

CMKLR1

Fördert demyelinisierende Erkrankungen (MS) und möglicherweise auch andere Autoimmunerkrankungen [285].

Spielt als Adipokinrezeptor eine Rolle bei der Adipogenese und der Reifung von Adipozyten. α -NETA: Hemmt bestimmte Adipokin-Funktionen von Chemerin, die durch CMKLR1 vermittelt werden, unterdrückt Ablagerung von weissem Fett und Lebersteatose, ausgelöst durch eine fettreiche Diät [283].

Scheint auch eine Rolle bei der peripheren Insulinresistenz zu spielen [284]

Über diesen Rezeptor kann insbesondere RvE1 die Entzündungsauflösung bei chronischen Lungenerkrankungen aktivieren und beschleunigen [281]

Andererseits: Fördert demyelinisierende Erkrankungen und möglicherweise andere Autoimmunerkrankungen. CMKLR1-Inhibitor: α -NETA. [285].

ERK1 [292]

Die ERK1-Expression steht in Verbindung mit der Expression von YAP1-Signalen in Brustkrebszelllinien.

ERK1 steht auch in Verbindung mit der Expression von YAP1-signalverwandten Genen in Brustkrebstumoren

ERK1 reguliert die Aktivierung des YAP1-Signalweges negativ.

ERK1 hemmt die Proliferation von Brustkrebszellen durch Herunterregulieren von YAP1.

Die Expression von ERK1 und ERK2 steht in Zusammenhang mit der Prognose von Patientinnen mit Brustkrebs.

Brustkrebs: Höhere Expression von ERK1 → besseren Prognose, höhere Expression von ERK2 → schlechtere Prognose

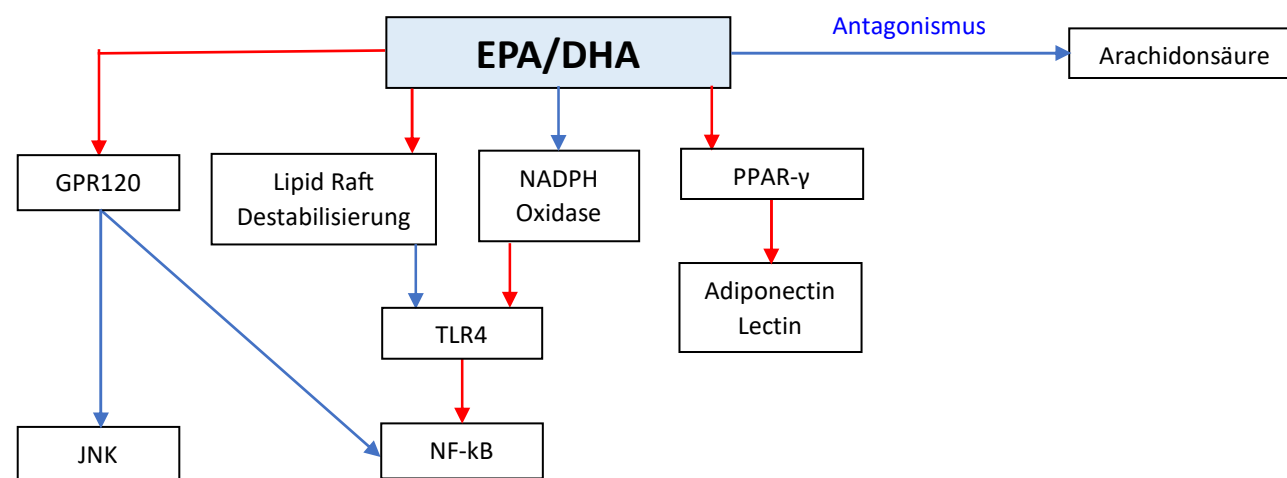
12-HpEPE

12-HPEPE (wie auch 12-HPETE aus AA): Dosisabhängige Thrombozytenaggregationshemmung und Hemmung der durch AA und Kollagen induzierten Freisetzung von Serotonin (5-HT). Wirksamkeit von 12-HPEPE: Nahezu gleich der von 12-HPETE. Ihre Hydroxyderivate 12-HEPE und 12-HETE waren weniger wirksam [286].

12-HEPE

Kälte und β 3-adrenerge Stimulation fördern die Biosynthese und Freisetzung von 12-LOX-Metaboliten aus braunem Fettgewebe (BAT[3]).

Das kälteinduzierte 12-LOX-Produkt 12-HEPE erwies sich als Batokin, das den Glukosestoffwechsel verbessert, indem es die Glukoseaufnahme in Adipozyten und Skelettmuskeln durch Aktivierung eines insulinähnlichen intrazellulären Signalwegs fördert [3].



Rot: Aktivierung

Blau: Hemmung

Entzündungshemmende Mechanismen von EPA und DHA [194, Text und Tabelle] Hemmen NF- κ B und JNK durch Bindung an GPR120. Die Aufnahme dieser n-3-PUFAs unterbricht die Verlagerung von TLR-4 in das Lipid-Raft und inaktiviert so den NF- κ B-Signalweg

- Greifen in den TLR-4-Signalweg ein \rightarrow Herunterregulierung der Produktion von NADPH-Oxidase \rightarrow Hemmung des NF- κ B-Signalwegs
- Aktivieren auch PPAR γ \rightarrow Hochregulierung der Adiponectin- und Leptinsekretion
- Aufnahme von EPA und DHA = Antagonismus der n-6-Fettsäure Arachidonsäure

Antagonismus von EPA/DHA zu Arachidonsäure

In einer anderen Studie unterdrückte eine Nahrungsergänzung mit ω 3-LCFAs die Fähigkeit von Monozyten, entzündliche Zytokine wie Interleukin-1 (IL-1) und TNF zu synthetisieren, was mit einem verringerten Verhältnis von AA zu EPA in den Membranphospholipiden der Monozyten einherging. Da die Umwandlung von ω 3- und ω 6-LCFAs in bioaktive Lipidmediatoren auf derselben Reihe von Enzymen beruht, besteht eine Konkurrenz zwischen AA und EPA/DHA um den Stoffwechsel. Dieser Wettbewerb ist einer der Mechanismen, durch die EPA die entzündlichen Eigenschaften von AA hemmt [Zitat,273].

Adiponectin [289]

Adiponectin wird in Adipozyten und von der Plazenta synthetisiert. Es entfaltet vielfältige Wirkungen auf den Lipid- und Glukosestoffwechsel u.a. durch Bindung an den Adiponectin-Rezeptor 1 (AdipoR1) und 2 (AdipoR2):

Hemmung der Glukoneogenese, Stimulation der Beta-Oxidation, erhöhte Insulinsensitivität, gefäßschützende und antiatherosklerotische Wirkung.

Kurzfristige Erhöhung des Insulinspiegels \rightarrow Freisetzung von Adiponectin. Chronisch erhöhte Insulinspiegel vermindern den Serumspiegel.

Dysregulation \rightarrow spielt wichtige Rolle bei der Entstehung des metabolischen Syndroms. Erniedrigt bei Patienten mit metabolischem Syndrom. In klinischen Studien konnten niedrige Adiponectin-Spiegel mit der Entwicklung eines Typ 2-Diabetes und einer koronaren Herzkrankheit (KHK) korreliert werden. Bei KHK-Patienten scheint der Adiponectinspiegel in inverser Beziehung zur koronaren Verkalkung zu stehen. Hohe Adiponectin-Spiegel können bei Patienten mit Leberzirrhose festgestellt werden.

NF- κ B, Nuklearfaktor kappa- β [271]

- Bindet vorzugsweise κ B-Motiv der menschlichen DNA
- Bewirkt in der Immunantwort die Transkription von verschiedenen Adhäsionsproteinen und Zytokinen \rightarrow wichtige Rolle in der Regulation des Immunsystems

- Spielt (untergeordnete) Rolle in der Aktivierung der COX2) → somit indirekte Beteiligung an der Synthese von Prostaglandin E2
- Kann z.B. durch Lipopolysaccharide von Bakterien oder durch doppelsträngige RNA in Virus-infizierten Zellen stimuliert werden
- Hemmung von NF-κB durch Bindung an Cortisol = Grundlage der immunsuppressiven Wirkung von Cortisol
- Simultan wird durch den Glukokortikoidrezeptor die Transkription des NF-κB-inhibierenden Proteins IκBα induziert

PPAR-γ, Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor γ

- COX2-Rezeptor
- COX-Weg: Durch seine Auswirkungen auf PPAR-γ an der Pathogenese von NAFLD beteiligt, damit auch an Insulinresistenz und Lebersteatose [88]
- Der Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptor gamma, kurz PPAR-γ, ist ein als Transkriptionsfaktor wirkender Rezeptor, der in Zytosol und Zellkern von Adipozyten vorliegt und an deren Differenzierung beteiligt ist
- PPAR-γ Aktivierung → Verringerung der Insulin-Resistenz, Verbesserung des Stoffwechsels von Glucose und freien Fettsäuren, verbessert den Fett-Stoffwechsel, Reduktion von Plasma-Triglycerid-Spiegeln, Erhöhung von HDL-Cholesterol-Spiegeln [111].

GPR120, G-Protein-gekoppelter Rezeptor

- GPR120 ist ein Omega-3-Fettsäure-Rezeptor, der starke entzündungshemmende und insulinsensibilisierende Effekte vermittelt [168]

JNK, JUN NH2-terminale Kinase

- Gehören zur Familie der MAP-Kinasen
- Primär an der intrazellulären Signaltransduktion beteiligt
- Aktiviert durch eine Vielzahl von Stressfaktoren wie Entzündungen, Hitzeschock, UV-Strahlung und Pathogenen
- JNKs phosphorylieren eine Vielzahl von anderen Proteinen
- Insbesondere JNK1 ist an der Regulation zahlreicher Zytokine beteiligt, indem es den Transkriptionsfaktor Aktivator-Protein-1 (AP-1) aktiviert
- JNK-Hemmung stellt eine potenzielle Therapie zur Behandlung TNF-vermittelter entzündlicher Erkrankungen dar [269]

TLR-4, Toll-like-Rezeptor 4

- Einer der am besten untersuchten Rezeptoren der Toll-like-Rezeptor-Familie
- Erkennt primär das Endotoxin LPS (Lipopolysaccharid) aus der Zellwand gram-negativer Bakterien
- Ist in der Lage, ein breites Spektrum weiterer pathogener Bestandteile zu erkennen [270]