

Fett trifft Entzündung – doch das Lipidparadox bleibt ...

Zur nicht-invasiven Behandlung der Arteriosklerose verfügt der Arzt über eine bescheidene Palette limitiert wirksamer Massnahmen: Acetylsalicylsäure, Blutdruck- und Lipid-senkende Medikamente. Erscheint nun eine neue, interessante Stoffklasse am Horizont? LXRs – liver-X-receptors – sind wichtige Transkriptionsfaktoren, die Lipid-vermittelte Signaltransduktion gewährleisten. Ursprünglich in der Leber entdeckt, sind die LXRs auch in Makrophagen, einer Schlüsselzelle bei der Entwicklung von arteriosklerotischen Plaques, entscheidend aktiv. Wird oxidiertes Low-density-lipoprotein (oxLDL) über einen sogenannten «Aasfresser-scavenger»-Rezeptor vom Makrophagen aufgenommen, wird das Transkriptionsfaktor-Paar LXR-RXR aktiviert (Abb. 1). Dies führt zu einer interessanten Verschiebung der Genaktivierung in Richtung Entzündungshemmung und Fettexport. Die Gabe von LXR-Agonisten verzögert auch die Entstehung von Arteriosklerose im Tiermodell, wie bereits in einer früheren Arbeit gezeigt wurde. Autoren und Kommentatoren schliessen aus diesen Experimenten, dass LXR-Aktivierung ein therapeutisches Potential zur Behandlung von Arteriosklerose habe. Die Kommentatoren räumen allerdings

ein, dass Tiere, die mit LXR-Agonisten behandelt wurden, eine massive Lebersteatose entwickelten, was die Anwendung solcher Substanzen beim Menschen noch verzögere. Weder von den Autoren noch von den Kommentatoren diskutiert wird die Tatsache, dass die endogenen LXR-Aktivatoren – nämlich oxLDL und andere Quellen von Oxysterolen – ja als wichtige Auslöser der Arteriosklerose beim Menschen gelten. Könnte gerade die auf den ersten Blick nützliche, entzündungshemmende Wirkung auf die Makrophagen deren Rolle als effiziente Wundheiler behindern? Fragen, die für die langsame Entwicklung von komplexen, arteriosklerotischen Läsionen beim Menschen eine wohl grössere Bedeutung haben als für die rasche Entstehung der lipidreichen Plaques in murinen Modellen der Erkrankung. Dass man den Teufel nicht so einfach mit dem Belzebub austreiben kann, erstaunt jedenfalls nicht.

Barbara Biedermann

Literatur

1 Joseph SB, Castrillo A, Laffitte BA, Mangelsdorf DJ, Tontonoz P. Reciprocal regulation of inflammation and lipid metabolism by liver X receptors. Nat Med. 2003. 9:213-9.

Korrespondenz:
Dr. Barbara Biedermann
Oberärztin
Kantonsspital
CH-4101 Bruderholz

barbara.biedermann@ksbh.ch

Abbildung 1.
Die Wirkung von LXR- respektive LXR-Agonisten auf den LPS-aktivierten Makrophagen – mittels eines Expressionsarrays ermittelt.
① Aktivierung von Genen zum Lipidexport und zur Lipidsynthese (ABCA1, Apolipoprotein CII, fatty acid synthase, HMG-CoA reductase etc.). ② Hemmung von NF-κB abhängigen Entzündungsgenen (COX-2, iNOS, IL-6 etc).

- Abkürzungen:
- LXR = liver-X-receptor
 - RXR = retinoid-X-receptor
 - ABCA1 = ATP-binding cassette, subfamily A, member 1
 - HMG-CoA = 3-αOH-3Methylglutaryl-Coenzym A
 - COX-2 = Cyclooxygenase 2
 - iNOS = inducible nitric oxide synthase
 - IL-6 = Interleukin-6

