

DERLEME

CBU-SBED, 2016, 3(2):169-172

Astım ve Lipoksinler

Kurtuluş Aksu¹, Funda Aksu²

Yayınlanma: 30.06. 2016

¹Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Kliniği, Ankara²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD, Ankara

*Sorumlu yazar: Kurtuluş Aksu, E-mail: kurtulusaksu@yahoo.com

Özet

Araşidonik asit metabolizması sonucu ortaya çıkan lipoksinler anti-inflamatuvar mediyatörler olarak görev yaparlar ve bunu da lökotrienlerin etkilerini antagonize etmek yoluyla yaptıklarına inanılmaktadır. Astım, kronik hava yolu inflamasyonu ile ilişkili kompleks ve heterojen bir hastalıktır. Lipoksinlerin, astım patogeneziindeki yeri son yıllarda yapılan değişik araştırmalarla çalışılmıştır. Bu yazıda lipoksinler ve astım üzerine yapılmış çalışmalar aktarılmaktadır. Ancak bilinmelidir ki, çalışmaların sonuçları çelişkili olup bu konuda daha fazla bilgiye ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Astım, İnflamasyon, Lipoksin.

Abstract

Lipoxins, which are products of arachidonic acid metabolism, are anti-inflammatory mediators possibly antagonizing effects of leukotrienes. Asthma is a complex and heterogeneous disease usually characterized by chronic airway inflammation. In recent years importance of lipoxins in asthma pathogenesis were readily studied. In this paper studies on asthma and lipoxins are reviewed. However it is a fact that the information in literature is conflicting and further studies are needed on this issue.

Keywords: Asthma, Inflammation, Lipoxin.

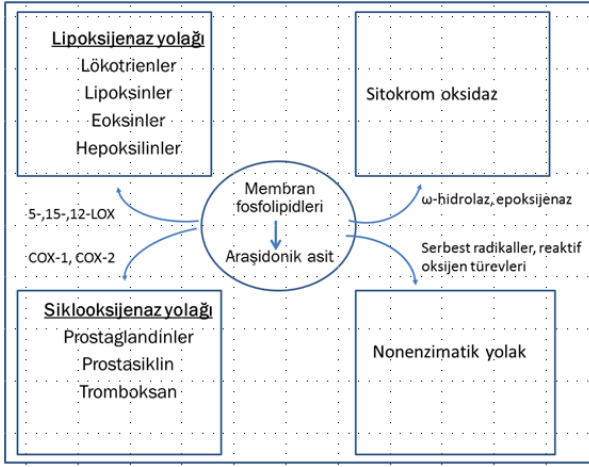
GİRİŞ

Araşidonik asit metabolizması sonucunda ortaya çıkan biyoaktif mediyatörler olarak görev yapan değişik eikosonoidler, hava yolu tonusunu ve inflamasyonunu düzenlerler (1,2). Lipoksinler, sistenil lökotrienlerden ve lökotrien B₄'den farklı yapı ve fonksiyona sahip ayrı bir eikosonoid grubudur. Lipoksinler akut inflamasyonun çözülmesini düzenleyen anti-inflamatuvar lipid mediyatörler olarak görev yaparlar (3).

Araşidonik asit inflamasyon ve immün regülasyonda önemli bir esansiyel yağ asidi olup metabolitleri inflamatuvar ve anti-inflamatuvar özellikler gösterir. Araşidonik asitin inflamasyonu düzenlemede rolü yüksek olduğu için membran fosfolipidlerinde esterifiye olarak bulunur ve hücrenin aktive olması sonrası membran fosfolipidlerinden fosfolipaz A₂ enzimi sayesinde de-esterifiye olarak ortaya çıkar. Araşidonik asit metabolizması dört farklı yolak üzerinden yürür; siklooksijenazlar (COX-1, COX-2), lipoksijenazlar (5-LO, 15-LO ve 12-LO), sitokrom oksidazlar (hidrolaz, epoksijenaz) ve non-enzimatik yolak (4,5).

Araşidonik asit metabolizmasındaki dört yolaktan ilki olan siklooksijenaz yolağı prostaglandinlerin, prostasiklinin ve tromboksanın sentezini sağlar. Bu yolak aspirinin artırdığı solunumsal hastalık (AASH) patogeneziinde önemli olup aspirin tarafından oluşturulan irreversibl COX-1 inhibisyonunun AASH patogeneziinde önemli olduğu düşünülmektedir. İkinci yolak olan lipoksijenaz yolağı ise lökotrienlerin, lipoksinlerin, eoksinlerin ve hepoksilinlerin sentezini sağlar. Bu yolakta araşidonik asit 5-LO enzimi tarafından ve FLAP (5-lipoxigenase associated protein) yardımıyla 5-hidroperoksi-eikosa-tetra enoik asit (HPETE)'ye veya 15-

LO enzimi tarafından 15(S)-HPETE'ye çevrilir. 5-LO yardımıyla üretilen 5-HPETE yine 5-LO enzimiyle diğer lökotrienlerin ve lipoksinlerin sentezinde öncü molekül olan LTA₄'e veya enzimatik olmayan yolla 5-hidroksieikosatetraenoik asite dönüşür. 15-LO tarafından üretilen 15(S)-HPETE ise lipoksinlerin ve eoksinlerin sentezinde öncü moleküldür. Araşidonik asitin hepoksilinlere dönüşümü ise 12-LO enzimiyle olmaktadır. Üçüncü yolak sitokrom p450 yolağı olup araşidonik asiti hidroksi- veya epoksi-eikosa-tri enoik asitlere çevirir. Bu yolak p450 ekspresyonunu etkileyen farmakolojik, nütrisyonel ve genetik faktörlerle ilişkilidir. Son olarak da non-enzimatik yolak araşidonik asitin serbest radikaller veya reaktif oksijen türevlerince peroksidede olarak izoprostanların ve HETE'lerin oluşumu ile ilişkilidir (Şekil 1) (4,5).



Şekil 1. Araşidonik asit metabolizması.

Yukarıda kısaca anlatılan araşidonik asit metabolizmasının ikincisi olan lipoksijenaz yolağının ürünlerinden olan lipoksinler kısa ömürlü anti-inflamatuvar mediyatörler olup inflamatuvar hücrelerin kemotaksis ve trans-migrasyonunu engelleyerek inflamasyonun çözülmesini sağlarlar. Lipoksinler ilk olarak lökositlerden izole edilmişlerse de esasen biyosentezlerinde başlıca üç yol vardır; mukozal ve vasküler hücre-hücre etkileşimleri, platelet-lökosit etkileşimleri, membran fosfolipidlerinin biyosentezi başlatması. Primer mekanizma bronş epitel hücrelerinde 15-LO ve 5-LO enzimleriyle 15-LO enziminden zengin havayolu epitel hücreleri, bazofiller, makrofajlar, bronşiyal dokular araşidonik asitten 15S-HPETE sentezini sağlarken lökositlerden üretilen 5-LO sentezin LXA4 ve LXB4e ilerlemesini sağlayarak devreyi tamamlar (3,4). İkinci mekanizma lökositlerde, epitel ve endotel hücrelerde ve plateletlerde koopere olarak 12-LO ve 5-LO enzimleriyle. Üçüncü mekanizma ise aspirinle indüklenen mekanizma olup aspirin ile asetillenmiş COX-2 ile üretilen 15(R) HETE'nin lökositlerde 5-LO ve epoksit enzimleriyle 15(R)epimer-lipoksinlere dönüşmesidir (4).

Lipoksin (LX) A4 ve onun pozisyonel izomeri olan LXB4 çok az miktarlarda üretiliyor olmalarına karşın son derece potent mediyatörlerdir ve inflamasyonun rezolusyonunda önemlidirler. Lipoksinler inflamasyon bölgesine polimorfonükleer lökosit (PMN) infiltrasyonunu durdurarak, vasküler permeabilitenin normal seviyeye dönmelerini sağlayarak, mononükleer hücrelerin non-inflamatuvar göçünü artırarak ve apoptotik PMN'lerin makrofajlarca toplanmasını sağlayarak rezolüsyonu hızlandırır (3).

Astım ataklarının rezolüsyonunu, bilindiği gibi, PMN ve eozinofillerin temizlenmesi epitelyum bariyer fonksiyonunun yerine gelmesi ve havayolu hiper-reaktivitesinin gerilemesi neticesinde oluşur. Dolayısıyla lipoksinler yukarıda sayılan anti-enflamatuvar etkileri nedeniyle atak rezolüsyonu için önemli mediyatörlerdir. Respiratuvar sistemde üretilen lipoksinlerin havayolu inflamasyonunu ve hiper-reaktivitesini baskıladığı deneysel modellerle gösterilmiştir ve bu özellikler genel olarak 15-epi-lipoksinler için de geçerlidir (6).

Lipoksin sentezinde üçüncü mekanizma olarak yukarıda bahsettiğimiz yol aspirin tedavisinin lipoksin sisteminde değişiklik yaratması sonucudur. Şöyle ki; aspirinin asetillediği COX-2 enzimi prostaglandin yerine 15(R)-HETE sentezine yol açar. İşte bu molekül lökositlerde 5-LO enzimi ile endojen lipoksin mimetiği 15-epi-lipoksinlerin üretilmesi için bir substrattır. 15(R)-HETE aynı zamanda epitelyal hücrelerde sitokrom p450 üzerinden araşidonik asit metabolizması ile de oluşabilmektedir. Lipoksinler gibi 15-epi-lipoksinler de lökoselektif etki gösterdikleri için inflamasyonun rezolüsyonunda önemli endojen mediyatörlerdir. (7) Lipoksinler ve 15-epi-lipoksinlerin solunum yolu inflamasyonlarında artış gösterdiği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Bu durum inflamatuvar akciğer hastalıklarında bronkoalveoler lavaj ve plevral sıvılarda tesbit edilmiştir (8, 9).

Lipoksinlerin, astım patogenezindeki yeri de değişik araştırmalarla çalışılmıştır. Çalışmalar lipoksinlerin astımda inflamasyonu baskılayıcı etkisini ortaya koymaktadır. Fare astım modellerinde yapılan deneysel çalışmalar, lipoksinlerin direk olarak havayolu aşırı duyarlılığını azalttığını göstermiştir. Ek olarak alerjik hava yolu mukozasında inflamatuvar hücresel infiltrasyonu inhibe ederek ve eş zamanlı eotaksin, IL-5, IL-13 ve sisteinil lökotrienler gibi sinyal moleküllerinin üretiminde değişikliğe yol açarak akciğerlerdeki inflamasyonu gerilettiliği gösterilmiştir (10). Lipoksinlerin havayollarında endojen anti-inflamatuvar mediyatörler olduklarının diğer bir kanıtı da hem hafif hem de ağır astımda periferik mononükleer hücrelerden IL-8 salınımını baskılamalarıdır (11).

Ciddi astımlı hastalarda periferik kanda LXA4 seviyeleri ve 15-LO-1 ekspresyonu azalmıştır (12). Ancak periferik kandaki ya da lökositlerdeki lipoksin seviyeleri solunum yollarındaki biyokimyasal ortamı yansıtmayabileceğinden bozulmuş lipoksin biyosentezinin ciddi astımlı hastaların hava yollarında da mevcut olup olmadığını anlaşılabilmesi için Planaguma ve arkadaşları ağır astımlı hastalardan elde edilen bronkoalveolar lavaj sıvılarında LXA4 seviyelerini araştırmış ve ağır olmayan astımlı hastalara göre anlamlı olarak düşük bulmuştur. Ağır olmayan astımlı hastalarda ise LXA4 seviyelerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı yüksek olduğu bulunmuştur. Bu bulgulara dayanarak ağır astımlı hastalardaki patolojik hava yolu cevabı bozulmuş lipoksin sinyalizasyonuna bağlı olabileceği düşünülmüştür (13). Ağır astımlılarda hafif astımlılara göre havayollarında normalin altında lipoksin değerleri olduğu yönündeki gözlemlere dayanarak lipoksinlerin astımda potansiyel terapötik ajanlar olabileceği düşünülmüştür (12,14).

Astımlı hastalarda yapılan küçük çalışmalarda, aspirin inhalasyonunun astımlılarda hava yolu aşırı duyarlılığını düzelttiği gösterilmiştir (15). Yirmi iki bin kırk randomize katılımcının alındığı Physicians' Health Study çalışmasından elde edilen epidemiyolojik kanıtlar da aspirinin astım gelişimini önlediğini düşündürmüştür. Bu çalışmada düzenli aspirin kullanımının yeni astım oluşumu riskini %22 oranında azalttığı görülmüştür (16).

Bilindiği üzere, aspirin ve diğer non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar terapötik etkilerinin çoğunu COX-1 ve COX-2 enzimlerinin inhibisyonu ve buna ikincil olarak pro-inflamatuar mediyatörler ve güçlü bronkokonstriktörler olan prostaglandin ve tromboksan sentezini değiştirerek gösterirler. Yukarıda açıklandığı gibi, aspirin, diğer NSAİP'dan farklı olarak COX-2 enzimini asetile edince prostoglandin üretimini durdurarak bunun yerine LXA4 ve 15-epilipoksin-A4 (15-epi-LXA4) sentezini artıran enzimatik değişikliğe neden olur (17,18). Sonuçta oluşan bu biyolojik aktif moleküller- endojen eikosanoid sitokinler- lökotrienlerin etkilerini antagonize etmek yoluyla inflamatuvar kaskadın frenleri olarak görev yapar (7,11). Lipoksinlerin endojen anti-inflamatuar etkilerini nükleer faktör kappa beta ve lökositler inflamasyonu inhibe etmesi, ödem oluşumunu geriletmesi ve apoptotik lökositlerin fagositlerce uzaklaştırılması yolları ile yaptığı güçlü kanıtlarla desteklenmektedir (7,19,20). Yalnızca aspirine özgü olan, lipoksin analoglarının üretimini in vivo olarak indüklemeye yeteneği, aspirinin kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde etkili olmasının sebebi olarak düşünülmektedir. Aspirinin indüklediği lipoksin üretiminin aspirin ile çok düşük bir doz yanıt ilişkisi olduğu gösterilmesine karşın maksimum lipoksin üretimi klinik pratikte kardiyovasküler hastalıklar için en yüksek kar/zarar oranını temin eden 80 mg/gün dozunda olur (7,21).

Hafif-orta persistan astımlı hastalarda Menzies ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada ise düzenli aspirin tedavisinin bazal 15-epi-LXA4 seviyelerinde plasebo alan gruba göre herhangi bir değişiklik yapmadığı bulunmuştur. Sonuç olarak, aspirin tedavisinin teorik olarak 15-epi-LXA4 seviyelerini artırma potansiyeline karşın, hafif-orta persistan astımlı hastalarda düşük doz aspirin tedavisinin 15-epi-LXA4 seviyelerinde herhangi bir artışa yol açmadığı kanısına varılmıştır (22).

Diğer bir çalışmada ise aspirin duyarlı astım (ADA)'lı hastalar aktive edilmiş tam kanda sağlıklı kontrollere göre benzer seviyelerde lipoksin A4 üretirken, aspirin toleran astımlı (ATA) hastalar ADA'lı hastalara oranla iki kat daha fazla LXA4 ürettikleri görülmüştür. Yine bu çalışmada aktive tam kanda LXA4 ya da 15-epi-LXA4 üretimi için ekzojen bir substrat eklenmesinin gerekmediği görülmüş ve böylelikle hem ATA hem de ADA'da bu kontür-regülatör eikosanoidlerin üretimi için endojen araşidonik asit kaynaklarını kullandığı anlaşılmıştır (23). Bu konuda ülkemizde yapılmış iki önemli çalışmada ise; Çelik ve arkadaşlarının 2007 yılında yayımlanan çalışmalarında astım ağırlığının ya da ko-morbid aspirin duyarlılığında bozulmuş lipoksin metabolizmasının önemini araştırdıkları çalışmalarında AASH, ATA ve sağlıklı kontroller olmak üzere üç grupta A23187 ile uyarılmış LXA4, A23187+aspirin ile uyarılmış LXA4 ve A23187+aspirin ile uyarılmış 15-epi-LXA4 seviyelerini değerlendirdiklerinde hem AASH hem de ATA gruplarındaki ağır hastalarda A23187 ile uyarılmış LXA4 üretiminin azalmış olduğunu göstermişlerdir. A23187+aspirin ile uyarılmış 15-epi-

LXA4 seviyelerinin ise AASH ve ATA gruplarında ya da hastalığın ağırlığına bağlı olarak değişiklik göstermediği saptanmıştır (24). Aksu ve arkadaşlarının 2014 yılında yayımlanan çalışmalarında ise AASH, ATA tanılı hasta ve sağlıklı kontrol gruplarında plazma LXA4 ve 15-epi-LXA4 seviyeleri arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Yine plazma LX A4 ve 15-epi-LX A4 seviyelerinin her iki hasta grubunda da astımın ağırlığına göre anlamlı farklılık göstermediği saptanmıştır. Plazma LXA4 ve 15-epi-LXA4 seviyelerinin AASH'lı hastalarda aspirin desensitizasyon tedavisi öncesi ve sonrası anlamlı değişiklik göstermediği bulunmuştur (25).

Sonuç olarak; astım patogenezinde lipoksinler önemli bir yere sahip olup, astım tedavisinde gelecekte bir seçenek olabilirler. Ancak bu konuda yapılacak çok sayıda, iyi dizayn edilmiş çalışmalara ihtiyaç olduğu da aşikardır.

Kaynaklar

1. Palikhe NS, Kim JH, Park HS. Update on recent advances in the management of aspirin exacerbated respiratory disease. *Yonsei Med J* 2009;50:744-50.
2. Samuelsson B, Dahlén SE, Lindgren JA, Rouzer CA, Serhan CN. Leukotrienes and lipoxins: structures, biosynthesis, and biological effects. *Science* 1987;237:1171-6.
3. Serhan CN. Resolution phase of inflammation: novel endogenous anti-inflammatory and proresolving lipid mediators and pathways. *Annu Rev Immunol* 2007;25:101-37.
4. Narayanankutty A, Reséndiz-Hernández JM, Falfán-Valencia R, Teran LM. Biochemical pathogenesis of aspirin exacerbated respiratory disease (AERD). *Clinical Biochemistry* 2013;46:566-578.
5. Symth EM, FitzGerald GA. The Eicosanoids: Prostaglandins, Thromboxanes, Leukotrienes and Related Compounds. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Basic and Clinical Pharmacology, 12th Ed. Mc Graw-Hill Global Education Holdings, LLC. 2012, 313-317.
6. Levy BD. Lipoxins and lipoxin analogs in asthma. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2005;73:231-7.
7. Serhan CN. Lipoxins and aspirin-triggered 15-epi-lipoxins are the first lipid mediators of endogenous anti-inflammation and resolution. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2005;73:141-62.
8. Levy BD, Clish CB, Schmidt B, Gronert K, Serhan CN. Lipid mediator class switching during acute inflammation: signals in resolution. *Nat Immunol*. 2001;2:612-9.
9. Lee TH, Crea AE, Gant V, Spur BW, Marron BE, Nicolaou KC, Reardon E, Brezinski M, Serhan CN. Identification of lipoxin A4 and its relationship to the sulfidopeptide leukotrienes C4, D4, and E4 in the bronchoalveolar lavage fluids obtained from patients with selected pulmonary diseases. *Am Rev Respir Dis*. 1990;141:1453-8.
10. Levy BD, De Sanctis GT, Devchand PR, Kim E, Ackerman K, Schmidt BA, Szczeklik W, Drazen JM, Serhan CN. Multi-pronged inhibition of airway hyper-responsiveness and inflammation by lipoxin A(4). *Nat Med* 2002;8:1018-23.
11. Bonnans C, Vachier I, Chavis C, Godard P, Bousquet J, Chanez P. Lipoxins are potential endogenous antiinflammatory mediators in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1531-5.
12. Levy BD, Bonnans C, Silverman ES, Palmer LJ, Marigowda G, Israel E; Severe Asthma Research Program, National Heart, Lung, and Blood Institute. Diminished lipoxin biosynthesis in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:824-30.
13. Planagumà 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. Airway lipoxin A4 generation and lipoxin A4 receptor expression are decreased in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:574-82.
14. Vachier I, Bonnans C, Chavis C, Farce M, Godard P, Bousquet J, Chanez P. Severe asthma is associated with a loss of LX4, an endogenous anti-inflammatory compound. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:55-60.
15. Crimi N, Polosa R, Magri S, Prosperini G, Milazzo VL, Santonocito G, Mistretta A. Inhaled lysine acetylsalicylate (L-ASA) attenuates the bronchoconstrictor response to adenosine

- 5'-monophosphate (AMP) in asthmatic subjects. *Eur Respir J* 1995;8:905-12.
16. Barr RG, Kurth T, Stampfer MJ, Buring JE, Hennekens CH, Gaziano JM. Aspirin and decreased adult-onset asthma: randomized comparisons from the physicians' health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:120-5.
17. Chiang N, Arita M, Serhan CN. Anti-inflammatory circuitry: lipoxin, aspirin-triggered lipoxins and their receptor ALX. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2005;73:163-77.
18. Chiang N, Bermudez EA, Ridker PM, Hurwitz S, Serhan CN. Aspirin triggers antiinflammatory 15-epi-lipoxin A4 and inhibits thromboxane in a randomized human trial. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:15178-83.
19. Serhan CN. Lipoxins and aspirin-triggered 15-epi-lipoxin biosynthesis: an update and role in anti-inflammation and pro-resolution. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2002;68-69:433-55.
20. Kantarci A, Van Dyke TE. Lipoxins in chronic inflammation. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003;14:4-12.
21. Tiong AY, Brieger D. Inflammation and coronary artery disease. *Am Heart J* 2005;150:11-8.
22. Menzies D, Nair A, Meldrum KT, Hopkinson P, Lipworth BJ. Effect of aspirin on airway inflammation and pulmonary function in patients with persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1184-1189.
23. Sanak M, Levy BD, Clish CB, Chiang N, Gronert K, Mastalerz L, Serhan CN, Szczeklik A. Aspirin-tolerant asthmatics generate more lipoxins than aspirin-intolerant asthmatics. *Eur Respir J* 2000;16:44-9.
24. Celik GE, Erkekol FO, Misirligil Z, Melli M. Lipoxin A4 levels in asthma: relation with disease severity and aspirin sensitivity. *Clin Exp Allergy* 2007;37:1494-501.
25. Aksu K, Kurt E, Alatas Ö, Gülbas Z. Effect of aspirin desensitization on T-cell cytokines and plasma lipoxins in aspirin-exacerbated respiratory disease. *Allergy Asthma Proc* 2014;35:148-55.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

