

Rola wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 w przebiegu zapaleń

WOJCIECH KOLANOWSKI

Katedra Dietetyki i Oceny Żywności, Instytut Nauk o Zdrowiu,
Uniwersytet Przyrodniczo-Humanistyczny w Siedlcach, ul. Konarskiego 2, 08-110 Siedlce

Otrzymano 13.12.2014

Zaakceptowano 11.04.2015

Kolanowski W.

Role of omega-3 polyunsaturated fatty acids in the course of inflammation

Summary

Omega-3 polyunsaturated fatty acids, especially their long-chain form: eicosapentaenoic acid EPA and docosahexaenoic acid DHA have beneficial effects on animal and human health. Many studies indicate that the health promoting activity of these acids is to a large extent related to the regulation and resolving of the inflammatory process. Inflammation promotes many diseases, including arteriosclerosis, infections, autoimmune diseases, cancer, or neurodegenerative disorders. The beneficial health effects of omega-3 fatty acids results from the activity their metabolites, especially resolvins and protectins. The purpose of this paper was to present the mechanism of omega-3 fatty acids anti-inflammatory action.

Keywords: polyunsaturated fatty acids omega-3, EPA, DHA, inflammation

Kwasy omega-3 eikozapentaenowy EPA C20:5 i dokozaheksaenowy DHA C22:6 należą do najbardziej nienasyconych kwasów tłuszczowych występujących w naturze. Ich głównym źródłem jest plankton oceaniczny oraz ryby i inne zwierzęta morskie. Korzystne zdrowotnie efekty działania EPA i DHA opisano w latach 70. ubiegłego stulecia (4). W trakcie badań stanu zdrowia prowadzonych wśród grenlandzkich Eskimosów wykazano m.in. praktycznie brak występowania miażdżycy i bardzo niską zapadalność na inne choroby krążenia, a także łuszczycę, choroby alergiczne i choroby nowotworowe w tej populacji, w porównaniu do mieszkańców Danii. Wyniki te stały w rozbieżności z charakterem diety Eskimosów, która tradycyjnie jest bardzo bogata w tłuszcze zwierzęce i cholesterol oraz nie zawiera warzyw i owoców, co uważa się za główne dietetyczne czynniki ryzyka chorób układu krążenia czy nowotworów. Stwierdzono, że zaobserwowane efekty zdrowotne związane były z bardzo wysokim poziomem EPA i DHA w diecie wynikającym z dużego spożycia ryb i ssaków morskich. Kolejne badania wykazały, że wszystkie społeczności spożywające znaczne ilości ryb morskich, a z nimi EPA i DHA (np. Japończycy), cechują się istotnie niższą częstością ww. chorób w porównaniu do społeczności, w których spożycie ryb jest niewielkie (27). Zaobserwowano, że zwiększony poziom EPA w lipoproteinach osoczowych VLDL i LDL zmniejsza ich właściwości aterogenne przez hamowanie odkładania w śródbłonku naczyń

w postaci blaszki miażdżycowej. Obecnie uważa się, że efekt ten związany jest z przeciwzapalnym działaniem tych kwasów tłuszczowych (18). EPA i DHA wchodzi w skład błon komórkowych i są niezbędne do prawidłowego rozwoju i funkcjonowania centralnego układu nerwowego oraz narządu wzroku, wpływają także na obniżenie poziomu triacylogliceroli (TG) we krwi, a powstające z nich substancje oddziałują korzystnie na regulowanie napięcia ścian tętnic, przebieg zapaleń, w tym łagodzenie objawów skórnych oraz hamują wykrzepianie wewnątrznaczyniowe (15, 27).

Liczne badania na zwierzętach wskazują, że EPA i DHA poprzez działanie przeciwzapalne m.in. hamują rozwój miażdżycy. Kluczowym etapem rozwoju miażdżycy jest wzrost adhezji leukocytów, zwłaszcza monocytów i neutrofilów do śródbłonnka naczyniowego, ich migracja przez śródbłonek i infiltracja powierzchni podśródbłonnej. Monocyty, które weszły do ściany naczynia, ulegają przekształceniu w makrofagi, a te z kolei w wyniku gromadzenia lipidów tworzą komórki piankowate będące głównym elementem blaszki miażdżycowej. Proces adhezji leukocytów związany jest z obecnością tzw. molekuł adhezyjnych, takich jak międzykomórkowa molekula adhezyjna 1 ICAM-1 nazywana też śródbłonnkowym czynnikiem adhezji komórek oraz molekula adhezyjna 1 komórki naczyniowej VCAM-1, czyli naczyniowym czynnikiem adhezji komórek. Są to białka pojawiające się na powierzchni komórek śródbłonnka, które oddziałują

z antygenami obecnymi na powierzchni leukocytów i umożliwiają ich przyleganie do powierzchni śródbłonna, co jest pierwszym etapem procesu wejścia tych komórek do ściany naczynia (17). Wykazano, że molekuly adhezyjne pojawiają się podczas aktywacji komórek śródbłonna przez prozapalne cytokiny, co wskazuje, że są one elementem odpowiedzi na pojawiający się proces zapalny. Najważniejszymi stymulatorami uwalniania molekul adhezyjnych są czynnik martwicy nowotworu TNF- α oraz interleukina 1 IL-1, które przez bezpośredni wpływ na uwalnianie molekul nasilają miażdżycę, ułatwiając migrację i gromadzenie się leukocytów w uszkodzonym śródbłoku. Obecność tych molekul świadczy o takich zmianach śródbłonkowych, które prowadzą do postępu miażdżycy oraz pojawienia się niestabilnej blaszki miażdżycowej. Wykazano, że EPA w większym stopniu niż DHA hamuje ekspresję molekul adhezyjnych prawdopodobnie poprzez hamowanie wydzielania silnie prozapalnych eikozanoidów powstających z należącego do grupy omega-6 kwasu arachidonowego C20:4n-6 (ARA), zwłaszcza prostaglandyny PGE₂ (9, 18).

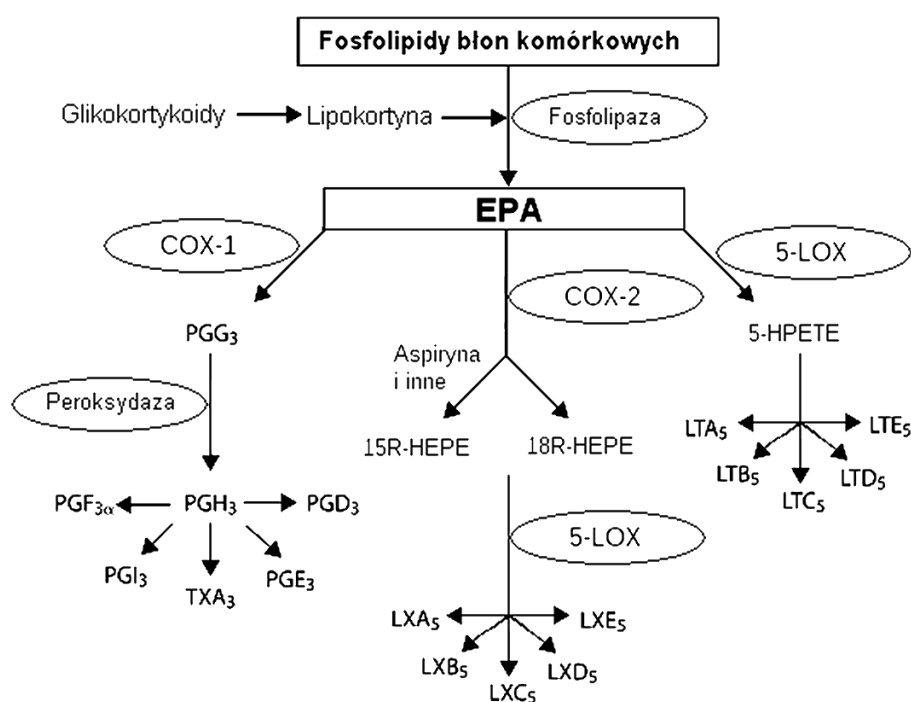
EPA i DHA jako substraty syntezy autakoidów

EPA i DHA obecne w fosfolipidach błon komórkowych, poza rolą strukturalną są także prekursorami syntezy eikozanoidów (powstających z EPA) i dokozaoidów (z DHA) – autakoidów wykazujących miejscowe hormonopodobne działanie regulacyjne. Synteza ta zachodzi głównie w komórkach krwi, zwłaszcza trombocytach i leukocytach oraz w śródbłoku naczyniowym. Eikozanoidy powstające z EPA przy udziale cyklooksyzgenazy 1 (COX-1) i peroksydazy to: prostaglandyny (PG), prostacykliny (PGI) oraz tromboksany (TX) serii 3. Przy udziale cyklooksyzgenazy 2 (COX-2) i 5 lipooksyzgenazy (5-LOX) powstają lipoksyny (LX) i leukotrieny (LT) serii 5 (ryc. 1). Metabolitem pośrednim jest tu, odpowiednio: kwas hydroksyeicozapentaenowy (HEPE) i hydroksyperoksyeicozaenowy (HPEPE). Eikozanoidy powstałe z EPA wykazują korzystny wpływ na zdrowie, często przeciwstawny do tych syntetyzowanych z ARA. W zależności od rodzaju mają one charakter przeciwzapalny, przeciwagregacyjny i wazodylatacyjny (21).

Pierwszym etapem biosyntezy eikozanoidów jest uwolnienie EPA z fosfolipidów błon komórkowych przy udziale fosfolipazy A₂ lub retrokonwersja DHA do EPA w przypadku niewielkiej ilości EPA w fosfolipidach błon. Uwolniony EPA staje się substratem syntezy różnych eikozanoidów i resolwin przy udziale enzymów COX i LOX. Proces

rozpoczyna się przez wiązanie do błony komórkowej czynnika stymulującego wydzielanie fosfolipazy A₂ (np. glikokortykoidów), która poprzez hydrolizę odszczepia EPA z pozycji sn-2 fosfolipidów błonowych (fosfatydylocholino). Uwolniony EPA pod wpływem różnych enzymów może być przekształcany w szereg aktywnych biologicznie eikozanoidów (5).

Silnie prozapalne eikozanoidy powstają z ARA, należącego do grupy omega-6. Eikozanoidy powstałe z ARA są bardzo aktywne i jeśli są syntetyzowane w nadmiarze, nasilają reakcje zapalne w przeciwieństwie do eikozanoidów powstających z EPA, które mają łagodniejsze, bardziej fizjologicznie pożądane działanie (5, 8). Stąd wagi nabiera odpowiednia proporcja kwasów tłuszczowych omega-6 i omega-3 w diecie, a tym samym w organizmie zwierząt i ludzi. Znaczna przewaga kwasów omega-6 zaburza fizjologiczną proporcję kwasów omega-6 i omega-3 oraz syntetyzowanych z nich eikozanoidów (27). Głównym źródłem kwasów omega-6 są surowce roślinne, ściślej obecne w nich tłuszcze. Zazwyczaj pasze, czy to laboratoryjne, czy przemysłowe oparte są na surowcu roślinnym, który wnosi znaczne ilości kwasów omega-6, a niewielkie omega-3. Podobna sytuacja występuje w typowej diecie człowieka, w której zazwyczaj występuje niskie spożycie ryb, dlatego dominującym substratem do syntezy eikozanoidów jest przeważnie ARA. Jeżeli w diecie wzrasta poziom EPA i DHA, wówczas częściowo (zależnie od ich poziomu) wypierają one ARA w szlaku syntezy eikozanoidów (8). Przy większym poziomie EPA i DHA w diecie po pewnym czasie, potrzebnym do stopniowego wysycenia tkanek, wzrasta ich zawartość w fosfolipidach błon komórkowych, co wpływa hamująco na syntezę silnie prozapalnych eikozanoidów z ARA, sprzyja



Ryc. 1. Szlak biosyntezy eikozanoidów z EPA

natomiast zwiększeniu syntezy łagodniejszych eikozanoidów z EPA, wprowadzając tym samym organizm w stan bardziej pożądaný fizjologicznie. Ma to miejsce w przypadku obecności w diecie ryb morskich, a także w przypadku suplementacji preparatami oleju rybiego, bogatymi w EPA i DHA (17).

W warunkach odpowiedniej podaży substratu przemiany metaboliczne EPA przy udziale COX mogą prowadzić do powstania PGE₃, PGI₃, TXA₃ oraz LXE₅ i B₅, a przy udziale LOX – LTE₅ i B₅. Istnieją 2 izoformy: COX-1 i COX-2. Obie są obecne w tkankach organizmu, a ich aktywność różni się w różnych stanach chorobowych (30). Konstytutywna ekspresja COX-1 występuje na większości komórek, ekspresja COX-2 jest zwiększana przez cytokiny prozapalne, bodźce stresowe oraz czynniki wzrostowe, jak czynnik wzrostowy komórek śródbłónka (VEGF – vascular endothelial growth factor), płytkopochodny czynnik wzrostowy (PDGF – platelet-derived growth factor), czynnik wzrostowy fibroblastów (FGF – fibroblast growth factor), czynnik wzrostowy komórek nabłonkowych (EGF – epidermal growth factor) i inne, a także przez niesterydowe leki przeciwzapalne, zwłaszcza przez aspirynę. Metaboliczny szlak biosyntezy eikozanoidów z EPA przedstawiono na ryc. 1. Powstałe eikozanoidy są uwalniane z komórek przeważnie poprzez ułatwiony transport przez przenośnik prostaglandynowy oraz prawdopodobnie przez inne przenośniki białkowe (2, 24).

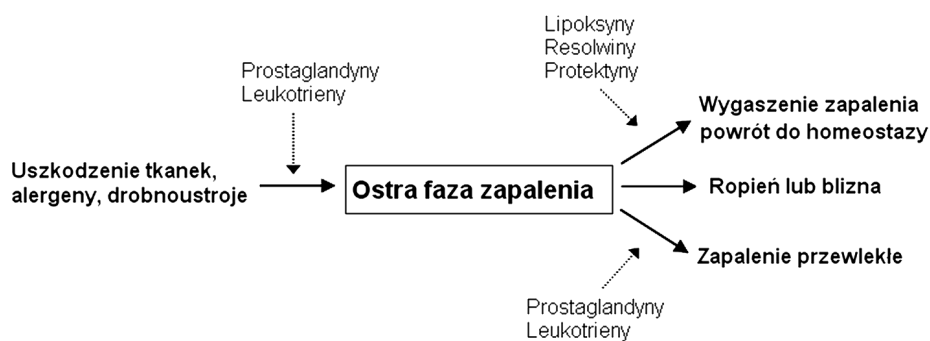
Aktywność eikozanoidów w przebiegu zapalenia

Eikozanoidy powstające z ARA i EPA wykazują działanie regulacyjne w przebiegu zapalenia, wykrzepiania, odpowiedzi immunologicznej, wzrostu i proliferacji komórek oraz regulacji napięcia mięśniówki naczyniowej. Zachwianie fizjologicznej równowagi pomiędzy poziomem eikozanoidów powstających z ARA i EPA w tkankach może prowadzić do zmian patologicznych. Jak już wspomniano, eikozanoidy powstałe z ARA są bardzo aktywne i wykazują działanie prozapalne. PGE₂ i TXA₂ powstałe z ARA stymulują reakcje zapalne, wpływając na zwiększenie sekrecji prozapalnych cytokin, jak interleukiny IL-1β, IL-6, IL-8, TNF-α przez limfocyty poprzez aktywowanie czynnika transkrypcji jądrowej NF-κB, który bierze udział w regulacji ekspresji genów poszczególnych cytokin prozapalnych, czynników chemotaktycznych (chemokin), czynników proliferacji komórek i molekuł adhezyjnych (12). Eikozanoidy te indukują stan zapalny i pobudzają limfocyty, powodują miejscowe zwężenie naczyń krwionośnych i zwiększenie ich przepuszczalności, nasilenie obrzęku, wykrzepiania, a także indukowanie gorączki i bólu (5, 16). Natomiast PGE₃ i TXA₃ powstałe

z EPA wykazują działanie wazodylatacyjne i przeciwagregacyjne. Prostacykliny z obu źródeł mają podobne działanie wazodylatacyjne. Leukotrieny są cytokinami syntetyzowanymi w leukocytach przy udziale 5-LOX, działają na śródbłónek naczyniowy, zwiększając adhezję leukocytów do śródbłónka, aktywują ich migrację do miejsca zapalenia, mają właściwości chemotaktyczne w stosunku do neutrofilów. Leukotrieny powstające z ARA wykazują znacznie większą intensywność ww. działań w porównaniu do powstających z EPA. Lipoksyny obu rodzajów wykazują działanie przeciwzapalne i biorą udział w wygaszaniu zapalenia. Podobne działanie mają także nowo odkryte resolwiny i protektyny powstające z EPA i DHA (6).

Proces zapalny ma charakter wieloetapowy, rozłożony w czasie, charakteryzujący się dynamiką określającą przebieg ostry lub przewlekły. Lokalne zmiany zapalne są również przyczyną hemolizy erytrocytów oraz agregacji i adhezji płytek krwi do odwarstwiających się komórek śródbłónka naczyń kapilarnych, co powoduje powstawanie białych mikroskrzepów. Zapalenie jest fizjologiczną odpowiedzią odpornościową ukierunkowaną na powrót do stanu homeostazy organizmu po infekcji, zranieniu czy innym uszkodzeniu tkanek. Przewlekła nadprodukcja prozapalnych cytokin przez limfocyty powoduje jednak destrukcję części tkanek i sprzyja rozwojowi wielu chorób o etiologii zapalnej, jak: reumatoidalne zapalenie stawów, jelita grubego, astma, łuszczyca, choroba atopowa skóry, alergie, wiele postaci nowotworów, a także miażdżycy czy chorób neurodegeneracyjnych. Stwierdzono, że w wyniku hamowania produkcji silnie prozapalnych eikozanoidów i cytokin EPA i DHA wykazują działanie łagodzące w przebiegu tych chorób (5).

Stan zapalny charakteryzuje się zwiększonym poziomem syntezy eikozanoidów i cytokin prozapalnych, reaktywnych form tlenu, ekspresją błonowych molekuł adhezyjnych, płytkowego czynnika aktywacyjnego (PAF – platelet aggregation factor) i innych mediatorów zapalenia, wywołując fazę ostrego zapalenia oraz uszkodzenie tkanek. Molekuły adhezyjne, jak VCAM i ICAM (vascular cellular adhesion molecule, intercellular adhesion molecule) pełnią istotną rolę w procesie odpowiedzi odpornościowej organizmu, biorąc udział w adhezji leukocytów do śródbłónka, ich aktywacji i migracji przez śródbłónek do miejsca zapalenia (9).



Ryc. 2. Możliwe drogi rozwoju zapalenia

W sprzyjających warunkach zapalenie fazy ostrej może ulec wygaszeniu lub też, w warunkach niekorzystnych nadmiernej produkcji substancji prozapalnych, może przejść w zapalenie przewlekłe (ryc. 2). EPA i DHA zmniejszają produkcję ww. czynników prozapalnych przez zastępowanie ARA w przebiegu syntezy eikozanoidów oraz będąc substratem syntezy przeciwzapalnych resolwin i protektyn (1, 5, 8).

Zapalenie jest procesem, w którym uszkodzenie tkanek aktywuje uwolnienie z fosfolipidów błonowych ARA i syntezę prozapalnych eikozanoidów (PGE_2 , LT_4 , TXA_2). Eikozanoidy te regulują wczesną fazę odpowiedzi odpornościowej, powodując zwężenie naczyń krwionośnych, obrzęk, wykrzepianie i intensywny napływ leukocytów, zwłaszcza neutrofilów w miejsce uszkodzonej tkanki. Neutrofile aktywowane są przez cytokiny prozapalne ($\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$, IL-6 i IL-8) wydzielane przez limfocyty. Cytokiny te są dla neutrofilów czynnikami chemotaktycznymi, których aktywacja zachodzi przy obecności czynnika transkrypcji jądrowej $\text{NF-}\kappa\text{B}$, biorącego udział w regulacji ekspresji genów poszczególnych cytokin prozapalnych, czynników chemotaktycznych (chemokin), czynników proliferacji komórek czy molekuł adhezyjnych (12, 29). Neutrofile produkują reaktywne formy tlenu w celu zabicia komórek patogennych wywołujących zapalenie. Nadmierna produkcja reaktywnych form tlenu prowadzi jednak do wzmożonej nieenzymatycznej peroksydacji lipidów błon komórkowych z wytworzeniem toksycznych i stymulujących zapalenie aldehydów, jak 4-hydroxy-trans-2-nonenal (4-HNE) (5).

Wygaszenie ostrego zapalenia jest procesem równie złożonym i uwzględnia oczyszczenie miejsca zapalenia przez makrofagi poprzez fagocytozę obumarłych neutrofilów i komórek zniszczonej tkanki. W miarę jak zmniejsza się liczba neutrofilów, zmniejsza się poziom prozapalnych cytokin, a synteza eikozanoidów z ARA zmienia się od początkowego wytwarzania silnie prozapalnych PG i LT do przeciwzapalnych LX (11). Zwiększa się także produkcja resolwin i protektyn z EPA i DHA. Przeciwzapalne działanie LX, resolwin i protektyn na neutrofile polega na hamowaniu ich napływu przez śródbłonek do tkanek i wytwarzania przez nie reaktywnych form tlenu oraz stymulowanie ich fagocytozy przez makrofagi. LX, resolwiny i protektyny są wytwarzane w końcowej fazie zapalenia i działają miejscowo w tkance, inicjując wygaszenie zapalenia i powrót do homeostazy (13, 25).

Resolwiny i protektyny

Badania na zwierzętach i *in vitro* pozwoliły wyjaśnić rolę EPA i DHA w łagodzeniu objawów chorób o podłożu zapalnym. Efekt ten wynika z syntezy resolwin z EPA i DHA oraz protektyn. Substancje te działają hamująco na leukocyty, zwłaszcza neutrofile (osłabiając syntezę prozapalnych PG, LT i TXA_2), hamowanie powstawania mediatorów zapaleń, jak prozapalne cytokiny i molekuły adhezyjne zwiększające przyleganie

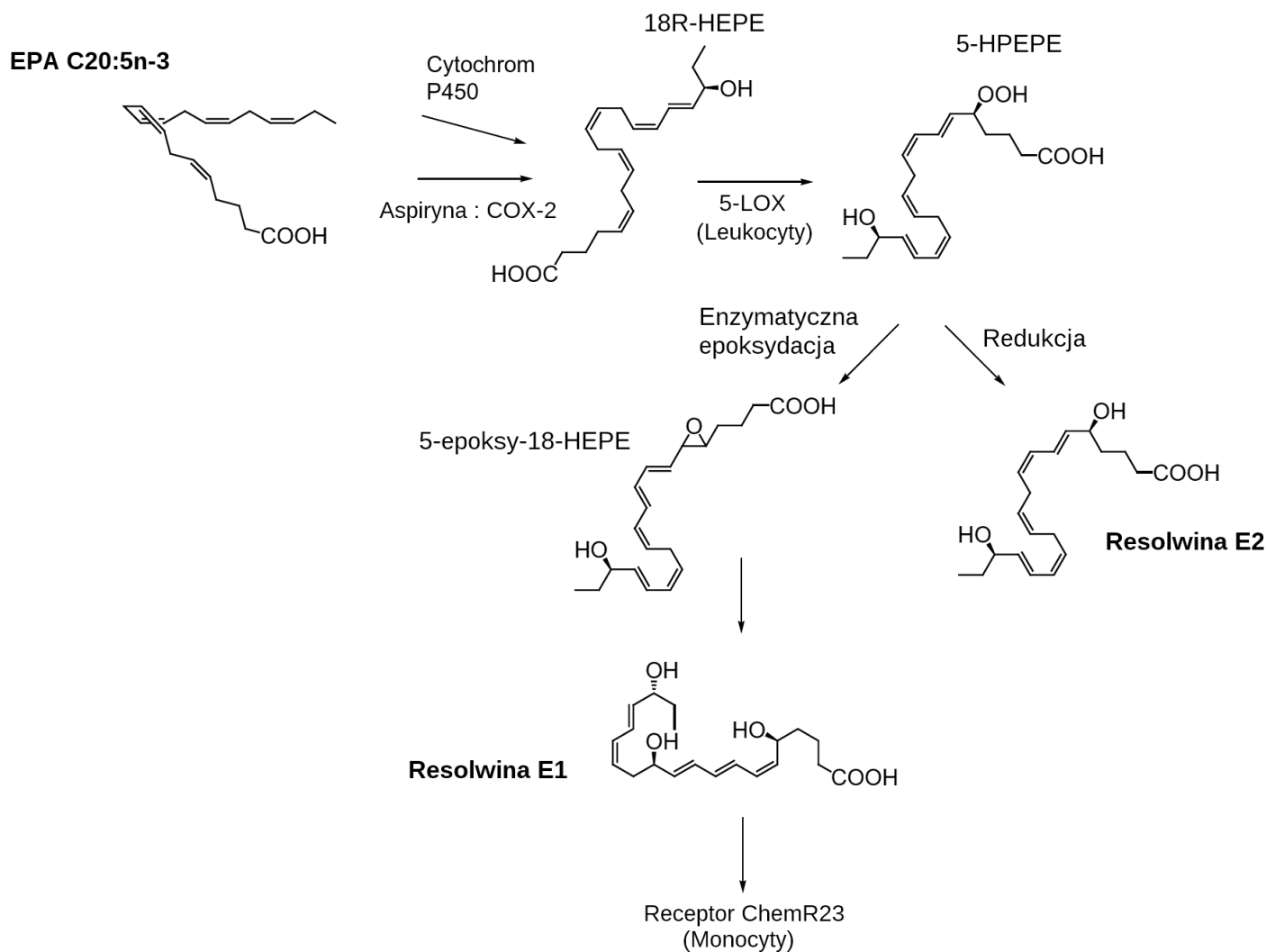
leukocytów do śródbłonek czy przenikanie do miejsca zapalenia oraz stymulowanie napływu makrofagów oczyszczających tkankę z martwych komórek, co inicjuje wygaszenie zapalenia (22).

Resolwiny dzieli się na serię E – powstające z EPA i serię D – powstające z DHA. Synteza resolwin jest stymulowana dodatkowo przez aspirynę. Podawanie niewielkich dawek aspiryny m.in. powoduje acetylację COX-2, co blokuje szlak syntezy prozapalnych PG, LT i TXA_2 z ARA, sprzyja zaś formowaniu resolwin i protektyn z EPA i DHA uwolnionych z fosfolipidów błon lub obecnych w diecie. Obecnie uważa się, że resolwiny i protektyny są brakującym ogniwem w wyjaśnieniu prozdrowotnych efektów wysokiego poziomu EPA i DHA w diecie, np. przy wysokim poziomie ryb morskich w diecie lub w suplementacji olejem rybnym (2, 13).

Resolwina E1 (RvE1) syntetyzowana jest w sposób spontaniczny, a jej poziom znacznie wzrasta w czasie podawania niewielkich dawek aspiryny (24). Synteza RvE1 zachodzi poprzez konwersję EPA do kwasu 18-hydroperoksy-eikozapentaenowego (18R-HPEPE) przy udziale COX-2, co ma miejsce w komórkach śródbłonek naczyń krwionośnych i potęgowane jest w obecności aspiryny, zwiększając znacznie efektywność syntezy RvE1 – jest to tzw. stymulowana aspiryną AT-RvE1. Po podaniu aspiryny czy innych niesterydowych leków przeciwzapalnych synteza RvE1 zachodzi nawet przy braku stanu zapalnego. Aspiryna inaktywuje COX-2 w kierunku syntezy prozapalnych PG i LT, jednak pozostawia zdolność syntezy 18R-HEPE, który następnie przekształcany jest w RvE1 (7). Schemat biosyntezy RvE1 przedstawiono na ryc. 3.

Alternatywnie EPA może być przekształcany do 18R-HEPE przez monoooksygenazę cytochromu P450. Powstały 18R-HEPE uwalniany jest z komórek śródbłonek i łączy się z receptorem BLT1 okolicznych neutrofilów, w których dochodzi do ostatecznego przekształcenia w RvE1 przy udziale 5-LOX i z pośrednim etapem epoksydacji lub też redukcji z wytworzeniem RvE2 posiadającej właściwości zbliżone do RvE1. RvE1 wykazuje aktywność w organizmie już na poziomie nanomolowym. Wykazano, że dawka 10 nM (nanomoli) RvE1 redukuje w badaniach *in vitro* migrację neutrofilów przez śródbłonek do miejsca zapalenia o 50% (2, 24, 25).

RvE1 działa na leukocyty poprzez połączenie z receptorem ChemR23, wpływając hamująco na ich aktywację, zwłaszcza na zmniejszenie syntezy czynników prozapalnych, szczególnie zaś czynnika transkrypcji jądrowej $\text{NF-}\kappa\text{B}$ indukującego syntezę cytokin prozapalnych, chemokin, czynników proliferacji komórek, molekuł adhezyjnych (23). Ponadto RvE1 wpływa na zmniejszenie syntezy reaktywnych form tlenu przez neutrofile w odpowiedzi na $\text{TNF-}\alpha$ oraz zmniejszenie przepuszczalności śródbłonek, obrzęku i wybroczyn w zmienionej zapalnie tkance. Ostatecznym efektem działania RvE1 połączonej z ChemR23 jest zahamo-



Ryc. 3. Schemat biosyntezy resolwin serii E (13)

wanie infiltracji neutrofilii i zainicjowanie wygaszenia zapalenia. Wskazuje się, że nanogramowe ilości RvE1 zmniejszają infiltrację leukocytów o 50-70% (7, 21).

Resolwina D1 (RvD1) powstaje z DHA poprzez stopniowe enzymatyczne utlenienia przy początkowym udziale 15-LOX lub acetylowanej aspiryną COX-2, kontynuowane następnie przez 5-LOX. DHA jest początkowo przekształcany w kwas 17R-hydroperoksydokozaheksaenowy (17R-HDHA), a następnie poprzez epoksydację do form pośrednich i w efekcie przy udziale 5-LOX w RvD1-4 różniące się stereochemiczną asymetrią łańcucha węglowego. Dodatkowo wyróżnia się RvD stymulowane aspiryną (AT-RvD) powstające przy udziale acetylowanej aspiryną COX-2. Wykazano, że RvD1 m.in. hamuje odpowiedź odpornościową na silnie prozapalne aldehydy wytwarzane w czasie nieenzymatycznej peroksydacji lipidów wywołanej stresem oksydacyjnym, jak 4-HNE czy HNE połączony z glutationem GS-HNE. Wewnątrzustrojowe utlenianie wielonienasyconych kwasów tłuszczowych w czasie stresu oksydacyjnego modyfikuje też strukturę LDL, przekształcając je w formę aterogenną, która jest gromadzona w śródbłonku jako blaszka miażdżycowa (28).

Protektyna D1 (PD1) nazywana też neuroprotektyną D1 (NPD1) powstaje z DHA. Protektyny wytwarzane w komórkach centralnego układu nerwowego i siatkówki oraz w leukocytach wykazują działanie przeciwzapalne i neuroprotektynne, co ma znaczenie np. w łagodzeniu objawów choroby Alzheimera (14). Synteza PD polega na uwolnieniu DHA z fosfolipidów błon i jego enzymatycznym przekształceniu do kwasu 17S-hydroperoksydokozaheksaenowego (17S-HPDHA) przy udziale LOX, a następnie poprzez epoksydację do form pośrednich, które podlegają enzymatycznej hydrolizie do kwasu 17S-dihydrodokozaheksaenowego, czyli do PD1. Protekcyjne, przeciwzapalne działanie PD1 wykazano w stosunku do komórek serca i naczyń krwionośnych, nerek, wątroby, mózgu oraz narządu wzroku, sugeruje się także ich protekcyjne działanie w stosunku do płuc (18). W badaniach na zwierzętach wykazano też obecność nowej substancji przeciwzapalnej syntetyzowanej z DHA przez makrofagi, jest to marezyna 1 (MaR1) o właściwościach zbliżonych do resolwin (26).

Wykorzystując te same enzymy COX i LOX katalizujące w inicjacji ostrego zapalenia konwersję ARA do prozapalnych PG serii 2, LT serii 4 i TXA₂, organizm w warunkach prawidłowych jest w stanie

Tab. 1. Komórkowe efekty przeciwzapalnego działania resolwin i protektyn (6, 13)

Prekursor	Mediator	Komórka docelowa	Efekt działania
EPA	Resolwina E1	Neutrofile	Hamowanie adhezji, migracji przez śródbłonek i nabłonek i infiltracji w miejscu zapalenia, hamowanie aktywacji NF- κ B, hamowanie produkcji reaktywnych form tlenu
		Trombocyty	Hamowanie wykrzepiania zależnego od TXA ₂
		Limfocyty T	Hamowanie ekspresji CCR5, hamowanie syntezy TNF- α
		Limfocyty Th17	Obniżenie mobilizacji w odpowiedzi na alergen
		Komórki dendrytyczne	Hamowanie migracji do miejsca zapalenia i produkcji IL-12
		Eozynofile	Obniżenie mobilizacji w odpowiedzi na alergen
	Resolwina E2	Neutrofile	Hamowanie infiltracji w miejscu zapalenia
DHA	Resolwina D1	Neutrofile	Hamowanie infiltracji miejsca zapalenia
		Komórki mikrogleju	Hamowanie ekspresji IL-1 β
	Protektyna D1	Neutrofile	Hamowanie ekspresji CCR5, hamowanie infiltracji miejsca zapalenia
		Makrofagi	Stymulowanie fagocytozy obumarłych neutrofilii i tkanek
		Limfocyty T	Stymulowanie apoptozy
		Komórki gleju	Hamowanie produkcji cytokin
		Komórki śródbłonka	Ochrona przed apoptozą indukowaną stresem oksydacyjnym
		Eozynofile	Obniżenie mobilizacji w odpowiedzi na alergen
DHA + aspiryna	Stymulowana aspiryną resolwina D1	Neutrofile	Hamowanie infiltracji w miejscu zapalenia

Objaśnienia: CCR5 – receptor CC chemokin typu 5; IL – interleukina; NF- κ B – czynnik transkrypcyjny κ B; TNF- α – czynnik martwicy nowotworu α ; TXA₂ – tromboksan A₂

dokonać przestawienia profilu syntetyzowanych przy ich udziale substancji z silnie prozapalnych w całkowicie przeciwnym kierunku poprzez aktywację syntezy przeciwzapalnych LX, Rv i PD inicjujących wygaszenie zapalenia i powrót do homeostazy (10, 21). Rozpoznane, jak dotąd, efekty przeciwzapalnego działania EPA i DHA przez powstające z nich resolwiny i protektyny na komórki związane z procesem zapalnym i odpowiedzią odpornościową przedstawiono w tab. 1, w miarę postępu badań lista ta z pewnością będzie się wydłużać.

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 EPA i DHA biorą udział w modulowaniu procesu zapalnego. Ich wpływ jest zdrowotnie korzystny i wspomaga łagodzenie fazy ostrej i wygaszanie zapalenia, jednak najczęściej występującym kwasem omega-3 w diecie jest kwas α -linolenowy (ALA C18:3n-3). ALA w organizmie wykorzystywany jest głównie w celach energetycznych, a jedynie w niewielkim stopniu może ulegać metabolicznej interkonwersji na drodze enzymatycznych przemian do EPA i DHA. Tym samym przemianom ulegają także kwasy omega-6, których prekursorem jest kwas linolowy LA C18:2n-6. Przeciętna dieta cechuje się m.in. 10-20-krotną przewagą kwasów omega-6 nad omega-3, podczas gdy nie powinna być ona większa niż 4-5 razy (27). Proporcja tych kwasów tłuszczowych w diecie ma bezpośrednie przełożenie na ich proporcję w tkankach (20, 27). W ten sposób kwasy omega-6 wygrywają konkurencję z ALA o te same enzymy w szlaku metabolicznej interkonwersji do form długołańcuchowych. W rezultacie interkonwersja dotyczy głównie kwasów omega-6

i skutkuje znacznym poziomem ARA w tkankach, a efektywność powstawania EPA i DHA jest zazwyczaj bardzo ograniczona. W efekcie, w przebiegu procesu zapalnego przeważa synteza pozapalnych metabolitów powstających z ARA (19, 20). Łagodniejszy przebieg i szybsze wygaszanie zapalenia jest stymulowane przez przeciwzapalne substancje powstające z EPA i DHA. Zapewnienie odpowiedniego poziomu kwasów tłuszczowych omega-3 w tkankach jest istotne dla prawidłowego funkcjonowania organizmu w tym łagodzenia przebiegu i wygaszania procesów zapalnych. Z uwagi na niską wydajność wewnątrzustrojowej interkonwersji ALA do EPA i DHA wskazany jest odpowiedni poziom EPA i DHA w diecie, co umożliwia ich bezpośrednie wykorzystanie w tkankach (3). Zwiększona podaż EPA i DHA z dietą umożliwia lepsze wysycenie nimi tkanek, co może mieć znaczenie wspomagające w przeciwdziałaniu czy łagodzeniu objawów wielu chorób o podłożu zapalnym.

Piśmiennictwo

1. Ariel A., Fredman G., Sun Y. P., Kantarci A., Van Dyke T. E., Luster A. D.: Apoptotic neutrophils and T cells sequester chemokines during immune response resolution through modulation of CCR5 expression. *Nat. Immunol.* 2006, 7, 1209-1216.
2. Arita M., Bianchini F., Aliberti J., Sher A., Chiang N., Hong S., Yang R., Petasis N. A., Serhan C. N.: Stereochemical assignment, anti-inflammatory properties, and receptor. *J. Exp. Med.* 2005, 201, 713-722.
3. Arterburn L. M., Bailey Hall E., Oken H.: Distribution, interconversion, and dose response of n-3 fatty acids in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006, 83, S1467-S1476.
4. Bang H., Dyerberg J.: Plasma lipids and lipoproteins in Greenlandic west coast Eskimos. *Acta Med. Scand.* 1972, 192, 85-94.
5. Calder P. C.: Polyunsaturated fatty acids and inflammation. *Pros. Leuk. EFA* 2006, 75, 197-202.

6. *Das U. N.*: Essential fatty acids: biochemistry, physiology and pathology. *Biotechnol. J.* 2006, 1, 420-439.
7. *Flower R. J., Perretti M.*: Controlling inflammation: a fat chance? *J. Exp. Med.* 2009, 201, 671-674.
8. *Galli C., Calder P. C.*: Effects of fat and fatty acid intake on inflammatory and immune responses: a critical review. *Ann. Nutr. Metab.* 2009, 55, 123-139.
9. *Goua M., Mulgrew S., Frank J., Rees D., Sneddon A. A., Wahle K.*: Regulation of adhesion molecule expression in human endothelial and smooth muscle cells by omega-3 fatty acids and conjugated linoleic acids: Involvement of the transcription factor NF- κ B? *Prostagl. Leukotr. Essent. Fatty Acids* 2008, 78, 33-43.
10. *Goyens P. L., Spilker M. E., Zock P. L., Katan M. B., Mensink R. P.*: Compartmental modeling to quantify alpha-linolenic acid conversion after longer-term intake of multiple tracer boluses. *J. Lipid Res.* 2005, 46, 1474-1483.
11. *Gronert K., Maheshwari N., Khan N., Hassan I. R., Dunn M., Laniado Schwartzman M.*: A role for the mouse 12/15-lipoxygenase pathway in promoting epithelial wound healing and host defense. *J. Biol. Chem.* 2005, 280, 15267-15278.
12. *Karin M., Greten F. R.*: NF-kappaB: linking inflammation and immunity to cancer development and progression. *Nat. Rev. Immunol.* 2005, 5, 749-759.
13. *Kohli P., Levy B. D.*: Resolvins and protectins: mediating solutions to inflammation. *Br. J. Pharmacol.* 2009, 158, 960-971.
14. *Koistinaho M., Koistinaho J.*: Interactions between Alzheimer's disease and cerebral ischemia – focus on inflammation. *Brain Res. Rev.* 2005, 48, 240-250.
15. *Kris-Etherton P. M., Hill A.*: n-3 fatty acids: food or supplements? *J. Am. Diet. Assoc.* 2008, 108, 1125-1130.
16. *Maderna P., Godson C.*: Lipoxins: resolutionary road. *Br. J. Pharmacol.* 2009, 158, 947-959.
17. *Massaro M., Scoditti E., Carluccio M. A., DeCaterina R.*: Basic mechanisms behind the effects of n-3 fatty acids on cardiovascular disease. *Prostagl. Leukotr. Essent. Fatty Acids* 2008, 79, 109-115.
18. *Mori T., Burke V., Puddey I., Watts G., O'Neal D., Best J., Beilin L.*: Purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids have differential effects on serum lipids and lipoproteins, LDL particle size, glucose, and insulin in mildly hyperlipidemic men. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000, 71, 1085-1094.
19. *Pawlosky R. J., Hibbeln J. R., Novotny J. A., Salem N.*: Physiological compartmental analysis of α -linolenic acid metabolism in adult humans. *J. Lipid Res.* 2001, 42, 1257-1265.
20. *Poulsen R. C., Gotlinger K. H., Serhan C. N., Kruger M. C.*: Identification of inflammatory and proresolving lipid mediators in bone marrow and their lipidomic profiles with ovariectomy and omega-3 intake. *Am. J. Hematol.* 2008, 83, 437-445.
21. *Ratnayake W., Galli C.*: Fat and fatty acid terminology, methods of analysis and fat digestion and metabolism: a background review paper. *Ann. Nutr. Metab.* 2009, 55, 8-43.
22. *Schwab J. M., Chiang N., Arita M., Serhan C. N.*: Resolvin E1 and protectin D1 activate inflammation-resolution programmes. *Nature* 2007, 447, 869-874.
23. *Seki H., Tani Y., Arita M.*: Omega-3 PUFA derived anti-inflammatory lipid mediator resolvin E1. *Prostagl. Lipid Mediators* 2009, 89, 126-130.
24. *Serhan C. N.*: Novel eicosanoid and docosanoid mediators: resolvins, docosatrienes, and neuroprotectins. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 2005, 8, 115-121.
25. *Serhan C. N.*: Systems approach to inflammation resolution: identification of novel anti-inflammatory and pro-resolving mediators. *J. Thromb. Haemost.* 2009, 7, S44-S48.
26. *Serhan C. N., Yang R., Martinod K., Kasuga K., Pillai P., Porter T., Oh S., Spite M.*: Maresins: novel macrophage mediators with potent anti-inflammatory and proresolving actions. *J. Exp. Med.* 2008, 206, 15-23.
27. *Simopoulos A. P.*: The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. *Exp. Biol. Med.* 2008, 233, 674-688.
28. *Spite M., Summers L., Porter T. F., Srivastava S., Bhatnagar A., Serhan C. N.*: Resolvin D1 controls inflammation initiated by glutathione-lipid conjugates formed during oxidative stress. *Br. J. Pharmacol.* 2009, 158, 1062-1073.
29. *Rutkowski R., Pancewicz S. A., Skrzydelska E., Hermanowska-Szapkowicz T.*: Właściwości biologiczne czynnika transkrypcji jądrowej NF- κ B. *Alegria Astma Immunol.* 2005, 10, 125-131.
30. *Yedgar S., Krinsky M., Cohen Y., Flower R. J.*: Treatment of inflammatory diseases by selective eicosanoid inhibition: a double-edged sword? *Trends Pharmacol. Sci.* 2007, 28, 459-464.

Adres autora: dr hab. Wojciech Kolanowski, ul. Prusa 14, 08-110 Siedlce; e-mail: wojciech.kolanowski@uph.edu.pl