MARINEX

23 LATA BADAŃ NAUKOWYCH

NAD EFEKTAMI ODŻYWIANIA ZGODNEGO Z GENETYKĄ I FIZJOLOGIĄ ORGANIZMU CZŁOWIEKA

Tłuszcze w obronie przeciwwirusowej Organizmu Człowieka

do odżywiania Organizmu Człowieka genetycznie i fizjologicznie niezbędnymi tłuszczami równolegle z leczeniem infekcji i chorób przewlekłych

1. Streszczenie 2
2. Wstęp 2
3. Wykorzystanie przez organizm tłuszczów budulcowych do uruchomienia procesów obrony przeciwwirusowej 3
4. Immunomodulujące procesy uruchamiane przez organizm w obecności tłuszczów złożonych – alkiloglicerolі 4
5. Udział witamin tłuszczowych – witaminy A i D w patogenezie i rozwoju infekcji wirusowych 7
6. Rodzaje i wykorzystanie wytwarzanych przez organizm substancji przeciwwirusowych – interferonów 9
7. Czy interferon może okazać się skuteczny w walce z wirusem SARS-CoV-2? 12
8. Jak wirusy wykorzystują lipidy do wnikania i rozprzestrzeniania się po organizmie 14
9. Podsumowanie 18

1. Streszczenie

- Tłuszcze budulcowe są substancjami niezbędnymi do uruchomienia procesów przeciwwirusowych organizmu człowieka.
- Zależą od nich zarówno procesy odpornościowe nieswoiste, jak i swoiste.
- Komórki odpornościowe organizmu człowieka wytwarzają kilka rodzajów interferonów, które wykorzystywane są do uruchomienia skutecznych procesów obronnych przed wirusami, m.in. do wytworzenia substancji przeciwwirusowych.
- Mechanizm działania wytworzonych substancji jest różny, obejmuje utrudnianie zakażenia komórek przez wirusy, zaburzanie replikacji wirusów oraz zakłócanie formowania wirionów.
- Jeżeli komórki odpornościowe organizmu człowieka nie będą działały prawidłowo (zgodnie z genetyką i fizjologią), nie będą w stanie zbudować odpowiedniej gotowości przeciwwirusowej.
- Kluczowe dla odpowiedniej budowy i działania komórek odpornościowych jest pochodzenie tłuszczów (muszą być dostarczane w postaci biologicznego źródła) i ich odpowiednie ilości, ponieważ, jak pokazują dane naukowe, zaburzone proporcje (np. witamin tłuszczowych A i D) mogą nasilać proces chorobowy. Podobnie wygląda sytuacja z równowagą wyższych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (WWKT) – dostarczane w zbyt małych ilościach nasilają przebieg niektórych infekcji wirusowych, podczas gdy większe ilości są wykorzystywane do uruchomienia procesów protekcyjnych (wytworzenia przeciwzapalnych i ochronnych rezolwin i protektyn).

2. Wstęp

Tłuszcze budulcowe (alkiloglicerole, skwalen, wyższe wielonienasycone kwasy tłuszczowe (WWKT) omega-3 oraz witaminy tłuszczowe A i D_3) stanowią niezbędny budulec podstawowych systemów obronno-regeneracyjnych organizmu człowieka: systemu odpornościowego, krwiotwórczego i przeciwzapalnego. Stanowią one 66% suchej masy szpiku kostnego – organu, który w przebiegu reakcji obronnych organizmu pełni kluczową rolę; to właśnie w nim powstają komórki biorące bezpośredni udział w procesach odpornościowych. Dlatego też w przebiegu każdej infekcji zapotrzebowanie na ten rodzaj tłuszczów wzrasta, organizm bowiem do skutecznego pokonania zagrażającego mu drobnoustroju musi wytworzyć

więcej komórek immunokompetentnych, przede wszystkim różnego rodzaju leukocyty, stanowiące pierwszą linię obrony organizmu. Dokładne mechanizmy tłumaczące wykorzystanie tłuszczów do aktywacji poszczególnych typów komórek odpornościowych stanowią temat niniejszego opracowania. W dalszej jego części szczegółowo omówiono interferony – substancje o najwyższym znaczeniu w uruchomieniu przez organizm procesów przeciwwirusowych. Zobrazowano również mechanizmy wnikania i rozprzestrzeniania się wirusów w organizmie.

3. Wykorzystanie przez organizm tłuszczów budulcowych do uruchomienia procesów obrony przeciwwirusowej

Immunomodulujące i przeciwzapalne procesy uruchamiane przez organizm w obecności wyższych kwasów tłuszczowych WWKT omega-3

Organizm uruchamia przeciwzapalne i immunomodulujące mechanizmy dzięki zdolności WKT omega-3 do inkorporacji w błony komórkowe. Proces ten zachodzi w obrębie mikrodomen lipidowych, zwanych raftami. Konsekwencją tego procesu jest zmiana płynności błony komórkowej.

Negatywne skutki zmiany płynności błon w trakcie infekcji

Pierwszym następstwem zmienionej płynności błony komórkowej w obrębie makrofagów i komórek prezentujących antygen (APC) jest zaburzenie ich zdolności do fagocytozy poprzez zakłócenie formowania się fagolizosomów, jak również zmniejszenie ich podatności na aktywację przez cytokiny (m.in. IFN-γ)[1]. Są to szczególnie istotne mechanizmy jeśli chodzi o uruchomienie procesów obronnych przeciwko *Mycobacterium tuberculosis* czy *Salmonella sp*.

Drugą konsekwencją jest hamowanie procesów łączenia się ze sobą białek powierzchniowych, które są zaangażowane w wiele ścieżek sygnałowych, m.in. w procesy dojrzewania i migracji komórek dendrytycznych, procesy proliferacji komórek T czy łączenie się antygenów z białkami głównego układu zgodności tkankowej (MHC) klasy II. Niektóre badania donoszą również, że WWKT omega-3 mogą zakłócać cytotoksyczną aktywność komórek NK i aktywację komórek B.

Reasumując, na skutek zakłócania interakcji białek powierzchniowych może dochodzić do bezpośredniego, negatywnego wpływu WWKT na reakcje immunologiczne skierowane przeciwko mikroorganizmom, które uruchamia organizm[2].

Pozytywne efekty zmiany struktury błon w trakcie infekcji

Inkorporacja WKT w struktury błon komórkowych pociąga oczywiście za sobą zmianę w produkowanych eikozanoidach (metabolity przemian kwasu arachidonowego, AA). W miejsce tych prozapalnych, powstających z kwasu AA, powstają leukotrieny, lipoksyny i prostaglandyny będące pochodnymi WKT EPA i DHA omega-3 o dużo słabszych właściwościach prozapalnych. Organizm z substancji tych wytwarza również unikatowe rezolwiny, protektyny i marezyny. Lipoksyny oraz rezolwiny serii D i E są wykorzystywane w procesach wygaszania nadmiernych stanów zapalnych poprzez hamowanie procesów chemotaksji i aktywacji neutrofili, promowanie apoptozy neutrofili oraz aktywację makrofagów na drodze alternatywnej (które mają mniejsze zdolności do nasilania stanów zapalnych niż te aktywowane na drodze klasycznej)[3].

Wykazano, że rezolwiny, podane zewnętrznie, mogą być wykorzystywane w uruchomieniu korzystnych dla organizmu procesów obrony przeciwbakteryjnej i przeciwwirusowej. W jednym z badań np. pokazano, że podanie rezolwiny E1 6 h po wywołaniu zakażenia bakterią *E.coli* zmniejsza naciek neutrofili w obrębie płuc, nasila apoptozę neutrofili przez makrofagi i zmniejsza stan zapalny płuc. Korelowało to z dłuższym przeżyciem myszy[4]. Rezolwina D1 zmniejsza również tempo replikacji wirusa grypy poprzez hamowanie uwalniania skopiowanych wirionów w obrębie tkanki płuc[5]. Podobne działanie wykazano dla protektyny

D1: podanie jej 12 godzin przed lub natychmiast po zakażeniu wirusem grypy typu A, podtyp H5N1 nasila produkcję specyficznych przeciwciał, jak również zwiększa szanse przeżycia chorych myszy oraz pozwala na przywrócenie prawidłowego poziomu protektyny D1, która w przebiegu infekcji jest aktywnie wykorzystywana[6].

Badania te pozostają w sprzeczności z innym eksperymentem w warunkach *in vivo*. Myszy zainfekowane wirusem grypy, podtyp H3N2, były karmione dietą z dodatkiem 4% oleju rybiego (grupa badana) lub dietą standardową (grupa kontrolna). Wykazano, że po dwóch tygodniach wskaźnik śmiertelności u zwierząt z grupy badanej jest dużo wyższy niż w grupie kontrolnej, podobnie jak liczba kopii wirionów 7 dni po zakażeniu. Autorzy sugerują, że było to związane z hamowaniem przez WWKT EPA i DHA omega-3 wytwarzania IFN-γ, TNF-α i IL-6[7].

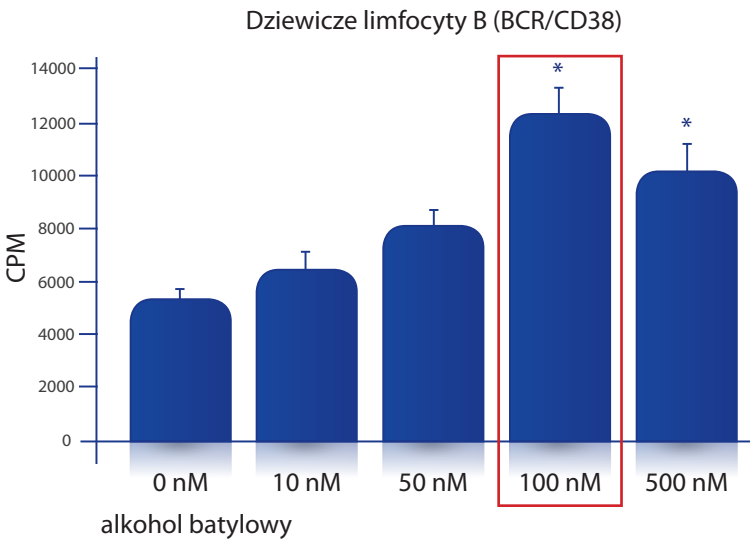
Konflikt z poprzednimi doniesieniami na temat ochronnej roli protektyny D1 wynika najprawdopodobniej z faktu, że suplementacja mysiej diety olejem rybim była niewystarczająca do wytworzenia odpowiedniego, ochronnego poziomu protektyny D1. Do tej pory nie przeprowadzono w tym zakresie żadnego badania u ludzi, dane te są więc niewystarczające do wyciągania jednoznacznych wniosków.

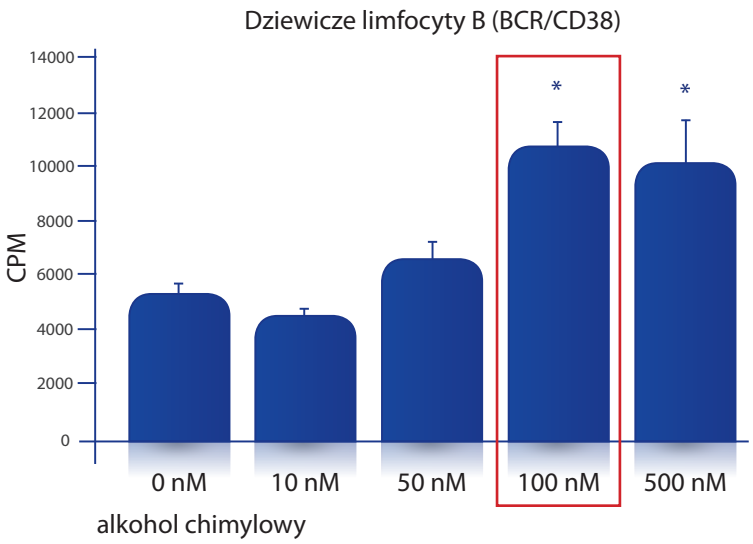
4. Immunomodulujące procesy uruchamiane przez organizm w obecności tłuszczów złożonych – alkiloglicerole

W wielu badaniach naukowych udowodniono, że organizm człowieka wykorzystuje alkiloglicerole do wytworzenia komórek krwi: leukocytów i płytek. Relatywnie duże ilości alkiloglicerolu występują w kobiecym mleku (0,19%) w porównaniu do np. mleka krowiego (0,01%). Wynika to z faktu, że substancje te, przekazywane dziecku przez matkę, zapewniają mu odporność w sytuacji, gdy własny układ odpornościowy noworodka nie jest jeszcze w pełni wykształcony. Udowodniono, że **w obecności alkiloglicerolu uruchamiane są zarówno procesy związane z odpornością nabytą** (wytwarzanie swoistych przeciwciał), **jak i wrodzoną** (zależną m.in. od makrofagów, granulocytów). Efekty te obserwowano w badaniach *in vivo*, natomiast dokładne mechanizmy pokazano w jednym z badań *in vitro*.

- **Alkiloglicerole nasilają proliferację komórek B**

Komórki B izolowane ze śledziony myszy traktowano różnymi antygenami w obecności lub nie alkiloglicerolu: alkoholu batylowego i chimylowego. Wykazano, że zastosowane alkiloglicerole około dwukrotnie nasilają proliferację komórek B. Efekt był najwyraźniejszy dla alkiloglicerolu w stężeniu 100 nM (wykres poniżej)[8].

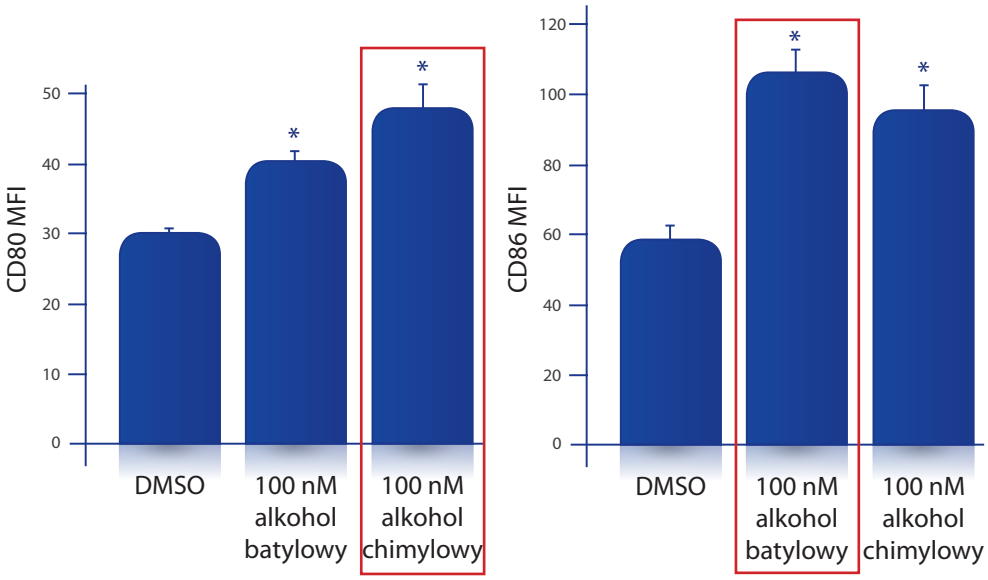




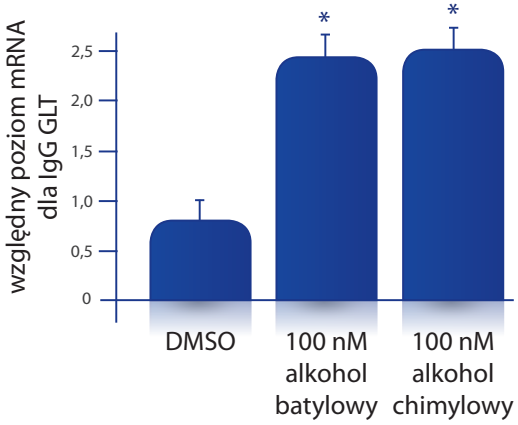
- **Alkiloglicerole nasilają różnicowanie komórek B**

Jednymi z kluczowych elementów dla rozwoju prawidłowej swoistej odpowiedzi immunologicznej jest prezentacja antygenu limfocytom T przez limfocyty B w kontekście MHC klasy II i molekuł kostymulujących CD80 i CD86.

W badaniu oceniano wpływ alkoholu batylowego i chimylowego na ekspresję molekuł kostymulujacych CD80/CD86 limfocytów B. Badania te wykonano *in vitro* na izolowanych ze śledziony myszy limfocytach B, które następnie poddano suplementacji alkiloglicerolami (każdy w stężeniu 100 nM), w obecności antygenów stymulujących. Oba rodzaje alkiloglicerolami zwiększały ekspresję molekuł kostymulujących CD80/CD86 (wykres obok) w porównaniu do komórek niesuplementowanych (na rycinie jako DMSO)[9].



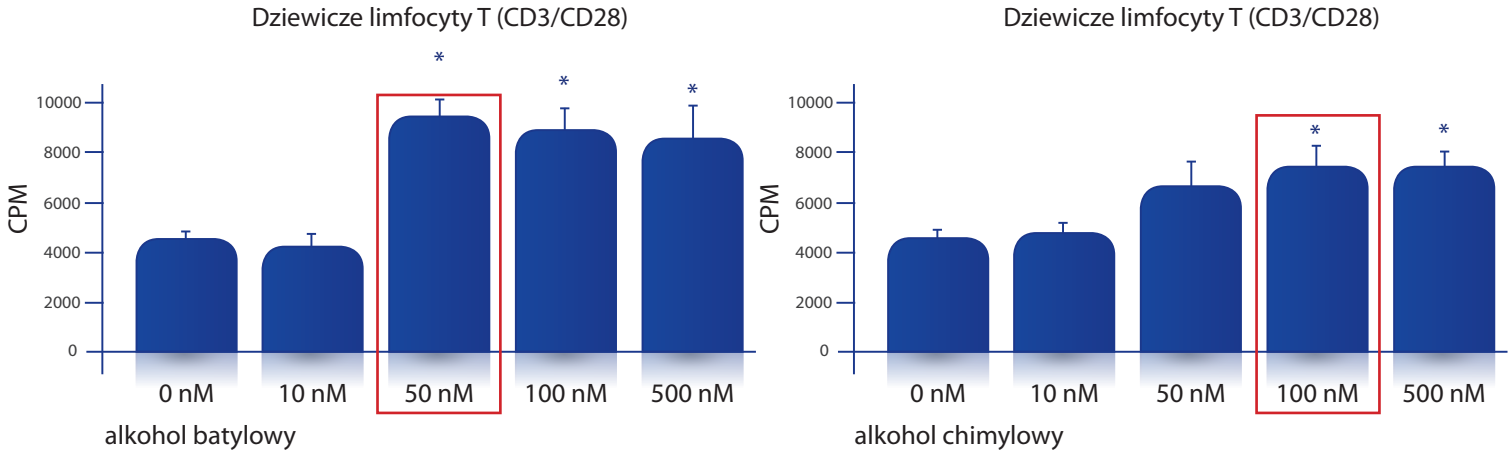
Aktywacja molekuł kostymulujących spowodowała również blisko trzykrotnie zwiększoną syntezę mRNA dla przeciwciał klasy IgG (wykres obok), przygotowując limfocyty B do swoistej odpowiedzi immunologicznej[10].



- **Alkiloglicerole nasilają proliferację komórek T**

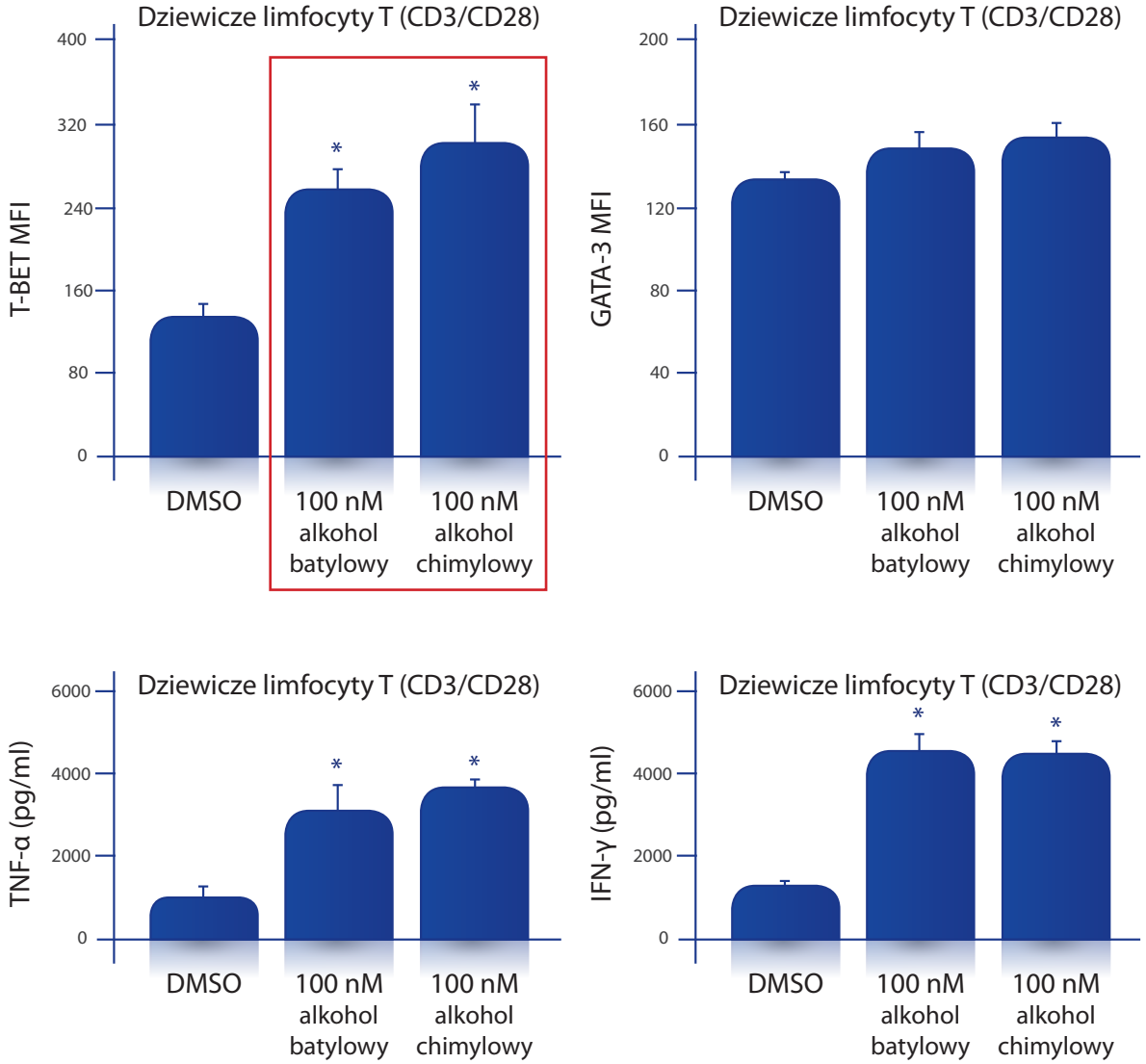
Limfocyty CD4⁺ są odpowiedzialne za uruchomienie mechanizmów odporności komórkowej. Po ich pobudzeniu dochodzi do produkcji cytokin, w tym IFN-γ, który jest niezbędnym elementem skutecznej odpowiedzi przeciwwirusowej.

Wykazano, że zdolność limfocytów CD4⁺ do różnicowania pod wpływem antygenu oceniona metodą proliferacji zwiększyła się dwukrotnie w obecności alkiloglicerolami (wykres poniżej)[11].



- **Alkiloglicerole nasilają różnicowanie komórek T**

Wykazano, że alkiloglicerole nasilają nie tylko proliferację dziewiczych limfocytów T, ale również wpływają na ich polaryzację w kierunku subpopulacji Th1. W celu oceny tego zjawiska, dziewicze limfocyty T stymulowano mAbs anty-CD3/CD28 i po 72 h inkubacji oceniono ekspresję specyficznych dla polaryzacji Th1/Th2 czynników transkrypcyjnych (Th1 T-BET; Th2 GATA-3) oraz profil cytokin typu Th1/Th2. Wykazano, że stymulacja limfocytów T *via* TCR i suplementowanych alkiloglicerolami powoduje polaryzację limfocytów dziewiczych w kierunku Th1, nasilając zdolność organizmu do odpowiedzi komórkowej i wydzielania cytokin takich jak IFN-γ i TNF-α, które stanowią niezwykle ważny element odpowiedzi przeciwwirusowej (wykresy poniżej)[12].



Wspomniane mechanizmy stanowią bardzo istotny element odpowiedzi przeciwwirusowej. Jak wynika ze wstępnych doniesień jednym z procesów uruchamianych do walki z koronawirusem jest wytworzenie przeciwciał klas IgG i IgM, za co odpowiedzialne są komórki B. Naukowcy odkryli również, że w odpowiedzi immunologicznej na zakażenie wirusem SARS-CoV-2 pojawia się podwyższony poziom pomocniczych komórek T i aktywowanych limfocytów T, w tym CD4+[13]. Jak wynika z powyższego opracowania do uruchomienia wszystkich tych procesów organizm potrzebuje alkiloglicerol.

5. Udział witamin tłuszczowych – witaminy A i D w patogenezie i rozwoju infekcji wirusowych

Nasilenie zakażenia wirusem grypy można uznać za funkcję dwóch zestawów przeciwstawnych czynników. Z jednej strony są czynniki, które bezpośrednio zwalczają infekcje, wywierając działanie hamujące replikację[14] wirusa i neutralizację komórek zakażonych na różnych etapach procesu chorobowego. Z drugiej strony są czynniki, które ułatwiają jego replikację . Wykazano, iż retinoidy odgrywają kluczową rolę w obu procesach. Zmniejszona ekspozycja na światło słoneczne i / lub istniejący niedobór witaminy D jednocześnie zwiększają akumulację i potencjalną toksyczność endogennych retinoidów, podczas gdy obniżony stosunek witaminy D do witaminy A uruchamia aktywację wirusa lub zwiększa podatność na nowe szczepy wirusa grypy[15].

Zwiększone, ale normalne fizjologiczne stężenia retinoidu, skutecznie działają z witaminą D w celu zahamowania patogenezy grypy. Wyższe zaś stężenia witaminy A (tj. bardzo niski stosunek witaminy D : A), związane na przykład z chorobami wątroby, zwiększają tempo replikacji wirusa i prawdopodobieństwo ciężkich lub śmiertelnych powikłań choroby[16].

Prawdopodobnie, w zmienne proporcje witaminy A do D zaangażowane są różne typy receptora retinoidowego (RAR, RXR), które mogą zarówno zwiększać, jak i hamować infekcję i replikację wirusa, w zależności od poziomu retinoidów w organizmie. Na przykład jedna grupa typów receptora retinoidowego może ułatwiać i nasilać infekcje wirusowe grypy, podczas gdy inny zestaw może wejść w grę w celu zahamowania proliferacji i infekcji wirusowej[17].

Podsumowując, sugeruje się, że brak promieniowania słonecznego i / lub niedobór witaminy D zwiększają dostępność i potencjalną toksyczność retinoidów, a te ostatnie wchodzą w interakcję indukują aktywację wirusa na poziomie genomu[18].

Zgodnie z tą hipotezą zarówno niedobór witaminy D, jak i endogenna nadekspresja retinoidów mogą sprzyjać nasileniom objawów grypy[19].

W przypadku grypy pandemicznej, podczas gdy zjadliwość szczepu wirusa może przyczyniać się do epidemii choroby, prawdopodobieństwo zakażenia poszczególnych osób może zależeć od podstawowego stanu odżywienia witaminami A i D, przy czym zakaźność może być zmniejszona przez suplementację witaminy D, ale zwiększona przez suplementację witaminy A lub jej nadmiar[20].

Nadekspresja receptora retinoidowego może zatem przyczyniać się do patogenezy grypy i pokrewnych infekcji wirusowych, powodując endogenną postać hiperwitaminozy A, która objawia się objawami grypy[21].

Mimo że związek między odpowiednim poziomem witaminy D, a zmniejszonym ryzykiem występowania chorób wirusowych jest znany od dawna, dopiero w ostatnich latach poznano pełny mechanizm tych zależności. Okazało się, że są one bardzo wielokierunkowe i obejmują kilka różnych procesów.

- **Aktywacja peptydów o właściwościach przeciwdrobnoustrojowych**

Organizm wykorzystuje witaminę D do aktywacji peptydów zwanych katelicydynami (LL37). Wykazano, że ich uwolnienie jest ważnym czynnikiem aktywującym odpowiedź obronną makrofagów. Poza szeroko znanymi właściwościami przeciwbakteryjnymi, odkryto również udział białka LL37 w odpowiedzi przeciwwirusowej: LL37 blokuje wejście wirusów do komórek gospodarza, jak również hamuje aktywność tych drobnoustrojów. W kontekście wirusa grypy udowodniono, że z wykorzystaniem witaminy D uruchamiane są bezpośrednie procesy upośledzania funkcjonowania wirionów (bez wpływu na właściwości hemaglutyniny), jak również uwalniania kompletnych wirionów. W procesy te zaangażowane jest również pobudzanie receptorów toll-podobnych (TLR)[22].

- **Udział witaminy D w procesach immunomodulujących**

Odpowiedni poziom witaminy D jest przez organizm wykorzystywany m.in. do:

  - Regulowania procesu produkcji i uwalniania prozapalnych cytokin;
  - Infiltracji leukocytów do miejsca zapalenia, co może pomóc w ograniczaniu stanu zapalnego;
  - Regulacji procesów różnicowania komórek immunokompetenych (w szczególności limfocytów Th)[23].

- **Udział witaminy D w interakcjach z kluczowymi komponentami wirusowymi**
- **Udział witaminy D w indukcji procesu autofagii**

Autofagia jest konserwatywnym procesem biologicznym, polegającym na kontrolowanym rozkładzie przez komórkę organelli komórkowych i cząsteczek chemicznych. Specyficzny rodzaj autofagii, zwany ksenofagią, jest zaliczany jako jeden z mechanizmów wrodzonej odpowiedzi immunologicznej, chroniący organizm gospodarza przed atakującymi go wirusami i bakteriami. Szczególne znaczenie ma to w przypadku zakażeń drobnoustrojami wewnątrzkomórkowymi. Patogeny te, na drodze zależnej od lizosomów, są wychwytywane i eliminowane, co ogranicza rozprzestrzenianie się po organizmie[24].

Udział witaminy D w procesie autofagii odbywa się na drodze dwóch mechanizmów[25]:

  - Po pierwsze, witamina D, łącząc się z receptorem VDR, promuje formowanie kompleksu kinazy PI3KC3, co prowadzi do wydłużania autofagosomu i następnie fuzji autofagosomu z lizosomem.
  - Po drugie, połączenie witaminy D ze swoistym receptorem zwiększa wydzielanie katelicydyn, co również prowadzi do fuzji autofagosomu z lizosomem.

- **Epigenetyczna modulacja aktywności receptorów VDR, polimorfizm genetyczny**

Czynniki genetyczne mogą wpływać na aktywność receptorów VDR, a tym samym na ich udział w uruchamianiu procesów obrony przeciwdrobnoustrojowej[26].

Jeśli chodzi o witaminę A, to najlepiej został udokumentowany jej wpływ na funkcjonowanie limfocytów T. Zarówno u ludzi, jak i zwierząt z niedoborem witaminy A limfocyty kolektywnie wyrażały mniej markerów aktywacji i czasami wykazywały zmniejszoną proliferację indukowaną mitogenem. W doświadczeniach na zwierzętach udokumentowano zmniejszone opóźnione reakcje nadwrażliwości na skórze, co odzwierciedla obniżoną odporność komórek T. Dane eksperymentalne wykazały, że różne narządy odpornościowe (np. śledziona, węzeł chłonny, krew obwodowa) mogą wykazywać różnorodne zmiany w charakterystyce funkcjonalnej limfocytów T.

Wiele eksperymentów na zwierzętach wykazało, że rozregulowanie cytokin w niedoborze witaminy A sprzyjało rozwojowi komórek pomocniczych Th1 i hamowało rozwój komórek pomocniczych Th2. Stan ten charakteryzował się wysoką konstytutywną ekspresją cytokin Th1 (m.in. IL-12) i IFN-y oraz niską konstytutywną ekspresją cytokin Th2 (IL-4, IL-5, IL-10). Korelowało z produkcją cytokin przez limfocyty T wykazaną w niedoborze witaminy A. Komórki T były zdolne do wytwarzania wysokich poziomów IFN-y, zmiennych poziomów IL-2 i niskich poziomów IL-4, IL-5 i IL-10. Nadmierny IFN-y może hamować funkcję limfocytów B (w tym ekspansję klonalną, aktywację i przełączenie syntezy klasy IgM immunoglobuliny na IgG) i hamować polaryzację w kierunku Th2, które są kluczowe w humoralnej odpowiedzi immunologicznej. Występowanie względnego „niedoboru Th2" wykazano przez opóźnienie i mniejszą wielkość odpowiedzi Th2 w zakażeniach pasożytniczych u zwierząt z niedoborem witaminy A[27].

Niedobór witaminy A wiąże się również ze zmianami w odporności błon śluzowych, ponieważ jest ona niezbędna do utrzymania integralności błon śluzowych. Badania na zwierzętach wykazały zmniejszoną liczbę komórek kubkowych, zmiany ilościowe i funkcjonalne w limfocytach T błony śluzowej oraz zwiększone wskaźniki translokacji bakterii jelitowych. Niektóre badania na zwierzętach wykazały również niski poziom wydzielania płynu jelitowego i oskrzelowo-pęcherzykowego IgA. Dodatkowe zgłaszane zmiany w błonie

śluzowej u ludzi i zwierząt obejmują nabłonkową utratę rzęsek oraz metaplazję i zmienioną produkcję cytokin nabłonka oddechowego i spojówki, poważne uszkodzenia; np. zniszczenie kosmków jelitowych z powodu infekcji rotawirusem, oraz nabłonka płucnego wywołanego wirusem grypy[28].

6. Rodzaje i wykorzystanie wytwarzanych przez organizm substancji przeciwwirusowych – interferonów

Interferony stanowią grupę czynników, które są wytwarzane i uwalniane przez komórki w odpowiedzi na zakażenie. Odgrywają kluczowe znaczenie w odporności przeciwwirusowej.

RODZAJE INTERFERONÓW

Organizm ludzki ma zdolność do wytwarzania trzech różnych typów interferonów. **Interferony typu I** (α i β) są wytwarzane przede wszystkim przez komórki dendrytyczne i fibroblasty. **Interferon typu II** (γ) produkowany jest przez limfocyty T aktywowane antygenami i komórki NK pobudzane cytokinami. W ostatnim czasie zostały odkryte również **interferony typu III** (λ), które obejmują trzy interleukiny: IL-28A, IL-28B i IL-29.

POWSTAWANIE INTERFERONÓW

Po wniknięciu wirusów do organizmu, ich kwasy nukleinowe aktywują w organizmie specyficzne typy receptorów. Po pobudzeniu:

- wewnątrzkomórkowe TLR (TLR3, TLR7, TLR8 i TLR 9),
- helikazy RNA,
- białka typu NLR,

komórki odpornościowe organizmu rozpoczynają produkcję interferonów α i β.

Wirusy również bezpośrednio aktywują limfocyty T i komórki NK, które w odpowiedzi na to pobudzenie produkują Interferon γ. IFN-γ, wydzielany przede wszystkim zewnątrzkomórkowo, aktywuje mechanizmy odpornościowe organizmu człowieka, które również są niezbędnym elementem skutecznej walki z wirusami. Co więcej, niewrażliwość na zakażenie wirusowe zyskana przez komórkę produkującą IFN-γ, może być przekazywana sąsiednim komórkom, które nie mają swoistych receptorów.

RECEPTORY DLA INTERFERONÓW

Receptory dla interferonów są heterodimerami, w skład których wchodzą dwie różne podjednostki. **Interferony α i β** wiążą się z tym samym receptorem zbudowanym z podjednostek **IFNAR1 i IFNAR2. IFN-γ** wiąże się z receptorem zbudowanym z podjednostek **IFNGR1 i IFNGR2.**

Po związaniu się interferonów α i β z receptorem zlokalizowanym w błonie komórkowej, dochodzi do aktywacji **kinaz tyrozynowych JAK**, które fosforylują białka STAT, a te następnie przechodzą do jądra komórkowego. W obrębie jadra komórkowego STAT łączy się z białkiem IRF-9 tworząc aktywny czynnik transkrypcyjny zwany czynnikiem genów stymulowanych przez interferon. Łączy się on ze specyficzną sekwencją regulatorową zwaną regionem odpowiedzi stymulowanej przez interferon (ISRE). Sekwencję ISRE znaleziono w regionach promotorowych wszystkich genów, których ekspresja jest indukowana przez interferony.

Choć interferony α i β wiążą się z tym samy receptorem, to istnieją istotne różnice w ich działaniu, np. IFN-β nie wykazuje wielu działań przeciwnowotworowych, które są charakterystyczne dla IFN-α.

Receptor dla IFN-γ również aktywuje kinazy JAK. Fosforylują one w wyniku aktywacji dwa identyczne białka STAT1, które łączą się w czynnik transkrypcyjny, aktywujący szereg różnych genów.

Wśród kilkuset genów, których ekspresja zależy od stymulacji przez interferony, warto wymienić geny kodujące:

- cząsteczki MHC klasy I i II;
- łańcuch In uczestniczący w ekspresji cząsteczek MHC klasy II;
- receptor dla fragmentu Fc immunoglobuliny klasy IgG;
- niektóre chemokiny;
- podjednostkę oksydazy NADPH komórek żernych;
- indukowaną syntazę tlenku azotu (iNOS);
- kinazę białkową R;
- białko Mx.

MECHANIZM DZIAŁANIA PRZECIWWIRUSOWEGO I ODPORNOŚCIOWEGO

Interferony nie wykazują bezpośredniego działania przeciwwirusowego, ale wpływają na aktywność innych komórek, prowadząc w nich do powstania czynników przeciwwirusowych i „stanu gotowości przeciwwirusowej". Do wytworzenia takiego efektu wystarcza około 50 cząsteczek IFN oddziałującego na jedną komórkę, a stan ten może utrzymać się w komórce nawet przez kilka dni. Interferony α i β działają znacznie silniej przeciwwirusowo niż interferon γ, niemniej jednak wszystkie rodzaje interferonów są niezbędne do uruchomienia pełnej gotowości obronnej organizmu do walki z wirusami.

- **Jednym z przeciwwirusowych mechanizmów działania interferonów jest pobudzanie syntezy syntazy oligonukleotydowej.** Nazwa ta obejmuje wiele enzymów o podobnych właściwościach. W obecności dwuniciowego RNA dochodzi do powstania oligonukleotydów adenylanowych, o długości od piętnastu nukleotydów połączonych ze sobą wiązaniami 2'-5'-fosfodiestrowymi. Oligonukleotydy te zwiększają aktywność **endorybonukleazy-RNazy L**, która, dzięki zdolności do rozkładania wirusowego RNA, **może blokować cykl rozwojowy wirusów**.
- Innym enzymem pobudzanym przez interferony jest **kinaza białkowa R**. Ma zdolność do autofosforylacji i fosforyluje czynnik prowadzący do syntezy białka, a także fosforyluje kilka innych białek komórkowych. W rezultacie dochodzi do **zahamowania translacji i syntezy białek wirusowych**. Ponieważ kinaza R jest aktywna tylko w obecności dwuniciowego RNA, działa tylko w komórkach zakażonych przez określone wirusy.
- Jeszcze innym mechanizmem przeciwwirusowym aktywowanym w organizmie przez IFN-α i IFN-β jest **aktywacja genu Mx**. Produkt wytworzony po aktywacji tego genu – **GTPaza** należąca do rodziny dynamin, hamuje transport wirusowych rybonuklein, drastycznie obniżając replikację wirusa grypy i innych wirusów RNA.
- **Interferony indukują również aktywację kilku izoform deaminazy adenozynowej (ADAR)**, które deaminują adenozyny dwuniciowego RNA. W rezultacie, zamiast adenozyn powstają inozyny i **wirusowy RNA staje się niestabilny**.
- Interferony **indukują również ekspresję białka p53**, które określane jest mianem „strażnika genomu".
- W przypadku niektórych wirusów interferon hamuje ich wiązanie z komórkami, penetrację, a także uwalnianie nukleokapsydu z otoczki.
- Pod wpływem IFN-α w komórkach **zwiększa się również produkcja białka ISG15**, o właściwościach podobnych do ubikwityny. Białko to jest doczepiane do wielu białek wirusowych, **utrudniając ich prawidłową aktywność**.
- Inne **białko indukowane przez IFN-α, wiperyna**, prowadzi do reorganizacji lipidów w błonie komórkowej, uniemożliwiając wytwarzanie wirionów przez zakażone komórki.

- IFN-α **aktywuje również powstawanie białka TRIM5α**, które wiąże się z kapsydem niektórych wirusów otoczkowych i przyspiesza jego rozpad[29].

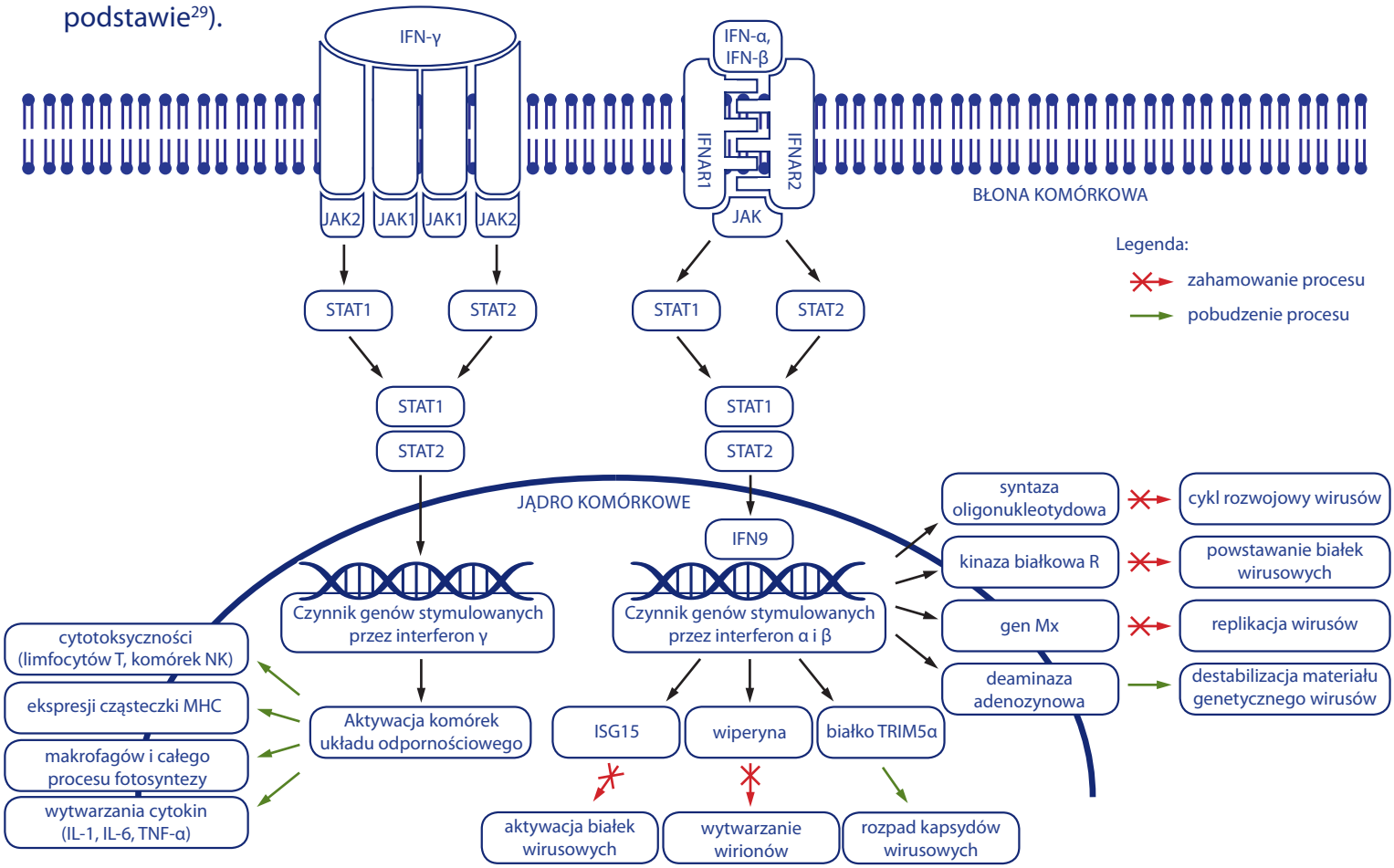
Jeżeli chodzi o IFN-γ, to wywiera on wielokierunkowy wpływ na układ odpornościowy:

- Nasila cytotoksyczność komórek immunokompetentnych (limfocytów T, komórek NK).
- Wzmaga ekspresję cząsteczek MHC.
- Aktywuje makrofagi i wzmaga fagocytozę.
- Indukuje wytwarzanie innych cytokin.

System interferonu γ moduluje więc różne typy odpowiedzi immunologicznej: zarówno działanie mechanizmów nieswoistych (aktywność komórek cytotoksycznych, produkcja białek układu dopełniacza), aktywność komórek linii B (odpowiedzialnych za produkcję przeciwciał), jak i wzmaga ekspresję antygenów zgodności tkankowej klasy I i II.

Jest to doskonałe zobrazowanie potęgi działania systemów obronnych organizmu. Pokazuje, jak wiele mechanizmów może uruchomić organizm, a konkretnie jego komórki odpornościowe, w odpowiedzi na zagrożenie. Należy pamiętać jednak, że procesy te nie będą funkcjonowały prawidłowo, jeżeli zaburzone będą budowa lub działanie układu odpornościowego; każde zaburzenie jego genetyczno-fizjologicznego działania będzie katastrofalne w skutkach: uniemożliwi komórkom odpornościowym uruchomienie reakcji obronnej, adekwatnej do zagrożenia. Dlatego tak istotne jest systematyczne dostarczanie mu odpowiednich tłuszczów złożonych i wyższych kwasów tłuszczowych, które są niezbędnymi budulcami dla produkcji silnych komórek odpornościowych. Najlepszym ich źródłem, które jest najbogatsze i przyswajalne na najwyższym poziomie dla organizmu człowieka są oleje rybie, bogate w takie tłuszcze jak alkiloglicerole, skwalen, czy WWKT omega-3.

Mechanizm działania interferonów przedstawiono na poniższym schemacie (źródło: opracowanie własne na podstawie[29]).



Schemat przeciwwirusowego działania interferonów α, β i γ

7. Czy interferon może okazać się skuteczny w walce z wirusem SARS-CoV-2?

9 marca 2020 r. ukazała się publikacja pod tytułem SARS-CoV-2 *sensitive to type I interferon pretreatment*[30]. Z badań *in vitro* wynika, że nowy wirus SARS-CoV 2 jest wrażliwy na interferon w odróżnieniu od starszego wirusa SARS-CoV. Zaobserwowano bowiem, że podanie do komórek Vero E6 rekombinowanego IFN-α 18 godzin przed zakażeniem istotnie zmniejsza wirulentność (zdolność do zarażania), która utrzymywała się w czasie. Zjawiska takiego nie obserwowano dla wirusa SARS-CoV. Ta zmienna podatność na działanie IFN-α wynika najprawdopodobniej z różnic w budowie białkowej między dwoma wirusami. W budowie białkowej wirusa SARS-CoV 2 nie ma protein ORF3b i ORF6, które są antagonistami IFN-α.

Doniesienia medialne potwierdzają, że stosowanie interferonu α może łagodzić przebieg choroby[31, 32].

Swoją działalność w Marinex dedykujemy pacjentom. Od ponad 21 lat zespoły badawcze pracują z pacjentami walczącymi z najbardziej uciążliwymi i zagrażającymi życiu chorobami przewlekłymi. To co nas motywuje, to ogromny szacunek dla organizmu człowieka. Wychodzimy od jego potrzeb, bo to one stanowią dla nas drogowskaz działania, to na nich skupiają się kolejne obszary badawcze, które eksplorujemy. W ciągu ostatnich 21 lat przeprowadziliśmy **46 wieloośrodkowych i wielokierunkowych badań naukowych u pacjentów z zaburzeniami:**

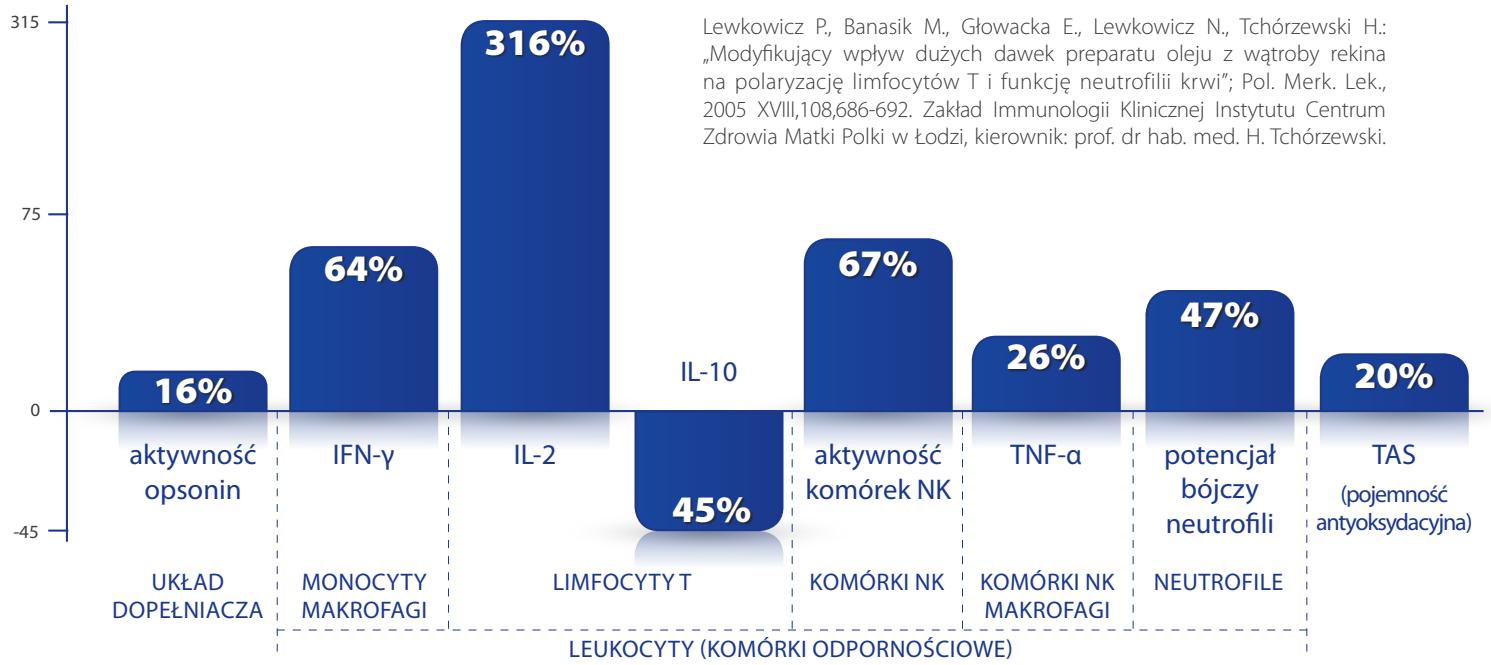
- immunologicznymi,
- dermatologicznymi,
- reumatologicznymi,
- kardiologicznymi,
- neurologicznymi,
- onkologicznymi
- i genetycznymi.

Ich efektem jest uznanie nas za światowego lidera w dziedzinie badań naukowych i wiedzy nad tłuszczami rybimi.

Przeprowadzenie każdego z badań to żmudna praca, wymagająca szerokiego zaangażowania eksperckiego autorytetów ze świata nauki i medycyny. Jednak my podejmujemy tylko takie wyzwania, bo mamy świadomość, że swoją pracą możemy ratować zdrowie i życie pacjentów. Dzięki zaufaniu do naszej wiedzy i jakości współpracujemy z wybitnymi ośrodkami naukowymi takimi jak:

- Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki
- Uniwersytet Medyczny w Łodzi
- Uniwersytet Łódzki
- Politechnika Łódzka
- Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Łodzi
- Wojewódzki Specjalistyczny Szpital im. dr. Wł. Biegańskiego
- Pomorskie Centrum Medycyny Estetycznej
- Oddział Chirurgii Ogólnej i Naczyniowej, Pabianickie Centrum Medyczne

Przedstawiamy wyniki badania SIŁY BÓJCZEJ systemu immunologicznego odżywianego przez 30 dni BioMarine® – olej z wątroby rekinów głębinowych, bogate źródło tłuszczów złożonych: alkiloglicerolі i skwalenu.



Lewkowicz P., Banasik M., Głowacka E., Lewkowicz N., Tchórzewski H.: „Modyfikujący wpływ dużych dawek preparatu oleju z wątroby rekina na polaryzację limfocytów T i funkcję neutrofilii krwi"; Pol. Merk. Lek., 2005 XVIII,108,686-692. Zakład Immunologii Klinicznej Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi, kierownik: prof. dr hab. med. H. Tchórzewski.

Pacjenci przyjmowali 30 kapsułek (6 kaps. 5 x dziennie) BioMarine®570 przez miesiąc (odpowiada to 60 ml BioMarine®Medical w przeliczeniu na zawartość skwalenu i alkiloglicerolі), w wyniku czego uzyskano znaczący wzrost naturalnej i nabytej odporności organizmu. Zaobserwowano poprawę potencjału bójczego neutrofili poprzez zwiększenie uwalniania reaktywnych form tlenu oraz fagocytozy w odpowiedzi na bakterie E. coli o 47%, zwiększenie aktywności komórek NK o 67% oraz opsonin, w tym składowych układu dopełniacza (drogi klasycznej), o 16%. Dodatkowo BioMarine® silnie wpływa na polaryzację limfocytów helperowych CD4 do uwalniania cytokin typu Th1 i prozapalnych, takich jak TNF-α (o 26%), IFN-γ (64%) i IL-2 (316%), a hamuje uwalnianie przeciwzapalnej IL-10 (45%). Profil ten wzmacnia aktywność komórek cytotoksycznych CD8 i świadczy o polaryzacji komórek dziewiczych w kierunku Th1. O 20% wzrosła obrona organizmu przed uszkodzeniami oksydacyjnymi (wzrosła pojemność antyoksydacyjna osocza).

Zapraszamy do zapoznania się z procesami, które doprowadziły do tak spektakularnych efektów, czytając poniższe opracowanie: https://marinex.com.pl/pliki_artykuly/ulotka-wc-lekarz.pdf

Czym to zostało spowodowane?

Odpowiedzią organizmu na zastosowanie BioMarine®. Organizm odżywiony tłuszczami złożonymi przebudował swoje struktury i znacząco zwiększył różnicowanie się komórek macierzystych w szpiku kostnym, czego konsekwencją była zwiększona produkcja między innymi limfocytów T, B, komórek NK oraz makrofagów i neutrofili, a także wzrost ich reaktywności w kierunku patogenu.

Prawidłowo zbudowane komórki odpornościowe wytwarzają korzystną relację pomiędzy produkcją cytokin IL-2/IL-10, czyli wzrostowi IL-2 towarzyszy spadek IL-10. Wzrost wydzielania cytokiny prozapalnej IL-2 mobilizuje układ odpornościowy do pełnej gotowości. Prowadzi to do znaczącego wzrostu aktywności limfocytów w poszukiwaniu patogenów. Znajdując miejsce zagrożenia, wydzielają one interferon (IFN-γ) bezpośrednio do komórek patogennych, hamując ich namnażanie.

Fizjologicznie aktywowane makrofagi i neutrofile eliminują patogeny. Wzrost produkcji TNF-α uruchamia kaskadę reakcji, doprowadzających do śmierci uszkodzonych komórek organizmu. Regulacji poziomu cytokin wygaszających aktywność układu odpornościowego (IL-10), towarzyszy wytworzenie odporności długotrwałej. Tak złożony sposób reakcji układu odpornościowego charakteryzuje się wysoką skutecznością rozpoznawania, znakowania i niszczenia patogenów, bez skutków ubocznych.

Jak zaznaczono we wstępie do niniejszego artykułu, na zbudowanie gotowości przeciwwirusowej organizmu składa się wiele procesów. Nasze badanie pokazało, że organizm człowieka otrzymujący odpowiednie tłuszcze uruchamia wielokierunkowe mechanizmy obronne: nie tylko wytwarza IFN-γ, ale zwiększa również aktywność zależnych od niego komórek immunokompetentnych oraz cytokin.

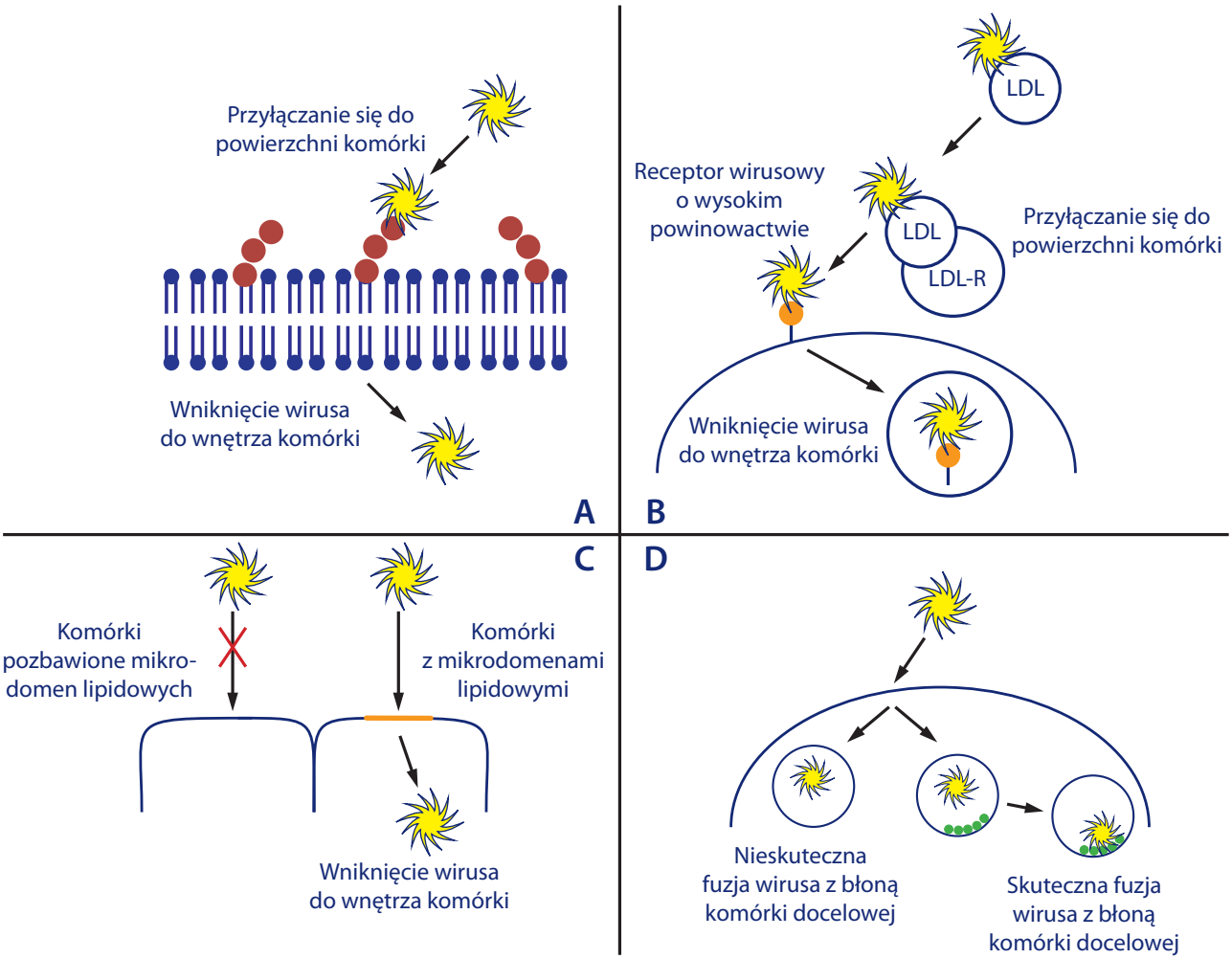
Warto zauważyć, że efekty wykazane w przedstawionym badaniu można uzyskać wyłącznie poprzez zastosowanie biologicznych tłuszczów (wytworzonych w organizmie ryb), a nie ich chemicznych substytutów. Najpełniejszą kompozycję genetyczno-fizjologicznie niezbędnych tłuszczów złożonych i wyższych kwasów tłuszczowych (alkilogliceroli, skwalenu, WWKT omega-3 oraz witamin tłuszczowych A i D_3), w postaci biologicznego źródła, stanowi BioMarine® Medical 3 rodzaje olejów rybich, żywność specjalnego przeznaczenia medycznego. To chronione europejskim patentem połączenie biologicznych, pełnowartościowych, naturalnie czystych i niewzbogacanych olejów rybich:

- oleju z wątroby 4 gatunków rekinów głębinowych;
- oleju z mięśni sardynek, sardeli i makreli;
- oleju z wątroby dorszy alaskańskich.

Tylko tłuszcze o w pełni biologicznym pochodzeniu, dostarczane w przebadanych naukowo preparatach, mogą być skutecznie i bezpiecznie wykorzystane przez organizm.

8. Jak wirusy wykorzystują lipidy do wnikania i rozprzestrzeniania się po organizmie[33]

Rola lipidów we wprowadzaniu wirusów



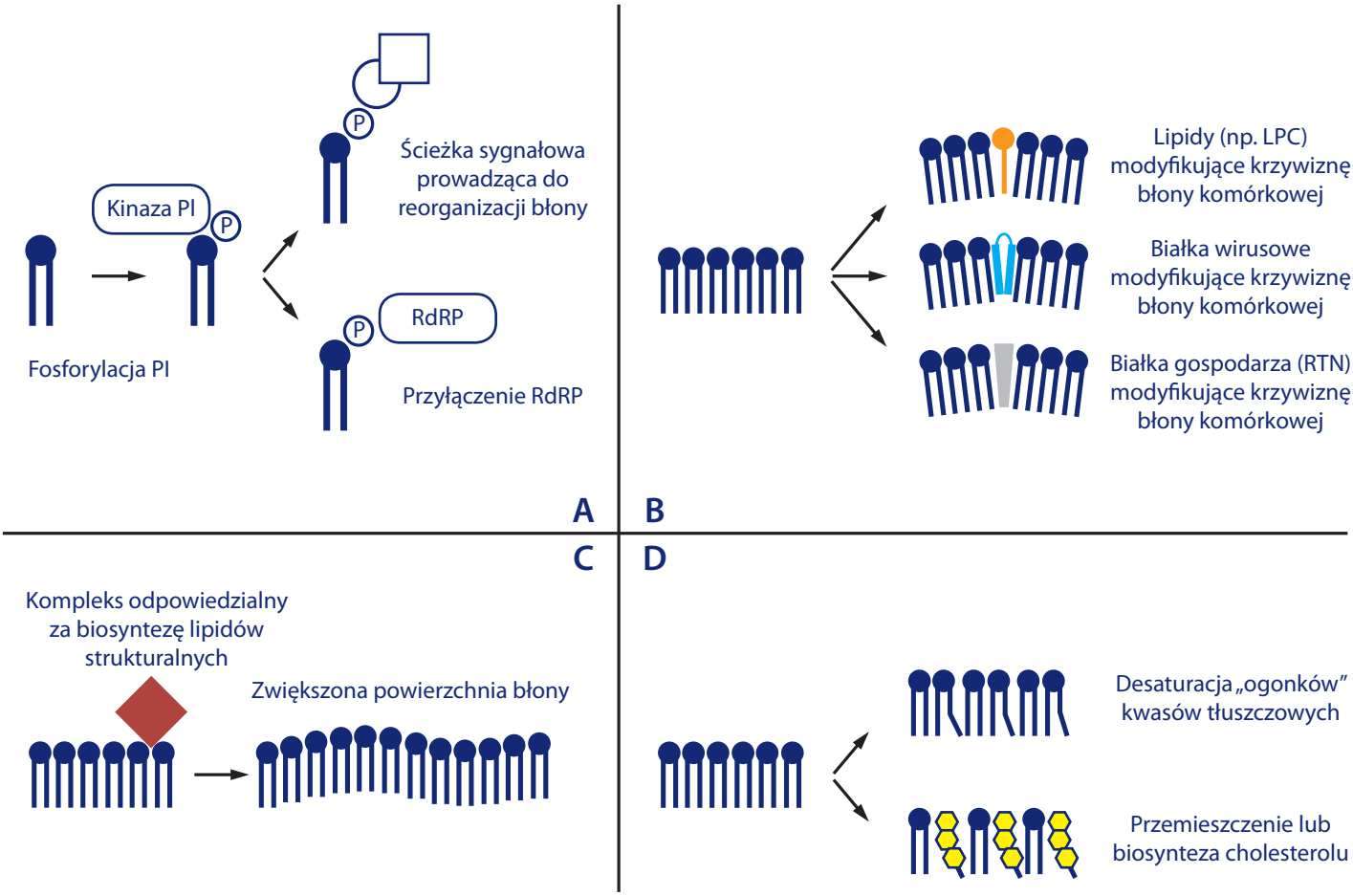
A. Lipidy jako bezpośrednie receptory wirusowe. Wirusowy płaszcz białkowy wirusów bezotoczkowych, takich jak poliomawirusy, może łączyć się z lipidami na powierzchni komórki. W wielu przypadkach lipidy te zawierają ugrupowanie węglowodanowe (brązowe), które bezpośrednio oddziałuje z otoczką białka wirusowego (żółtą). Ta interakcja prowadzi do internalizacji wirusa i zainicjowania infekcji.

B. Receptory lipidowe jako pośrednie receptory wirusowe. Wirusy (żółte), takie jak HCV i BVDV, które łączą się z LDL we krwi, można zbliżyć do komórek docelowych poprzez powiązanie między LDL i jego receptorem (LDL-R). Następnie interakcja z receptorami wirusowymi na powierzchni komórki o wysokim powinowactwie (pomarańczowy) ułatwia infekcję.

C. Lipidy jako kofaktory wejścia. Lipidy mogą modulować zdolność wirusa do wchodzenia w interakcje komórkowe po receptorze. Wiele wirusów (żółtych), takich jak grypa, HIV i wirus Ebola, dostaje się do komórek w mikrodomenach lipidowych (pomarańczowy) lub wymaga mikrodomen lipidowych na pewnym etapie wchodzenia wirusa.

D. Lipidy jako kofaktory fuzji wirusowej. Niektóre wirusy (żółte), takie jak DENV, wykorzystują specyficzne lipidy (zielone) w celu stymulowania fuzji otoczki wirusowej z błonami docelowymi.

Role dla lipidów i sygnalizacji lipidowej w tworzeniu i działaniu kompleksu replikacyjnego



A. Sygnalizacja fosfoinozytoidowa. Fosfoinozytydy (PI) to ujemnie naładowane lipidy o określonej grupie głowy, które mogą być fosforylowane w różnych pozycjach w celu wytworzenia fosforanów PI (PIP). PIP mogą kierować sygnalizacją komórkową w sposób pro-wirusowy lub bezpośrednio wiązać białka wirusowe podczas zakażenia HCV i enterowirusem.

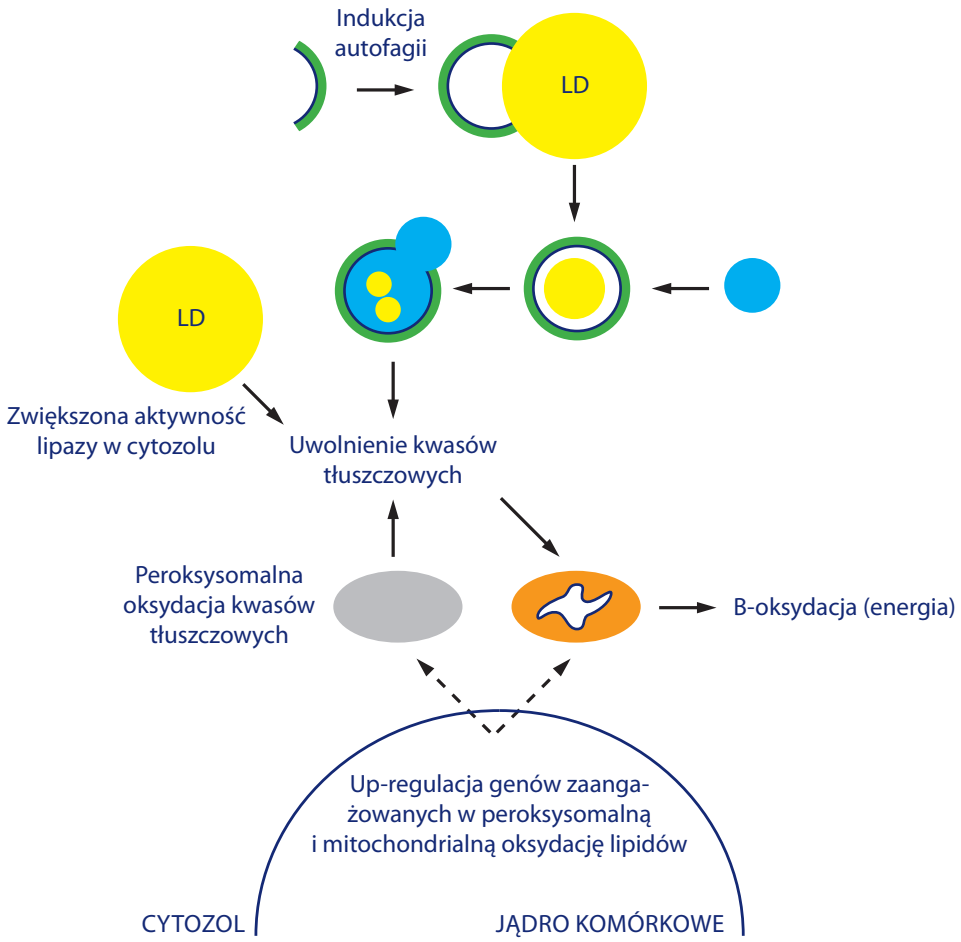
B. Wykrzywianie błony. Istnieje kilka sposobów, w jakie wirusy mogą wywoływać skrzywienie błony. Po pierwsze, wirus może powodować gromadzenie się lipidów w kształcie stożka (takich jak lizofosfatydylocholina, LPC) w jednej warstwie dwuwarstwowej błony, co może prowadzić do zgięcia

błony (u góry). Po drugie, wirus może kodować białko związane z błoną, które indukuje skrzywienie błony (np. HCV NS4B i flawiwirus NS4A). Po trzecie, wirus może wykorzystywać białka błony gospodarza, które indukują skrzywienie błony, takie jak retikulony (RTN, dno), które, jak wykazano, są wymagane do zmiany układu błon BMV. Ważne jest, aby pamiętać, że nie wykluczają się one wzajemnie i wirus może zastosować kilka strategii, aby osiągnąć wygięcie błony.

C. Rozciąganie błony. WNV i DENV aktywnie rekrutują szlak biosyntezy lipidów do generowania lipidów w miejscach replikacji. Pomaga to tworzyć kompleksy replikacji. Ponadto, ekspansja błon może być ważna w wytwarzaniu lipidów dla otoczki wirusowej.

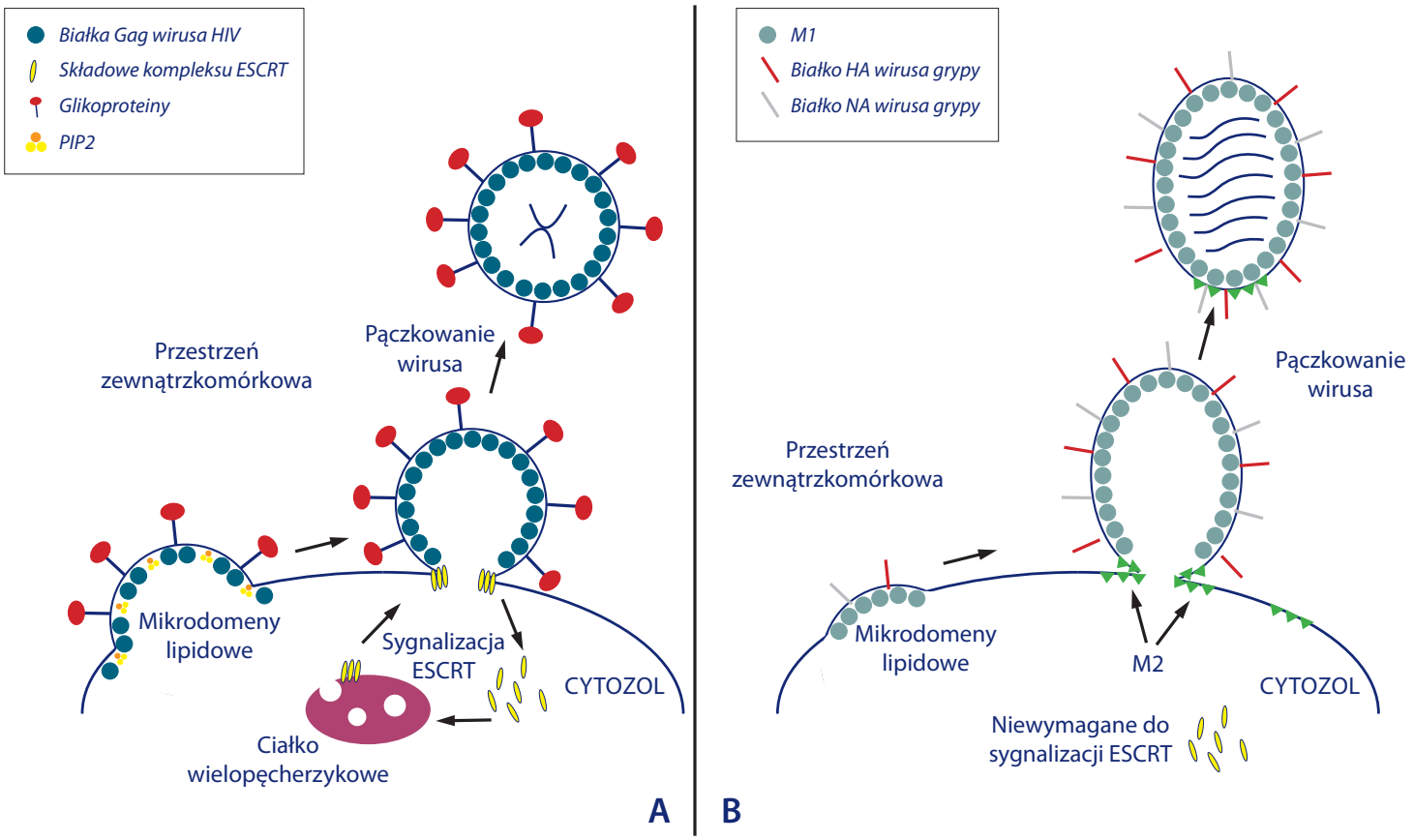
D. Przepuszczalność błony. Wirusy, takie jak DENV lub WNV, które rekrutują szlak biosyntezy lipidów do RC, mogą modulować płynność i plastyczność błony przez wysycenie ogonów lipidowych lub prowadząc do akumulacji cholesterolu, co zaobserwowano podczas infekcji BMV. Modulacje te prawdopodobnie prowadzą do powstania środowiska błonowego, które sprzyja tworzeniu lub funkcji kompleksu replikacji wirusa.

Modulowanie metabolizmu lipidów może prowadzić do generowania energii do replikacji wirusa



Cykl replikacji wirusa jest procesem energochłonnym. Kilka raportów wykazało, że stan metaboliczny zainfekowanej komórki można przesunąć w kierunku wytwarzania energii. Lipidy i magazyny lipidów reprezentują ogromne zasoby energii, które są wykorzystywane podczas replikacji wirusa. Niektóre wirusy, takie jak HCV, wydają się indukować metabolizm lipidów zarówno transkrypcyjnie, jak i potranskrypcyjnie, które ułatwiają utlenianie lipidów i wytwarzanie ATP. Ponadto niektóre wirusy, takie jak DENV, mogą indukować procesy cytozolowe, takie jak autofagia, co może prowadzić do degradacji kropel lipidowych (LD). Lipidy uwalniane z LD są utleniane w mitochondriach, co prowadzi do oksydacyjnej fosforylacji ADP w celu wygenerowania ATP.

Lipidy, sygnalizacja lipidowa i rozszczepianie błon w składaniu i uwalnianiu wirusa



A. Pączkowanie zależne od ESCRT (HIV). Lipidy w składaniu i uwalnianiu HIV. Montaż i uwalnianie wirusa HIV wymaga określonych lipidów na wielu etapach. Początkowo białko strukturalne Gag rekrutuje się do miejsc wstępnego namnażania przez jego połączenie z lipidowym fosfatydyloinozytolo-(4,5) -fosforanem (PIP2). Ponadto skład błony tych miejsc jest specyficzny, zawierający duże ilości sfingolipidów i cholesterolu. Gdy wirus zaczyna pączkować, istnieje znaczna krzywizna błony, którą należy indukować, a następnie rozłączyć, proces znany jako rozszczepienie błony. W przypadku HIV rozcięcie błony osiąga się przez kooptację maszynerii komórkowej znanej jako kompleks ESCRT. Kompleks ESCRT ułatwia rozrywanie błon i uwalnianie wirusa.

B. Pączkowanie niezależne od ESCRT (grypa). Składanie i uwalnianie lipidów w wirusie grypy. Grypa A podobnie wiąże się ze specyficznymi mikrodomenami lipidowymi podczas procesu pączkowania, jednak mechanizm rozerwania błony jest znacznie różny. Zamiast korzystać z kompleksu ESCRT, genom wirusa koduje białko M2, które pełni funkcję analogiczną do kompleksu ESCRT i ułatwia pączkowanie wirusa bez konieczności stosowania mechanizmów gospodarza.

Rola lipidów w wydzielaniu wirionów i zwiększonej zakaźności

Lipidy i ich transport mogą również odgrywać rolę w wydzielaniu wirusów i wpływać na zakaźność uwalnianych wirionów. Najlepiej scharakteryzowanym modelem jest HCV, który wydaje się wykorzystywać maszynerię wydzielniczą VLDL w celu ułatwienia jego wyjścia z komórek. Wiriony HCV wykazują szeroki zakres gęstości, przy czym frakcje związane z lipidami o niskiej gęstości są najbardziej zakaźne. Niedawno określono profil lipidomowy wirionów HCV, który bardzo przypomina profil lipoprotein o niskiej i bardzo niskiej gęstości. HCV izolowany od zakażonych pacjentów zawierał elementy VLDL, w tym apolipoproteiny (Apo) B i E. Ponadto, obniżenie ApoB i ApoE zmniejszyło ilość wewnątrzkomórkowego, a także wydzielanego zakaźnego wirusa, co wskazuje, że apolipoproteiny odgrywają rolę zarówno w wydzielaniu, jak i zakaźności. Zatem lipidy wymagane do wydzielania HCV wpływają również na cechy dojrzałego wirionu, które pozwalają na zwiększone przenikanie wirusa.

9. Podsumowanie

- Tłuszcze złożone i wyższe kwasy tłuszczowe (alkiloglicerole, skwalen, WWKT omega-3, witaminy tłuszczowe A i D_3) są substancjami niezbędnymi do wytworzenia pełnej gotowości przeciwwirusowej, opartej zarówno o procesy odpornościowe nieswoiste, jak i swoiste.
- Wynika to z faktu, że warunkują one najkorzystniejszą (zgodną z genetyką i fizjologią) budowę szpiku kostnego, a tym samym komórek odpornościowych organizmu człowieka, przede wszystkim leukocytów, a w tym limfocytów, makrofagów, czy neutrofili, które stanowią pierwszą linię obrony organizmu człowieka.
- Komórki te są odpowiedzialne za wytworzenie interferonów (zarówno typu I: interferonu α i β, jak i typu II: interferonu γ) – substancji wykorzystywanych do uruchomienia pełnego spektrum procesów zapobiegania wnikania wirusów do organizmu oraz mechanizmów ich eliminacji.
- Mechanizmy tych procesów są różne i złożone. Jeśli chodzi o interferony typu I, to obejmują m.in. pobudzanie syntezy syntazy oligonukleotydowej, aktywację kinazy białkowej R, aktywację genu Mx czy pobudzanie kilku izoform deaminazy adenozynowej. Interferony typu II (IFN-γ) z kolei nasila cytotoksyczność komórek immunokompetentnych (limfocytów T, komórek NK), wzmaga ekspresję cząsteczek MHC, aktywuje makrofagi i wzmaga fagocytozę oraz indukuje wytwarzanie innych cytokin.
- Wszystkie te procesy prowadzą do destabilizacji wirusowych białek i materiału genetycznego oraz do nabycia skuteczności przeciwwirusowej.
- Organizm uruchomi tłuszczozależne procesy obronne w sposób efektywny i bezpieczny, gdy kompozycja w/w tłuszczów zostanie podana organizmowi w postaci biologicznego źródła.
- Zostało to udowodnione przez firmę Marinex International w badaniu immunologicznym, w którym pacjenci przyjmowali olej z wątroby rekinów głębinowych (bogate źródło tłuszczów złożonych, głównie alkiloglicerolі i skwalenu) w ilości 17 gramów dziennie przez miesiąc. Zaobserwowano, że taka interwencja żywieniowa skutkowała zwiększeniem siły bójczej organizmu (wzrost potencjału neutrofili o 47%, aktywność komórek NK o 67% oraz opsonin o 16%, korzystnie zmienił się również profil wydzielanych przez limfocyty cytokin: wzrosło wydzielanie TNF-α, IFN-γ i prozapalnej IL-2, a zmniejszyło się wydzielanie przeciwzapalnej IL-10).
- Najpełniejszą kompozycję genetyczno-fizjologicznie niezbędnych tłuszczów stanowi BioMarine®Medical Immuno & Neuro Lipids – biologiczne źródło tłuszczów złożonych i wyższych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych. Jest to jedyny tak intensywnie przebadany preparat olejów rybich z kategorii żywność specjalnego przeznaczenia medycznego na światowym rynku.

MARINEX

Opracowanie własne firmy Marinex International sp. z o.o.

Marzec 2020 r.

Literatura:

1. McMurray D.N., Bonilla D.L., Chapkin R.S., n-3 Fatty acids uniquely affect anti-microbial resistance and immune cell plasma membrane organization. Chem Phys Lipids 2011; 164(7): 626–635.
2. Husson M.O., Ley D., Portal C., Gottrand M., Hueso T., Desseyn J.L., Gottrand F., Modulation of host defence against bacterial and viral infections by omega-3 polyunsaturated fatty acids. J Infect 2016; 73(6): 523–535.
3. Russell C.D., Schwarze J. The role of pro-resolution lipid mediators in infectious disease. Immunology 2014; 141(2): 166–173.
4. Driss El Kebir, Per Gjorstrup., János G. Filepa. Resolvin E1 promotes phagocytosis-induced neutrophil apoptosis and accelerates resolution of pulmonary inflammation. Proc Natl Acad Sci U S A 2012; 109(37): 14983–14988.
5. Imai Y. Role of omega-3 PUFA-derived mediators, the protectins, in influenza virus infection. Biochim Biophys Acta 2015; 1851(4): 496–502.
6. Morita M., Kuba K., Ichikawa A., Nakayama M., Katahira J., Iwamoto R., Watanebe T., Sakabe S., Daidoji T., Nakamura S., Kadowaki A., Ohto T., Nakanishi H., Taguchi R., Nakaya T., Murakami M., Yoneda Y., Arai H., Kawaoka Y., Penninger J.M., Arita M., Imai Y. The lipid mediator protectin D1 inhibits influenza virus replication and improves severe influenza. Cell 2013; 153(1): 112–125.
7. Schwerbrock N.M., Karlsson E.A., Shi Q., Sheridan P.A., Beck M.A. Fish oil-fed mice have impaired resistance to influenza infection. J Nutr 2009; 139(8): 1588–1594.
8. Qian L., Zhang M., Wu S., Zhong Y., Van Tol E., Cai W. Alkylglycerols modulate the proliferation and differentiation of non-specific agonist and specific antigen-stimulated splenic lymphocytes. PLoS One 2014; 9(4): e96207

9, 10, 11, 12. Ibidem.

13. https://zdrowie.wprost.pl/koronawirus/10307372/naukowcy-ustalili-jak-organizm-walczy-z-koronawirusem.html, dostęp z 24 marca 2020 r.
14. Mawson A.R., Role of Fat-Soluble Vitamins A and D in the Pathogenesis of Influenza: A New Perspective. Hindawi Publishing Corporation 2013; 246737; http://dx.doi.org/10.5402/2013/246737

15, 16, 17, 18, 19, 20, 21. Ibidem

22. Teymoori-Rad M., Shokri F., Salimi V., Marashi S.M. The Interplay Between Vitamin D and Viral Infections. Rev Med Virol 2019; 29(2): 22032.
23. Ibidem.
24. Hu W., Chan H., Lu L., Wong K.T., Wong S.H., Li M.X., Xiao Z.G., Cho C.H., Gin T., Chan M.T.V., Wu W.K.K., Zhang L. Autophagy in intracellular bacterial infection. Semin Cell Dev Biol 2019; pii: S1084-9521(19)30054-0.

25, 26. Ibidem.

27. Hanekom W. A., Hussey G.D., Vitamin A and immunity against infections. Clinical Immunology Newsletter. 1996; 16(7–8): 101–106.
28. Ibidem.
29. Opracowanie na temat interferonów i mechanizmów ich działania przygotowano na podstawie: J. Gołąb, M. Jakóbasik, W. Lasek., T. Stokłosa, Immunologia, Wydawnictwo PWN SA, wydanie 6, Warszawa 2014, str. 179–184.
30. Lokugamage K.G., Schindewolf C., Menachery V.D., SARS -CoV -2 sensitive to type I interferon pretreatment, University of Texas Medical Branch, https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.07.982264v2 (dostęp z 18.03.2020 r.)
31. https://zdrowie.wprost.pl/medycyna/leki/10292814/chiny-testuja-lek-na-hiv-do-walki-z-koronawirusem.html (dostęp z 18.03.2020 r.).
32. https://morningstaronline.co.uk/article/cuban-drug-could-save-thousands-lives-coronavirus-pandemic (dostęp z 18.03.2020 r.)
33. Wszystkie schematy i opisy przygotowano na podstawie: Heaton N.S., Randall G., Multifaceted roles for lipids in viral infection. Trends Microbiol 2011; 19(7): 368–375.

MARINEX

23 LATA BADAŃ NAUKOWYCH

NAD EFEKTAMI ODŻYWIANIA ZGODNEGO Z GENETYKĄ I FIZJOLOGIĄ ORGANIZMU CZŁOWIEKA

• 46 wieloośrodkowych badań u Pacjentów w 21 ośrodkach naukowych i medycznych

• 53 ekspertyzy i opracowania naukowe • 5 300 pisemnych opinii Pacjentów

• infekcje • nowotwory • paradontoza • RZS • łuszczyca • AZS • alergia • choroba wieńcowa • schizofrenia