

Geschlechterunterschiede bei Lipoxygenasen– relevant für chronische Entzündungen oder koronare Herzerkrankung

Unter den vier im Menschen vorkommenden Lipoxygenasen spielt die 5-Lipoxygenase (5-LO) eine ganz besondere Rolle, da sie die beiden ersten Schritte der Umwandlung von Arachidonsäure zu Leukotrienen katalysiert. Leukotriene sind Gewebshormone, die unter Vermittlung von spezifischen membranständigen Rezeptoren zu Asthma, allergischer Rhinitis und diverser anderer allergisch/entzündlicher, meist chronischer, Erkrankungen beitragen. Darüber hinaus kommt Leukotrienen eine wichtige Funktion bei der Entwicklung und Aufrechterhaltung kardiovaskulärer Erkrankungen zu. Interessanterweise sind diese Leukotrien-vermittelten Erkrankungen bei Frauen wesentlich häufiger anzutreffen als bei Männern; der Geschlechtsaspekt wurde jedoch bislang in der Leukotrien- oder Lipoxygenase-Forschung nicht berücksichtigt. Wir zeigten erstmals, dass Blut bzw. Leukozyten von Frauen zwei bis fünfmal mehr entzündungsfördernde Leukotriene bilden als Blut bzw. entsprechende Zellen von Männern. Verantwortlich für diese Diskrepanz ist das männliche Sexualhormon Testosteron. Supplementierung von Testosteron zu Blut oder Leukozyten von Frauen unterdrückt die Leukotrienbildung. Auch im Entzündungsmodell *in vivo* werden bei weiblichen Ratten nach Carrageenin-induzierter Pleuritis mehr Leukotriene gebildet als bei männlichen Vergleichstieren. Daraus kann gefolgert werden, dass Leukotriene für die Pathophysiologie des Mannes möglicherweise nur eine geringe Rolle spielen, für Frauen jedoch eine sehr große. Zu beachten ist hierbei, dass in der Vergangenheit fast ausschließlich männliche Tiere in pharmakologischen Studien und männliche Patienten in klinischen Studien hinsichtlich Antileukotrientherapie untersucht wurden.

Wie kann der suppressive Effekt des Testosterons auf die Leukotrienbildung erklärt werden? Es hat sich gezeigt, dass Testosteron wichtige Signalmoleküle, wie Phospholipase D und mitogen-aktivierte Proteinkinase, beeinflusst. Infolgedessen wird die intrazelluläre Lokalisation der 5-Lipoxygenase verändert und somit die Produktion von Leukotrienen gedrosselt. Unsere Ergebnisse implizieren, dass sich die Leukotrienforschung und insbesondere die Entwicklung von Antileukotrienen, zukünftig auf das weibliche Geschlecht konzentrieren sollten, zumindest jedoch muss das Geschlecht der Studienobjekte bei der Testung von Leukotriensynthese-Hemmstoffe streng berücksichtigt werden. Zusammenfassend können unsere Ergebnisse nicht nur die höhere Inzidenz entzündlich/allergischer Erkrankungen bei Frauen erklären, sondern auch wichtige Aspekte für die Entwicklung neuer Therapien und Arzneimittel für Entzündungserkrankungen liefern.

*Prof. Dr. Oliver Werz
Lehrstuhl für Pharmazeutische/Medizinische Chemie
Institut für Pharmazie
Friedrich-Schiller-Universität Jena
Philosophenweg 14
07743 Jena
Tel. 03641-949801
Fax. 03641-949802
E-Mail: oliver.werz@uni-jena.de*