

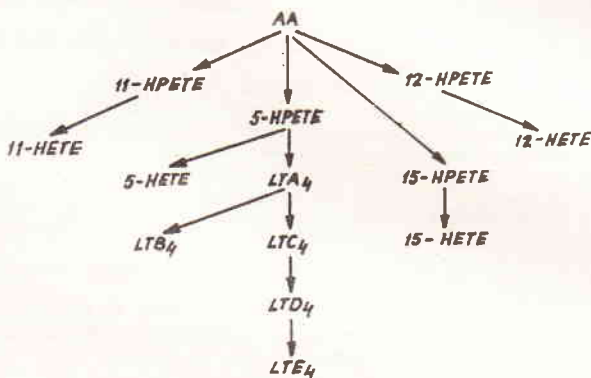
FIZJOLOGIA I PATOFIZJOLOGIA

ADAM KĄDZIOLKA, ANDRZEJ LEDWOŻYW, WŁODZIMIERZ KOZAK

Udział leukotrienów w procesach fizjologicznych i patologicznych

Zakład Patofizjologii Instytutu Nauk Fizjologicznych Wydziału Weterynaryjnego AR,
ul. Akademicka 12, 20-033 Lublin

Leukotrieny, tak jak prostaglandyny, są pochodnymi wielonienasyconych kwasów tłuszczowych: dihomo- γ -linolenowego, arachidonowego i eikozapentaenowego. Powstają w ustroju pod działaniem enzymu zwanego lipooksygenazą. Schematyczny cykl przemian kwasu arachidonowego przedstawia ryc. 1.



Ryc. 1. Biosynteza leukotrienów

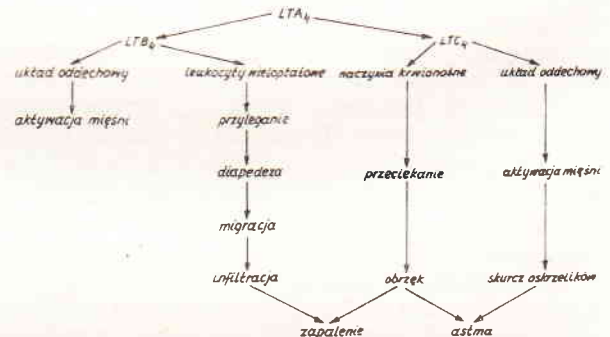
Objaśnienia: AA — kwas arachidonowy, 11-HPETE — kwas 11-hydroperoksyekozatetraenowy, 11-HETE — kwas 11-hydroksyeikozatetraenowy, 12-HPETE — kwas 12-hydroperoksyekozatetraenowy, 12-HETE — kwas 12-hydroksyeikozatetraenowy, 15-HPETE — kwas 15-hydroperoksyekozatetraenowy, 15-HETE — kwas 15-hydroksyeikozatetraenowy, 5-HPETE — kwas 5-hydroperoksyekozatetraenowy, 5-HETE — kwas 5-hydroksyeikozatetraenowy, LTA₄ — leukotrien A₄, LTB₄ — leukotrien B₄, LTC₄ — leukotrien C₄, LTD₄ — leukotrien D₄, LTE₄ — leukotrien E₄.

Wolno reagująca substancja anafilaktyczna (SRS-A) — slow reacting substance of anaphylaxis — opisana została ponad 40 lat temu, jako substancja kurcząca mięśnie gładkie uwalniana z płuc psa, małpy i świnki morskiej wskutek działania jądów węży lub antygeny. Dalsze badania wykazały, że SRS-A jest mediatorem w astmie oskrzelowej i innych typowych reakcjach nadwrażliwości wczesnej (29). Substancja ta uwalniana jest wraz z innymi mediatorami, np. histaminą podczas reakcji typu antygen—przeciwciało. Ostatecznie ustalono, że SRS-A jest mieszaniną trzech leukotrienów zawierających resztę cysteiny, tj. LTC₄, LTD₄ i LTE₄ (2). Natomiast leukotrien jest związkiem tioeterowym złożonym z 20-węglowego kwasu tłuszczowego połączonego mostkiem przez atomy siarki z jednym lub większą liczbą aminokwasów.

Dowiedziano, że pewne typy leukotrienów tworzą się w reakcjach utleniania przy węglu C-15 lub C-12 (przez 15-HPETE lub 12-HPETE), jednak ich biologiczne znaczenie nie jest do-

tychczas znane. Pamiętać jednak należy, że 15-HETE jest głównym metabolitem kwasu arachidonowego w płucach chorych cierpiących na astmę (23).

Najbardziej znanym przejawem działania SRS-A jest wywoływanie długotrwałego skurczu skrawków jelita cienkiego świnki morskiej. LTC₄ i LTD₄ naśladują działanie SRS-A. Okazało się jednak, że leukotrieny mają działanie biologiczne, którego nie ma SRS-A (26). Działanie to ilustruje ryc. 2.



Ryc. 2. Działanie biologiczne leukotrienów

In vitro biologiczny efekt leukotrienów jest następujący:

- obkurczanie mięśniówki gładkiej jelita świnki morskiej (11),
- obkurczanie tchawicy świnki morskiej (6),
- skurcz macicy świnki morskiej (27),
- skurcz dwunastnicy i aorty świnki morskiej (36),
- skurcz okrężnicy i żołądka szczura (36),
- skurcz oskrzela człowieka (14),
- obkurczanie skrawka płuca człowieka (5),
- obniżenie przepływu krwi w naczyniach wieńcowych świnki morskiej i zmniejszenie ich kurczliwości (26),
- potęgowanie dodatniego efektu chronotropowego histaminy na samorzutnie kurczące się przedsionki serca świnki morskiej (36),
- stymulacja chemotaksji i chemokinezy granulocytów (19),
- uwalnianie enzymów lizosomalnych z granulocytów (20),
- wzmacnianie adhezji i agregacji granulocytów (18),
- powodowanie akumulacji cyklicznego adenylozomonofosforanu (26),

Tab. 1. Występowanie leukotrienów

Miejsce występowania	LTA ₄	LTB ₄	LTC ₄	LTD ₄	LTE ₄
Płyn męski w zwłóknieniu płuc		+	+		
Płyn stawowy w reumatoidalnym zapaleniu stawów					
Leukocyty zasadochłonne	+		+	+	+
Leukocyty kwasochłonne		+	+	+	+
Leukocyty wielopłatowe	+	+	+	+	+
Makrofagi			+	+	+
Komórki tuczne	+		+	+	+
Różne komórki jamy otrzewnowej			+	+	+
Płśca			+	+	+
Siedziwno			+	+	+

- wzmaganie produkcji prostaglandyn i tromboksanu w płucach świnki morskiej (37),
- uwalnianie prostaglandyn i tromboksanu z makrofagów otrzewnowych szczura (16).

In vivo leukotrieny obniżają przepływ powietrza przez drogi oddechowe oraz powodują po wstrzyknięciu dożylnym spadek ciśnienia krwi. Potęgują ucieczkę płynu poza ściany naczyń krwionośnych. Powodują obkurczanie naczyń krwionośnych i gromadzenie się leukocytów w skórze (13). Powodują też przyleganie leukocytów do komórek śródbłonna naczyń krwionośnych, leukocytopenię oraz pobudzają ośrodkowy układ nerwowy (30). Ponadto LTC₄, LTD₄ i LTE₄ wywierają negatywny wpływ inotropowy na mięsień sercowy. Dahlbäck i wsp. (12) stwierdzili też, że leukotrieny są mediatorami skurczu oskrzeli wywołanego iniekcją kwasu arachidonowego u szczurów uczulonych albuminą jaja kurzego.

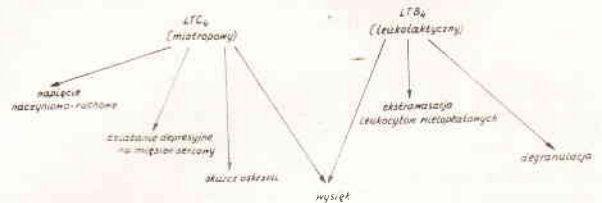
Leukotrieny syntetyzowane są głównie w leukocytach zasadochłonnych, komórkach tucznych, makrofagach i innych komórkach układu siateczkowo-śródbłonkowego w odpowiedzi na bodźce immunologiczne i nieimmunologiczne (24). Ich występowanie przedstawia tab. 1.

LTC₄, LTD₄ i LTE₄ kurczą oskrzela z siłą 100—1000 razy większą niż histamina (39). Dokładny mechanizm ich działania na mięśniówkę układu oddechowego nie jest jeszcze znany. Przypuszcza się, że uwalniają one inne substancje o właściwościach stymulujących mięśniówkę gładką układu oddechowego (25).

Układ krwionośny jest drugim układem, w którym działanie leukotrienów bierze udział w odczynach zapalnych i alergicznych. U różnych gatunków zwierząt śródskórne wprowadzenie leukotrienów powoduje powstanie obrzęku (8). LTC₄, LTD₄ i LTE₄ prowokują wydzielanie z naczyń włosowatych związków wielocząsteczkowych. Leukotrieny powodują też skurcz tętniczek z siłą równą sile działania angiotensyny II. Wielopłatowe leukocyty są dla LTB₄ komórkami docelowymi (4). Leukotrien ten okazał się, w przeciwieństwie do LTC₄, LTD₄ i LTE₄ silnym czynnikiem chemotaktycznym (26). Także śródskórne podanie LTB₄ powoduje naciek leukocytów (8). Wykazano, że LTB₄ ułatwia przylepianie się leukocytów i monocytów do śródbłonna naczyń i ich diapedezę do tkanki otocznaczeniowej (3).

Wpływ LTC₄, LTD₄ i LTE₄ na czynność układu oddechowego i krwionośnego dostarcza do-

wodów na ich rolę jako mediatorów w odczynach pochodzenia immunologicznego. Ponadto działanie LTB₄ na naczynia włosowate wskazuje na udział w zapaleniu o charakterze uogólnionym. Ponieważ leukotrieny powstają w komórkach tkanek stałych i w krwinkach białych, np. w granulocytach zasado-, kwaso- i obojętnochłonnych, w komórkach tucznych, makrofagach, jest bardzo prawdopodobne, że są one uwalniane lokalnie w trakcie reakcji anafilaktycznych (13).



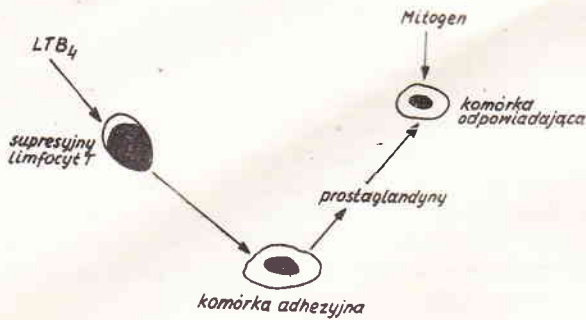
Ryc. 3. Farmakologiczne efekty działania leukotrienów

Farmakologiczne efekty działania leukotrienów przedstawia ryc. 3. Leukotrieny, które zawierają cysteinę powodują silny skurcz oskrzeli i oskrzelików. Naśladują taki skurcz wywołany swoistym anafilaktogenem. Są też uwalniane działaniem alergenów w ilościach powodujących skurcz oskrzeli. Ta odpowiedź na alergen może być zniesiona wprowadzeniem inhibitorów biosyntezy leukotrienów, np. U-60257. Także działanie LTB₄ i LTC₄ na krążenie włosniczki, tj. wywołanie pozanaczyniowego wysięku surowiczego i migracji leukocytów, odgrywać może rolę w patogenezie dusznicy oskrzelowej i zapaleń alergicznych.

Fakt, że produkty lipooksydacji kwasu arachidonowego są czynnikami chemotaktycznymi, stwierdzili Goetzl i Sun (20). Wykazali oni, że czynność tę spełniają kwasy HETE, a najsilniejsze działanie wykazuje kwas 5-HETE. Następnie stwierdzono, że silnym czynnikiem chemotaktycznym i chemokinetycznym dla wielopłatkowych leukocytów jest LTB₄, którego siła działania pod tym względem dorównuje sile działania składnika C5a dopełniacza lub czynnika aktywującego płytki krwi (19). Oprócz tego LTB₄ wywołuje agregację leukocytów, stymuluje przepływ jonów Ca²⁺ i Na⁺, generuje jony nadtlenkowe i powoduje uwalnianie leukocytarnych enzymów lizosomalnych (32). Receptory o dużym powinowactwie do LTB₄ znajdują się na błonie komórkowej wielopłatkowych leukocytów (21).

W badaniach *in vitro* stwierdzono, że LTB₄ po śródskórnym wstrzyknięciu powoduje gromadzenie się leukocytów w skórze królika, w jamie otrzewnowej świnki morskiej, w oku królika oraz w skórze człowieka (10). Świadczy to, że LTB₄ jest ważnym mediatorem mobilizującym leukocyty w procesie powstawania odczynu zapalnego.

LTB₄ w mniejszym stopniu niż 5-HETE,



Ryc. 4. Immunologiczna regulacja reakcji alergicznych przez leukotrieny

12-HETE i 15-HETE powodują zwiększoną przepuszczalność naczyń krwionośnych (27). Efekt ten można spotęgować wprowadzeniem czynnika rozszerzającego naczynia, np. prostaglandyny E₂. To działanie LTB₄ uwiadcza się tylko w obecności krążących we krwi leukocytów (38). W związku z tym przyjęto, że czynniki chemotaktyczne wywołują zmiany w przepuszczalności ściany naczyniowej na drodze zwiększania zdolności przylegania granulocytów nie tylko obojętnochłonnych do śródbłonna. Podobne działanie w przepuszczalności naczyń i przepływie krwi jak LTB₄ powodują LTC₄, LTD₄, LTE₄ i LTF₄, co stwierdził Ford-Hutchinson (15, 17).

Ogólnie uznanym modelem komórkowej kompetencji immunologicznej w badaniach *in vitro* jest rozplem limfocytów indukowany mitogenami, takimi jak konkwalina A i fitohe-maglutynina. Stwierdzono, że LTB₄ i LTD₄ hamują proliferację limfocytów (34). Podobne działanie LTE₄ i 15-HETE stwierdzili Bailey i wsp. (1). LTB₄ powoduje wysoką aktywność komórek supresyjnych w stężeniach 10⁻¹⁰—10⁻¹⁴ M, LTD₄ indukuje niewielką ilość komórek supresyjnych. Komórki supresyjne indukowane LTB₄ i histaminą są odporne na działanie mitomycyny (33). Stwierdzono, że leukotrieny mogą być syntetyzowane i uwalniane przez aktywowane limfocyty; może to być pierwotnym zjawiskiem w procesie powstawania komórek supresyjnych, indukowanych przez LTB₄. Leukotrien ten może aktywować limfocyty, tworząc z nich komórki supresyjne uczestniczące w regulacji rozplemu limfocytów, pełni więc ważną rolę w immunologicznej regulacji reakcji alergicznych (ryc. 4).

Piśmiennictwo

- Bailey J. M., Bryant R. W., Low C. E., Pupilla M. B., Vanderhoek J.: Cell Immunol. 67, 112, 1982.
- Bernström K., Hammarström S.: J. Biol. Chem. 256, 9579, 1981.
- Björk J., Arfors K. E., Hedqvist P., Dahlen S. E., Lindgren J. A.: Microcirculation 2, 271, 1982.
- Björk J., Hedqvist P., Arfors K. E.: Inflammation 6, 189, 1982.
- Black J. L., Turner A. J., Sham J., Seale J. P.: Proc. 8th Int. Congr. Pharmacol. Tokyo 1981, 2, 407.
- Borgeat P., Picard S., Vallérand P., Sirois P.: Prostaglandins Med. 6, 557, 1981.
- Bray M. A., Cunningham F. M., Ford-Hutchinson A. W., Smith M. J.: Br. J. Pharmacol. 71, 517, 1980.

- Bray M. A., Ford-Hutchinson A. W., Smith M. J.: Prostaglandins 22, 213, 1981.
- Burke J. A., Levi R., Guo Z. G., Corey E. J.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 221, 235, 1981.
- Camp R. D. R., Coutts A. A., Greaves M. W., Kay A. B., Walport M.: Br. J. Pharmacol. 73, 168, 1982.
- Clark D. A., Goto G., Marfat A., Corey E. J., Hammarström S., Samuelsson B.: Biochem. Biophys. Res. Commun. 94, 1133, 1980.
- Dahlbäck M., Bergstrand H., Sörenby L.: Acta Pharmacol. Toxicol. 55, 6, 1984.
- Dahlen S. E., Hedqvist P.: Skandia Int. Symp. October 12-14, 1982, Almquist-Wiksell International, Stockholm 1983, s. 145.
- Dahlen S. E., Hedqvist P., Hammarström S., Samuelsson B.: Nature 228, 484, 1980.
- Denis D., Charleson S., Rackham A., Jones T. R., Ford-Hutchinson A. D., Lord A., Cirino M., Girard Y., Larue M., Rokach J.: Prostaglandins 24, 801, 1982.
- Feurstein N., Foegh M., Ramwell P. W.: Br. J. Pharmacol. 72, 389, 1981.
- Ford-Hutchinson A. W.: Adv. Inflammation Res. 7, 29, 1984.
- Ford-Hutchinson A. W., Bray M. A., Cunningham F. M., Davidson E., Smith M. J. H.: Prostaglandins 21, 143, 1991.
- Ford-Hutchinson A. W., Bray M. A., Doty M. V., Shipley M. E., Smith M. J. H.: Nature 286, 264, 1980.
- Goetzl E. J., Sun F. F.: J. Exp. Med. 150, 496, 1979.
- Goldman D. W., Goetzl E. J.: J. Immunol. 129, 1600, 1979.
- Ham E. A., Egan R. W., Soderman D. D., Gate P. H., Kuehl F. A.: J. Biol. Chem. 234, 2131, 1959.
- Hamberg M., Hedqvist P., Radegran K.: Acta Physiol. Scand. 110, 211, 1980.
- Hammarström S.: Annu. Rev. Biochem. 52, 355, 1983.
- Hedqvist P., Dahlen S. E.: Adv. Prostaglandins Thromboxane, Leukotriene Res. 11, 27, 1983.
- Hedqvist P., Dahlen S. E., Björk J.: NATO Adv. Stud. Life Sci. Ser. 54, 81, 1983.
- Higgs G. A., Salmon J. A., Spayne J. A.: Br. J. Pharmacol. 74, 429, 1981.
- Hong S. L., Carty T., Deykin D.: J. Biol. Chem. 255, 9539, 1980.
- Orange R. P., Austen K. F.: Adv. Immunol. 10, 105, 1969.
- Palmer M. R., Matheus R., Murphy R. C., Hoffer B. J.: Neurosci. Lett. 18, 173, 1980.
- Peck M. J., Piper P. J., Williams T. J.: Prostaglandins 21, 315, 1981.
- Rae S. A., Smith M. J. H.: J. Pharm. Pharmacol. 33, 616, 1981.
- Rocklin R. E., Haberek-Davidson A.: J. Clin. Immunol. 1, 73, 1981.
- Rola-Pleszczyński M., Sirois P.: Leukotrienes and other lipoxygenase products. Wiley and Sohns, London 1983, s. 234.
- Stegel M. I.: Biochem. Biophys. Res. Commun. 89, 1273, 1979.
- Sirois P., Borgeat P., Jeanson A.: J. Pharm. Pharmacol. 33, 466, 1981.
- Sirois P., Borgeat P., Jeanson S., Girard G.: Prostaglandins Med. 5, 429, 1980.
- Wedmore C. V., Williams T. J.: Nature 284, 646, 1980.

Adres autora: prof. dr habil. Adam Kadziółka, ul. Pana Ta-deusza 10/84, 20-609 Lublin

NORHEIM K., SIEMENS E., GJESTANG K. E.: Zależność między poziomem surowiczych IgG, wiekiem, uszkodzeniem kończyn, zakażeniami i przyrostami masy ciała u cieląt. (The relationship between serum IgG levels and age, leg injuries, infections and weight gains in dairy calves). Nord. Vet. Med. 37, 113—120, 1985 (3).

Na podstawie poziomu surowiczych IgG określonego u 48 cieląt w wieku 5 dni wyróżniono trzy grupy zwierząt o wysokim (13,1 mg/ml), średnim (7,6—13,0 mg/ml) i niskim (7,5 mg/ml i poniżej) stężeniu surowiczych IgG. Do 50 dnia życia profile surowiczych IgG różniły się wyraźnie i zależały od wyjściowego stężenia tej klasy Ig w surowicy. Wartość 100 mg/ml osiągały IgG u wszystkich cieląt w wieku 100 dni życia. Częstotliwość występowania uszkodzeń kończyn u cieląt 30 dniowych była najniższa w grupie o najwyższym stężeniu surowiczych IgG. Nie wykazano zależności między stężeniem surowiczych IgG u cieląt w wieku 5 dni życia i podatnością zachorowania na biegunki a także między stężeniem surowiczych IgG i przyrostami masy ciała cieląt w wieku do 3 miesięcy i od 6 miesięcy.

G.