
- White ES et al (2005) Prostaglandin E(2) inhibits fibroblast migration by E-prostanoid 2 receptor-mediated increase in PTEN activity. *Am J Respir Cell Mol Biol* 32:135–141
- Whittle BJ, Moncada S (1983) Pharmacological interactions between prostacyclin and thromboxanes. *Br Med Bull* 39(3):232–238
- Wilborn J et al (1995) Cultured lung fibroblasts isolated from patients with idiopathic pulmonary fibrosis have a diminished capacity to synthesize prostaglandin E2 and to express cyclooxygenase-2. *J Clin Invest* 95:1861–1868
- Woods RK, Thien FC, Abramson MJ (2002) Dietary marine fatty acids (fish oil) for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD001283
- Woodward DF, Jones RL, Narumiya S (2011) International union of basic and clinical pharmacology: LXXXIII: classification of prostanoid receptors, updating 15 years of progress. *Pharmacol Rev* 63:471–538
- Wu SH, Chen XQ, Liu B, Wu HJ, Dong L (2013) Efficacy and safety of 15(R/S)-methyl-lipoxin A4 in topical treatment of infantile eczema. *Br J Dermatol* 168:172–178
- Yang L, Yamagata N, Yadav R et al (2003) Cancer-associated immunodeficiency and dendritic cell abnormalities mediated by the prostaglandin EP2 receptor. *J Clin Invest* 111(5):727–735
- Yaqoob P, Pala HS, Cortina-Borja M, Newsholme EA, Calder PC (2000) Encapsulated fish oil enriched in  $\alpha$ -tocopherol alters plasma phospholipid and mononuclear cell fatty acid compositions but not mononuclear cell functions. *J Clin Investig* 30:260–274
- Yates CM, Calder PC, Ed Rainger G (2014) Pharmacology and therapeutics of omega-3 polyunsaturated fatty acids in chronic inflammatory disease. *Pharmacol Ther* 141(3):272–228
- Yoshimura T, Yoshikawa M, Otori N et al (2008) Correlation between the prostaglandin D(2)/E(2) ratio in nasal polyps and the recalcitrant pathophysiology of chronic rhinosinusitis associated with bronchial asthma. *Allergol Int* 57:429
- Zaslona Z et al (2014) Prostaglandin E<sub>2</sub> suppresses allergic sensitization and lung inflammation by targeting the E prostanoid 2 receptor on T cells. *J Allergy Clin Immunol* 133(2):379–387.e1
- Zhang MZ et al (1999) Regulation of cyclooxygenase-2 (COX-2) in rat renal cortex by adrenal glucocorticoids and mineralocorticoids. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96(26):15280–15285



- Zhang D et al (2014) Glucocorticoids sensitize rat placental inflammatory responses via inhibiting lipoxin A4 biosynthesis. *Biol Reprod* 90(4):74
- Zhang Y, Desai A, Yang SY, Bae KB, Antczak MI, Fink SP et al (2015) Tissue regeneration. Inhibition of the prostaglandin-degrading enzyme 15-pgdh potentiates tissue regeneration. *Science* 348(6240):aaa2340. <https://doi.org/10.1126/science.aaa2340>
- Zhou W et al (2014) Cyclooxygenase inhibition abrogates aeroallergen-induced immune tolerance by suppressing prostaglandin I2 receptor signaling. *J Allergy Clin Immunol* 134(3):698–705
- Zhu J, Qiu YS, Figueroa DJ, Bandi V, Galczenski H, Hamada K, Guntupalli KK, Evans JF, Jeffery PK (2005) Localization and upregulation of cysteinyl leukotriene-1 receptor in asthmatic bronchial mucosa. *Am J Respir Cell Mol Biol* 33:531–540