

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

- Group. Clinical outcome and cost of hospital vs home treatment of proximal deep vein thrombosis with low-molecular-weight heparin. *Arch Intern Med* 2000;160:1769-73.
16. Harrison L, McGinnis J, Crowther M et al. Assessment of outpatient treatment of deep-vein thrombosis with low-molecular-weight heparin. *Arch Intern Med* 1998;158:2001-3.
17. ASHP Therapeutic Position Statement on the Use of Low-Molecular-Weight

- Heparins for Adult Outpatient Treatment of Acute Deep-Vein Thrombosis. *Am J Health Syst Pharm*. 2004; 61:1950-5.
18. Aujesky AD, Cornuz J, Bosson JL et al. Uptake of new treatment strategies for deep vein thrombosis: an international audit. *Int J Qual Health Care* 2004; 16:193-200.
19. Sundhedsstyrelsen. [www.sst.dk/Planlaegning\\_og\\_behandling/DRG/Takster.aspx?lang=da](http://www.sst.dk/Planlaegning_og_behandling/DRG/Takster.aspx?lang=da) /februar 2005.

# Mulig terapeutisk intervention med hæmmere og fremmere af fosfolipase A<sub>2</sub>-subtyper

Læge Miriam Kolko, medicinstuderende Chen Zhan, biokemistuderende Jens Rovelt Andreasen, professor Jan Ulrik Prause & lektor Steffen Heegaard

Københavns Universitet, Øjenpatologisk Institut

## Resume

Fosfolipaser A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>) er en gruppe enzymer, som blev identificeret for over 100 år siden i insekt- og slangegifte. Først for ca. 20 år siden blev PLA<sub>2</sub> fundet i hvirveldyr, og inden for de seneste fem år er det gået stærkt med at isolere, identificere og klone talrige af de medlemmer af denne superfamilie, der findes i mennesket. PLA<sub>2</sub>-inhibitorer er p.t. under udvikling til farmakologisk brug. Formålet med denne artikel er at redegøre for, hvilken betydning PLA<sub>2</sub> har og kan tænkes at få på sigt i et klinisk perspektiv.

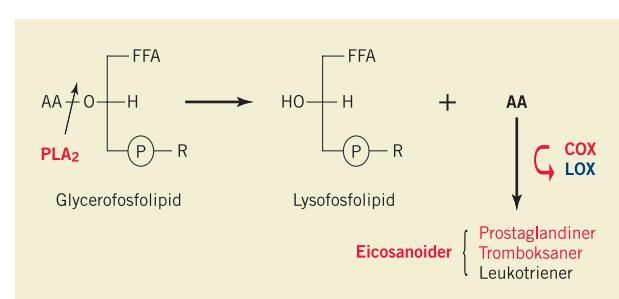
Fosfolipaser A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>) er en voksende superfamilie af enzymer, som er kendtegnet ved, at de katalyserer hydrolysen af esterbindingen i *sn*-2-positionen af fosfolipider førende til dannelse og frigørelse af lysofosfolipider og frie fedtsyrer. Fedtsyrerne er generelt polyumættede fedtsyrer, oftest arachidonsyre (AA), der via lipoxygenaser (LOX) og cyclooxygenaser (COX) kan omdannes til proinflammatoriske leukotriener og prostaglandiner (**Figur 1**).

Der er i dag beskrevet fire PLA<sub>2</sub>-hovedgrupper, som hver igen er opdelt i undergrupper (**Figur 2**). De fire PLA<sub>2</sub>-hovedgrupper er: cytosoliske calciumafhængige PLA<sub>2</sub> (cPLA<sub>2</sub>), cytosoliske calciumuafhængige PLA<sub>2</sub> (iPLA<sub>2</sub>), sekretoriske PLA<sub>2</sub> (sPLA<sub>2</sub>) og platelet activating factor-acetylhydrolaser (PAF-AH). PAF-AH er en undertype af PLA<sub>2</sub> og spalter specifikt fosfolipider med acetyl i *sn*-2-positionen. Vi har derfor valgt ikke at inkludere PAF-AH i denne oversigt.

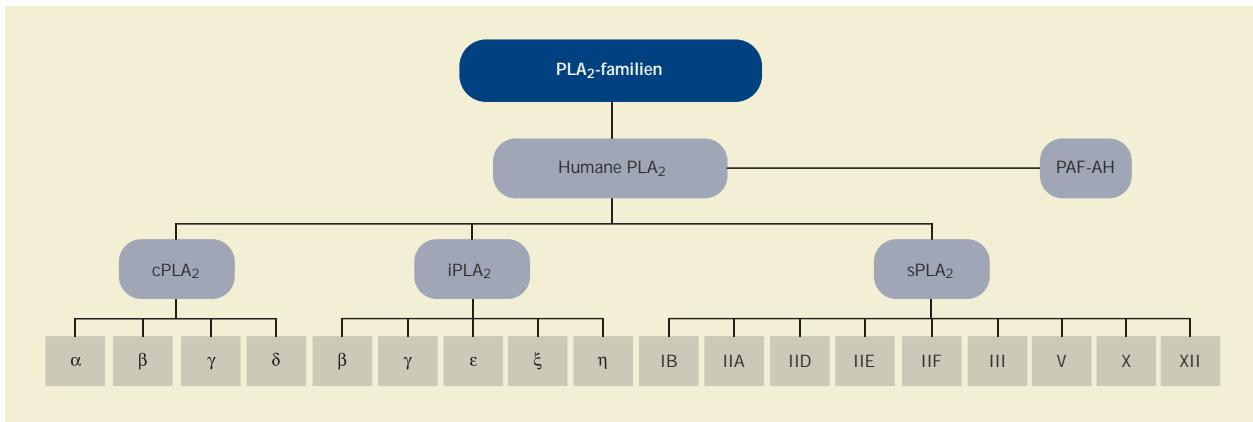
Særligt for sPLA<sub>2</sub> gælder, at disse lavmolekylære enzymer ud over deres enzymatiske funktion også fungerer ved bin-

ding til proteiner og receptorer [1, 2]. Binding af sPLA<sub>2</sub> til PLA<sub>2</sub>-receptorer medierer cellesignalering med bl.a. efterfølgende aktivering af de intracellulære cPLA<sub>2</sub> og efterfølgende initiering af inflammationskaskaden. Derudover er sPLA<sub>2</sub>-binding til receptorer igangsættende for bl.a. neurotoxicitet [3]. Forsøg i menneskeceller med sPLA<sub>2</sub>-induktion af cytokinproduktion har vist, at normal sPLA<sub>2</sub> og rekombinant sPLA<sub>2</sub>, uden enzymatisk aktivitet, er lige potente [4]. Man forestiller sig derfor, at flere af de funktioner, som man forbinder med sPLA<sub>2</sub>, medieres af receptorbinding og ikke af enzymaktivitet.

De mange undertyper af PLA<sub>2</sub> har interessant nok meget forskellig funktion i menneskets fysiologi såvel som ved diverse sygdomme. Der foreligger for tiden kun begrænset forskning om PLA<sub>2</sub>, og de mest undersøgte områder er PLA<sub>2</sub>'s rolle i inflammation, celledysregulering og apoptose. Der findes flest studier, der omhandler PLA<sub>2</sub>'s rolle i cerebrale sygdomme, vaskulære sygdomme og cancer. I øjeblikket er der stor interesse for PLA<sub>2</sub> i mange kliniske sammenhænge. Vores egen forskning omhandler PLA<sub>2</sub>'s rolle i øjet, og vi har derigennem stiftet bekendtskab med den generelle PLA<sub>2</sub>-forsk-



**Figur 1.** Fosfolipase A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>)-spaltning af glycerofosfolipid i anden position med dannelse af lysofatosfolipid og frie fedtsyrer (FFA). Den mest almindelige frie fedtsyre i anden position er arachidonsyre (AA), som samtidig er substratet til inflammationskaskaden. AA omdannes via cyclooxygenase-1 og cyclooxygenase-2 (COX) til prostaglandiner og trombosaner, mens lipoxygenase (LOX) omdanner AA til leukotriener.



Figur 2. Fosfolipase A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>) blev oprindeligt identificeret i insekt-, edderkoppe- og slangegifte. En række PLA<sub>2</sub>-subtyper er inden for de seneste ti år blevet fundet i forskellige dyrearter. Overordnet inddeltes PLA<sub>2</sub> i fire hovedgrupper: cytosoliske calciumafhængige PLA<sub>2</sub> (cPLA<sub>2</sub>), cytosoliske calciumuafhængige PLA<sub>2</sub> (iPLA<sub>2</sub>), sekretoriske PLA<sub>2</sub> (sPLA<sub>2</sub>) og platelet activating factor-acetylhydrolaser (PAF-AH). Hos mennesket er der p.t. beskrevet 18 subtyper som vist i figuren.

ning, som synes at kunne blive væsentlig inden for behandling og forståelse af mange fysiologiske funktioner og sygdomme.

Formålet med denne oversigtsartikel er at give et overblik over de kliniske områder, hvor tidlige forsøg indikerer, at PLA<sub>2</sub> spiller en rolle.

### Materiale og metoder

Vi har valgt at anvende følgende søgeord til litteratursøgning på PubMed: *phospholipase A<sub>2</sub>* i kombination med søgeordene: *inflammation, brain, lung diseases, cancer, cardiovascular diseases* og *review* suppleret med referencelister i den fundne litteratur.

### Inflammatoriske sygdomme

Inflammatoriske sygdomme som asthma, allergi og reumatoid arthritis udgør et fortsat stigende problem. I 2004 var flere end 350.000 danskere i glukokortikoidbehandling (inkl. ikkesystemisk behandling), mens knap en million danskere havde recept på et nonsteroidt antiinflammatorisk stof [5]. Begge disse antiinflammatoriske farmakagrupper virker bl.a. ved at hæmme dannelsen af prostaglandiner, mens glukokortikoider også hæmmer dannelsen af leukotriener og andre eicosanoider (Figur 1). En af glukokortikoids væsentlige virkningsmekanismer er at hæmme PLA<sub>2</sub>-ekspresjon og -aktivitet [6, 7].

Blandt andre har PLA<sub>2</sub>-subtypen, cPLA<sub>2</sub>α, en vigtig betydning for igangsættelsen af inflammationskaskaden og dermed produktionen af eicosanoider (Figur 1). Dette understreges af, at eicosanoidproduktionen i bl.a. makrofager og mastceller fra cPLA<sub>2</sub>α-knockoutmus kraftigt undertrykkes i forhold til makrofager og mastceller fra kontrolmus [8]. Mastcelleaktivering ved antigenkrydsbinding af dens immunglobulin (Ig)E-receptorer (FcεRI) med efterfølgende inflammatorisk respons er karakteristisk for allergiske reaktioner. Sådan aktivering af mastceller fra cPLA<sub>2</sub> knockoutmus har vist en signifikant formindskelse i frigørelsen af proinflammatoriske mediatorer som f.eks. histamin, prostaglandiner og leukotriener [9], hvil-

ket tyder på, at cPLA<sub>2</sub>α er involveret i allergiske reaktioner. Hos astmapatienter og under visse type I-allergiske reaktioner ses en inflammation i lungerne. Denne inflammation kendtegnes bl.a. ved broniekonstriktion, slimhindefortykelse og forøget slimsekretion, hvilket fører til respirationsbesvær. I et forsøg med induktion af et allergisk respons i cPLA<sub>2</sub>-knockoutmus, fandt man, at knockoutmusene klarede sig væsentlig bedre end kontrolgruppen [8]. De havde nedsat broniekonstriktion, mindre slimhindefortykelse og lavere modstand i lungerne og restituerede således hurtigere. Dyreforsøg med astma har ligeledes vist, at inhibering af cPLA<sub>2</sub> mildnede sygdomsbilledet med dæmpning af inflammationsreaktionen og nedsættelse af den for astma karakteristiske eosinofile infiltration i den sene hyperreaktive fase [10].

Nyere forskning har vist, at også iPLA<sub>2</sub> indgår i frigørelsen af AA med efterfølgende dannelse af eicosanoider. Således medførte hæmning af iPLA<sub>2</sub> i en menneskemonocytmodel en kraftig nedsættelse af eicosanoiddannelse i forhold til kontrolmodellen ved stimulation af monocyttens IgG-receptorer [11]. Derudover tyder det på, at iPLA<sub>2</sub> indgår i den kemotaksiske migration af monocyter til lokale inflammatoriske områder [12].

Også de sekretoriske PLA<sub>2</sub> medvirker til inflammation, og her indgår især sPLA<sub>2</sub>-IIA. sPLA<sub>2</sub>-IIA er konstitutivt udtrykt i en række væv hos mennesker, og som følge af aktivering frigiver flere celler i immunforsvaret sPLA<sub>2</sub>-IIA [13]. Ekspresionen af sPLA<sub>2</sub>-IIA korrelerer med aktiviteten i en række inflammatoriske tilstande som f.eks. reumatoid artritis, morbus Chron og septisk chok [14], hvilket gør det muligt at bruge sPLA<sub>2</sub>-IIA som prognostisk markør.

I studier har man sammenlignet de kaskadereaktioner, som igangsættes af forskellige PLA<sub>2</sub>-subtyper. Man har f.eks. fundet, at både cPLA<sub>2</sub> og iPLA<sub>2</sub> i den samme celle stimulerer til AA-frigørelse, men med forskellige stimulus og intracellulær signalleringsvej [11]. I et andet studie har man påvist, at et stimulus kan aktivere både cPLA<sub>2</sub> og iPLA<sub>2</sub>, der af to uafhæn-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

gige parallelveje fører til samme resultat [12]. Dette tyder på komplicerede interaktioner PLA<sub>2</sub>'erne imellem, hvor hver PLA<sub>2</sub> under forskellige situationer kan have komplementende eller forskellige roller i inflammation.

### Cerebrale sygdomme

Glutamat er den vigtigste excitatoriske neurotransmitter i centralnervesystemet, og ved flere patologiske processer i hjernen ses der en ukontrolleret synaptisk glutamatfrigørelse, som er stærkt neurotoksisk. Denne toksicitet er vist bl.a. at skyldes glutamats aktivering af PLA<sub>2</sub> med efterfølgende frigørelse af AA og membranforandringer [15]. Teorien understøttes af en observeret synergistisk effekt mellem glutamat og sPLA<sub>2</sub> i forbindelse med neurotoxicitet [16]. Det tyder på, at PLA<sub>2</sub> er implicerede i flere patologiske processer i hjernen, heriblandt cerebral iskæmi, hvor sPLA<sub>2</sub>-IIA og især cPLA<sub>2</sub> har en rolle [17, 18]. Forsøg med okklusion af arteria cerebri media i både normale og cPLA<sub>2</sub>-knockoutmus har vist, at knockoutmusene fik mindre infarkter, mindre ødem og færre neurologiske udfald som følge af den inducerede iskæmi [18]. På samme måde fandt man ved okklusion af arteria cerebri media i rotter, at en sPLA<sub>2</sub>-inhibitor, indoxam, reducerede graden af neuronal celledød i forhold til hos kontrolgruppen [17].

PLA<sub>2</sub> er også blevet associeret med neurodegenerative sygdomme såsom Alzheimers sygdom (AD) og Parkinsons syge. Man har længe ment, at ophobning af amyloid β-peptid-plaques (Aβ) er forbundet med udviklingen af AD, men nye studier tyder på, at også opløste former af Aβ kan føre til neurodegeneration. Celledød induceret af den opløste form af Aβ forekom markant nedsat i cPLA<sub>2</sub>-inhiberede røtteneuronkulturer, hvilket tyder på, at cPLA<sub>2</sub> er involveret i Aβ-medieret neurodegeneration og dermed også i patogenesen af AD [19].

Til Parkinsons syge har man brugt en musemodel, hvor man kemisk inducerer en Parkinsonlignende tilstand med dopamintab i corpus striatum og neurontab i substantia nigra pars compacta. Forsøg med knockouthæmning af cPLA<sub>2</sub> i disse mus viste, at de havde et signifikant mindre tab af dopamin end kontrolmusene [20].

Ud fra dette kan det tænkes, at PLA<sub>2</sub>-inhibitorer, som kan passere blod-hjerne-barrieren, vil kunne bruges som behandling til begrænsning af infarktdannelse ved iskæmi og bremsning af sygdomsudvikling i AD og Parkinsons syge.

### Kardiovaskulære sygdomme

iPLA<sub>2</sub> er den PLA<sub>2</sub>-subtype, som menes at stå for langt størstedelen af PLA<sub>2</sub>-aktiviteten i hjertet. Langvarig behandling med antracyklin, et potent anticancermedicament, er kardiotoksisk. Det er foreslået, at denne kardiotoksicitet bl.a. skyldes antracyklins betydelige inhibitoriske virkning på membranassocieret iPLA<sub>2</sub> [21]. Teorien er, at iPLA<sub>2</sub> ved membranremodellering fjerner oxiderede fedtsyrer i cellemembranen og dermed beskytter cellen mod oxidativ stress. Inhi-

bering af iPLA<sub>2</sub> under stresssituationer kan derfor tænkes at virke cytotokskisk. Ud over iPLA<sub>2</sub>'s fysiologiske funktion har forskere vist, at mitokondriel iPLA<sub>2</sub> har en skadelig rolle ved iskæmi og reperfusions [22]. Dette skyldes sandsynligvis øget hydrolyse af membranbundne fosfolipider til frie fedtsyrer og lysofosfolipider, der således forstyrre membranintegriteten. Hæmning af iPLA<sub>2</sub> har i disse situationer en beskyttende virkning, der er observeret som en signifikant reduktion i infarktstørrelse [22].

Den hyppigste dødsårsag som følge af aterosklerotisk hjertesygdom er ventrikulær takyarytmii. Forsøg med induktion af ventrikulær takyarytmii ved koronararterie okklusion i mus viste, at udviklingen kunne hindres ved forbehandling med iPLA<sub>2</sub>-inhibitoren bromenol lacton (BEL) [23]. Dette indikerer således, at iPLA<sub>2</sub> spiller en vigtig rolle i iskæmisk hjertesygdom.

Forskellige sPLA<sub>2</sub>-subtyper er blevet undersøgt for deres rolle i forbindelse med aterosklerose. Ekspressionen af sPLA<sub>2</sub>-IIA i menneskearterier er forhøjet i atherosklerotiske læsioner, og sPLA<sub>2</sub>-IIA-ekspressionsniveauet i aorta korrelerer positivt med graden af aterosklerose [24]. Et tidligt kendte tegn ved udviklingen af aterosklerose er en ophobning af lavdensitetslipoprotein (LDL) i subendotellaget i karvæggen, pga. LDL-binding til proteoglykaner. sPLA<sub>2</sub>-IIA-hydrolyse af LDL er vist netop at øge affiniteten af LDL for proteoglykaner og faciliterer dermed sandsynligvis LDL-ophobningen i karvægene med efterfølgende ateroskleroseudvikling [25]. Dette understøttes af, at der hos transgene mus, der overudtrykker sPLA<sub>2</sub>-IIA, udvikles langt flere aterosklerotiske læsioner end hos kontrolmus [26]. Også sPLA<sub>2</sub>-V og sPLA<sub>2</sub>-X menes at indgå i aterosklerose. De er begge in vitro i stand til at øge LDL-fagocytose i makrofager [27, 28]. Det lader således til, at flere sPLA<sub>2</sub> har en vigtig rolle i udviklingen af aterosklerose, og det kan derfor tænkes, at denne PLA<sub>2</sub>-undergruppe kan blive et mål for farmakologisk intervention.

### Faktaboks

Fosfolipaser A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>) er en kompleks gruppe af enzymer, som findes i mange væv.

PLA<sub>2</sub>-aktivitet blokeres af glukokortikoider.

PLA<sub>2</sub> spalter fosfolipider og frigør arachidonsyre med efterfølgende initiering af inflammationskaskaden.

Resultaterne af flere studier tyder på, at PLA<sub>2</sub> eller disses hæmmere og fremmere i fremtiden vil kunne bruges til behandling af en række sygdomme.

De mange PLA<sub>2</sub>-subtyper vil være en fordel, idet man ved specifik manipulation af en enkelt subtype vil kunne undgå at påvirke de vigtige generelle fysiologiske funktioner, som PLA<sub>2</sub> har.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

**Cancer**

Cancer er kendtegnet ved en ubalance i cellers regulering af proliferation og apoptose. Studier har vist, at prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) indgår i tumorangiogenese og hæmning af apoptose [29]. Da PLA<sub>2</sub> regulerer celleproliferation og apoptose og desuden er det første led i dannelsen af prostaglandiner, har det været naturligt at undersøge PLA<sub>2</sub>'s rolle i cancer hos mennesker.

cPLA<sub>2</sub>-familien har en forhøjet ekspression i bl.a. tyndtarms- og kolorektal cancer [30]. Man har lavet forsøg med cPLA<sub>2</sub>α-knockout i en populær musemodel for adenomudvikling i tarmene (*Min-mus*) [31]. Disse *Min-mus* har en dominant mutation i deres homolog til det humane adenomatous polyposis coli (*APC*)-gen, hvilket gør, at de i løbet af deres levetid får mange adenomer i tynd- og tyktarmen. Studierne har vist, at cPLA<sub>2</sub>α-knockoutmusene havde nedsat tumorudvikling i tyndtarmen sammenlignet med kontrolmusene, mens man ikke så nogen signifikant forskel mht. coloncancer. Ligeledes har forsøg med kemisk induktion af lungecancer hos mus vist, at cPLA<sub>2</sub>-knockoutmus fik færre tumorer end kontrolmusene [32], hvilket tyder på en tumorfremmende effekt af cPLA<sub>2</sub>. En modsat effekt af cPLA<sub>2</sub> er derimod set i et nyligt publiceret forsøg med kemisk induktion af coloncancer hos cPLA<sub>2</sub>-knockoutmus, hvor man fandt signifikant forøgede tumorantal i forhold til hos kontrolmusene [33].

Cancerforskning i iPLA<sub>2</sub> foregår på det cellulære niveau. iPLA<sub>2</sub> synes også at indgå i både celleproliferation og apoptose, men der foreligger indtil videre kun få studier [34, 35].

Blandt sPLA<sub>2</sub> er især sPLA<sub>2</sub>-IIA velbeskrevet. Man har fundet forhøjet ekspression af sPLA<sub>2</sub>-IIA i en lang række cancer, heriblandt igen tyndtarmscancer og kolorektal cancer [30]. Generelt er der mange divergerende resultater inden for PLA<sub>2</sub> i cancer. I *Min-mus*, som overudtrykker sPLA<sub>2</sub>-IIA har man f.eks. fundet en reduktion i antallet og størrelsen af adenomer [36]. Ligeledes er der rapporteret om en positiv korrelation mellem sPLA<sub>2</sub>-IIA-ekspression og bedre overlevelse hos mennesker af pancreascancer og ventrikelslimhindecancer [37, 38]. Omvendt peger inhiberingsforsøg med sPLA<sub>2</sub>-IIA ved prostatacancer i modsat retning, idet inhibering af sPLA<sub>2</sub>-IIA er blevet vist at have en hæmmende effekt på proliferationen af prostatacancer celler [39].

De observerede modsatrettede forskelle i PLA<sub>2</sub>'s rolle i relation til cancer kan skyldes f.eks. arts- eller vævsforskelle. Bedre viden er nødvendig før evt. inhibitorer eller fremmere af PLA<sub>2</sub> kan anvendes terapeutisk. Der er dog allerede udviklet farmaka, som udnytter den øgede sPLA<sub>2</sub>-IIA-overekspression til at målrette anticancermidler med.

Der er således udviklet en ny klasse liposomer, som kun omdannes til den aktive form ved tilstedeværelse af relativt høje koncentrationer af sPLA<sub>2</sub>-IIA [40]. På denne måde undgår man de systemiske bivirkninger, da midlet kun aktiveres i tumorens mikromiljø.

**Diskussion**

I denne oversigt er der skitseret en række patologiske processer, hvori PLA<sub>2</sub> synes at være involveret. En udfordring i studierne er de mange forskellige subtyper med tilsyneladende både forskellig og overlappende distribution og funktion i kroppen. Forsøg med kemiske inhibitorer begrænses af, at disse ikke er specifikke og sandsynligvis hæmmer flere undertyper af PLA<sub>2</sub>. Desværre findes der endnu ikke specifikke inhibitorer. Man har i mange studier derfor anvendt siRNA og genmanipulation, som kan hæmme en bestemt PLA<sub>2</sub>. Ved hjælp af dyreforsøg har det været muligt at undersøge forskellige PLA<sub>2</sub>-subtypers funktion *in vivo*. Man skal dog være varsel ved ekstrapolation fra disse resultater til mennesket, idet der kan være betydelige artsforskelle. Især sPLA<sub>2</sub> udviser store variationer i ekspressionsniveauet i væv hos mennesker i forhold til væv hos f.eks. gnavere. Der er også store artsforskelle i ekspressionen af PLA<sub>2</sub>-receptorerne og i sPLA<sub>2</sub>'s affinitet for disse.

Der er gode indikationer for, at man i fremtiden vil kunne behandle en bred vifte af sygdomme med PLA<sub>2</sub> eller disses hæmmere og fremmere. De mange PLA<sub>2</sub>-subtyper vil i den forbindelse være en fordel, idet man ved specifik manipulation af en enkelt subtype vil kunne undgå at påvirke de vigtige generelle fysiologiske funktioner, som PLA<sub>2</sub> har.

Forskning inden for PLA<sub>2</sub> er stadig i opstartsfasen. Man forstår endnu kun en lille del af det komplekse samspil imellem de forskellige PLA<sub>2</sub>'er og deres funktion ved såvel fysiologiske som patologiske tilstande. PLA<sub>2</sub> spiller en vigtig rolle i utallige processer i den menneskelige organisme, og man kan håbe, at flere vil blive inspireret til at bidrage til PLA<sub>2</sub>-forskningen.

Korrespondance: Miriam Kolko, Øjenpatologisk Institut, Frederik d. V's vej 11, DK-2100 København Ø. E-mail: mkolko@dadlnet.dk

Antaget: 24. april 2006

Interessekonflikter: Ingen angivet

**Litteratur**

1. Lambeau G, Barhanin J, Schweitz H et al. Identification and properties of very high affinity brain membrane-binding sites for a neurotoxic phospholipase from the taipan venom. *J Biol Chem* 1989;264:11503-10.
2. Ancian P, Lambeau G, Mattei MG et al. The human 180-kDa receptor for secretory phospholipases A2: molecular cloning, identification of a secreted soluble form, expression, and chromosomal localization. *J Biol Chem* 1995;270:8963-70.
3. Kolko M, Rodriguez de Turco EB, Diemer NH et al. Neuronal damage by secretory phospholipase A2: modulation by cytosolic phospholipase A<sub>2</sub>, platelet-activating factor, and cyclooxygenase-2 in neuronal cells in culture. *Neurosci Lett* 2003;338:164-8.
4. Granata F, Petraroli A, Boilard E et al. Activation of cytokine production by secreted phospholipase A<sub>2</sub> in human lung macrophages expressing the M-type receptor. *J Immunol* 2005;174:464-74.
5. Lægemiddelstyrelsens statistik 2004. [www.medstat.dk /marts 2006](http://www.medstat.dk/marts 2006).
6. Schalkwijk CG, Vervoordeldonk M, Pfeilschifter J et al. Interleukin-1b-induced cytosolic phospholipase A<sub>2</sub> activity and protein synthesis is blocked by dexamethasone in rat mesangial cells. *FEBS Lett* 1993;333:339-43.
7. Nakano T, Ohara O, Teraoka H et al. Glucocorticoids suppress group II phospholipase A<sub>2</sub> production by blocking mRNA synthesis and post-transcriptional expression. *J Biol Chem* 1990;265:12745-8.
8. Uozumi N, Kume K, Nagase T et al. Role of cytosolic phospholipase A<sub>2</sub> in allergic response and parturition. *Nature* 1997;390:618-22.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

9. Nakatani N, Uozumi N, Kume K et al. Role of cytosolic phospholipase A<sub>2</sub> in the production of lipid mediators and histamine release in mouse bone marrow-derived mast cells. *Biochem J* 2000;352:311-7.
10. Myou S, Sano H, Fujimura M et al. Blockade of eosinophil migration and airway hyperresponsiveness by cPLA<sub>2</sub>-inhibition. *Nat Immunol* 2001;2:145-9.
11. Tay HK, Melendez AJ. FcγRI-triggered generation of arachidonic acid and eicosanoids requires iPLA<sub>2</sub> but not cPLA<sub>2</sub> in human monocytic cells. *J Biol Chem* 2004;279:22505-13.
12. Carnevale KA, Cathcart MK. Calcium-independent phospholipase A<sub>2</sub> is required for human monocyte chemotaxis to monocyte chemoattractant protein 1. *J Immunol* 2001;167:3414-21.
13. Wright GW, Ooi CE, Weiss J et al. Purification of a cellular (granulocyte) and an extracellular (serum) phospholipase A<sub>2</sub> that participate in the destruction of *Escherichia coli* in a rabbit inflammatory exudate. *J Biol Chem* 1990;265:6675-81.
14. Reid RC. Inhibitors of secretory phospholipase A<sub>2</sub> group IIA. *Curr Med Chem* 2005;12:3011-26.
15. Lazarewicz JW, Salinska E, Wroblewski JT. NMDA receptor-mediated arachidonic acid release in neurons: role in signal transduction and pathological aspects. *Adv Exp Med Biol* 1992;318:73-89.
16. Kolko M, DeCoster MA, de Turco EB et al. Synergy by secretory phospholipase A<sub>2</sub> and glutamate on inducing cell death and sustained arachidonic acid metabolic changes in primary cortical neuronal cultures. *J Biol Chem* 1996;271:32722-8.
17. Yagami T, Ueda K, Asakura K et al. Human group IIA secretory phospholipase A<sub>2</sub> induces neuronal cell death via apoptosis. *Mol Pharmacol* 2002;61:114-26.
18. Bonventre JV, Huang Z, Taheri MR et al. Reduced fertility and postischaemic brain injury in mice deficient in cytosolic phospholipase A<sub>2</sub>. *Nature* 1997;390:622-5.
19. Kriem B, Sponne I, Fifre A et al. Cytosolic phospholipase A<sub>2</sub> mediates neuronal apoptosis induced by soluble oligomers of the amyloid-β peptide. *FASEB J* 2005;19:85-7.
20. Klivenyi P, Beal MF, Ferrante RJ et al. Mice deficient in group IV cytosolic phospholipase A<sub>2</sub> are resistant to MPTP neurotoxicity. *J Neurochem* 1998;71:2634-7.
21. McHowat J, Swift LM, Crown KN et al. Changes in phospholipid content and myocardial calcium-independent phospholipase A<sub>2</sub> activity during chronic anthracycline administration. *J Pharmacol Exp Ther* 2004;311:736-41.
22. Williams SD, Gottlieb RA. Inhibition of mitochondrial calcium-independent phospholipase A<sub>2</sub> (iPLA<sub>2</sub>) attenuates mitochondrial phospholipid loss and is cardioprotective. *Biochem J* 2002;362:23-32.
23. Mancuso DJ, Abendschein DR, Jenkins CM et al. Cardiac ischemia activates calcium-independent phospholipase A<sub>2</sub>b, precipitating ventricular tachyarrhythmias in transgenic mice: rescue of the lethal electrophysiologic phenotype by mechanism-based inhibition. *J Biol Chem* 2003;278:22231-6.
24. Schiering A, Menschikowski M, Mueller E et al. Analysis of secretory group II phospholipase A<sub>2</sub> expression in human aortic tissue in dependence on the degree of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1999;144:73-8.
25. Flood C, Gustafsson M, Pitas RE et al. Molecular mechanism for changes in proteoglycan binding on compositional changes of the core and the surface of low-density lipoprotein-containing human apolipoprotein B100. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:564-70.
26. Ivandic B, Castellani LW, Wang XP et al. Role of group II secretory phospholipase A<sub>2</sub> in atherosclerosis: 1. Increased atherogenesis and altered lipoproteins in transgenic mice expressing group IIA phospholipase A<sub>2</sub>. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1284-90.
27. Wootton-Kee CR, Boyanovsky BB, Nasser MS et al. Group V sPLA<sub>2</sub> hydrolysis of low-density lipoprotein results in spontaneous particle aggregation and promotes macrophage foam cell formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:762-7.
28. Hanasaki K, Yamada K, Yamamoto S et al. Potent modification of low density lipoprotein by group X secretory phospholipase A<sub>2</sub> is linked to macrophage foam cell formation. *J Biol Chem* 2000;277:29116-24.
29. Pai R, Soreghan B, Szabo IL et al. Prostaglandin E<sub>2</sub> transactivates EGF receptor: a novel mechanism for promoting colon cancer growth and gastrointestinal hypertrophy. *Nat Med* 2002;8:289-93.
30. Wendum D, Svrcik M, Rigau V et al. COX-2, inflammatory secreted PLA<sub>2</sub>, and cytoplasmic PLA<sub>2</sub> protein expression in small bowel adenocarcinomas compared with colorectal adenocarcinomas. *Mod Pathol* 2003;16:130-6.
31. Hong KH, Bonventre JC, O'Leary E et al. Deletion of cytosolic phospholipase A<sub>2</sub> suppresses Apc<sup>Min</sup>-induced tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:3935-9.
32. Meyer AM, Dwyer-Nield LD, Hurteau GJ et al. Decreased lung tumorigenesis in mice genetically deficient in cytosolic phospholipase A<sub>2</sub>. *Carcinogenesis* 2004;25:1517-24.
33. Ilsley JN, Nakanishi M, Flynn C et al. Cytoplasmic phospholipase A<sub>2</sub> deletion enhances colon tumorigenesis. *Cancer Res* 2005;65:2636-43.
34. Roshak AK, Capper EA, Stevenson C et al. Human calcium-independent phospholipase A<sub>2</sub> mediates lymphocyte proliferation. *J Biol Chem* 2000;275:35692-8.
35. Atsumi G, Murakami M, Kojima K et al. Distinct roles of two intracellular phospholipase A<sub>2</sub>s in fatty acid release in the cell death pathway: proteolytic fragment of type IVA cytosolic phospholipase A<sub>2</sub>a inhibits stimulus-induced arachidonate release, whereas that of group VI Ca<sup>2+</sup>-independent phospholipase A<sub>2</sub> augments spontaneous fatty acid release. *J Biol Chem* 2000;275:18248-58.
36. Cormier RT, Hong KH, Halberg RB et al. Secretory phospholipase Pla2g2a confers resistance to intestinal tumorigenesis. *Nat Genet* 1997;17:88-91.
37. Kashiwagi M, Friess H, Uhl W et al. Groups II and IV phospholipase A<sub>2</sub> are produced in human pancreatic cancer cells and influence prognosis. *Gut* 1999;45:605-12.
38. Leung SY, Chen X, Chu KM et al. Phospholipase A<sub>2</sub> group IIA expression in gastric adenocarcinoma is associated with prolonged survival and less frequent metastasis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:16203-8.
39. Sved P, Scott KF, McLeod D et al. Oncogenic action of secreted phospholipase A<sub>2</sub> in prostate cancer. *Cancer Res* 2004;64:6934-40.
40. Jensen SS, Andresen TL, Davidsen J et al. Secretory phospholipase A<sub>2</sub> as a tumor-specific trigger for targeted delivery of a novel class of liposomal prodrug anticancer etherlipids. *Mol Cancer Ther* 2004;3:1451-8.

# Terapi med stamceller til akut iskæmisk hjertesygdom: myokardial regeneration?

Klinisk assistent Rasmus Sejersten Ripa,  
klinisk assistent Yongzhong Wang, overlæge Erik Jørgensen &  
overlæge Jens Kastrup

Rigshospitalet, Hjertecentret, Hjertemedicinsk Klinik B

Stamcelleterapi til iskæmisk hjertesygdom er en potentiel behandelingsform, som for tiden er inde i en rivende udvikling. Muligheden for at kunne mindske post infarkt-hjerteinsuffi-

cians og kronisk iskæmi har hurtigt ledt til kliniske studier med mennesker. Det er en igangværende diskussion om, hvorvidt udviklingen fra *bench to bedside* har været for hurtig inden for dette felt. Modstanderne mod den hurtige progression til kliniske studier anfører, at studierne kunne designes mere effektivt og sikkert, hvis den »traditionelle« vej gennem yderligere basale undersøgelser og dyremodeller blev fulgt, mens fortalerne mener, at udviklingen bliver accelereret med tidlige kliniske forsøg. Der er dog bred enighed om, at de tid-