

Review

Anti-leukotriene drugs in the therapy of inflammatory diseases

Bartłomiej Pyrak^{1,*}, Karolina Rogacka² oraz Dariusz Maciej Pisklak³

¹ Student's Scientific Group « Free Radicals », Department of Physical Chemistry, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

² Department of Geriatrics, Collegium Medicum in Bydgoszcz, Nicolaus Copernicus University, Bydgoszcz, Poland

³ Department of Physical Chemistry, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

* Correspondence: b.pyrak12@gmail.com

Abstract: A key part of many chronic diseases is inflammation controlled by inflammatory mediators. Regulation of their function allows muting the inflammatory response, which is the desired effect in the treatment of inflammatory diseases. The source of mediators is arachidonic acid, converted to pro-inflammatory mediators by cyclooxygenases (COX) or lipoxygenases (LOX). The 5-LOX pathway is full of target points for the regulation of biosynthesis of cysteinyl leukotrienes (CysLT) – one of the major classes of inflammatory mediators. These compounds exert their activity through specific leukotriene receptors – first (CysLT₁R) and second (CysLT₂R). Drugs that inhibit CysLT synthesis, as well as leukotriene receptor antagonists (LTRA), form a group of drugs known as anti-leukotriene drugs. Currently, only a few representatives of this group are available in the pharmacies around the world: the 5-LOX inhibitor – zileuton – and three CysLT₁R antagonists – montelukast, pranlukast, and zafirlukast. LTRAs due to their wide range of anti-inflammatory effects are a group of drugs with a high potential in the treatment of inflammatory diseases. The study of new applications of known LTRAs and the search for new members of the LTRA group are the main directions of development in this field of pharmacy. This work summarizes the benefits of using anti-leukotriene drugs in the treatment of chronic diseases and presents new directions for using LTRAs.

Keywords: cysteinyl leukotrienes, antagonism, anti-leukotriene drugs, COVID-19, mutations

Article is published under the CC BY license.

1. Wprowadzenie

Celem rozwoju stanu zapalnego jest eliminacja czynnika indukującego, usunięcie martwych lub nieprawidłowo funkcjonujących komórek oraz zapoczątkowanie procesów związanych z gojeniem i naprawą tkanek [1]. Stan zapalny możemy podzielić na ostry i przewlekły [2]. Zapalenie ostre jest wywołane najczęściej infekcjami i urazami mechanicznymi. Wiąże się ono przede wszystkim z aktywacją komórek układu immunologicznego oraz zmianami naczyniowymi, trwającymi od kilku do kilkunastu dni. Na skutek przetrwałej ekspozycji na czynnik szkodliwy zapalenie ostre przechodzi w postać przewlekłą. Prowadzi to do uszkodzeń oraz zaburzeń funkcjonowania zdrowych tkanek, co z kolei przekłada się na rozwój chorób przewlekłych [1]. Charakter stanu zapalnego jest silnie zaznaczony m.in. w przebiegu chorób autoimmunologicznych, jednak może on przybierać postać nieco łagodniejszą, obserwowaną w patofizjologii chorób cywilizacyjnych o podłożu sercowo-naczyniowym, neurodegeneracyjnym i nowotworowym, które stanowią ok. 70% zgonów w skali światowej [2,3].

Kontrola przebiegu stanu zapalnego jest niezbędna w celu skoordynowania działania wielu układów komórkowych – zarówno tych budujących organizm, jak i tych kontrolujących jego funkcje. Wobec tego głównym celem terapii chorób o podłożu zapalnym jest farmakologiczna kontrola procesów zapalnych, której dokonuje się poprzez regulację aktywności mediatorów i regulatorów stanu zapalnego. Mediatory te dzielimy na:

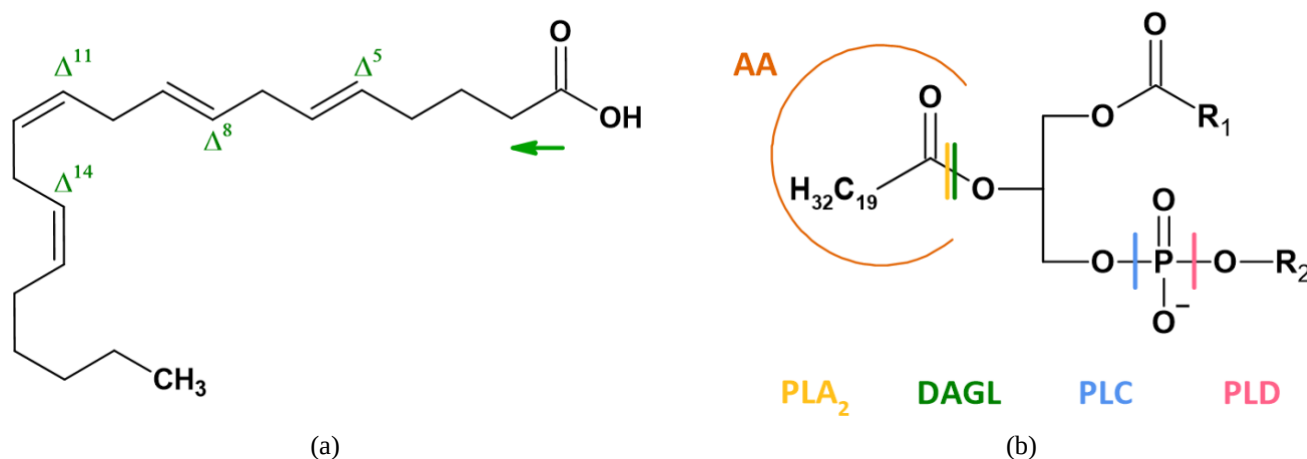
- mediatory pochodzenia osoczowego – białka układu dopełniacza, układ kinin, układ czynników krzepnięcia oraz białka układu fibrynolizy;

- mediatory pochodzenia komórkowego – cytokiny prozapalne, aminy naczynioaktywne (serotonina, histamina), neuropeptydy, metabolity kwasu arachidonowego, tlenek azotu (NO), reaktywne formy tlenu (ROS) oraz enzymy liposomalne [1].

Jednym z najbardziej rozbudowanych układów mediatorów jest układ metabolitów kwasu arachidonowego, którego kaskadowa struktura pozwala na kontrolę przebiegu reakcji zapalnej poprzez wielu punktów uchwytu.

2. Kaskada kwasu arachidonowego – szlak 5-LOX

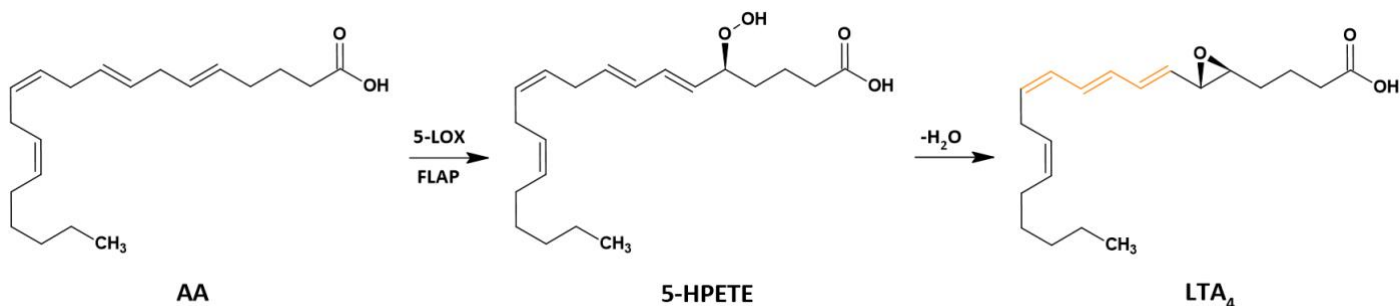
Kwas arachidonowy [kwas (5Z,8Z,11Z,14Z)-ejkoza-5,8,11,14-tetraenowy; AA] jest dwudziestowęglowym wielonienasyconym kwasem tłuszczowym, który posiada 4 wiązania podwójne występujące w pozycjach $\Delta^{5,8,11,14}$ (Rysunek 1a). AA jest obecny w komórkach w obrębie fosfolipidów błon komórkowych. Uwolnienie jego cząsteczek z dwuwarstwy lipidowej stanowi początek kaskady kwasu arachidonowego – następnych reakcji prowadzących do syntezy kolejnych grup mediatorów stanu zapalnego. Proces uwalniania AA z błon komórkowych zachodzi zazwyczaj za pośrednictwem aktywności fosfolipazy A₂ (PLA₂), która hydrolizuje wiązanie estrowe w pozycji *sn*-2 cząsteczki fosfatydylocholiny lub fosfatydyloinozytolu (Rysunek 1b) [4]. AA może być uwalniany również w procesie wieloetapowym - fosfolipazy C i D (PLC, PLD) hydrolizują wiązania w obrębie grupy fosforanowej fosfolipidu, a z powstałego diacyloglicerolu (DAG) lipaza diacyloglicerolu (DAGL) uwalnia AA (Rysunek 1b) [5]. Wolny AA, ze względu na posiadanie szeregu wiązań podwójnych, jest podatny na działanie enzymów utleniających, które przekształcają go do pochodnych wykazujących aktywność biologiczną [6]. Związki te noszą miano eikozanoidów (*eicos*, z gr. dwadzieścia) i powstają dzięki działaniu dwóch grup enzymów – cyklooksygenaz (COX) i lipooksygenaz (LOX). Szlak COX prowadzi do syntezy prostanoidów (prostaglandyn - PG i tromboksanów - TX), natomiast szlak LOX do syntezy leukotrienów - LT i lipoksyn - LX.



Rysunek 1. (a) Budowa chemiczna AA. Kolorem zielonym oznaczono kierunek numeracji atomów węgla w notacji Δ ; **(b)** Enzymy uwalniające AA z fosfolipidów błony komórkowej. Na rysunku zaznaczono pozycję *sn*-2 oraz miejsca cięcia wiązań poszczególnych enzymów (PLA₂ – fosfolipaza A₂; DAGL – lipaza diacyloglicerolu; PLC – fosfolipaza C; PLD – fosfolipaza D).

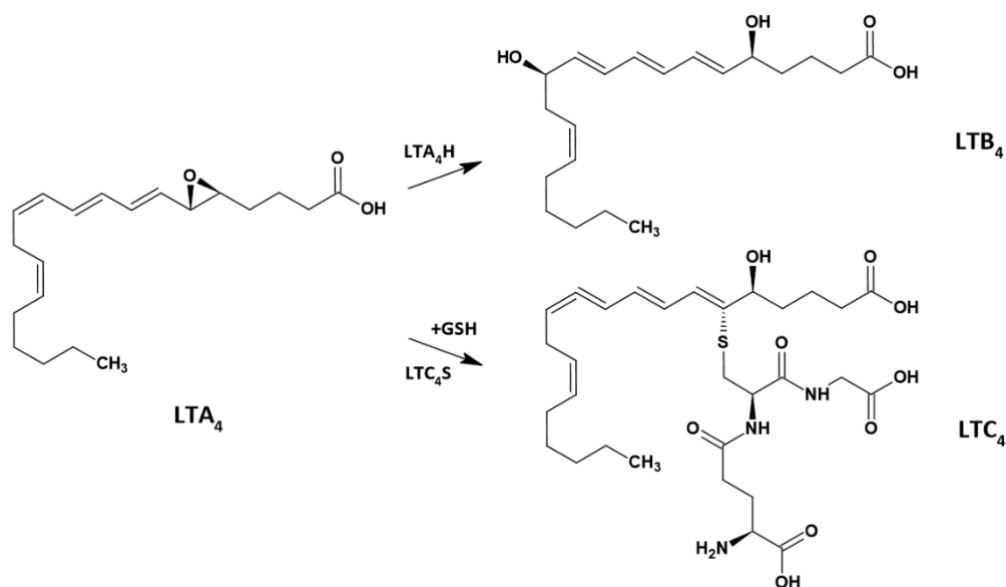
W zależności od pozycji, w której LOX wprowadza grupę nadtlenną do cząsteczki AA, wyróżniamy 3 główne izoformy LOX: 5-lipooksygenazę (5-LOX), 12-lipooksygenazę (12-LOX) i 15-lipooksygenazę (15-LOX). Najważniejszym szlakiem jest ten inicjowany przez 5-LOX. Enzym ten umiejscowiony jest w jądrze komórkowym i cytoplazmie komórek pochodzenia szpikowego – w neutrofilach, eozynofilach, monocytach, makrofagach i komórkach tucznych [7]. Aktywacja komórki czynnikiem prozapalnym indukuje mechanizm transportujący 5-LOX w kierunku otoczki jądrowej i siateczki śródplazmatycznej [7,8]. Do prawidłowego funkcjonowania 5-LOX niezbędne jest obecne już w błonach fosfolipidowych białko aktywujące 5-lipooksygenazę (FLAP, ang. five-lipoxygenase activating protein), ułatwiające wiązanie AA z 5-LOX [9], oraz białko koaktozynopodobne 1 (COTL-1, ang.

coactosin-like protein-1), które stabilizuje połączenie 5-LOX z FLAP [10,11]. Tak zbudowany kompleks enzymatyczny przekształca AA do kwasu 5-hydroperoksyekozapentaenowego (5-HPETE). Jest to nietrwały metabolit AA, który ulega samoistnemu przekształceniu do leukotrienu A₄ (LTA₄) – pierwszego z szeregu leukotrienów, w którego strukturze obecny jest charakterystyczny dla leukotrienów układ trzech sprzężonych wiązań podwójnych (Rysunek 2) [12].

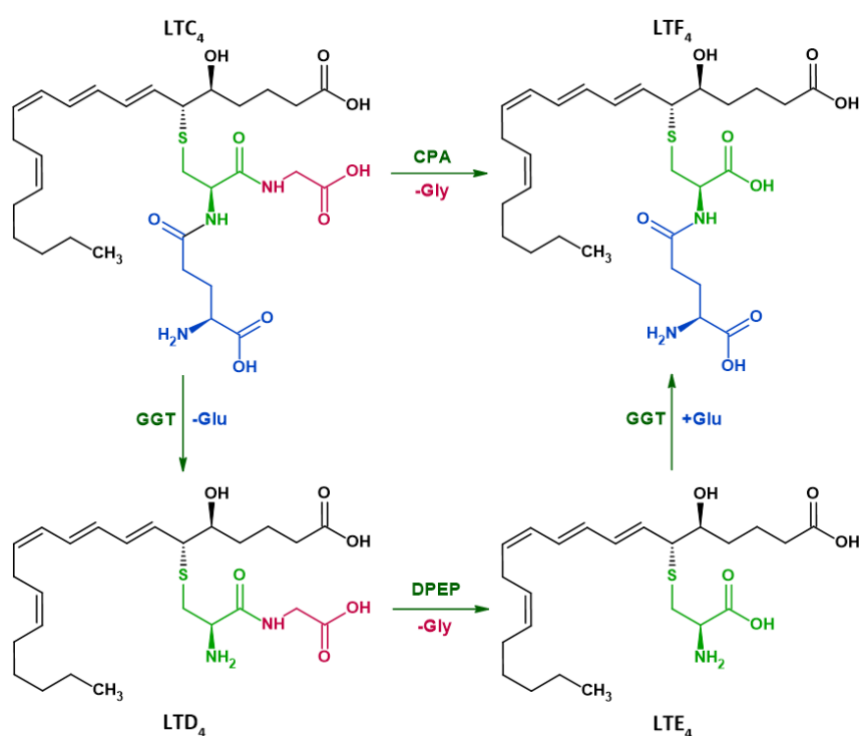


Rysunek 2. Schemat biosyntezy LTA₄. Na rysunku zaznaczono charakterystyczny dla LT układ trzech sprzężonych wiązań podwójnych.

LTA₄, podobnie jak 5-HPETE, również jest związkiem nietrwałym i może ulegać przekształceniom w dwóch mechanizmach. Cytozolowa hydrolaza LTA₄ (LTA₄H) przekształca LTA₄ do leukotrienu B₄ (LTB₄), a syntaza leukotrienu C₄ (LTC₄S), poprzez przyłączenie reszty glutationowej, zamienia LTA₄ w leukotrien C₄ (LTC₄) (Rysunek 3) [10,12,13]. Zsyntezowany LTC₄ jest usuwany z komórki dzięki przenośnikom ATP-zależnym, jakimi są białka oporności wielolekowej (MRP) [14]. W przestrzeni zewnątrzkomórkowej rozpoczyna się kolejny etap syntezy LT, w którym dochodzi do manipulacji strukturalnych w obrębie reszty glutationowej. Enzymy γ -glutamylotransferazy 1 i 5 (GGT1, GGT5) katalizują reakcję odłączenia cząsteczki kwasu glutaminowego od LTC₄, co prowadzi do powstania leukotrienu D₄ (LTD₄) [13]. W kolejnym etapie dipeptydazy 1 i 2 (DPEP1, DPEP2) odłączają od LTD₄ cząsteczkę glicyny, co prowadzi do powstania leukotrienu E₄ (LTE₄) – końcowego produktu biosyntezy LT, którego wysokie stężenie w moczu stanowi biomarker odpowiedzi zapalnej [13,15,16]. GGT1 i GGT4 są one zdolne do katalizy przyłączenia reszty kwasu glutaminowego do cząsteczki LTE₄, co skutkuje powstaniem leukotrienu F₄ (LTF₄), który może również powstawać z LTC₄ z pomocą karboksypeptydazy A (CPA) [17]. Cały szlak biosyntezy LTD₄, LTE₄ i LTF₄ przedstawiono na Rysunku 4.



Rysunek 3. Schemat biosyntezy LTB₄ i LTC₄.



Rysunek 4. Schemat biosyntezy LTD₄, LTE₄ i LTF₄ z zaznaczonymi manipulacjami w obrębie reszty glutationowej. Na zielono zaznaczono resztę cysteiny (Cys), na niebiesko resztę kwasu glutaminowego (Glu), a na czerwono resztę glicyny (Gly).

Enzymem limitującym szybkość syntezy leukotrienów jest LTC₄S. Dzieje się tak ze względu na selekcję ekspresji tego enzymu w obrębie organizmu [18]. Komórki posiadające w swoim arsenale enzymatycznym 5-LOX, ale nie LTC₄S, wykształciły mechanizm umożliwiający włączenie się im w syntezę LT – zsyntezowany LTA₄ jest transportowany przez MRP do przestrzeni zewnątrzkomórkowej i dalej do komórek posiadających LTC₄S. Taki sposób syntezy LT jest nazywany syntezą transbłonową, która prowadzona jest głównie przez neutrofile, ale poza nimi również przez płytki krwi, komórki śródbłonna naczyniowego i dróg oddechowych, komórki tuczne, makrofagi oskrzelowe, monocyty krwi obwodowej, keratynocyty i chondrocyty [11,15,19–21].

LTC₄, LTD₄, LTE₄ i LTF₄ posiadają w swojej strukturze resztę cysteiny z ugrupowania glutationowego, od której bierze się wspólna nazwa dla tej grupy LT – leukotrieny cysteinylowe (CysLT).

3. Receptory leukotrienów cysteinylowych - CysLTR

W latach 80. XX wieku, kiedy zidentyfikowano CysLT, przewidziano istnienie dwóch podtypów receptora dla CysLT [22], co zostało definitywnie potwierdzone pod koniec lat 90 XX wieku. W 1999 roku udało się wyizolować, poznać budowę aminokwasową oraz sklonować podtyp pierwszy receptora (CysLT₁R) [23], a rok później dokonano tego z podtypem drugim (CysLT₂R) [24]. Receptory te są receptorami sprzężonymi z białkami G, w dużej większości z podtypem G_q [25]. Obydwa receptory mają zdolność wiązania CysLT, jednak cechuje je różne powinowactwo do danego podtypu CysLTR. Największe powinowactwo do CysLT₁R wykazuje LTD₄, słabiej wiąże się z nim LTC₄, a najsłabiej LTE₄ [12]. LTC₄ i LTD₄ wykazują podobne powinowactwo względem CysLT₂R, przewyższające powinowactwo LTE₄ [26]. Słabe powinowactwo LTE₄ do CysLT₁R i CysLT₂R sugeruje istnienie trzeciego podtypu CysLTR, swoistego dla LTE₄. Mianem CysLT₃R opisano receptor sierocy GPR99, który początkowo uważano za receptor dla α-ketoglutaranu, aktywowany przy jego wysokim stężeniu. Wykazano jednak, że jego aktywacja jest możliwa dzięki niskim stężeniom LTE₄, a aktywność CysLT₃R jest szczególnie zaznaczona w schorzeniach alergicznych [27-29].

CysLT₁R ulega ekspresji w błonach komórkowych większości komórek układu odpornościowego obecnych w drogach oddechowych – makrofagach, monocytach, eozynofilach, neutrofilach, limfocytach B i komórkach tłuszcznych - które stanowią

główne źródło CysLT w odpowiedzi zapalnej. Oprócz tego CysLT₁R obecny jest w makrofagach krwi obwodowej, płytkach krwi, polipach nosowych, śródbłonku naczyń płucnych, komórkach wszystkich poziomów dróg oddechowych, komórkach jelita cienkiego i grubego oraz w obrębie mózgu [15,30–32]. Ekspresja CysLT₂R po części pokrywa się z CysLT₁R – CysLT₂R obecny jest w błonach komórkowych dużej grupy komórek układu odpornościowego, w obrębie dróg oddechowych, układu pokarmowego oraz mózgu. Posiada on jednak charakterystyczne miejsca ekspresji, jakimi są komórki mięśnia sercowego – włókna Purkiniego, miocyty i fibroblasty przedsionków, komór, przegrody międzykomorowej i koniuszka serca – oraz komórki chromafinowe nadnerczy [10,15,20,30]. Charakterystyka ekspresji CysLTR powoduje, że CysLT₁R odpowiada przede wszystkim za rozwój stanu zapalnego w obrębie układu oddechowego, natomiast CysLT₂R w obrębie układu sercowo-naczyniowego. Pobudzenie tych receptorów prowadzi do zwiększenia aktywności przekaźników drugiego rzędu (trifosforanu fosfatydyloinozytolu – IP₃ oraz diacyloglicerolu – DAG), które aktywują różnorodne szlaki sygnałowe prowadzące do m.in.: zwiększenia przepuszczalności naczyń krwionośnych, skurczu mięśni gładkich oskrzeli, aktywacji, zwiększenia adhezji do ścian naczyń krwionośnych i chemotaksji wielu rodzajów komórek układu immunologicznego (zwłaszcza eozynofili) oraz degranulacji ziarnistości komórek tucznych i płytek krwi, zawierających cytokiny prozapalne i białka regulatorowe procesów zapalnych [10,11,33].

4. Kierunki rozwoju leczenia przeciweleukotrienowego

Dokładne poznanie charakterystyki działania CysLT i ich receptorów zaowocowało opracowaniem leków przeciweleukotrienowych. Do tej grupy leków możemy zaliczyć inhibitory enzymów szlaku 5-LOX (inhibitory 5-LOX i FLAP) oraz antagonistów CysLTR (LTRA). Na obecną chwilę jedynymi dostępnymi w lecznictwie ogólnym lekami przeciweleukotrienowymi jest jeden inhibitor 5-LOX – zileuton – oraz trzech antagonistów CysLT₁R, których wprowadzono do obrotu pod koniec lat 90. XX w (Tabela 1.). Pierwszym z nich był pranlukast (1995), następnie zafirlukast (1996), a ostatnim montelukast (1998) – najbardziej popularny spośród trójki lukastów [34]. Co do antagonistów CysLT₂R – trwają badania kliniczne nad kilkoma kandydatami do tego miana, jednak w lecznictwie nie jest jeszcze wykorzystywany żaden selektywny antagonist CysLT₂R. Dzięki wszechstronnemu działaniu przeciwzapalnemu LTRA znajdują zastosowanie w leczeniu wielu rodzajów schorzeń o podłożu zapalnym, co zostanie opisane w poniższym rozdziale.

Dopuszczone do obrotu ogólnego		Stosowane jedynie w badaniach klinicznych
Inhibitory 5-LOX	Zileuton	-
Inhibitory FLAP	-	MK-591, MK-886 BAYx1005
Antagoniści CysLT ₁ R	Montelukast, Pranlukast, Zafirlukast	MK-571 Sulukast, Masilukast
Antagoniści CysLT ₂ R	-	BayCysLT ₂ *, HAMI3379*
Niselektywni antagoniści CysLTR	-	Iralukast, Pobilukast, Ritolukast, BAYu9773 Gemilukast (ONO-6950)*

Tabela 1. Podział leków przeciweleukotrienowych i ich dostępność w lecznictwie ogólnym; * - leki najnowszej generacji o największym potencjale terapeutycznym.

4.1. Choroby układu oddechowego

4.1.1. Astma

W przebiegu chorób układu oddechowego LT są syntezowane przez komórki tuczne, eozynofile i bazofile. Odpowiadają one za skurcz mięśni gładkich oskrzeli, nadprodukcję śluzu, zwiększenie przepuszczalności naczyń oraz nasilenie chemotaksji komórek układu immunologicznego [35]. W patogenezie astmy znaczącą rolę odgrywają eozynofile, które przez wydzielanie dużych ilości różnorodnych czynników prozapalnych (enzymów, czynników wzrostu, chemokin i cytokin) odpowiadają za powstanie większości objawów astmy [36]. LT odpowiadają za nasilenie chemotaksji i diapedezy tego rodzaju granulocytów w kierunku miejsca zapalenia [16,37], a obecne w błonach eozynofili CysLTR pełnią funkcję regulatorów autokrynowych i parakrynowych ich aktywności [38]. W ostatnich latach postuluje się również działanie intrakrynne CysLT, ze względu na odkrycie CysLTR obecnych w jądrze komórkowym, które mogą regulować degranulację ziarnistości eozynofili z wnętrza komórki [39]. CysLT, działając przez CysLT₁R, nasilają syntezę i odkładanie kolagenu w tkankach układu oddechowego oraz modulują syntezę, wydzielanie i aktywację metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej (MMP) i elastaz, przez co ich udział w remodelingu dróg oddechowych u astmatyków jest silnie zaznaczony [37,40,41]. Jako, że aktywność eozynofili jest silnie powiązana z CysLT, terapia antagonistami CysLT₁R jest skutecznym narzędziem w leczeniu reakcji zapalnych z nadaktywnością eozynofili [42]. LTRA, oprócz działania hamującego aktywność eozynofili, wykazują również działanie hamujące aktywność innych komórek układu immunologicznego, głównie neutrofili, monocytów i makrofagów [43].

Wysokie poziomy CysLT obserwuje się w przebiegu zaostrzeń astmy [44]. U pacjentów z astmą napadową standardowa terapia długodziałającymi β_2 -mimetykami (LABA – formoterol, salmeterol) wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zaostrzeń choroby. Stosowanie LTRA u takich pacjentów, zwłaszcza z nawracającymi zakażeniami układu oddechowego, pozwala łatwiej kontrolować napady astmy [45]. Wobec tego terapia antagonistami CysLT₁R może być uznawana za preferowane podejście terapeutyczne w tej populacji astmatyków. Jednakże ekspresja CysLT₁R jest obecna w płucach zarówno osób zdrowych, jak i astmatyków, natomiast ekspresja CysLT₂R występuje tylko u osób z astmą napadową indukowaną antygenem. Wobec tego leki będące antagonistami CysLT₂R mogą w przyszłości stanowić istotny element terapii astmy napadowej [46].

U osób cierpiących na astmę aspirynową, synteza LT jest nasiloną na skutek przekierowania szlaku syntezy eikozanoidów na szlak 5-LOX w wyniku blokady COX-1 i COX-2 przez kwas acetylosalicylowy. Nasiloną ekspresja CysLT₁R w przebiegu astmy aspirynowej pozwala na silniejsze działanie nadmiernie produkowanych CysLT [18,47]. Wobec czego antagoniści CysLT₁R są lekami wskazanymi w terapii astmy aspirynowej jako leki obniżające nadmierną syntezę LTB₄ i CysLT [42,48,49]. W terapii astmy aspirynowej zastosowanie znajdują również inhibitory 5-LOX (zileuton), które są skuteczniejsze w niwelowaniu objawów nosowych w porównaniu do antagonistów CysLTR [50]. Oprócz tego, LTRA i inhibitory 5-LOX (zileuton) zmniejszają nasilenie skurczu oskrzeli indukowanego wysiłkiem fizycznym (stosowanie doraźne) oraz są komponentem dobrej kontroli astmy w leczeniu długotrwałym (stosowanie przewlekłe) [16,51].

Stosowanie LTRA w terapii astmy pozwala na zmniejszenie dawki i częstości stosowania leków pierwszego rzutu, jakimi są wziewne glikokortykosteroidy (GKS). Przekłada się to na zmniejszenie kosztów terapii i zmniejszone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych przy zachowanej skuteczności leczenia [42]. Stosowane w terapii przewlekłej astmy LTRA stanowią zamiennik dla stosowanych łącznie z GKS LABA [52], jednakże LTRA powinno wprowadzać się do terapii dopiero w momencie, gdy połączenie GKS z LABA nie przynosi korzystnych efektów [45]. Pod kątem skuteczności terapii LTRA mają pewną przewagę nad GKS – działanie sterydów wziewnych spada wraz ze wzrostem masy ciała, co nie dotyczy skuteczności terapii LTRA [53]. Leky te nie sprawiają problemów w stosowaniu – stosowane raz dziennie i bez potrzeby używania inhalatora wykazują bardzo wysoki compliance terapii, zwłaszcza w populacji pediatrycznej [45,54].

4.1.2. Schorzenia układu oddechowego o podłożu alergicznym

W przebiegu alergicznego nieżytu nosa dochodzi do nasilenia ekspresji składowych szlaku 5-LOX oraz CysLT₁R przez eozynofile, neutrofile, komórki tuczne i makrofagi [55]. Schorzenie to odznacza się przekrwieniem błony śluzowej oraz nadmiernym świądem i wyciekami z nosa oraz niekiedy zaczerwienieniem, obrzękiem, łzawieniem i świądem oczu [37]. W terapii alergicznego nieżytu nosa wszystkie trzy lukasty mają udowodnione działanie zmniejszające nasilenie objawów z nosa, oczu i gardła, co poprawia jakość życia pacjentów (QoL) [10]. Dobłą skutecznością odznaczają się połączenia LTRA z lekami przeciwhistaminowymi, np. terapia łączona loratadyną i montelukastem. LTRA zmniejsza obrzęk błony śluzowej nosa i chemotaksję eozynofili wywołane aktywnością CysLT, a lek przeciwhistaminowy niweluje świąd i nadprodukcję wydzieliny spowodowane aktywnością bazoili [42,56]. Podobnie jak w przypadku alergicznego nieżytu nosa, w przypadku alergicznego zapalenia zatok połączenia LTRA i leku przeciwhistaminowego – m.in. montelukastu z lewocetytryzyną - stanowią solidną i skuteczną podstawę terapii [57].

Możliwości LTRA przedstawiono w Tabeli 2.

Schorzenie	Lek	Działanie	Obiekt i charakter badania	Źródło
Astma	Montelukast	Poprawa kontroli objawów astmy	Ludzie (<i>in vivo</i>)	[58,59]
		Zmniejszenie objawów astmy przedmiesiączkowej	Ludzie (<i>in vivo</i>)	[60]
		Hamowanie remodelingu dróg oddechowych	Ludzie (<i>in vivo</i>)	[61]
	Gemilukast (ONO-6950)	Hamowanie rozwoju stanu zapalnego i nadaktywności eozynofili w przebiegu astmy	Ludzie (<i>in vivo</i>)	[62]
		Hamowanie zwężenia oskrzeli	Świnki morskie (<i>in vivo</i>)	[63]
	Gemilukast (ONO-6950)	Hamowanie zwężenia oskrzeli	Ludzie (<i>in vivo</i> , <i>ex vivo</i>)	[64]
	BayCysLT ₂			
	BayCysLT ₂	Hamowanie remodelingu dróg oddechowych	Myszy (<i>in vivo</i>)	[65]
POChP	Montelukast	Poprawa kontroli objawów nocnych, poprawa jakości życia (QoL)	Ludzie (<i>in vivo</i>)	[66]
Alergiczny nieżyt nosa	Montelukast	Zmniejszenie nasilenia objawów z nosa, oczu i gardła oraz poprawa jakości życia (QoL)	Ludzie (<i>in vivo</i>)	[10]
	Zafirlukast			
	Pranlukast			

Tabela 2. Działanie LTRA w przebiegu chorób układu oddechowego.

4.2. Choroby sercowo-naczyniowe

Aktywacja komórek śródbłonna naczyniowego skutkuje uwalnianiem mediatorów prozapalnych, które odpowiadają za rozwój odpowiedzi zapalnej i inicjację jego dysfunkcji, które są ważnymi czynnikami prowadzącym do rozwoju wielu chorób sercowo-naczyniowych [67,68]. Deregulacja funkcji śródbłonna prowadzi do nasilonej proliferacji komórek, skurczu mięśni gładkich i zwiększonej przepuszczalności naczyń krwionośnych. W zaburzeniach funkcji śródbłonna naczyniowego CysLT₁R odpowiadają za nasilenie proliferacji komórek, a CysLT₂R za aktywację prozapalnych szlaków sygnałowych i zwiększenie ekspresji genów prozapalnych białek [67]. CysLTR wykazują również przeciwne działanie pod kątem napięcia naczyń krwionośnych -

aktywacja CysLT₁R nasila produkcję czynników skurczających, natomiast aktywacja CysLT₂R prowadzi do zwiększenia syntezy czynników rozkurczających, z których najważniejszym jest NO [69].

4.2.1. Incydenty niedokrwienne

Synteza transbłonowa CysLT prowadzona w obrębie naczyń wieńcowych i mózgowych w znacznym stopniu przyczynia się do zwiększenia ryzyka wystąpienia incydentów niedokrwiennych [70-72]. Syntezowany przez neutrofile LTA₄ jest dalej przekształcany przez płytki krwi i komórki śródbłonka naczyniowego, co prowadzi do zaburzeń w obrębie śródbłonka naczyniowego naczyń mózgowych [73,74]. Oprócz neuronów, w mózgu wyróżniamy dwa ważne układy komórkowe. Są nimi komórki mikrogleju, czyli specyficzne tkankowo makrofagi tkanek mózgowych, oraz astrocyty, będące regulatorami funkcji tkanki nerwowej. Obydwa rodzaje komórek w stanie fizjologicznym działają neuroprotekcynie – współdziałają w usuwaniu martwych komórek tkanek mózgowych, nasilaniu wydzielania czynników wzrostu neuronów oraz hamowaniu remodelingu aksonów. Nadmierna aktywność komórek mikrogleju i astrocytów, nazywana odpowiednio mikrogliaozą i astrocytozą, prowadzi do patologicznego wydzielania cytokin prozapalnych oraz indukcji odpowiedzi zapalnej przez wpływ na transkrypcję genów [75].

W przebiegu incydentów niedokrwiennych mózgu CysLTR ulegają silnej ekspresji i biorą udział w regulacji uszkodzenia neuronów i śródbłonka naczyń mózgowych, zaburzeniu prawidłowej przepuszczalności bariery krew-mózg, aktywacji komórek mikrogleju i astrocytów, tworzeniu blizn glejowych oraz modulacji aktywności szlaków prozapalnych: 3-fosfatydyloinozytolu i kinazy białkowej AKT (PI3K/Akt), kinaz aktywowanych mitogenami (MAPK), szlaku czynnika martwicy nowotworów (TNF- α) i szlaku NF- κ B, [75-77]. Obecne na powierzchni mikrogleju i astrocytów CysLTR pozwalają na regulację ich aktywności. CysLT₁R jest odpowiedzialny za nasilenie proliferacji i migracji astrocytów, natomiast CysLT₂R za nasilenie wydzielania cytokin przez komórki mikrogleju. Wobec tego CysLT₁R są ważnym elementem rozwoju uszkodzeń w obrębie astrocytów, a CysLT₂R – w obrębie komórek mikrogleju, w przebiegu incydentów niedokrwiennych mózgu [75]. Aktywacja CysLT₁R prowadzi do nasilenia migracji komórek układu odpornościowego do miejsca rozwoju stanu zapalnego wywołanego incydem niedokrwiennym [78]. Antagoniści CysLT₁R - montelukast i pranlukast - wykazują działanie protekcyjne przeciwko skutkom jego niedokrwienia [77-79].

W regulacji homeostazy wodnej mózgu biorą udział akwaporyny, których zaburzenie funkcjonowania może prowadzić do zwiększenia przepuszczalności bariery krew-mózg, a co za tym idzie – obrzęku mózgu [80]. Uszkodzenie niedokrwiennie mózgu może powstać na skutek zwiększenia ekspresji akwaporyny 4 (AQP4) w astrocytach, indukowanej przez aktywność CysLT₂R. Myszy pozbawione genetycznie AQP4 po przejściu ogniskowego niedokrwienia mózgu doświadczają większej utraty neuronów, co wskazuje na udział CysLT₂R w regulacji prawidłowego funkcjonowania bariery krew-mózg w przebiegu incydentów niedokrwiennych [81]. CysLT₂R biorą również udział w uszkodzeniu neuronów w ostrej fazie ogniskowego niedokrwienia oraz w rozwoju cytotoksycznego obrzęku mózgu, astrocytozy i mikrogliaoz w późnej fazie ogniskowego niedokrwienia [77,82]. HAMI3379, pierwszy zidentyfikowany selektywny antagonist CysLT₂R, hamuje nekrozę i fagocytozę neuronów mikrogleju oraz uwalnianie cytokin prozapalnych, czego skutkiem jest hamowanie neurotoksyczności wywołanej niedokrwieniem mikrogleju [83,84]. HAMI3379 promuje również polaryzację komórek mikrogleju w kierunku przeciwapalnego fenotypu M2 poprzez hamowanie szlaku NF- κ B [79,85] oraz wykazuje efekt ochraniający przed ostrym niedokrwieniem mózgu (zmniejsza obszar niedokrwienia i ogranicza rozwój stanu zapalnego w jego obrębie, zmniejsza deficyty neuronalne oraz normalizuje funkcję bariery krew-mózg) [86,87].

W patogenezie zawału mięśnia sercowego LT odpowiadają za migrację leukocytów, wpływają na funkcję fibroblastów, zwiększają kurczliwość i proliferację komórek mięśni gładkich oraz zwiększają przepuszczalność naczyń wieńcowych [20]. Montelukast hamuje produkcję i wydzielanie ROS, zmniejsza stres oksydacyjny i hamuje apoptozę kardiomiocytów, przez co wykazuje korzystne działanie kardioprotekcyjne [94,95]. W badaniu na myszach pokazano, że CysLT₂R obecne w śródbłonku

naczyń krwionośnych odpowiadają głównie za ich przepuszczalność, natomiast CysLT₂R obecne na komórkach układu odpornościowego odpowiadają za rozwój odpowiedzi zapalnej w przebiegu zawału [96]. CysLT₂R nie są składowymi ostrej odpowiedzi zapalnej, ale uczestniczą w rozwoju przewlekłego stanu zapalnego po przebytych zawale i okresie reperfuzji naczyniowej. W tego typu stanach korzystne działanie wykazuje BayCysLT₂, który przez blokowanie CysLT₂R i zmniejszenie ekspresji białek adhezyjnych na powierzchni komórek śródbłonna, podany przed zawałem zmniejsza wywołane nim uszkodzenie tkanek [97].

Możliwości zastosowania LTRA w terapii schorzeń niedokrwienych przedstawiono w Tabeli 3.

Lek	Działanie	Obiekt i charakter badania	Źródło
Zileuton	Hamowanie degradacji i apoptozy neuronów, zmniejszenie obszaru niedokrwienego	Szczury (<i>in vivo</i>)	[88]
MK-886	Zmniejszenie obszaru udaru niedokrwienego mózgu	Szczury (<i>in vivo</i>)	[89]
Montelukast	Działanie antyoksydacyjne, hamowanie ekspresji cytokin prozapalnych - interleukiny 6 (IL-6) i aktywności prozapalnych szlaków sygnałowych - TNF- α i NF- κ B, zmniejszenie obszaru niedokrwienia	Szczury (<i>in vivo</i>)	[90]
	Zmniejszenie uszkodzeń poudarowych, przyspieszenie procesów naprawczych	Myszy (<i>in vivo</i>)	[91]
	Hamowanie degradacji i apoptozy neuronów, zmniejszenie uszkodzenia poudarowego	Szczury (<i>in vivo</i>)	[92]
	Hamowanie rozwoju stanu zapalnego i nadaktywności eozynofili w przebiegu udaru niedokrwienego mózgu	Myszy (<i>in vivo</i>)	[92]
Pranlukast	Niwelowanie deficytów neurologicznych, zmniejszenie uszkodzenia poudarowego, hamowanie degradacji i apoptozy neuronów, hamowanie astrocytozy	Szczury (<i>in vivo</i>)	[93]
HAMI3379	Zmniejszenie deficytów neurologicznych, hamowanie degradacji i apoptozy neuronów, hamowanie ekspresji cytokin prozapalnych - interleukiny 1 β (IL-1 β) i TNF- α , hamowanie mikroglizy	Myszy (<i>in vivo</i>)	[83]
	Indukcja polaryzacji komórek mikrogleju z fenotypu M1 (prozapalnego) do M2 (przeciwpapalnego)	Szczury (<i>in vivo</i>)	[85]
	Zmniejszenie deficytów neurologicznych, zmniejszenie obszaru udaru, hamowanie degradacji i apoptozy neuronów, hamowanie ekspresji cytokin prozapalnych - IL-1 β , TNF- α i interferonu γ (IFN- γ), hamowanie nacieku neutrofilii	Myszy (<i>in vivo</i>)	[86,87]
	Zmniejszenie stresu oksydacyjnego, hamowanie apoptozy kardiomiocytów - hamowanie remodelingu tkanek mięśnia sercowego	Myszy (<i>in vivo</i>)	[94]
Montelukast	Zmniejszenie obszaru niedokrwienia serca	Psy (<i>in vivo</i>)	[98]
Pranlukast	Hamowanie akumulacji neutrofilii w obszarze ogniskowego niedokrwienia mózgu - działanie protekcyjne przeciwko incydentom niedokrwienym	Myszy (<i>in vivo</i>)	[99]
BayCysLT ₂	Zmniejszenie uszkodzeń pozawałowych, zmniejszenie ekspresji białek adhezyjnych - VCAM-1, ICAM-1, hamowanie nacieku neutrofilii	Myszy (<i>in vitro</i> , <i>in vivo</i>)	[97]

Tabela 3. Działanie LTRA w terapii udaru niedokrwienego mózgu i zawału mięśnia sercowego.

4.2.2. Miazdżyca

Rozwój zmian miażdżycowych jest powiązany z aktywnością LTC₄ oraz ze zwiększoną ekspresją CysLT₁R w obrębie uszkodzonego śródbłonka naczyniowego [20]. Poprzez ten receptor CysLT indukują skurcz mięśni gładkich naczyń objętych zmianami miażdżycowymi bez wpływu na mięśnie gładkie naczyń zdrowych [100]. Komórki śródbłonka naczyniowego mogą również autokrynnie regulować swoje funkcje za pośrednictwem CysLT₂R [101]. Aktywacja tego receptora przez LT prowadzi do zwiększenia ekspresji genów białek adhezyjnych ICAM-1 i VCAM-1, które odpowiadają za nasilenie adhezji komórek układu immunologicznego do ścian naczyń krwionośnych [102]. Inhibitory FLAP i montelukast ograniczają aktywność procesów związanych z aterosclerose (Tabela 4). CysLT wiąże rozwój miażdżycy z występowaniem innych chorób sercowo naczyniowych - zawału mięśnia sercowego, niedokrwienia mózgu, tętniaka aorty czy przerostu mięśnia sercowego [100]. Miażdżycy może rozwinąć się innymi mechanizmami, np. na skutek przewlekłej hipoksji wywołanej przez obturacyjny bezdech senny [101]. Stosowanie LTRA jako czynników hamujących skutki przewlekłej hipoksji może mieć swoje zastosowanie w leczeniu zmian miażdżycowych o tego typu patogenezie.

Lek	Działanie	Obiekt i charakter badania	Źródło
MK-886	Zmniejszenie wielkości blaszek miażdżycowych, hamowanie powstawania zmian miażdżycowych	Myszy (<i>in vivo</i>)	[106]
BAYx1005	Zmniejszenie wielkości blaszek miażdżycowych	Myszy (<i>in vivo</i>)	[107]
Montelukast MK-571	Zmniejszenie wielkości blaszek miażdżycowych, przywrócenie prawidłowej funkcji śródbłonka naczyniowego, hamowanie produkcji ROS	Myszy (<i>in vivo</i>)	[103]
	Zmniejszenie wielkości blaszek miażdżycowych	Myszy (<i>in vivo</i>)	[108]
Montelukast	Zmniejszenie ekspresji metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej (MMP) w obrębie blaszek miażdżycowych – hamowanie uszkodzeń naczyń objętych zmianami miażdżycowymi	Króliki (<i>in vivo</i>)	[109]

Tabela 4. Działanie LTRA w terapii miażdżycy.

4.2.3. Tętniak aorty

Tętniak aorty rozwija się jako wynik przewlekłego nadciśnienia tętniczego, miażdżycy lub wieloletniego palenia tytoniu. Proces chorobowy charakteryzuje się silnym rozszerzeniem aorty brzusznej oraz migracją komórek układu immunologicznego, które uwalniając cytokiny prozapalne prowadzą do degradacji komórek ściany aorty [110]. W patofizjologii tętniaka aorty w obrębie komórek go budujących obserwuje się wysoką ekspresję elementów szlaku 5-LOX (5-LOX, FLAP, LTC₄S) oraz metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej (MMP; głównie MMP-2 i MMP-9) [110]. Montelukast zmniejsza aktywność w/w enzymów, co zmniejsza stan zapalny, hamuje remodeling ściany aorty i rozrost tętniaka oraz indukuje polaryzację makrofagów do przeciwwzapalnego fenotypu M2 [111,112]. Jednakże, aby leczenie tętniaka z użyciem montelukastu było skuteczne, konieczna jest długotrwała terapia, której efekty muszą zostać jeszcze przebadane [110]. Działania przemawiające za skutecznością montelukastu w leczeniu tętniaka aorty przedstawiono w Tabeli 5.

4.3. Choroby neurodegeneracyjne

W przebiegu chorób neurodegeneracyjnych obserwuje się wysokie stężenia CysLT oraz silną ekspresję elementów szlaku 5-LOX (5-LOX, FLAP, LTA₄H, LTC₄S) i CysLTR w neuronach i komórkach mikrogleju [113,114]. Ekspresja elementów szlaku 5-LOX zwiększa się z wiekiem, skutkiem czego jest nasilenie produkcji CysLT [73]. Ich nadprodukcja w przebiegu choroby

Alzheimera prowadzi do nadmiernej aktywacji CysLT₁R, która prowadzi do aktywacji części promotorowej genu *BACE1*. Gen ten koduje enzym β -sekretazę, która uwalnia β -amyloid (A β) z prekursorowego białka amyloidowego [73]. A β nasila produkcję ROS, które poprzez aktywację PLA₂ przyczyniają się do uwalniania AA z błon komórkowych, co zamyka koło interakcji CysLT i A β [115].

Lek	Działanie	Obiekt i charakter badania	Źródło
Montelukast	Hamowanie ekspresji mRNA dla chemokin i cytokin prozapalnych - TNF- α , IL-1 β , białka prozapalnego makrofagów 1 α (MIP-1 α) i białka chemotaktycznego monocytów 1 (MCP-1)	Ludzie (<i>in vitro</i>)	[110]
	Hamowanie aktywności MMP-9 i MIP-1 α	Myszy (<i>in vivo</i>)	[110]
	Hamowanie aktywności MMP-2 i MMP-9, aktywności prozapalnych szlaków sygnałowych (TNF- α), ekspresji cytokin prozapalnych (IL-6), hamowanie funkcji makrofagów, zwiększenie prześwitu aorty,	Myszy (<i>in vitro</i> , <i>in vivo</i>)	[111]
	Hamowanie aktywności MMP-2	Ludzie (<i>ex vivo</i>)	[112]

Tabela 5. Działanie LTRA w terapii tętniaka aorty.

Nadprodukcja CysLT w chorobie Alzheimera, oprócz działania prozapalnego, działa neurotoksycznie i wywołuje zaburzenia pamięci [116]. Neurotoksyczność może być również wywołana nadmierną aktywnością komórek mikrogleju, które poprzez wydzielanie CysLT mogą prowadzić do astrocytozy i w konsekwencji do uszkodzenia neuronów i tworzenia blizn glejowych [75,83,117]. Stosowanie inhibitorów 5-LOX i FLAP hamuje akumulację A β w tkankach [114,118], natomiast antagoniści CysLT₁R hamują aktywność TNF- α , IL-1 β i szlaku NF- κ B, co prowadzi do wyciszenia aktywności β -sekreazy oraz zmniejszenia stresu oksydacyjnego i poprawy funkcji poznawczych [73]. Działanie LTRA hamuje proces zapalny oraz zmniejsza przepuszczalność bariery krew-mózg, wobec czego mogą być one stosowane w przywracaniu prawidłowej funkcji i struktury układu nerwowego [117,119]. Blokowanie CysLT₁R montelukastem lub pranlukastem może być skuteczne w leczeniu choroby Alzheimera przez zmniejszenie neurotoksyczności indukowanej A β , wyciszenie stanu zapalnego, hamowanie aktywności szlaków proapoptotycznych neuronów oraz poprawę funkcji poznawczych, przede wszystkim pamięci [116,119]. Montelukast znajduje się II fazie badań klinicznych w leczeniu choroby Alzheimera, gdzie bada się jego potencjalne działanie nasilające wytwarzanie nowych neuronów, zmniejszające stan zapalny, poprawiające pamięć i funkcje poznawcze [73,120].

W patogenezie choroby Parkinsona dochodzi do zahamowania aktywności neuronów dopaminergicznych. W przebiegu tej choroby, podobnie jak w przypadku choroby Alzheimera, obserwuje się nadekspresję składowych szlaku 5-LOX, a pozbawione pełni sprawności neurony dopaminergiczne oraz aktywowane komórki mikrogleju i astrocyty wykazują wysoką ekspresję CysLTR. [73]. Montelukast, działając poprzez CysLT₁R, wykazuje bezpośrednie działanie neuroprotektoryjne względem neuronów dopaminergicznych poprzez hamowanie wydzielania neurotoksycznych cytokin prozapalnych (TNF- α , IL-1 β) i hamowanie degradacji motoneuronów [114]. Obecnie trwa faza II badań klinicznych z wykorzystaniem montelukastu w leczeniu choroby Parkinsona [114].

Korzystne działanie leków przeciwleukotrienowych w hamowaniu rozwoju chorób neurodegeneracyjnych przedstawiono w Tabeli 6.

Schorzenie	Lek	Działanie	Obiekt i charakter badania	Źródło
Choroba Alzheimera	Zileuton	Hamowanie akumulacji A β	Myszy (<i>in vivo</i>)	[114]
	MK-591	Hamowanie akumulacji A β	Myszy (<i>in vivo</i>)	[118]
	Montelukast	Poprawa pamięci i funkcji poznawczych, hamowanie prozapalnych szlaków sygnałowych (NF- κ B), hamowanie wydzielania cytokin prozapalnych - TNF- α , IL-1 β	Myszy (<i>in vivo</i>)	[116,122]
		Poprawa pamięci i funkcji poznawczych, hamowanie mikrogliazy, przywrócenie prawidłowej neurogenezy	Szczury (<i>in vivo</i>)	[123]
	MK-886	Zmniejszenie neurotoksycznego uszkodzenia neuronów dopaminergicznych	Myszy (<i>in vivo</i>), ludzie (<i>in vitro</i>)	[124]
Choroba Parkinsona	Montelukast	Zmniejszenie neurotoksycznego uszkodzenia neuronów dopaminergicznych	Szczury (<i>in vivo</i>)	[125]

Tabela 6. Działanie LTRA w terapii chorób neurodegeneracyjnych.

4.4. Choroby nowotworowe

Ze względu na istotny udział CysLT w rozwoju stanu zapalnego, prowadzone są intensywne badania nad wpływem CysLT w patogenezie chorób nowotworowych oraz skutecznością leków przeciwleukotrienowych w terapii nowotworów. W Tabeli 7. ukazano potwierdzony badaniami udział CysLT w przebiegu chorób nowotworowych.

Badania <i>in vitro</i>	Badania na zwierzętach	Badania na ludziach
Chłoniak Hodgkina, białaczka		Chłoniak Hodgkina, białaczka
Nowotwory jelita grubego		Nowotwory jelita grubego
Nowotwory trzustki i wątroby	Nowotwory jelita grubego	Nowotwory przełyku i żołądka
Nowotwory prostaty i pęcherza moczowego	Nowotwory trzustki	Nowotwory trzustki i wątroby
Nowotwory piersi i jąder	Nowotwory płuc	Nowotwory nerek, prostaty i pęcherza moczowego
Nowotwory płuc	Nowotwory neurologiczne	Nowotwory piersi i jąder
Nowotwory neurologiczne (nerwiaki, gglejaki)	Nowotwory hematologiczne	Nowotwory neurologiczne (glejaki)
Czerniak oka		Nowotwory neurologiczne (glejaki)
Nowotwory skóry		Czerniak oka

Tabela 7. Rodzaje nowotworów, w których patogenezie potwierdzono udział CysLT i CysLTR. Opracowano na podstawie [126].

Jednym z rodzajów nowotworów, w których udział CysLT został najdokładniej przebadany, są nowotwory jelita grubego. W ich patogenezie CysLT odpowiadają za m.in.: indukcję procesów zapalnych i degradacji DNA, indukcję patologicznej proliferacji i zwiększanie przeżywalności komórek, deregulację procesów odpowiadających za homeostazę energetyczną komórek oraz indukcję procesów angiogenezy [127]. Nadmierna aktywacja CysLT₁R w jelicie grubym prowadzi do nasilenia proliferacji komórek i indukcji kancerogenezy [9,128,129]. CysLT₂R reguluje aktywację szlaków kinaz aktywowanych bodźcami zewnątrzkomórkowymi (ERK) i kinazy białkowej C (PKC) oraz nasila aktywność fosfatazy alkalicznej i aminopeptydazy alaninowej, przez co aktywacja tego receptora prowadzi do nasilenia proliferacji i zwiększenia przeżywalności komórek [130]. CysLT₂R obecny jest w wielu strukturach nerwowych regulujących pracę jelita cienkiego i grubego. Jego aktywność związana jest

ze zmniejszeniem pobudliwości tych struktur, a więc z zahamowaniem perystaltyki jelit, oraz ze zwiększoną przepuszczalnością żył podśluzówkowych, co prowadzi do rozwoju obrzęku okrężnicy [131]. Aktywność CysLT₂R wiąże się również z regulacją procesów angiogenezy. W badaniu na myszach udowodniono, że genetyczny brak CysLT₂R oraz stosowanie antagonistów CysLT₂R (BayCysLT₂) stabilizuje integralność naczyń raka płuc pochodzenia naskórkowego i ogranicza powstawanie przerzutów. Sugeruje się również, że aktywność CysLT₂R na komórkach miększu płucnego, a nie na komórkach guza, jest silniej związana z regulacją angiogenezy i powstawaniem przerzutów [13,128].

Między ekspresją CysLTR a zachorowalnością i nasileniem rozwoju nowotworów jelita grubego występują silne zależności. Wysoka ekspresja CysLT₁R w komórkach nowotworu jest związana ze złymi rokowaniami, natomiast niska ekspresja CysLT₁R i wysoka ekspresja CysLT₂R wiąże się z dobrymi rokowaniami [9]. W gruczolakoraku jelita grubego wysoka ekspresja CysLT₁R w jądrze komórek jelita jest związana z mniej korzystną diagnozą w porównaniu do silnej ekspresji tego receptora w cytoplazmie. Dodatkowo, silna ekspresja CysLT₂R w jądrze komórek nowotworu związana jest z dłuższym oczekiwanym czasem życia [132]. Pokazuje to, że ekspresja CysLTR może stanowić narzędzie do określania rokowań pacjentów z nowotworami jelita grubego.

Aktywność CysLT₂R jest silnie związana z rozwojem czerniaka oka, co zostało dokładnie opisane w Rozdziale 5. Działanie LTRA w wybranych rodzajach nowotworów zostało przedstawione w Tabeli 8.

Schorzenie	Lek	Działanie	Obiekt i charakter badania	Źródło
Białaczka	MK-571	Zmniejszenie patologicznej zdolności do życia oraz nasilenie apoptozy komórek nowotworu	Ludzie (<i>ex vivo</i>)	[133]
Nowotwór jelita grubego	Montelukast	Hamowanie tworzenia kolonii komórek rakowych i kancerogenezy, zmniejszenie objętości guza, zmniejszenie ekspresji czynników prozapalnych i prokancerogennych - BCL2, COX-2	Myszy (<i>in vivo</i>)	[129]
		Hamowanie tworzenia kolonii komórek rakowych, zmniejszenie objętości guza, hamowanie proliferacji i indukcja apoptozy komórek nowotworowych, hamowanie angiogenezy	Myszy (<i>in vivo</i>)	[134]
Rak płuca	BayCysLT ₂	Hamowanie wzrostu nowotworu i powstawania przerzutów	Myszy (<i>in vivo</i>)	[128]

Tabela 8. Działanie LTRA w terapii wybranych schorzeń nowotworowych.

4.5. COVID-19

Marzec 2020 roku przyniósł wielkie zmiany związane z wybuchem pandemii COVID-19. Według danych z dn. 19 czerwca 2022 roku na całym świecie zaobserwowano ponad pół miliarda przypadków zarażenia wirusem SARS-Cov-2, z czego ponad 6 milionów zakończyło się zgonem, a od momentu wprowadzenia szczepionek przeciwko wirusowi do użytku ogólnego podano ich ponad 11,6 miliarda dawek [135]. Od momentu wybuchu pandemii rozpoczęły się poszukiwania substancji leczniczych mogących stanowić fundament terapii COVID-19. Oprócz wykorzystania szerokiego spektrum leków przeciwwirusowych i przeciwciał monoklonalnych, prowadzone były poszukiwania skutecznych leków zmniejszających nasilenie objawów zakażenia. Jako, że leukotrieny grają kluczową rolę w ostrej fazie chorób układu oddechowego, montelukast był jednym z kandydatów do przeprowadzenia szerokich badań klinicznych [136].

Burza cytokinowa rozwijająca się w trakcie zarażenia SARS-Cov-2 sieje spustoszenie w obrębie całego organizmu, doprowadzając przede wszystkim do ostrego uszkodzenia płuc i ostrej niewydolności oddechowej. Głównym kierunkiem działania montelukastu jest działanie przeciwzapalne - poprzez wiązanie z CysLT₁R hamuje on produkcję ROS i cytokin prozapalnych na drodze hamowania aktywności szlaków MAPK i NF-κB [137] oraz hamuje procesy związane ze zwłóknieniem i remodelingiem dróg oddechowych poprzez hamowanie procesu angiogenezy i hamowanie aktywności MMP [138]. Jako, że płytki krwi stanowią pokaźne źródło CysLT, aktywność CysLT₁R na ich powierzchni może być powiązana z aktywacją procesów prozakrzepowych. Postuluje się, że połączenie montelukastu z lekami przeciwzakrzepowymi może zmniejszać ryzyko wystąpienia groźnych zmian zakrzepowych w przebiegu zarażenia wirusem [139]. W terapii COVID-19 stosuje się terapię łączoną montelukastu z lewocetyryzyną (lek przeciwhistaminowy II generacji), co pozwala na obniżenie produkcji odpowiednio CysLT oraz histaminy, a synergistyczne działanie leków pozwala na zmniejszenie aktywności wielu prozapalnych białek i szlaków sygnałowych, m.in. szlaku NF-κB, białek adhezji naczyniowej (ICAM-1, VCAM-1) oraz czynników pobudzających namnażanie i różnicowanie komórek układu immunologicznego (przede wszystkim czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów – GM-CSF) [140]. Montelukastowi przypisuje się również działanie przeciwwirusowe, m.in. przeciwko wirusowi grypy typu A i wirusowi Zika [138,141]. Potencjalne działanie przeciwko SARS-Cov-2 zostało potwierdzone z wykorzystaniem metod modelowania molekularnego. Wyniki obliczeń ukazały, że montelukast silnie wiąże się z miejscem wiążącym proteazy Mpro, co prowadzi do zahamowania jej aktywności, niezbędnej do prawidłowej replikacji wirusa [142,143]. Pokazuje to, że może on pełnić funkcję zarówno leku przeciwzapalnego, jak i przeciwwirusowego. Analiza retrospektywna przeprowadzona na grupie pacjentów szpitala uniwersyteckiego w New Brunswick w stanie New Jersey (USA) pokazała, że pacjenci, którzy podczas zarażenia SARS-Cov-2 przyjmowali montelukast, rzadziej doświadczali zaostrzeń objawów z układu oddechowego w porównaniu do zarażonych nie przyjmujących tego leku [144]. W celu zwiększenia skuteczności leczenia pacjentów intubowanych, pracuje się nad opracowaniem listków podpoliczkowych stopniowo uwalniających montelukast do układu krwionośnego [136]. Pomimo wysokiego bezpieczeństwa stosowania montelukastu w schorzeniach układu oddechowego, konieczne jest przeprowadzenie badań klinicznych w kierunku określenia profilu możliwych działań niepożądanych w terapii zarażenia SARS-Cov-2.

5. Mutacje genów dla CysLTR

Mutacje w obrębie genów *CYSLTR1* i *CYSLTR2* lub w obrębie promotorów tych genów predysponują do występowania określonych jednostek chorobowych. Istnieje szereg charakterystycznych mutacji skutkujących patologicznym funkcjonowaniem CysLT₁R i CysLT₂R. Najlepiej opisaną mutacją genu *CYSLTR1* jest mutacja G300S (Gly300Ser), prowadząca do zamiany glicyny w pozycji 300 struktury aminokwasowej genu na serynę. Skutkiem tej mutacji jest zwiększenie powinowactwa CysLT do CysLT₁R [145]. Mutacja ta nie wpływa na ekspresję CysLT₁R oraz nie jest rozpowszechniona na całą populację, ale mimo to postuluje się, że działanie LTRA przez zmutowany receptor może normalizować aktywność CysLT w przebiegu astmy atopowej [146].

Najbardziej rozpoznawalną mutacją w obrębie genu *CYSLTR2* jest L129Q (Leu129Gln) [147]. Leucyna w pozycji 129 struktury receptora stabilizuje nieaktywną formę białka G_q. Mutacja L129Q skutkuje wprowadzeniem w miejsce hydrofobowej lizyny polarnej reszty glutaminy, co prowadzi do zaburzenia organizacji przestrzennej kieszeni wiążącej receptora i nieustannej aktywacji białka G_q, czego wynikiem jest stała aktywacja CysLT₂R [148]. Receptor ten jest słabo wrażliwy na β-arestynę (regulator aktywacji receptorów metabotropowych), przez co nie jest podatny na mechanizmy zmniejszające jego aktywność [149]. Ciągła aktywacja CysLT₂R z mutacją L129Q prowadzi do silnej aktywacji szlaku MAPK, co czyni tę mutację onkogenną - występuje ona u ok. 10% pacjentów z czerniakiem oka [150,151]. Mutacja L129Q jest również wczesnym czynnikiem onkogennym dla genów *GNAQ* i *GNA11* kodujących białka G_q [152]. Dodatkowo, mutacja L129Q występuje również u pacjentów z błędnymi zmianami melanocytowymi, które powstają z tych samych linii komórkowych co czerniak oka [153,154]. Również ekspresja zmutowanego

receptora ma znaczenie w patogenezie czerniaka oka - zaobserwowano, że niska ekspresja CysLT₂R wiąże się z dłuższym przewidywanym czasem życia pacjentów z tym rodzajem nowotworu [149]. Wszystkie aspekty mutacji L129Q prowadzą do jednego wniosku – działanie antagonistyczne względem CysLT₂R mogłoby stanowić jedną z dróg terapii chorych na nowotwory pochodzenia melanocytowego.

W obrębie genu *CYSLTR2* dochodzi również do mutacji M201V (Met201Val). W porównaniu do pacjentów z allelami dzikimi tego genu, u pacjentów posiadających mutację wykazano podobny poziom ekspresji CysLT₂R w drogach oddechowych, ale silnie obniżoną wiązalność LTD₄, znacznie osłabioną aktywność przekazników drugiego rzędu oraz szlaku NF-κB [145], co sprawia, że mutacja M201V jest mutacją inaktywującą CysLT₂R i zmniejszającą ryzyko zachorowania na astmę [155]. Z drugiej jednak strony mutacja ta wiązana jest ze zwiększonym ryzykiem rozwoju chorób atopowych, przez co nie można jej nazwać mutacją korzystną [156].

Mutacje w obrębie genów dla CysLTR mogą występować jednocześnie. Przykładem tego fenomenu jest rozpowszechnienie mutacji w populacji wysp Tristan da Cunha - jednej z najbardziej odosobnionych społeczności wyspiarskich na świecie. Na skutek izolacji od innych części świata wśród osób zamieszkujących archipelag Tristan da Cunha rozpowszechnione zostały aktywująca CysLT₁R mutacja Gly300Ser oraz inaktywująca CysLT₂R mutacja Met201Val. Doprowadziło to do stanu, w którym połowa ludności Tristan da Cunha dotknięta jest różnymi rodzajami astmy lub chorób atopowych [145,146]. Przewiduje się, że takie współwystępowanie mutacji Gly300Ser i Met200Val może być obecne w ogólnej populacji, jednak nie zostało to jeszcze potwierdzone badaniami.

Poza dobrze opisanymi mutacjami G300S, M201V oraz L129Q, w obrębie genów *CYSLTR1* i *CYSLTR2* dochodzi szeregu mutacji cichych, przebiegających bez zmiany kodowanego aminokwasu, prowadzących m.in. do zmian w ekspresji CysLTR czy zwiększenia predyspozycji do rozwoju chorób układu oddechowego. Mutacje genów *CYSLTR1* i *CYSLTR2* zebrano w Tabeli 9.

Gen	Mutacja	Skutek mutacji
<i>CYSLTR1</i>	G300S	Mutacja aktywująca CysLT ₁ R, jej występowanie zwiększa ryzyko wystąpienia astmy i chorób o podłożu atopowym
	634C>T	Mutacja związana z występowaniem nadwrażliwości na NLPZ z objawami skórnymi i z dróg oddechowych
	927T>C	Mutacja związana z nasileniem objawów chorób o podłożu atopowym
	475A>C; 336A>G	Mutacje związane z występowaniem nadwrażliwości na NLPZ z objawami z dróg oddechowych
Promotor	945T>C; 647G>A	Mutacje związane ze zwiększeniem ryzyka występowania chorób o podłożu atopowym
<i>CYSLTR1</i>	786C>A	Mutacja związana ze zwiększeniem ryzyka występowania astmy aspirynowej
<i>CYSLTR2</i>	L129Q	Mutacja aktywująca CysLT ₂ R, zwiększenie ryzyka rozwoju czerniaka oka i błękitnych zmian melanocytowych
	M201V	Mutacja inaktywująca CysLT ₂ R, jej występowanie zmniejsza ryzyko wystąpienia astmy, lecz wiązana jest ze zwiększoną zachorowalnością na choroby o podłożu atopowym
	601A>G	Mutacja związana ze zwiększeniem ryzyka zachorowalności na astmę
	819T>G; 2078T>C	Mutacje związane ze zwiększeniem ryzyka występowania astmy aspirynowej

Promotor <i>CYSLTR2</i>	1220A>C	Mutacja związana ze zwiększeniem ryzyka zachorowalności na astmę
----------------------------	---------	--

Tabela 9. Charakterystyka mutacji punktowych genów *CYSLTR1*, *CYSLTR2* oraz ich promotorów. W mutacjach cichych: A – adenozyina; C – cytyzyna; G – guanina; T – tymina. Opracowano na podstawie: [145,146,149,151,153,155,156].

6. Działania niepożądane leków przeciwleukotrienowych

Przyjmowanie leków przeciwleukotrienowych może skutkować występowaniem łagodnych działań niepożądanych, natomiast poważniejsze działania niepożądane występują u bardzo niewielkiego odsetka pacjentów (Tabela 10). Wobec tego terapia z wykorzystaniem LTRA jest bezpieczna zarówno u dorosłych i u dzieci [33,42,45,157,158].

Klasa działań niepożądanych	Najczęściej występujące działania niepożądane
Zaburzenia psychiatryczne	Pobudzenie, nerwowość, stany lękowe, zaburzenia snu, agresja, depresja, zaburzenia nastroju
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Ból brzucha, nudności, wymioty
Zaburzenia neurologiczne	Bóle głowy, senność, parestezje
Zaburzenia układu oddechowego	Kaszel, zapalenie zatok
Choroby tkanek łącznych	Zapalenie i ból stawów, zespół Churga-Straussa, atrofia mięśniowa
Inne	Gorączka, zaburzenia apetytu

Tabela 10. Podział działań niepożądanych zarejestrowanych przy stosowaniu LTRA. Najczęściej występującymi klasami działań niepożądanych są zaburzenia psychiatryczne i żołądkowo-jelitowe. Opracowano na podstawie [42,44,91,142,149-151].

W ostatnim czasie pojawiły się doniesienia na temat dużo wyższego niż dotąd sądzono przenikania LTRA, zwłaszcza montelukatu, przez barierę krew-mózg, [158]. Fakt ten wiąże stosowanie montelukastu z zaburzeniami psychiatrycznymi prowadzącymi do myśli samobójczych oraz zespołem Churga-Straussa (przewlekłym alergicznym zapaleniem naczyń krwionośnych) [95,150,158,159]. Związek terapii montelukastem z występowaniem tych jednostek chorobowych wymaga przeprowadzania dodatkowych badań klinicznych.

7. Podsumowanie

CysLT stanowią grupę mediatorów stanu zapalnego o bardzo wszechstronnym działaniu. Ich rozbudowany szlak syntezy pozwolił na opracowanie szeregu substancji leczniczych umożliwiających regulację przebiegu odpowiedzi zapalnej. Montelukast, zafirlukast i pranlukast wnoszą ogromny wkład w terapię schorzeń układu oddechowego u wielu pacjentów na całym świecie, a ich zastosowanie jest stopniowo uzupełniane o coraz to nowe jednostki chorobowe. Leki nowszej generacji - HAMI3379, BayCysLT₂ oraz gemilukast - rozszerzają działanie LTRA o CysLT₂R i stanowią przyszłość tej grupy leków. Widoczne jest to w badaniach z wykorzystaniem tych leków w terapii astmy i incydentów niedokrwiennych. Ciągłe trwają poszukiwania nowych przedstawicieli grupy LTRA. W ostatnim czasie zaobserwowano działanie przeciwzapalne wywołane blokowaniem CysLTR przez pochodne substancji roślinnych (chalkony) [160,161], co rozszerza poszukiwania nowych LTRA o grupę substancji pochodzenia roślinnego. Niedawne pozyskanie struktur krystalograficznych CysLT₁R i CysLT₂R pozwoliło na określenie dokładnej struktury receptorów [162-164], co daje nowe możliwości w projektowaniu nowych LTRA. Wszystko wskazuje na to, że w najbliższych latach grupa LTRA może przestać być jedynie grupą substancji adiuwantowych stosowanych w terapii astmy, a stać się ważnym elementem w leczeniu chorób o podłożu zapalnym o różnorodnej etiologii.

8. Wykaz skrótów

5-HPETE – kwas 5-hydroperoksyekozaapentaenowy; 5-12-/15-LOX – 5-/12-/15-lipooksygenaza; A β – amyloid β ;
 AA – kwas arachidonowy; AQP4 – akwaporyna 4; COTL1 – białko koaktozynopodobne 1; COX-1/-2 – cyklooksigenaza 1/2;
 CPA – karboksypeptydaza A; Cys – cysteina; CysLT – leukotrieny cysteinylowe;
 CysLTR – receptory leukotrienów cysteinylowych; CysLT_{1/2/3}R – receptor leukotrienowy 1/2/3; DAG – diacyloglicerol;
 DAGL – lipaza diacyloglicerolu; DPEP1/2 – dipeptydaza 1/2; ERK – kinazy aktywowane bodźcami zewnątrzkomórkowymi;
 FLAP – białko aktywujące 5-lipooksygenazę; GGT1/5 – γ -glutamylotransferaza 1/5; GKS – glikokortykosterydy
 Glu/E – kwas glutaminowy; Gln/Q – glutamina; Gly/G – glicyna;
 GM-CSF – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów; IP₃ – trifosforan fosfatydyloinozytolu;
 IFN- γ - interferon γ ; IL-1 β /-6 – interleukina-1; LABA – długo działające β_2 -mimetyki; Leu/L – leucyna; LOX – lipooksygenaza;
 LT – leukotrieny; LTA₄/B₄/C₄/D₄/E₄/F₄ – leukotrien A₄/ B₄/C₄/D₄/E₄/F₄; LTA₄H – hydrolaza leukotrienu A₄;
 LTC₄S – syntaza leukotrienu C₄; LTRA – antagoniści receptorów leukotrienowych; LX – lipoksyny;
 MAPK – kinazy aktywowane mitogenami; MCP-1 – białko chemotaktyczne monocytów 1; Met/M – metionina;
 MIP-1 α – białko prozapalne makrofagów 1 α ; MMP-2/-9 – metaloproteinaza 2/9; MRP – białka oporności wielolekowej;
 NO – tlenek azotu (II); PG – prostaglandyny; PI3K – 3-fosfatydyloinozytol; PLA₂/C/D – fosfolipaza A₂/C/D;
 PKC – kinaza białkowa C; ROS – reaktywne formy tlenu; Ser/S – seryna; TNF- α – czynnik martwicy nowotworów;
 TX – tromboksany; Val/V – walina.

Wkład autorski: Konceptualizacja, B.P., D.M.P.; źródła, B.P., K.R.; tekst – zasadniczy tekst manuskryptu, B.P., K.R.; edycja tekstu manuskryptu, D.M.P. Wszyscy autorzy przeczytali i zaakceptowali opublikowaną wersję manuskryptu.

Finansowanie: Niniejsze badanie nie posiadało zewnętrznego finansowania.

Podziękowania: Struktury związków chemicznych zawartych w publikacji uzyskano z pomocą programu ChemSketch 2019.2.1, ACD/Labs (<https://www.acdlabs.com/products/chemsketch/>)

Konflikt Interesów: Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Odnosiniki literaturowe.

- Kumar V.; Abbas A.K.; Aster J.C. Zapalenie i Naprawa Tkanek. W *Robbins Patologia*, 10th ed. Edra Urban & Partner, Polska, **2020**; 65-110.
- Abdulkhaleq L.A.; Assi M.A.; Abdullah R.; Zamri-Saad M.; Taufiq-Yap Y.H.; Hezmee M.N.M. The crucial roles of inflammatory mediators in inflammation: A review. *Vet World* **2018**, 11(5):627-635, doi:10.14202/vetworld.2018.627-635
- WHO. Non communicable Diseases. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases> (na dzień: 19 czerwca 2022).
- Hallstrand T.S.; Henderson W.R. An update on the role of leukotrienes in asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* **2010**, 10(1):60-66, doi:10.1097/ACI.0b013e32833489c3
- Hanna V.S.; Hafez E.A.A. Synopsis of arachidonic acid metabolism: A review. *J. Adv. Res.* **2018**, 11:23-32, doi:10.1016/j.jare.2018.03.005
- Samuelsson B. An Elucidation of the Arachidonic Acid Cascade. *Drugs*, **1987**, 33(1):2-9, doi:10.2165/00003495-198700331-00003
- Calder P.C. Eicosanoids. *Essays Biochem.* **2020**, 64(3):423-441, doi:10.1042/EBC20190083
- Evans J.F.; Ferguson A.D.; Mosley R.T.; Hutchinson J.H. What's all the FLAP about?: 5-lipoxygenase-activating protein inhibitors for inflammatory diseases. *Trends Pharmacol Sci.* **2008**, 29(2):72-78, doi:10.1016/j.tips.2007.11.006
- Savari S.; Vinnakota K.; Zhang Y.; Sjölander A. Cysteinyl leukotrienes and their receptors: Bridging inflammation and colorectal cancer. *World J Gastroenterol.* **2014**, 20(4):968-977, doi:10.3748/wjg.v20.i4.968
- Bäck M.; Dahlén S.E.; Drazen J.M.; Evans J.F.; Serhan C.N.; Shimizu T.; Yokomizo T.; Rovati G.E. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXXIV: leukotriene receptor nomenclature, distribution, and pathophysiological functions. *Pharmacol Rev.* **2011**, 63(3):539-584, doi:10.1124/pr.110.004184
- Araújo A.C.; Tang X.; Haeggström J.Z. Targeting cysteinyl-leukotrienes in abdominal aortic aneurysm. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* **2018**, 139:24-28, doi:10.1016/j.prostaglandins.2018.09.007
- Haeggström J.Z.; Funk C.D. Lipoxygenase and leukotriene pathways: biochemistry, biology, and roles in disease. *Chem Rev.* **2011**, 111(10):5866-5898, doi:10.1021/cr200246d
- Kanaoka Y.; Austen K.F. Roles of cysteinyl leukotrienes and their receptors in immune cell-related functions. *Adv Immunol.* **2019**, 142:65-84, doi:10.1016/bs.ai.2019.04.002
- Kanaoka Y.; Boyce J.A. Cysteinyl Leukotrienes and Their Receptors; Emerging Concepts. *Allergy Asthma Immunol Res.* **2014**, 6(4):288-295, doi:10.4168/aair.2014.6.4.288
- Singh R.K.; Gupta S.; Dastidar S.; Ray A. Cysteinyl leukotrienes and their receptors: molecular and functional characteristics. *Pharmacology.* **2010**, 85(6):336-349, doi:10.1159/000312669
- Jo-Watanabe A.; Okuno T.; Yokomizo T. The Role of Leukotrienes as Potential Therapeutic Targets in Allergic Disorders. *Int J Mol Sci.* **2019**, 20(14):E3580, doi:10.3390/ijms20143580

17. Reddanna P.; Prabhu K.S.; Whelan J.; Reddy C.C. Carboxypeptidase A-catalyzed direct conversion of leukotriene C4 to leukotriene F4. *Arch Biochem Biophys.* **2003**, 413(2):158-163, doi:10.1016/s0003-9861(03)00080-8
18. Choi J.H.; Kim M.A.; Park H.S. An update on the pathogenesis of the upper airways in aspirin-exacerbated respiratory disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* **2014**, 14(1):1-6, doi:10.1097/ACI.0000000000000021
19. Capra V.; Carnini C.; Accomazzo M.R.; Di Gennaro A.; Fiumicelli M.; Borroni E.; Brivio I.; Buccellati C.; Mangano P.; Carnevali S.; Rovati G.; Sala A. Autocrine activity of cysteinyl leukotrienes in human vascular endothelial cells: Signaling through the CysLT₂ receptor. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* **2015**, 120:115-125, doi:10.1016/j.prostaglandins.2015.03.007
20. Colazzo F.; Gelosa P.; Tremoli E.; Sironi L.; Castiglioni L. Role of the Cysteinyl Leukotrienes in the Pathogenesis and Progression of Cardiovascular Diseases. *Mediators Inflamm.* **2017**, 2017:2432958, doi:10.1155/2017/2432958
21. Capra V.; Rovati G.; Mangano P.; Buccellati C.; Murphy R.C.; Sala A. Transcellular biosynthesis of eicosanoid lipid mediators. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*, 2. **2015**, 1851(4):377-38, doi:10.1016/j.bbalip.2014.09.002
22. Samuelsson B. The leukotrienes: a new group of biologically active compounds. *Pure and Applied Chemistry*, **1981**, 53(6):1203-1213, doi:10.1351/pac198153061203
23. Lynch K.R.; O'Neill G.P.; Liu Q. Characterization of the human cysteinyl leukotriene CysLT₁ receptor. *Nature.* **1999**, 399(6738):789-793, doi:10.1038/21658
24. Takasaki J.; Kamohara M.; Matsumoto.; Saito T.; Sugimoto T.; Ohishi T.; Ishii H.; Ota T.; Nishikawa T.; Kawai Y.; Masuho Y.; Isogai T.; Suzuki Y.; Sugano S.; Furuichi K. The molecular characterization and tissue distribution of the human cysteinyl leukotriene CysLT₂ receptor. *Biochem Biophys Res Commun.* **2000**, 274(2):316-322, doi:10.1006/bbrc.2000.3140
25. Capra V.; Nicosia S.; Ragnini D.; Mezzetti M.; Keppler D.; Rovati G.E. Identification and characterization of two cysteinyl-leukotriene high affinity binding sites with receptor characteristics in human lung parenchyma. *Mol Pharmacol.* **1998**, 53(4):750-758, doi:10.1124/mol.53.4.750
26. Heise C.E.; O'Dowd B.F.; Figueroa D.J.; Sawyer N.; Nguyen T.; Im D.S.; Stocco R.; Bellefeuille J.N.; Abramowitz M.; Cheng R.; Williams D.L.; Zeng Z.; Liu Q.; Ma L.; Clements M.K.; Coulombe N.; Liu Y.; Austin C.P.; George S.R.; O'Neill G.P.; Metters K.M.; Lynch K.R.; Evans J.F. Characterization of the human cysteinyl leukotriene 2 receptor. *J Biol Chem.* **2000**, 275(39):30531-30536, doi:10.1074/jbc.M003490200
27. Bankova L.G.; Lai J.; Yoshimoto E.; Austen K.F.; Kanaoka Y.; Barrett N.A. The Leukotriene E4 Receptor, GPR99 Mediates Mast Cell-Dependent Mucosal Responses to the Mold Allergen, *Alternaria alternata*. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2016**, 137(2):AB409, doi:10.1016/j.jaci.2015.12.1268
28. Kanaoka Y.; Maekawa A.; Austen K.F. Identification of GPR99 Protein as a Potential Third Cysteinyl Leukotriene Receptor with a Preference for Leukotriene E4 Ligand. *J Biol Chem.* **2013**, 288(16):10967-10972, doi:10.1074/jbc.C113.453704
29. Maekawa A.; Kanaoka Y.; Xing W.; Austen K.F. Functional recognition of a distinct receptor preferential for leukotriene E4 in mice lacking the cysteinyl leukotriene 1 and 2 receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A* **2008**, 105(43):16695-16700, doi:10.1073/pnas.0808993105
30. Rovati G.E.; Capra V. Cysteinyl-Leukotriene Receptors and Cellular Signals. *Sci World J.* **2007**, 7:1375-1392, doi:10.1100/tsw.2007.185
31. Chen K.; Yu Z.; Yang J.; Li H. Expression of cysteinyl leukotriene receptor GPR17 in eosinophilic and non-eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Asian Pac J Allergy Immunol.* **2018**, 36(2):93-100, doi:10.12932/AP-030417-0063
32. Wu X.; Hong H.; Zuo K.; Han M.; Li J.; Wen W.; Xu G.; Miao B.; Li H. Expression of leukotriene and its receptors in eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Int Forum Allergy Rhinol.* **2016**, 6(1):75-81, doi:10.1002/alr.21625
33. Bäck M.; Powell W.S.; Dahlén S.E.; Drazen J.M.; Evans J.F.; Serhan C.N.; Shimizu T.; Yokomizo T.; Rovati G.E. Update on leukotriene, lipoxin and oxoeicosanoid receptors: IUPHAR Review 7. *Br J Pharmacol.* **2014**, 171(15):3551-3574, doi:10.1111/bph.12665
34. Hamaoka N. 1.07 - Eicosanoids in Mammals. W *Comprehensive Natural Products Chemistry*, 1st ed.; Barton S.D.; Nakanishi K.; Meth-Cohn O. eds.; Pergamon, United Kingdom, **1999**, 159-206, doi:10.1016/B978-0-08-091283-7.00153-3
35. Peters-Golden M.; Henderson W.R.; Leukotrienes. *N Engl J Med.* **2007**, 357(18):1841-1854, doi:10.1056/NEJMra071371
36. Baptista-dos-Reis R.; Muniz V.S.; Neves J.S.; Multifaceted roles of cysteinyl leukotrienes in eliciting eosinophil granule protein secretion. *Biomed Res Int.* **2015**, 2015:848762, doi:10.1155/2015/848762
37. Cobanoğlu B.; Toskala E.; Ural A.; Cingi C. Role of leukotriene antagonists and antihistamines in the treatment of allergic rhinitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* **2013**, 13(2):203-208, doi:10.1007/s11882-013-0341-4
38. Du J.; Ba L.; Zhou J.; Yu L.; Liu R.; Zhang J.; Liu F.; Xian J.; Liu S.; Liu Y. The role of cysteinyl leukotrienes and their receptors in refractory nasal polyps. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* **2017**, 126:39-48, doi:10.1016/j.plefa.2017.09.009
39. Neves J.S.; Radke A.L.; Weller P.F.; Cysteinyl leukotrienes acting via granule membrane-expressed receptors elicit secretion from within cell-free human eosinophil granules. *J Allergy Clin Immunol.* **2010**, 125(2):477-482, doi:10.1016/j.jaci.2009.11.029
40. Ichijima T.; Kajimoto M.; Hasegawa M.; Hashimoto K.; Matsubara T.; Furukawa S. Cysteinyl leukotrienes enhance tumour necrosis factor- α -induced matrix metalloproteinase-9 in human monocytes/macrophages. *Clin Exp Allergy.* **2007**, 37(4):608-614, doi:10.1111/j.1365-2222.2007.02692.x
41. Lagente V.; Boichot E. Role of matrix metalloproteinases in the inflammatory process of respiratory diseases. *J Mol Cell Cardiol.* **2010**, 48(3):440-444, doi:10.1016/j.yjmcc.2009.09.017
42. Cingi C.; Muluk N.B.; Ipci K.; Şahin E. Antileukotrienes in upper airway inflammatory diseases. *Curr Allergy Asthma Rep.* **2015**, 15(11):64, doi:10.1007/s11882-015-0564-7
43. Theron A.J.; Steel H.C.; Tintinger G.R.; Gravett C.M.; Anderson R.; Feldman C. Cysteinyl leukotriene receptor-1 antagonists as modulators of innate immune cell function. *J Immunol Res.* **2014**, 2014:608930, doi:10.1155/2014/608930
44. Sokolowska M.; Rovati G.E.; Diamant Z.; Untersmayr E.; Schwarze J.; Lukasik Z.; Sava F.; Angelina A.; Palomares O.; Akdis C.A.; O'Mahony L.; Sanak M.; Dahlen S.E.; Woszczek G. Current perspective on eicosanoids in asthma and allergic diseases: EAACI Task Force consensus report, part I. *Allergy.* **2021**, 76(1):114-130, doi:10.1111/all.14295
45. Hon K.L.E.; Leung T.F.; Leung A.K.C. Clinical effectiveness and safety of montelukast in asthma. What are the conclusions from clinical trials and meta-analyses? *Drug Des Devel Ther.* **2014**, 8:839-850, doi:10.2147/DDDT.S39100
46. Ducharme F.M.; Lasserson T.J.; Cates C.J. Addition to inhaled corticosteroids of long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* **2011**, (5):CD003137, doi:10.1002/14651858.CD003137.pub4
47. Choi G.S.; Kim J.H.; Shin Y.S.; Ye Y.M.; Kim S.H.; Park H.S. Eosinophil activation and novel mediators in the aspirin-induced nasal response in AERD. *Clin Exp Allergy.* **2013**, 43(7):730-740, doi:10.1111/cea.12096
48. Choby G.W.; Lee S. Pharmacotherapy for the treatment of asthma: current treatment options and future directions. *Int Forum Allergy Rhinol.* **2015**, 5 Suppl 1:S35-40, doi:10.1002/alr.21592

49. Pyasi K.; Tufvesson E.; Moitra S. Evaluating the role of leukotriene-modifying drugs in asthma management: Are their benefits “losing in translation”? *Pulm Pharmacol Ther.* **2016**, 41:52-59, doi:10.1016/j.pupt.2016.09.006
50. Dahlén B.; Nizankowska E.; Szczeklik A.; Zetterström O.; Bochenek G.; Kumlin M.; Mastalerz L.; Pinis G.; Swanson L.J.; Boodhoo T.I.; Wright S.; Dube L.M.; Dahlen S.E. Benefits from adding the 5-lipoxygenase inhibitor zileuton to conventional therapy in aspirin-intolerant asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med.* **1998**, 157(4 Pt 1):1187-1194, doi:10.1164/ajrccm.157.4.9707089
51. Hallstrand T.S.; Henderson W.R.; Role of leukotrienes in exercise-induced bronchoconstriction. *Curr Allergy Asthma Rep.* **2009**, 9(1):18-25, doi:10.1007/s11882-009-0003-8
52. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention NIH Pub. No 02–3659, January 1995 (2018 Update). <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/01/2018-GINA.pdf> (na dzień: 19 czerwca 2022)
53. Peters-Golden M.; Swern A.; Bird S.S.; Hustad C.M.; Grant E.; Edelman J.M.; Influence of body mass index on the response to asthma controller agents. *Eur Respir J.* **2006**, 27(3):495-503, doi:10.1183/09031936.06.00077205
54. Diamant Z.; Aalders W.; Parulekar A.; Bjerner L.; Hanania N.A. Targeting lipid mediators in asthma: time for reappraisal. *Curr Opin Pulm Med.* **2019**, 25(1):121-127, doi:10.1097/MCP.0000000000000544
55. Shirasaki H.; Himi T. Role of Cysteinyl Leukotrienes in Allergic Rhinitis. *Adv Otorhinolaryngol.* **2016**, 77:40-45, doi:10.1159/000441871
56. Roquet A.; Dahlén B.; Kumlin M.; Ihre E.; Anstren G.; Binks S.; Dahlen S.E. Combined antagonism of leukotrienes and histamine produces predominant inhibition of allergen-induced early and late phase airway obstruction in asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med.* **1997**, 155(6):1856-1863, doi:10.1164/ajrccm.155.6.9196086
57. Kim M.K.; Lee S.Y.; Park H.S.; Yoon H.J.; Kim S.H.; Cho Y.J.; Yoo K.H.; Lee S.K.; Kim H.K.; Park J.W.; Chung J.G.; Choi B.W.; Lee B.J.; Chang Y.S.; Jo E.J.; Lee S.Y.; Cho Y.S.; Jee J.M.; Jung J.; Park C.S. A Randomized, Multicenter, Double-blind, Phase III Study to Evaluate the Efficacy on Allergic Rhinitis and Safety of a Combination Therapy of Montelukast and Levocetirizine in Patients With Asthma and Allergic Rhinitis. *Clin Ther.* **2018**, 40(7):1096-1107.e1, doi:10.1016/j.clinthera.2018.04.021
58. Noonan M.J.; Chervinsky P.; Brandon M.; Zhang J.; Kundu S.; McBurney J.; Reiss T.F. Montelukast, a potent leukotriene receptor antagonist, causes dose-related improvements in chronic asthma. Montelukast Asthma Study Group. *Eur Respir J.* **1998**, 11(6):1232-1239, doi:10.1183/09031936.98.11061232
59. Miligkos M.; Bannuru R.R.; Alkofide H.; Kher S.R.; Schmid C.H.; Balk E.M. Leukotriene-receptor antagonists versus placebo in the treatment of asthma in adults and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* **2015**, 163(10):756-767, doi:10.7326/M15-1059
60. Pasaoglu G.; Mungan D.; Abadoglu O.; Misirligil Z. Leukotriene receptor antagonists: a good choice in the treatment of premenstrual asthma? *J Asthma.* **2008**, 45(2):95-99, doi:10.1080/02770900701751799
61. Kelly M.M.; Chakir J.; Vethanayagam D.; Boulet L.P.; Laviolette M.; Gaudie J.; O’Byrne P.M. Montelukast treatment attenuates the increase in myofibroblasts following low-dose allergen challenge. *Chest.* **2006**, 130(3):741-753, doi:10.1378/chest.130.3.741
62. Gauvreau G.M.; Plitt J.R.; Baatjes A.; MacGlashan D.W.; Expression of functional cysteinyl leukotriene receptors by human basophils. *J Allergy Clin Immunol.* **2005**, 116(1):80-87, doi:10.1016/j.jaci.2005.03.014
63. Yonetomi Y.; Sekioka T.; Kadode M.; Kitamine Y.; Kamiya A.; Inoue A.; Nakao T.; Nomura H.; Murata M.; Nakao S.; Nambu F.; Fujita M.; Nakade S.; Kawabata K. Effects of ONO-6950, a novel dual cysteinyl leukotriene 1 and 2 receptors antagonist, in a guinea pig model of asthma. *Eur J Pharmacol.* **2015**, 765:242-248, doi:10.1016/j.ejphar.2015.08.041
64. Sekioka T.; Kadode M.; Fujii M.; Kawabata K.; Abe T.; Horiba M.; Kohno S.; Nabe T. Expression of CysLT2 receptors in asthma lung, and their possible role in bronchoconstriction. *Allergol Int.* **2015**, 64(4):351-358, doi:10.1016/j.alit.2015.04.008
65. Matsuda M.; Tabuchi Y.; Nishimura K.; Nakamura Y.; Sekioka T.; Kawabata K.; Nabe T. Increased expression of CysLT2 receptors in the lung of asthmatic mice and role in allergic responses. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* **2018**, 131:24-31, doi:10.1016/j.plefa.2018.03.007
66. Celik P.; Sakar A.; Havlucu Y.; Yuksel H.; Turkdogan P.; Yorgancioglu A.; Short-term effects of montelukast in stable patients with moderate to severe COPD. *Respir Med.* **2005**, 99(4):444-450, doi:10.1016/j.rmed.2004.09.008
67. Duah E.; Adapala R.K.; Al-Azzam N.; Kondeti V.; Gombedza F.; Thodeti C.K.; Paruchuri S. Cysteinyl leukotrienes regulate endothelial cell inflammatory and proliferative signals through CysLT₂ and CysLT₁ receptors. *Sci Rep.* **2013**, 3:3274, doi:10.1038/srep03274
68. Bäck M. Inflammatory signaling through leukotriene receptors in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep.* **2008**, 10(3):244-251, doi:10.1007/s11883-008-0038-7
69. Bäck M. Leukotriene receptors: crucial components in vascular inflammation. *ScientificWorldJournal.* **2007**;7:1422-1439, doi:10.1100/tsw.2007.187
70. Sala A.; Aliev G.M.; Rossoni G.; Berti F.; Buccellati C.; Burnstock G.; Folco G.; MacIouf J. Morphological and functional changes of coronary vasculature caused by transcellular biosynthesis of sulfidopeptide leukotrienes in isolated heart of rabbit. *Blood.* **1996**, 87(5):1824-1832.
71. Sala A.; Folco G.; Murphy R.C. Transcellular biosynthesis of eicosanoids. *Pharmacol Rep.* **2010**, 62(3):503-510, doi: 10.1016/s1734-1140(10)70306-6
72. Di Gennaro A.; Carnini C.; Buccellati C.; Ballerio R.; Zarini S.; Fumagalli F.; Viappiani S.; Librizzi L.; Hernandez A.; Murphy R.C.; Constantin G.; De Curtis M.; Folco G.; Sala A. Cysteinyl-leukotrienes receptor activation in brain inflammatory reactions and cerebral edema formation: a role for transcellular biosynthesis of cysteinyl-leukotrienes. *FASEB J.* **2004**, 18(7):842-844, doi:10.1096/fj.03-0599fje
73. Singh R.K. Antagonism of cysteinyl leukotrienes and their receptors as a neuroinflammatory target in Alzheimer’s disease. *Neurol Sci.* **2020**, 41(8):2081-2093, doi:10.1007/s10072-020-04369-7
74. Singh R.K.; Tandon R.; Dastidar S.G.; Ray A. A review on leukotrienes and their receptors with reference to asthma. *J Asthma.* **2013**, 50(9):922-931, doi:10.3109/02770903.2013.823447
75. Gelosa P.; Colazzo F.; Tremoli E.; Sironi L.; Castiglioni L. Cysteinyl Leukotrienes as Potential Pharmacological Targets for Cerebral Diseases. *Mediators Inflamm.* **2017**, 2017:3454212, doi:10.1155/2017/3454212
76. Khan H.; Gupta A.; Singh T.G.; Kaur A. Mechanistic insight on the role of leukotriene receptors in ischemic-reperfusion injury. *Pharmacol Rep.* **2021**, 73(5):1240-1254, doi:10.1007/s43440-021-00258-8
77. Wang Y.; Yang Y.; Zhang S.; Li C.; Zhang L. Modulation of neuroinflammation by cysteinyl leukotriene 1 and 2 receptors: implications for cerebral ischemia and neurodegenerative diseases. *Neurobiol Aging.* **2020**, 87:1-10, doi:10.1016/j.neurobiolaging.2019.12.013
78. Huang X.Q.; Zhang X.Y.; Wang X.R.; Yu S.Y.; Fang S.H.; Lu Y.B.; Zhang W.P.; Wei E.Q. Transforming growth factor β 1-induced astrocyte migration is mediated in part by activating 5-lipoxygenase and cysteinyl leukotriene receptor 1. *J Neuroinflammation.* **2012**, 9:145, doi:10.1186/1742-2094-9-145

79. Chen L.; Yang Y.; Li C.T.; Zhang S.R.; Zheng W.; Wei E.Q.; Zhang L.H. CysLT2 receptor mediates lipopolysaccharide-induced microglial inflammation and consequent neurotoxicity in vitro. *Brain Res.* **2015**, 1624:433-445, doi:10.1016/j.brainres.2015.08.007
80. Qi L.L.; Fang S.H.; Shi W.Z.; Huang X.Q.; Zhang X.Y.; Lu Y.B.; Zhang W.P.; Wei E.Q. CysLT2 receptor-mediated AQP4 up-regulation is involved in ischemic-like injury through activation of ERK and p38 MAPK in rat astrocytes. *Life Sci.* **2011**, 88(1-2):50-56, doi:10.1016/j.lfs.2010.10.025
81. Shi W.Z.; Zhao C.Z.; Zhao B.; Shi Q.J.; Zhang L.H.; Wang Y.F.; Fang S.H.; Lu Y.B.; Zhang W.P.; Wei E.Q. Aggravated inflammation and increased expression of cysteinyl leukotriene receptors in the brain after focal cerebral ischemia in AQP4-deficient mice. *Neurosci Bull.* **2012**, 28(6):680-692. doi:10.1007/s12264-012-1281-z
82. Zhao C.Z.; Zhao B.; Zhang X.Y.; Huang X.Q.; Shi W.Z.; Liu H.L.; Fang S.H.; Lu Y.B.; Zhang W.P.; Tang F.D.; Wei E.Q. Cysteinyl leukotriene receptor 2 is spatiotemporally involved in neuron injury, astrogliosis and microgliosis after focal cerebral ischemia in rats. *Neuroscience.* **2011**, 189:1-11, doi:10.1016/j.neuroscience.2011.05.066
83. Zhang X.Y.; Wang X.R.; Xu D.M.; Yu S.Y.; Shi Q.J.; Zhang L.H.; Chen L.; Fang S.H.; Lu Y.B.; Zhang W.P.; Wei E.Q. HAMI 3379, a CysLT2 receptor antagonist, attenuates ischemia-like neuronal injury by inhibiting microglial activation. *J Pharmacol Exp Ther.* **2013**, 346(2):328-341, doi:10.1124/jpet.113.203604
84. Wunder F.; Tinel H.; Kast R.; Geerts A.; Becker E.M.; Kolkhof P.; Hutter J.; Erguden J.; Harter M. Pharmacological characterization of the first potent and selective antagonist at the cysteinyl leukotriene 2 (CysLT2) receptor. *Br J Pharmacol.* **2010**, 160(2):399-409, doi:10.1111/j.1476-5381.2010.00730.x
85. Zhao R.; Ying M.; Gu S.; Yin W.; Li Y.; Yuan H.; Fang S.; Li M. Cysteinyl Leukotriene Receptor 2 is Involved in Inflammation and Neuronal Damage by Mediating Microglia M1/M2 Polarization through NF- κ B Pathway. *Neuroscience.* **2019**, 422:99-118, doi:10.1016/j.neuroscience.2019.10.048
86. Shi Q.J.; Wang H.; Liu Z.X.; Fang S.H.; Song X.M.; Lu Y.B.; Zhang W.P.; Sa X.Y.; Ying H.Z.; Wei E.Q. HAMI 3379, a CysLT2R antagonist, dose- and time-dependently attenuates brain injury and inhibits microglial inflammation after focal cerebral ischemia in rats. *Neuroscience.* **2015**, 291:53-69, doi:10.1016/j.neuroscience.2015.02.002
87. Shi Q.J.; Xiao L.; Zhao B.; Zhang X.Y.; Wang X.R.; Xu D.M.; Yu S.Y.; Fang S.H.; Lu Y.B.; Zhang W.P.; Sa X.Y.; Wei E.Q. Intracerebroventricular injection of HAMI 3379, a selective cysteinyl leukotriene receptor 2 antagonist, protects against acute brain injury after focal cerebral ischemia in rats. *Brain Res.* **2012**, 1484:57-67, doi:10.1016/j.brainres.2012.09.020
88. Shi S.S.; Yang W.Z.; Tu X.K.; Wang C.H.; Chen C.M.; Chen Y. 5-Lipoxygenase inhibitor zileuton inhibits neuronal apoptosis following focal cerebral ischemia. *Inflammation.* **2013**, 36(6):1209-1217, doi:10.1007/s10753-013-9657-4
89. Ciceri P.; Rabuffetti M.; Monopoli A.; Nicosia S. Production of leukotrienes in a model of focal cerebral ischaemia in the rat. *Br J Pharmacol.* **2001**, 133(8):1323-1329, doi:10.1038/sj.bjp.0704189
90. Saad M.A.; Abdelsalam R.M.; Kenawy S.A.; Attia A.S. Montelukast, a cysteinyl leukotriene receptor-1 antagonist protects against hippocampal injury induced by transient global cerebral ischemia and reperfusion in rats. *Neurochem Res.* **2015**, 40(1):139-150. doi:10.1007/s11064-014-1478-9
91. Gelosa P.; Bonfanti E.; Castiglioni L.; Delgado-Garcia J.; Gruart A.; Fontana L.; Gotti M.; Tremoli E.; Lecca D.; Fumagalli M.; Cimino M.; Aigner L.; Abbracchio M.P.; Sironi L. Improvement of fiber connectivity and functional recovery after stroke by montelukast, an available and safe anti-asthmatic drug. *Pharmacol Res.* **2019**, 142:223-236. doi:10.1016/j.phrs.2019.02.025
92. Zhao R.; Shi W.Z.; Zhang Y.M.; Fang S.H.; Wei E.Q. Montelukast, a cysteinyl leukotriene receptor-1 antagonist, attenuates chronic brain injury after focal cerebral ischaemia in mice and rats. *J Pharm Pharmacol.* **2011**, 63(4):550-557. doi:10.1111/j.2042-7158.2010.01238.x
93. Fang S.H.; Wei E.Q.; Zhou Y.; Wang M.L.; Zhang W.P.; Yu G.L.; Chu L.S.; Chen Z. Increased expression of cysteinyl leukotriene receptor-1 in the brain mediates neuronal damage and astrogliosis after focal cerebral ischemia in rats. *Neuroscience.* **2006**, 140(3):969-979. doi:10.1016/j.neuroscience.2006.02.051
94. Becher UM, Ghanem A, Tiyerili V, Fürst DO, Nickenig G, Mueller CFH. Inhibition of leukotriene C4 action reduces oxidative stress and apoptosis in cardiomyocytes and impedes remodeling after myocardial injury. *J Mol Cell Cardiol.* **2011**, 50(3):570-577. doi:10.1016/j.yjmcc.2010.11.013
95. Hoxha M.; Rovati G.E.; Cavanillas A.B. The leukotriene receptor antagonist montelukast and its possible role in the cardiovascular field. *Eur J Clin Pharmacol.* **2017**, 73(7):799-809. doi:10.1007/s00228-017-2242-2
96. Ni N.C.; Ballantyne L.L.; Mewburn J.D.; Funk C.D. Multiple-site activation of the cysteinyl leukotriene receptor 2 is required for exacerbation of ischemia/reperfusion injury. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* **2014**, 34(2):321-330. doi:10.1161/ATVBAHA.113.302536
97. Ni N.C.; Yan D.; Ballantyne L.L.; Barajas-Espinoza A.; St Amand T.; Pratt D.A.; Funk C.D. A selective cysteinyl leukotriene receptor 2 antagonist blocks myocardial ischemia/reperfusion injury and vascular permeability in mice. *J Pharmacol Exp Ther.* **2011**, 339(3):768-778. doi:10.1124/jpet.111.186031
98. Ito T.; Toki Y.; Hieda N.; Okumura K.; Hashimoto H.; Ogawa K.; Satake T. Protective effects of a thromboxane synthetase inhibitor, a thromboxane antagonist, a lipoxygenase inhibitor and a leukotriene C4, D4 antagonist on myocardial injury caused by acute myocardial infarction in the canine heart. *Jpn Circ J.* **1989**, 53(9):1115-1121. doi:10.1253/jcj.53.1115
99. Chu L.S.; Wei E.Q.; Yu G.L.; Fang S.H.; Zhou Y.; Wang M.L.; Zhang W.P. Pranlukast reduces neutrophil but not macrophage/microglial accumulation in brain after focal cerebral ischemia in mice. *Acta Pharmacol Sin.* **2006**, 27(3):282-288. doi:10.1111/j.1745-7254.2006.00290.x
100. Allen S.; Dashwood M.; Morrison K.; Yacoub M. Differential leukotriene constrictor responses in human atherosclerotic coronary arteries. *Circulation.* **1998**, 97(24):2406-2413. doi:10.1161/01.cir.97.24.2406
101. Carnini C.; Accomazzo M.R.; Borroni E.; Vitellaro-Zuccarello L.; Durand T.; Folco G.; Rovati G.E.; Capra V.; Sala A. Synthesis of cysteinyl leukotrienes in human endothelial cells: subcellular localization and autocrine signaling through the CysLT2 receptor. *FASEB J.* **2011**, 25(10):3519-3528. doi:10.1096/fj.10-177030
102. Jiang W.; Hall S.R.; Moos M.P.W.; Cao R.Y.; Ishii S.; Ogunyankin K.O.; Melo L.G.; Funk C.D. Endothelial cysteinyl leukotriene 2 receptor expression mediates myocardial ischemia-reperfusion injury. *Am J Pathol.* **2008**, 172(3):592-602. doi:10.2353/ajpath.2008.070834
103. Mueller C.F.H.; Wassmann K.; Widder J.D.; Wassmann S.; Chen C.H.; Keuler B.; Kudin A.; Kunz W.S.; Nickenig G. Multidrug resistance protein-1 affects oxidative stress, endothelial dysfunction, and atherogenesis via leukotriene C4 export. *Circulation.* **2008**, 117(22):2912-2918. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.747667
104. Bäck M.; Hansson G.K.; Leukotriene receptors in atherosclerosis. *Ann Med.* **2006**, 38(7):493-502. doi:10.1080/07853890600982737

105. Gautier-Veyret E.; Bäck M.; Arnaud C.; Belaidi E.; Tamisier R.; Levy P.; Arnol N.; Perrin M.; Pepin J.L.; Stanke-Labesque F. Cysteinyl-leukotriene pathway as a new therapeutic target for the treatment of atherosclerosis related to obstructive sleep apnea syndrome. *Pharmacol Res.* **2018**, 134:311-319. doi:10.1016/j.phrs.2018.06.014
106. Jawien J.; Gajda M.; Rudling M.; Mateuszuk L.; Olszanecki R.; Guzik T.J.; Cichocki T.; Chlopicki S.; Korbut R. Inhibition of five lipoxygenase activating protein (FLAP) by MK-886 decreases atherosclerosis in apoE/LDLR-double knockout mice. *Eur J Clin Invest.* **2006**, 36(3):141-146. doi:10.1111/j.1365-2362.2006.01606.x
107. Jawień J.; Gajda M.; Olszanecki R.; Korbut R.; BAY x 1005 attenuates atherosclerosis in apoE/LDLR - double knockout mice. *J Physiol Pharmacol.* **2007**, 58(3):583-588.
108. Jawien J.; Gajda M.; Wolkow P.; Zurańska J.; Olszanecki R.; Korbut R.; The effect of montelukast on atherogenesis in apoE/LDLR-double knockout mice. *J Physiol Pharmacol.* **2008**, 59(3):633-639.
109. Liu D.; Ge S.; Zhou G.; Xu G.; Zhang R.; Zhu W.; Liu Z.; Cheng S.; Liu X. Montelukast inhibits matrix metalloproteinases expression in atherosclerotic rabbits. *Cardiovasc Drugs Ther.* **2009**, 23(6):431-437. doi:10.1007/s10557-009-6211-6
110. Di Gennaro A.; Araújo A.C.; Busch A.; Jin H.; Wagsater D.; Vorkapic E.; Caidahl K.; Eriksson P.; Samuelsson B.; Maegdefessel L.; Maegstrom J. Cysteinyl leukotriene receptor 1 antagonism prevents experimental abdominal aortic aneurysm. *Proc Natl Acad Sci U S A.* **2018**, 115(8):1907-1912. doi:10.1073/pnas.1717906115
111. Kawai Y.; Narita Y.; Yamawaki-Ogata A.; Usui A.; Komori K.; Montelukast, a Cysteinyl Leukotriene Receptor 1 Antagonist, Induces M2 Macrophage Polarization and Inhibits Murine Aortic Aneurysm Formation. *Biomed Res Int.* **2019**, 2019:9104680. doi:10.1155/2019/9104680
112. Di Gennaro A.; Wågsäter D.; Mäyränpää M.I.; Gabrielsen A.; Swedenborg J.; Hamsten A.; Samuelsson B.; Eriksson P.; Haeggstrom J. Increased expression of leukotriene C4 synthase and predominant formation of cysteinyl-leukotrienes in human abdominal aortic aneurysm. *Proc Natl Acad Sci U S A.* **2010**, 107(49):21093-21097. doi:10.1073/pnas.1015166107
113. Rahman S.O.; Singh R.K.; Hussain S.; Akhtar M.; Najmi A.K. A novel therapeutic potential of cysteinyl leukotrienes and their receptors modulation in the neurological complications associated with Alzheimer's disease. *Eur J Pharmacol.* **2019**, 842:208-220. doi:10.1016/j.ejphar.2018.10.040
114. Firuzi O.; Zhuo J.; Chinnici C.M.; Wisniewski T.; Praticò D. 5-Lipoxygenase gene disruption reduces amyloid-beta pathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *FASEB J.* **2008**, 22(4):1169-1178. doi:10.1096/fj.07-9131.com
115. Hsieh H.L.; Yang C.M. Role of redox signaling in neuroinflammation and neurodegenerative diseases. *Biomed Res Int.* **2013**, 2013:484613. doi:10.1155/2013/484613
116. Lai J.; Hu M.; Wang H.; Hu M.; Long Y.; Miao M.X.; Li J.C.; Wang X.B.; Kong L.Y.; Hong H. Montelukast targeting the cysteinyl leukotriene receptor 1 ameliorates Aβ1-42-induced memory impairment and neuroinflammatory and apoptotic responses in mice. *Neuropharmacology.* **2014**, 79:707-714. doi:10.1016/j.neuropharm.2014.01.011
117. Michael J.; Marschallinger J.; Aigner L. The leukotriene signaling pathway: a druggable target in Alzheimer's disease. *Drug Discov Today.* **2019**, 24(2):505-516. doi:10.1016/j.drudis.2018.09.008
118. Chu J.; Praticò D. Involvement of 5-lipoxygenase activating protein in the amyloidotic phenotype of an Alzheimer's disease mouse model. *J Neuroinflammation.* **2012**, 9:127. doi:10.1186/1742-2094-9-127
119. Ishikura Y.; Maeda-Minami A.; Hosokawa M.; Onoda A.; Kawano Y.; Ihara T.; Sugamata M.; Takeda K.; Mano Y. Leukotriene Receptor Antagonist Use and Dementia Risk in Patients With Asthma: A Retrospective Cohort Study. *In Vivo.* **2021**, 35(6):3297-3303. doi:10.21873/invivo.12625
120. Hajjar I. Effects of Montelukast Therapy on Alzheimer's Disease (EMERALD). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03991988> (na dzień: 16 czerwca 2022)
121. Wallin J.; Svenningsson P. Potential Effects of Leukotriene Receptor Antagonist Montelukast in Treatment of Neuroinflammation in Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci.* **2021**, 22(11):5606. doi:10.3390/ijms22115606
122. Lai J.; Mei Z.L.; Wang H.; Hu M.; Long Y.; Miao M.X.; Li N. Hong H. Montelukast rescues primary neurons against Aβ1-42-induced toxicity through inhibiting CysLT1R-mediated NF-κB signaling. *Neurochem Int.* **2014**, 75:26-31. doi:10.1016/j.neuint.2014.05.006
123. Marschallinger J.; Schäffner I.; Klein B.; Gelfert R.; Rivera F.J.; Illes S.; Grassner L.; Janssen M.; Rotheneichner P.; Schmuckermair C.; Coras R.; Boccazzi M.; Chishty M.; Lagler F.B.; Renic M.; Bauer H.C.; Singewald N.; Blumcke I.; Bogdahn U.; Couillard-Despres S.; Lie D.C.; Abbraccio M.P.; Aigner L. Structural and functional rejuvenation of the aged brain by an approved anti-asthmatic drug. *Nat Commun.* **2015**, 6:8466. doi:10.1038/ncomms9466
124. Kang K.H.; Liou H.H.; Hour M.J.; Liou H.C.; Fu W.M. Protection of dopaminergic neurons by 5-lipoxygenase inhibitor. *Neuropharmacology.* **2013**, 73:380-387. doi:10.1016/j.neuropharm.2013.06.014
125. Jang H.; Kim S.; Lee J.M.; Oh Y.S.; Park S.M.; Kim S.R. Montelukast treatment protects nigral dopaminergic neurons against microglial activation in the 6-hydroxydopamine mouse model of Parkinson's disease. *Neuroreport.* **2017**, 28(5):242-249. doi:10.1097/WNR.0000000000000740
126. Tsai M.J.; Chang W.A.; Chuang C.H.; Wu K.L.; Cheng C.H.; Sheu C.C.; Hsu Y.L.; Hung J.Y. Cysteinyl Leukotriene Pathway and Cancer. *Int J Mol Sci.* **2021**, 23(1):120. doi:10.3390/ijms23010120
127. Burke L.; Butler C.T.; Murphy A.; Moran B.; Gallagher W.M.; O'Sullivan J.; Kennedy B.N. Evaluation of Cysteinyl Leukotriene Signaling as a Therapeutic Target for Colorectal Cancer. *Front Cell Dev Biol.* **2016**, 4:103. doi:10.3389/fcell.2016.00103
128. Duah E.; Teegala L.R.; Kondeti V.; Adapala R.K.; Keshamouni V.; Kanaoka Y.; Austen K.F.; Thodeti C.K.; Parachuri S. Cysteinyl leukotriene 2 receptor promotes endothelial permeability, tumor angiogenesis, and metastasis. *PNAS.* **2019**, 116(1):199-204. doi:10.1073/pnas.1817325115
129. Bellamkonda K.; Satapathy S.R.; Douglas D.; Chandrashekar N.; Selvanesan B.; Liu M.; Savari S.; Jonsson G.; Sjölander A. Montelukast, a CysLT1 receptor antagonist, reduces colon cancer stemness and tumor burden in a mouse xenograft model of human colon cancer. *Cancer Lett.* **2018**, 437:13-24. doi:10.1016/j.canlet.2018.08.019
130. Bengtsson A.M.; Jönsson G.; Magnusson C.; Salim T.; Axelsson C.; Sjölander A. The cysteinyl leukotriene 2 receptor contributes to all-trans retinoic acid-induced differentiation of colon cancer cells. *BMC Cancer.* **2013**, 13:336. doi:10.1186/1471-2407-13-336
131. Barajas-Espinosa A.; Ochoa-Cortes F.; Moos M.P.; Ramirez F.D.; Vanner S.J.; Funk C.D. Characterization of the cysteinyl leukotriene 2 receptor in novel expression sites of the gastrointestinal tract. *Am J Pathol.* **2011**, 178(6):2682-2689. doi:10.1016/j.ajpath.2011.02.041
132. Magnusson C.; Mezhybovska M.; Löhrinc E.; Fernebro E.; Nilbert M.; Sjölander A. Low expression of CysLT1R and high expression of CysLT2R mediate good prognosis in colorectal cancer. *Eur J Cancer.* **2010**, 46(4):826-835. doi:10.1016/j.ejca.2009.12.022

133. Drost A.C.; Seitz G.; Boehmler A.; Funk M.; Norz K.P.; Zipfel A.; Xue X.; Kanz L.; Mohle R. The G protein-coupled receptor CysLT1 mediates chemokine-like effects and prolongs survival in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. **2012**, 53(4):665-673. doi:10.3109/10428194.2011.625578
134. Savari S.; Liu M.; Zhang Y.; Sime W.; Sjölander A. CysLT(1)R antagonists inhibit tumor growth in a xenograft model of colon cancer. *PLoS One*. **2013**, 8(9):e73466. doi:10.1371/journal.pone.0073466
135. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/dashboards/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6> (na dzień: 16 czerwca 2022)
136. Aigner L.; Pietrantonio F.; Bessa de Sousa D.M.; Michael J.; Schuster D.; Reitsamer H.; Zerbe H.; Studnicka M. The Leukotriene Receptor Antagonist Montelukast as a Potential COVID-19 Therapeutic. *Front Mol Biosci*. **2020**, 7:610132. doi:10.3389/fmolb.2020.610132
137. Anderson R.; Theron A.J.; Gravett C.M.; Steel H.C.; Tintinger G.R.; Feldman C. Montelukast inhibits neutrophil pro-inflammatory activity by a cyclic AMP-dependent mechanism. *Br J Pharmacol*. **2009**, 156(1):105-115. doi:10.1111/j.1476-5381.2008.00012.x
138. Dey M.; Singh R.K. Possible Therapeutic Potential of Cysteinyl Leukotriene Receptor Antagonist Montelukast in Treatment of SARS-CoV-2-Induced COVID-19. *Pharmacology*. **2021**, 106(9-10):469-476. doi:10.1159/000518359
139. Trinh H.K.T.; Nguyen T.V.T.; Choi Y.; Park H.S.; Shin Y.S. The synergistic effects of clopidogrel with montelukast may be beneficial for asthma treatment. *J Cell Mol Med*. **2019**, 23(5):3441-3450. doi:10.1111/jcmm.14239
140. May B.C.; Gallivan K.H. Levocetirizine and montelukast in the COVID-19 treatment paradigm. *Int Immunopharmacol*. **2022**, 103:108412. doi:10.1016/j.intimp.2021.108412
141. Cardani A.; Boulton A.; Kim T.S.; Braciale T.J. Alveolar Macrophages Prevent Lethal Influenza Pneumonia By Inhibiting Infection Of Type-1 Alveolar Epithelial Cells. *PLoS Pathog*. **2017**, 13(1):e1006140. doi:10.1371/journal.ppat.1006140
142. Wu C.; Liu Y.; Yang Y.; Zhang P.; Zhong W.; Wang Y.; Wang Q.; Xu Y.; Li M.; Li X.; Zheng M.; Chen L.; Li H. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. **2020**, 10(5):766-788. doi:10.1016/j.apsb.2020.02.008
143. Durdagi S.; Avsar T.; Orhan M.D.; Serhatli M.; Balcioglu B.K.; Ozturk H.U.; Kayabolen A.; Cetin Y.; Aydinlik S.; Bagci-Onder T.; Tekin S.; Demirci H.; Guzel M.; Akdemir A.; Calis S.; Oktay L.; Tolu I.; Butun Y.E.; Erdemoglu E.; Olkan A.; Tokay N.; Isik S.; Ozcan A.; Acar E.; Buyukkilic S.; Yumak Y. The neutralization effect of montelukast on SARS-CoV-2 is shown by multiscale in silico simulations and combined in vitro studies. *Mol Ther*. **2022**, 30(2):963-974. doi:10.1016/j.ymthe.2021.10.014
144. Khan A.R.; Misdary C.; Yegya-Raman N.; Kim S.; Narayanan N.; Siddiqui S.; Salgame P.; Radbel J.; Grotte F.D.; Michel C.; Mehnert J.; Hernandez C.; Braciale T.; Malhorta J.; Gentile M.A.; Jabbour S.K. Montelukast in hospitalized patients diagnosed with COVID-19. *J Asthma*. **2021**, 1-7. doi:10.1080/02770903.2021.1881967
145. Thompson M.D.; Capra V.; Clunes M.T.; Rovati G.E.; Stankova J.; Maj M.C.; Duffy D.L. Cysteinyl Leukotrienes Pathway Genes, Atopic Asthma and Drug Response: From Population Isolates to Large Genome-Wide Association Studies. *Front Pharmacol*. **2016**, 7:299. doi:10.3389/fphar.2016.00299
146. Thompson M.D.; Cole D.E.C.; Capra V.; Siminovitch K.A.; Rovati G.E.; Burnham W.M.; Rana B.K. Pharmacogenetics of the G protein-coupled receptors. *Methods Mol Biol*. **2014**, 1175:189-242. doi:10.1007/978-1-4939-0956-8_9
147. Slater K.; Hoo P.S.; Buckley A.M.; Piulats J.M.; Villanueva A.; Portela A.; Kennedy B.N. Evaluation of oncogenic cysteinyl leukotriene receptor 2 as a therapeutic target for uveal melanoma. *Cancer Metastasis Rev*. **2018**, 37(2-3):335-345. doi:10.1007/s10555-018-9751-z
148. Moore A.R.; Ceraudo E.; Sher J.J.; Guan Y.; Shoushtari A.; Chang M.T.; Zhang J.Q.; Walczak E.G.; Kazmi M.A.; Taylor B.S.; Huber T.; Chi P.; Sakmar T.P.; Chen Y. Recurrent activating mutations of G-protein-coupled receptor CYSLTR2 in uveal melanoma. *Nat Genet*. **2016**, 48(6):675-680. doi:10.1038/ng.3549
149. Ceraudo E.; Horioka M.; Mattheisen J.M.; Hitchman T.D.; Moore A.R.; Kazmi M.A.; Chi P.; Chen Y.; Sakmar T.P.; Huber T. Direct evidence that the GPCR CysLTR2 mutant causative of uveal melanoma is constitutively active with highly biased signaling. *J Biol Chem*. **2021**, 296:100163. doi:10.1074/jbc.RA120.015352
150. Montuschi P.; Peters-Golden M.L. Leukotriene modifiers for asthma treatment. *Clin Exp Allergy*. **2010**, 40(12):1732-1741. doi:10.1111/j.1365-2222.2010.03630.x
151. Akin-Bali D.F. Bioinformatics analysis of GNAQ, GNA11, BAP1, SF3B1, SRSF2, EIF1AX, PLCB4, and CYSLTR2 genes and their role in the pathogenesis of Uveal Melanoma. *Ophthalmic Genet*. **2021**, 42(6):732-743. doi:10.1080/13816810.2021.1961280
152. Nell R.J.; Menger N.V.; Versluis M.; Luyten G.P.; Verdijk R.M.; Madigan M.C.; Jager M.J.; van der Velden P. Involvement of mutant and wild-type CYSLTR2 in the development and progression of uveal nevi and melanoma. *BMC Cancer*. **2021**, 21(1):164. doi:10.1186/s12885-021-07865-x
153. Möller I.; Murali R.; Müller H.; Wiesner T.; Jackett L.A.; Scholz S.L.; Cosgarea I.; van de Nes J.; Sucker A.; Hillen.; Schilling B.; Paschen A.; Kutzner H.; Rutten A.; Bockers M.; Scolyer R.A.; Schadendorf D.; Griewank K.G. Activating cysteinyl leukotriene receptor 2 (CYSLTR2) mutations in blue nevi. *Mod Pathol*. **2017**, 30(3):350-356. doi:10.1038/modpathol.2016.201
154. Goto K.; Pissaloux D.; Paindavoin S.; Tirode F.; de la Fouchardière A. CYSLTR2-mutant Cutaneous Melanocytic Neoplasms Frequently Simulate "Pigmented Epithelioid Melanocytoma." Expanding the Morphologic Spectrum of Blue Tumors: A Clinicopathologic Study of 7 Cases. *Am J Surg Pathol*. **2019**, 43(10):1368-1376. doi:10.1097/PAS.0000000000001299
155. Brochu-Bourque A.; Véronneau S.; Rola-Pleszczynski M.; Stankova J. Differential signaling defects associated with the M201V polymorphism in the cysteinyl leukotriene type 2 receptor. *J Pharmacol Exp Ther*. **2011**, 336(2):431-439. doi:10.1124/jpet.110.172411
156. Cornejo-García J.A.; Perkins J.R.; Jurado-Escobar R.; Garcia-Martin E.; Agundez J.A.; Viguera E.; Perez-Sanchez N.; Blanca-Lopez N. Pharmacogenomics of Prostaglandin and Leukotriene Receptors. *Front Pharmacol*. **2016**, 7:316. doi:10.3389/fphar.2016.00316
157. Ji T.; Lu T.; Qiu Y.; Li X.; Liu Y.; Tai J.; Guo Y.; Zhang J.; Wang S.; Zhao J.; Ni X.; Xu Z. The efficacy and safety of montelukast in children with obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med*. **2021**, 78:193-201. doi:10.1016/j.sleep.2020.11.009
158. Dixon E.G.; Rugg-Gunn C.E.; Sellick V.; Sinha I.P.; Hawcutt D.B. Adverse drug reactions of leukotriene receptor antagonists in children with asthma: a systematic review. *BMJ Paediatr Open*. **2021**, 5(1):e001206. doi:10.1136/bmjpo-2021-001206
159. Okunishi K.; Peters-Golden M. Leukotrienes and airway inflammation. *Biochim Biophys Acta*. **2011**, 1810(11):1096-1102. doi:10.1016/j.bbagen.2011.02.005
160. Dong X.; Wang L.; Huang X.; Liu T.; Wei E.; Du E.; Yang B.; Hu Y. Pharmacophore identification, synthesis, and biological evaluation of carboxylated chalcone derivatives as CysLT1 antagonists. *Bioorg. Med. Chem*. **2010**, 18(15):5519-5527. doi:10.1016/j.bmc.2010.06.047
161. Dong X.; Zhao Y.; Huang X.; Lin K.; Chen J.; Wei E.; Liu T.; Hu Y. Structure-based drug design using GPCR homology modeling: toward the discovery of novel selective CysLT2 antagonists. *Eur J Med Chem*. **2013**, 62:754-763. doi:10.1016/j.ejmech.2013.01.041

-
162. Luginina A.; Gusach A.; Marin E.; Mishin E.; Brouillette R.; Popov P.; Shiriaeva A.; Besserer-Offroy E.; Longpre J.M.; Lyapina E.; Ishchenko A.; Patel N.; Polovinkin V.; Safronova N.; Bogorodskiy A.; Edelweiss E.; Hu H.; Weierstall U.; Liu W.; Batyuk A.; Gordeliy V.; Han G.W.; Sarret P.; Katritch V.; Borshchevskiy V.; Cherezov V. Structure-based mechanism of cysteinyl leukotriene receptor inhibition by antiasthmatic drugs. *Sci Adv.* **2019**, 5(10):eaax2518. doi:10.1126/sciadv.aax2518
 163. Gusach A.; Luginina A.; Marin E.; Brouillette R.L.; Besserer-Offroy E.; Longpre J.M.; Ishchenko A.; Popov P.; Patel N.; Fujimoto T.; Maruyama T.; Stauch B.; Ergasheva M.; Romanovskaia D.; Stepko A.; Kovalev K.; Shevtsov M.; Gordeily V.; Han G.W.; Katritch V.; Borshchevskiy V.; Sarret P.; Mishin A.; Cherezov V. Structural basis of ligand selectivity and disease mutations in cysteinyl leukotriene receptors. *Nat Commun.* **2019**, 10(1):5573. doi:10.1038/s41467-019-13348-2
 164. Marin E.; Luginina A.; Gusach A.; Kovalev K.; Bukshdruker S.; Khorn P.; Polovinkin V.; Lyapina E.; Rogachev A.; Gordeliy V.; Mishin A.; Cherezov V.; Borshchevskiy V. Small-wedge synchrotron and serial XFEL datasets for Cysteinyl leukotriene GPCRs. *Sci Data.* **2020**, 7(1):388. doi:10.1038/s41597-020-00729-2