



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg**  
**Fakultät für Klinische Medizin Mannheim**  
**Dissertations-Kurzfassung**

**Steigerung der Eicosanoid- und IL-1 $\beta$ -Synthese durch Lipidmediatoren und sekretorische Phospholipase A<sub>2</sub> in peripheren humanen Blutleukozyten. Hinweise auf einen positiven feed-back-Mechanismus.**

Autor: Stefan Schramm  
Einrichtung: Hoffmann-La Roche  
Doktorvater: Prof. Dr. G. Sponer

Phospholipasen A<sub>2</sub> sind Schlüsselenzyme bei der Freisetzung von proinflammatorischen Eicosanoiden und anderen Lipidmediatoren. Diese Eicosanoide und Lipidmediatoren spielen eine zentrale Rolle in der Expression zahlreicher entzündungsrelevanter Gene.

Aus den Experimenten kann gefolgert werden, daß Kombinationen aus mehreren Eicosanoiden mit PAF sowie s-PLA<sub>2</sub> die Eicosanoid- und Cytokinsynthesen stärker aktivieren als die jeweils einzelnen Komponenten. Die kombinierte Wirkung dieser Mediatoren entspricht jedoch einer in vivo Situation. Unter den benutzten Eicosanoiden waren LTC<sub>4</sub>, LTB<sub>4</sub> und PAF die stärksten Induktoren. Aus den Daten kann geschlossen werden, daß wahrscheinlich in der Eicosanoid- und Cytokinfreisetzung die cytosolische PLA<sub>2</sub> entscheidend beteiligt war. Die IL-1 $\beta$ -Synthese war überhaupt nicht durch s-PLA<sub>2</sub>-spezifische Inhibitoren zu beeinflussen. Die Versuche lassen weiter den Schluß zu, daß die extrazelluläre hr-s-PLA<sub>2</sub> nur in geprimten Leukozyten eine weitere Synthese von Arachidonsäuremetaboliten induziert. Die gleiche Folgerung gilt für die Cytokinsynthese.

Es ergeben sich Hinweise für einen positiven FEED-BACK-MECHANISMUS zwischen Eicosanoiden und Cytokinexpression. Eicosanoide fördern die Cytokinexpression, Cytokine die PLA<sub>2</sub>-Expression, dies wiederum steigert die Synthese von Eicosanoiden und Lipidmediatoren. So ist vorstellbar, daß die akut entstehenden Lipidmediatoren über die Expression von Cytokinen und anderen proinflammatorischen Proteinen Entzündungsprozesse länger unterhalten oder sogar chronische Entzündungen einleiten. Die wissenschaftliche Erforschung der PLA<sub>2</sub> hat große Fortschritte gemacht. Die Entwicklung ergab bisher mehrere potente s-PLA<sub>2</sub>-Inhibitoren. Diese sind teilweise in klinischer Erprobung. Der erfolgreiche Einsatz weiterentwickelter Substanzen wären in der Therapie von Sepsis, Arthritis, Morbus Crohn u.v.m. ein wichtiger medizinischer Fortschritt.