

## Novartis Preis 'Für Therapierelevante Pharmakologische Forschung'

### "Entzündungsauflösung: Konzept & Mechanismen. Lipide als Resolutionsagonisten: Eine Strategie zur Behandlung von Entzündung & mögliche Relevanz für ZNS Läsionen"

Jan M Schwab

Neurologie und Experimentelle Neurologie, Charité Campus Mitte, Charité  
Universitätsmedizin, Berlin

■ Im Gegensatz zu den zunehmend besser verstandenen pro-entzündlichen Vorgängen am Anfang einer Entzündung ist nur wenig über Vorgänge bekannt die eine Entzündungsreaktion beenden. Entgegen der herkömmlichen Annahme, dass sich eine Entzündung durch eine schlichte Abnahme proinflammatorischer Stimuli passiv auflöst, regulieren bereits von Beginn an biochemische Programme aktiv deren Auflösung (**Abb. 1**). Neben den weit genauer untersuchten Proteinen spielen hierbei Lipide eine wichtige Rolle. Basierend auf den Pionierarbeiten von Charles Serhan (Boston, Harvard Medical School) konnte der Preisträger mit seinen ‚proof of principle‘ Arbeiten nun erstmalig darstellen, dass es aktive entzündungsauflösende Lipidmoleküle gibt, so genannte Resolutionsagonisten (Resolvins, LipoxinA4, Neuroprotectin NPD1), die in der Lage sind Macrophagen (‚Fresszellen‘) so zu stimulieren, dass diese eine Entzündung rasch ‚aufzuräumen‘. So können derartig stimulierte Macrophagen andere Entzündungszellen (Granulozyten) rascher und vermehrt aufnehmen um diese dann von der Entzündungsstelle abtransportieren und somit einen wichtigen Schritt zur Auflösung des ‚Entzündungsmilieus‘ beizutragen<sup>[1]</sup>. In einem zweiten Schritt wird die Migration der Fresszellen in Richtung der drainierenden Lymphknoten gefördert, die als immunologischer Kontrollpunkt fungieren<sup>[1]</sup> (**Abb. 2**). Dies bedeutet, dass es in der Tat möglich ist, neben den orthodoxen, anti-inflammatorischen Ansätzen (z.B. Cortison) eine Entzündung komplementär mittels identifizierter Resolutionsagonisten aktiv entzündungsauflösend zu behandeln ohne die Immunkontrolle durch die Lymphknoten zu gefährden. Diese neuartige Behandlungsstrategie könnte insbesondere für exazerbierte oder chronifizierte Entzündungskonstellationen relevant sein, z.B für Erkrankungen aus dem Rheumatischen Formenkreis, aber auch im Hinblick auf eine sich nur sehr langsam auflösende Entzündung im verletzten, zentralen Nervensystem (ZNS). Darüber hinaus konnte der Preisträger nachweisen, dass iatrogen, zum Beispiel durch resolutionstoxische Medikamente (z.B. einige Anästhetika) die Entzündungsauflösung direkt und relevant behindert werden kann<sup>[2]</sup>. Resolutionsagonisten steuern jedoch nicht nur die Zell-Zell Interaktionen von Entzündungszellen untereinander sondern auch die mit Blutplättchen und beeinflussen damit direkt die Blutungszeit<sup>[3]</sup>. Zusammengefasst stellen entzündungsauflösende Ansätze die Grundlage für die Entwicklung einer neuartigen Medikamentenkategorie dar (‚Target for drug discovery‘)<sup>[1-4]</sup>. Die Arbeit fasst die folgenden Publikationen zusammen:

#### Danksagung

Diese Arbeit wurde von der DFG (#1164/1-1) unterstützt.

#### Literatur

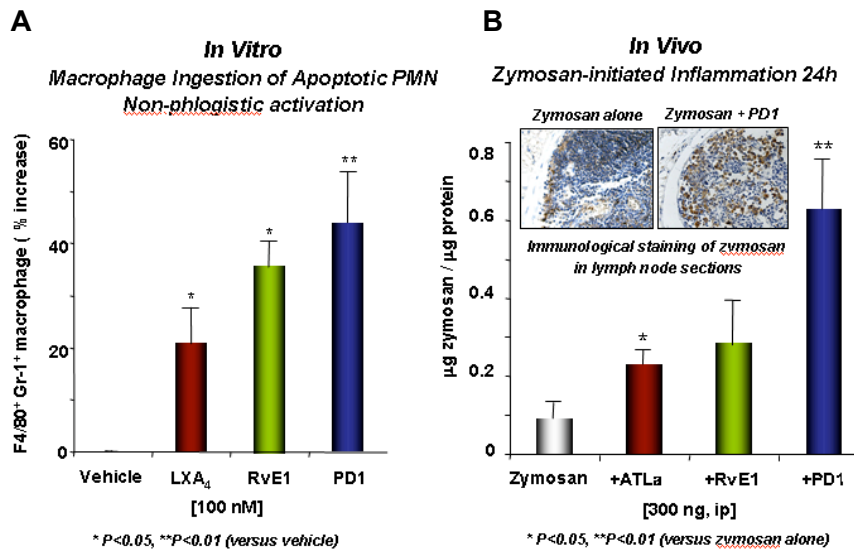
1. Schwab JM, Chiang N, Arita M, Serhan CN (2007) Resolvin E1 and protectin D1 activate inflammation-resolution programmes. *Nature*, 447:869-74.
2. Chiang, N\*, Schwab, JM\*, Fredman G., Serhan, C.N. (2008) Anesthetics impact the resolution of inflammation. *PLoS One*, 3:4:1879 \*contributed equally as first author.
3. Dona M, Fredman G, Schwab JM, Chiang N, Arita M, Goodarzi A, Cheng G, von Andrian UH, Serhan CN. (2008) Resolvin E1, an EPA-derived mediator in whole blood, selectively counterregulates leukocytes and platelets. *Blood*, 112:848-55.
4. Schwab JM, Serhan, C.N. (2006) Lipoxins and new lipids in immune regulation. *Curr. Opin. Pharmacol.*, 6:414-20.

**Abb. 1 'Entzündungsresolution' – ein neues pathophysiologisches Konzept.**



Die 'klassische' Sichtweise (**links**) beschreibt die Entzündungsauflösung (Resolution) als passive Konsequenz einer abnehmenden pro-inflammatorischen Stimulation. In Gegensatz hierzu identifizieren aktuelle Ergebnisse die Entzündungsauflösung als aktiven, zellulären Vorgang der von biochemischen Kaskaden determiniert wird – und bereits von Anbeginn von ‚Resolutionsagonisten‘ gestartet wird (**rechts**). Wir demonstrierten das die Entzündungsauflösung (Resolution) ein aktiver Prozess ist der durch so genannte ‚novel lipid mediators‘ (PD1, RvE1) stimuliert wird.

**Abb. 2: Die Resolutionsagonisten LXA<sub>4</sub>/ATLa, RvE1 and PD1 fördern die Phagozytose pre-apoptischer Leukozyten sowie deren Abtransport in Lymphknoten and Milz**



Die Auflösung von Entzündung ist ein aktiver Prozess und kann durch 'Resolutionsagonisten' in einer stereoselectiven und Zelltyp spezifischen Wirkung in vitro (**A**) und in vivo (**B**) gefördert werden<sup>[1]</sup>. Die Resolutionagonisten ATLa, RvE1 and NPD1 propagieren den leukozytären Zellverkehr aus der entzündlichen Läsion durch Stimulation (i) der Granulozytenapoptose, (ii) sowie deren Zell and Detritus Abräumung von Makrophagen mittels gerichteter Migration/Drainage in Richtung zu afferentem sekundär lymphatischem Gewebe (**A, B**).

**Korrespondenzadresse:**

Prof.Dr.med.Dr.rer.nat Jan Schwab  
 Klinik und Poliklinik für Neurologie  
 & Experimentelle Neurologie, Campus-Mitte  
 Charité Universitätsmedizin Berlin  
 Charitéplatz 1, 10117 Berlin  
 Tel.: +49 (0) 30 450 560 293  
 Fax: +49 (0) 30 450 560 942  
 Email: jan.schwab@charite.de

## **Kurzbiographie**

**Jan M. Schwab:** geboren 1969, 1992-1998 Studium der Humanmedizin an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen und Cornell University, Medical College, New York. 1999-2000 AIP im Fach Neuropathologie und von 2000-2004 wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Hirnforschung, Universität Tübingen, 2000 Promotionsstudiengang mit naturwissenschaftlicher Promotion 2003 an der Graduate School of Neural and Behavioural Sciences, International Max-Planck Research School, University of Tuebingen. 2004 Habilitation im Fach Experimentelle Neuropathologie, Universität Tübingen. 2004-2005 Poste-Rouge-Fellow am CNRS UMR 7102, Equipe Developpement Neuronal, Université Pierre et Marie Curie, Paris. 2005-2006 DFG-Research Fellow am Brigham and Women's Hospital, Center of Experimental Therapeutics, Harvard Medical School, USA. Seit 2007 ausserplanmäßiger Professor, affilierter Wissenschaftler am 'Center for Experimental Therapeutics' sowie Arbeitsgruppenleiter (Spinal Cord Injury Research) der Abteilung für Neurologie und Experimentelle Neurologie, Charité Campus Mitte, Charité Universitätsmedizin Berlin.