



### Schematische Darstellung der Oxylipine, die nach dem enzymatischen Stoffwechsel aus ALA gewonnen werden [236]

12-9Z,13E/Z,15Z-HOTrE wird als wichtigstes Stoffwechselprodukt von ALA über den Cyclooxygenaseweg (COX) hauptsächlich durch enzymatische Wirkung des Enzyms COX-2 gebildet.

### ALA [236]

- ALA (Nahrung, Nahrungsergänzungsmittel): An SN2 in Zellmembranphospholipide eingebaut
- Wird durch PhospholipaseA2 (PLA2) auf ein zelluläres Signal hin freigesetzt
- ALA kann dann den Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptor gamma (PPAR- $\gamma$ ) aktivieren oder in Oxylipine umgewandelt werden, die ihrerseits als Liganden für PPAR- $\gamma$  wirken können
- PPAR- $\gamma$  heterodimerisiert mit dem Retinoid-X-Rezeptor (RXR) Dieser Signalweg reguliert Prozesse des Lipidstoffwechsels und der Entzündung
- ALA Supplementierung: Führt nicht zu grossen Zunahmen im Gewebe von Mäusen und in den roten Blutkörperchen des Menschen
- Umwandlung zu längeren n-3-PUFAs stark beschränkt
- Es Hinweise, dass ALA in ähnlichem Maße  $\beta$ -oxidiert wird wie die gesättigte Fettsäure Laurinsäure, was darauf hindeutet, dass ALA als Energiequelle dient
- ALA wird zu Oxylipinen verstoffwechselt. Diese Oxylipine sind bereits in beträchtlichen Mengen in den zur Nahrungsergänzung verwendeten Ölen enthalten

### Oxylipine [236]

- Sind bereits in den zur ALA-Supplementierung verwendeten Nahrungsquellen vorhanden
- Werden aber auch bei Mäusen und Menschen enzymatisch gebildet
- Insbesondere die LOX-, COX- und CYP450-Stoffwechselwege produzieren Oxylipine, die HOTrEs, oxoOTrEs, DiHOTrEs, EpODEs und DiHODEs genannt werden

### Mausversuche [236]

- Zumindest einige dieser Oxylipine scheinen eine Rolle bei der Regulierung von Entzündungen und deren Behebung zu spielen. Es gibt gute Belege dafür, dass die beiden 15-LOX-Metaboliten von ALA, 9- und 13-HOTrE, bei Mäusen entzündungshemmende und immunmodulatorische Wirkungen zeigen, die Gewebeentzündung und Sepsis verringern und die Insulinempfindlichkeit verbessern
- Auf zellulärer Ebene reduzieren 9- und 13-HOTrE die Sekretion von entzündungsfördernden Zytokinen wie IL-6 und IL-1 $\beta$  und erhöhen die Sekretion des entzündungshemmenden Zytokins IL-10 in Monozyten- und Adipozyten-Zelllinien der Maus
- Diese entzündungshemmenden Wirkungen werden zumindest teilweise durch die Aktivierung von PPAR vermittelt
- Es gibt Hinweise darauf, dass ALA selbst und einige ihrer Oxylipin-Metaboliten PPAR- $\gamma$  aktivieren, einen wesentlichen Transkriptionsfaktor im Lipidstoffwechsel und bei Entzündungen

### Mausversuche [264]

- Entzündungshemmende Wirkung von 13-(S)-HPOTrE 13-(S)-HOTrE durch Inaktivierung des NLRP3-Inflammasom-Komplexes<sup>1</sup> über den PPAR- $\gamma$ -Weg in RAW 264.7-Zellen<sup>2</sup> und peritonealen Makrophagen  
Deaktivieren Autophagie und induzierten Apoptose. Bei der Vermittlung all dieser Effekte war 13-(S)-HPOTrE wirksamer als 13-(S)-HOTrE»
- Auswirkungen der 15-LOX-Metaboliten von ALA auf die NLRP3-Inflammasom-Aktivierung in LPS-stimulierten RAW 264.7-Zellen:
  - Ein erhöhter Transkriptspiegel von NLRP3, Caspase-1, IL-1 $\beta$  und IL-18 in LPS-aktivierten RAW 264.7-Zellen zeigte eine effiziente dosisabhängige Reduktion bei Behandlung sowohl mit 13-(S)-HPOTrE als auch mit 13-(S)-HOTrE
- Diese Studien zeigten einen 4,4-fachen Anstieg des IL-1 $\beta$ -Spiegels als Reaktion auf die LPS-Behandlung in RAW 264.7-Zellen
  - Dieser erhöhte IL-1 $\beta$ -Spiegel wurde durch die Behandlung mit 13-(S)-HPOTrE und 13-(S)-HOTrE in einer dosisabhängigen Weise signifikant reduziert  
Bei einer Konzentration von 100  $\mu$ M reduzierten 13-(S)-HPOTrE und 13-(S)-HOTrE die IL-1 $\beta$ -Spiegel um 8.4% bzw. 2%

### ALA-Metaboliten [13-(S)-HPOTrE und 13-(S)-HOTrE] [264]

- Entzündungshemmende Wirkungen in LPS-belasteten RAW 264.7-Zellen und peritonealen Makrophagen der Maus
- Hemmen LPS-induzierte pro-inflammatorische Marker (LPS : Lipopolysachharide)
- Inaktivieren den NLRP3-Inflammasom-Komplex
- Entzündungshemmung durch Induktion von Apoptose und Hemmung der Autophagie in LPS-belasteten Makrophagen
- Entzündungshemmende Wirkungen scheinen durch die Inaktivierung des NLRP3-Inflammasom-Komplexes und den Rückgang der proinflammatorischen Zytokine/Enzyme bei gleichzeitigem Anstieg der entzündungshemmenden Zytokine vermittelt zu werden

---

<sup>1</sup> NLRP3-Inflammasom: Intrazellulärer Sensor, der Krankheitserreger und sterile Entzündungen erkennt. Wird als Reaktion auf eine LPS-Behandlung zum Teil über NF- $\kappa$ B aktiviert

<sup>2</sup> RAW 264.7-Zelllinie in der Makrophagen- und Immunologieforschung