



MARINEX

22 LATA BADAŃ NAUKOWYCH

NAD EFEKTAMI ODŻYWIANIA ZGODNEGO Z GENETYKĄ I FIZJOLOGIĄ ORGANIZMU CZŁOWIEKA

Wiadomości medyczne nr 29

— 21 wrzesień 2021 r. —

Skwalen – lipid ważny dla organizmu.



Oleje rybnie to nie tylko wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3. Szczególnie wartościowe z punktu widzenia człowieka są składniki zawarte w oleju z wątroby rekina. Olej ten można podzielić na dwa rodzaje – olej z wątroby rekinów powierzchniowych oraz olej z wątroby rekinów głębinowych. Szczególnie bogate w olej są rekiny głębinowe. Ich wątroby mogą stanowić nawet 25% całkowitej masy ciała. Skład oleju z wątroby rekina różni się jednak znacząco od składu tranu, czy innych olejów rybnych. Olej ten zawiera stosunkowo niewiele wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3, a o sile i efektach jego spożywania stanowi duża zawartość alkilogliceroli i skwalenu.

Skwalen należy do grupy związków zwanych triterpenami i można go spotkać w wielu organizmach, zarówno roślinnych jak i zwierzęcych. Skwalen jest wielonienasyconym węglowodorem, którego cząsteczkę tworzy sześć jednostek izoprenowych. Jego nazwa wywodzi się od faktu odkrycia go w ekstrakcie z wątroby rekina (*Squalus spp.*) w 1903 roku. Od tego czasu to właśnie olej z wątroby rekina uważa się za najbogatsze jego źródło. Skwalen był wielokrotnie badany pod kątem swojej aktywności, głównie antyoksydacyjnej, przeciwnowotworowej i cytoprotekcyjnej¹⁻³. Od czasu wykrycia skwalenu w ludzkim sebum i innych tłuszczach powierzchniowych, związek ten bada się także pod kątem swoich właściwości kosmetycznych².

Skwalen może być zarówno produkowany endogennie, jak i przyjmowany wraz z dietą. Proces jego syntezy opiera się na konwersji dwóch cząsteczek pirofosforanu farnezyli, bezpośredniego prekursora terpenów i steroidów, do cząsteczki skwalenu przy udziale syntazy skwalenowej (Rys. 1). Z racji bycia sekosteroidem, biosynteza witaminy D również jest regulowana przez skwalen. Co więcej, skwalen jest prekursorem wszystkich steroidów, niezależnie od tego do jakiej rodziny należą. Oznacza to, że jest on kluczowym elementem organizmu człowieka. Skwalen występuje w wielu narządach i tkankach. Jak można się spodziewać na podstawie metabolizmu innych lipidów, główną rolę w syntezie skwalenu odgrywa wątroba i to ona uwalnia większość skwalenu obecnego w krwioobiegu. Badania wskazują, że zaburzenia syntezy cholesterolu mają także wpływ na stężenia skwalenu, zarówno lokalnie, jak i w całym organizmie⁴. Skwalen występuje w osoczu głównie jako element składowy kompleksów lipoproteinowych VLDL i LDL⁵. Z uwagi na swoją hydrofobowość znaleźć go można również w komórkach tkanki tłuszczowej⁶. Spośród lipidów występujących w ludzkiej skórze aż 12% to skwalen⁷. Spowodowane to może być niskim stopniem owłosienia ludzkiej skóry w porównaniu do innych ssaków i wynikającej z niego zwiększonej ekspozycji na promieniowanie UV^{8,9}. Hipotezę tą wspiera fakt, że skwalen jest unikalny dla ludzkiej skóry – inne ssaki naczelne nie posiadają go w swoim łoju. Skwalen jest często wykorzystywany w produktach ochrony skóry, głównie z powodu swoich właściwości emolientowych. Jest w stanie wnikać w głębokie jej partie i nie pozostawia tłustej warstwy na powierzchni skóry.

Skwalen jest dobrze tolerowany przez Organizm Człowieka, niezależnie od tego czy jest spożywany czy podawany dożylnie. U ludzi, podany dożylnie skwalen jest wolniej usuwany z osocza krwi niż roślinne sterole i trójglicerydy¹⁰. Również bardziej niż sterole roślinne, skwalen związany jest z bogatymi w trójglicerydy lipoproteinami.

Spożywany wraz z dietą skwalen również jest dobrze przyswajalny (w około 60-85%) i transportowany do różnych tkanek^{11,12}. Skwalen również szybciej od cholesterolu dostaje się do krwi i jego część jest następnie odkładana w bogatych w skwalen tkankach tłuszczowej i mięśniowej¹³. Znaczna część spożywanego skwalenu jest również przekształcana w wątrobie do kwasów żółciowych. Nie wykazano do tej pory jednak negatywnych dla zdrowia skutków bardzo wysokiego spożycia skwalenu¹⁴.

Skwalen, jako prekursor cholesterolu, może być traktowany jako czynnik przyczyniający się do rozwoju hipercholesterolemii. Pomimo tego, badania jasno wskazują, że wzbogacenie diety wysokotłuszczowej o skwalen nie powoduje wzrostu stężenia LDL, HDL, czy trójglicerydów we krwi¹⁵. Wykazano, że terapia skojarzona (prawastatyna i skwalen) podawana pacjentom z hipercholesterolemią istotnie obniża poziom cholesterolu całkowitego i LDL oraz zwiększa poziom lipoprotein o dużej gęstości (HDL). Efekty te wywoływane przez skwalen mogą być spowodowane zwiększoną eliminacją z kałem cholesterolu w postaci kwasów żółciowych i hamowaniem reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A przez syntezę cholesterolu pochodzącego ze skwalenu.

Skwalen wykorzystywany jest przez organizm w procesie usuwania czynników szkodliwych z organizmu poprzez opłaszczanie ich. Wysokie stężenia skwalenu występują również w szpiku kostnym, grasicy i śledzionie – miejscach, gdzie powstają komórki naszej krwi, w tym komórki odpornościowe – białe krwinki, których zasadniczą rolą jest walka z infekcjami. Skwalen jest wykorzystywany do zapewnienia fizjologicznej budowy i działania wszystkich rodzajów tych komórek (neutrofilii, makrofagów, limfocytów i komórek NK). Jest także prekursorem do syntezy wielu kluczowych dla zdrowia związków: cholesterolu, hormonów steroidowych, witaminy D₃ i kwasów żółciowych, których nie da się wytworzyć na żadnym innym szlaku. Sam w sobie, skwalen jest strukturalnie podobny do β-karotenu, koenzymu q10, oraz witamin K₁, E i D. Skwalen jest często wykorzystywany w produkcji stabilnych emulsji, jako główny lub poboczny olej¹⁶⁻¹⁹. Emulsje takie mają szerokie zastosowania, głównie jako składnik szczepionek, leków, i innych produktów leczniczych.

Adjuwantami nazywamy składniki mające na celu wzmocnienie odpowiedzi immunologicznej na konkretny antygen. Idealnym adjuwantem jest zatem związek, który spełnia tę funkcję i jest jednocześnie nietoksyczny oraz bezpieczny dla Organizmu²⁰. Historycznie, stosowano różnego rodzaju adjuwanty, między innymi sole glinu (które nie powodowały wystarczającego efektu z niektórymi rodzajami szczepionek i których podanie skutkowało ubocznym wytworzeniem przeciwciał IgE, co mogło skutkować nadwrażliwością na szczepionkę), czy FCA (ang. Freund's complete adjuvant, będący emulsją wody i oleju mineralnego, który mógł w skrajnych przypadkach powodować rozwój nowotworu w miejscu wkłucia)²¹⁻²⁴. W celu rozwiązania wymienionych problemów, zaczęto stosować skwalen jako podstawę adjuwantu. Tego typu emulsje wykazywały wysokie zdolności do wzmocniania odpowiedzi immunologicznej przy zachowaniu wysokiej stabilności²⁵⁻²⁷. Skwalen stosowany jest w emulsyjnych adjuwantach w szeregu szczepionek, między innymi przeciwko wirusowi grypy²⁷. Pomimo szerokiego stosowania skwalenu, mechanizmy poprzez które faworyzuje on agonistów receptorów TLR, i wzmocnia tym samym odpowiedź immunologiczną, nie są do końca poznane.

Skwalen znalazł się pod ogniem krytyki w związku z tzw. syndromem Zatoki Perskiej. W roku 2000 odkryto, że żołnierze amerykańscy cierpiący na wyżej wymieniony syndrom posiadają naturalne przeciwciała przeciwko skwalenowi, podczas gdy zdrowi żołnierze ich nie posiadali²⁸. Wysznuła teorię, że może to być spowodowane intensywnym cyklem szczepień przed oddelegowaniem żołnierzy na wojnę. Teorię tą poparły wyniki badania które wykazało, że osoby zdrowe po podaniu szczepionki zawierającej skwalen, posiadają we krwi przeciwciała przeciw skwalenowi²⁹. Obecnie jednak wskazuje się jednoznacznie, że stosowanie skwalenu jako adjuwantu jest bezpieczne. Potwierdzono to w badaniach nad adjuwantem MF59, który stosuje się w szczepionkach na grypę, który zawiera skwalen^{30, 31}. Jednocześnie wykazano, że podanie tego typu szczepionek nie powoduje wzrostu obecności przeciwciał przeciwskwalenowych u pacjentów. Tym samym, pochodzenie syndromu Zatoki Perskiej pozostaje nieokreślone. Biorąc pod uwagę dużą skuteczność emulsji skwalenowych jako adjuwantu w szczepionkach, uzasadnione jest ich dalsze stosowanie.

Kilka różnych badań wskazuje także na przeciwutleniające efekty spożywania skwalenu, wynikające głównie z jego budowy³²⁻³⁵. Co ciekawe, konformacja cząsteczki skwalenu umożliwia mu swobodne przenikanie przez błony komórkowe i szybką infiltrację każdej części komórki³⁶. Uważa się, że skwalen jest odporny na peroksydację i może funkcjonować jako zmiatacz tlenu singletowego³⁷:



Neutralizacja RFT odbywa się poprzez wytworzenie nadwodorotlenku skwalenu i rearanżację elektronów w jego cząsteczce (możliwa w cząsteczkach z wieloma wiązaniami podwójnymi)³⁸. Reakcja ta zachodzi łatwiej niż utlenianie jakiegokolwiek innego lipidu błonowego. Oznacza to, że skwalen wychwytuje tlen singletowy szybciej niż jest on w stanie utlenić obecne w błonach komórkowych wielonienasycone kwasy tłuszczowe, takie jak EPA i DHA. Jest to szczególnie ważne dla zdrowia skóry, która jest szczególnie narażona na peroksydację lipidów na skutek ekspozycji na promieniowanie UV³⁹. Efekty przeciwutleniające skwalenu nie kończą się jednak tutaj. Istnieje coraz więcej dowodów, że ma on również wpływ na regulację ekspresji i aktywacji enzymów uczestniczących w procesach ograniczających stres oksydacyjny, takich jak: peroksydaza glutationu, katalaza, dysmutaza ponadtlenkowa, a także S-transferaza glutationowa^{40, 41}. Skwalen zapobiega zaburzeniom działania dysmutazy i katalazy poprzez detoksykację środowiska wewnątrzkomórkowego. Dodatkowo, stosunek GSSG/GSH, który określa się jako marker stresu oksydacyjnego, obniża się przy większej podaży skwalenu⁴¹.

Skwalen jest także włączany w budowę błon komórkowych i przyczynia się do ich stabilizacji. Z powodu swojej hydrofobowości, cząsteczki skwalenu lokują się prostopadle do łańcuchów kwasów tłuszczowych tworzących fosfolipidy, pomiędzy dwiema ich warstwami. Takie rozmieszczenie skwalenu umożliwia jego funkcjonowanie jako swoistego wychwytywacza, który kontroluje niepożądany przepływ elektronów przez błonę. Ma to szczególnie duże znaczenie w błonach kardiomiocytów, które przechodzą częstą depolaryzację.

Zdolności te stoją na wyższym poziomie niż u jakiegokolwiek innego lipidu występującego w skórze człowieka. Dostatecznie duża obecność cząsteczek skwalenu w skórze jest w stanie chronić ją przed peroksydacją lipidów. Podobne właściwości wykazano w badaniach na komórkach nabłonka i raka piersi narażonych na działanie H₂O₂. Co ciekawe, skwalen ograniczył stres oksydacyjny komórek nabłonka, ale nie w komórkach nowotworowych. Mechanizm ten może być jednym z efektów przeciwnowotworowych towarzyszących skwalenowi⁴². Efekty te nie ograniczają się jednak jedynie do tego mechanizmu. Jak wspomniano wcześniej, najbogatszym źródłem skwalenu jest olej z wątrób rekinów, szczególnie głębinowych. Tak wysoka zawartość skorelowana jest z bardzo niską zapadalnością tych ryb na różnego rodzaju nowotwory^{43, 44}. Dodatkowo, uważa się, że to właśnie skwalen jest częściowo związany z niższą zachorowalnością na choroby nowotworowe w regionie krajów śródziemnomorskich, gdzie stosowane diety zawierają wysoką ilość oliwek i oliwy z nich produkowanej⁴⁵⁻⁴⁸. W badaniach polegających na stosowaniu skwalenu równocześnie z lekami przeciwnowotworowymi, wykazuje się zahamowany rozwój lub jego zanik, chociaż sam skwalen nie wywołuje już tak widocznych efektów⁴⁹. Oprócz wywoływania efektów antynowotworowych, sugeruje się, że skwalen ma również właściwości chemoprotekcyjne. Stosowanie diety zawierającej już 1% skwalenu wiązało się z 45% ograniczeniem występowania zaburzeń będących przyczyną występowania polipów w jelitach po wpływie narażenia na azoksymetan. Podobny efekt ochronny wystąpił u myszy, którym podano czynnik wywołujący nowotwory sutka – 4-metylonitrozamino-1-3-pirydylo-1-butanon⁵⁰. Wyniki badań wyraźnie wskazują na dużą rolę skwalenu w hamowaniu rozwoju choroby nowotworowej w połączeniu ze standardową terapią, przy jednoczesnych efektach protekcyjnych na organizm.

Mimo, że skwalen sam w sobie jest dość słabym inhibitorem, to obserwowano efekty jego zastosowania w modelach nowotworów wywołanych, między innymi, przez benzopiren⁵¹. Sugeruje się, że supresja rozwoju nowotworu zachodzi na drodze obniżania poziomu pirofosforanu farnezyli w komórkach i tym samym obniżeniu jego dostępności dla prenylacji, która niezbędna jest dla aktywacji onkogenu⁵². Oznacza to, że skwalen może redukować tempo wzrostu nowotworów bez znaczącego zaburzania normalnych ścieżek biochemicznych w komórkach.

Onkogeny, takie jak ras, wyrażają białka cytozolowe, które muszą przenieść się do lipofilowej błony plazmatycznej komórek w celu aktywacji. Realizowane jest to poprzez przyłączenie farnezołu powstającego z pirofosforanu farnezyli⁵³. Inhibicja prenylacji zapobiega zatem aktywacji tych białek i hamuje transdukcję sygnału do transformacji nowotworowej komórek. Skwalen w diecie prawdopodobnie hamuje aktywność reduktazy HMG CoA, ze względu na ujemną regulację sprzężenia zwrotnego syntezy endogenego cholesterolu, co prowadzi do zmniejszenia poziomu komórkowego pirofosforanu farnezyli⁵⁴. Zwiększenie spożycia skwalenu w diecie może podnieść poziom endogenego skwalenu i skutecznie obniżyć poziom pirofosforanu farnezyli, prowadząc w ten sposób do ograniczenia wzrostu guza. Biorąc pod uwagę taki scenariusz, skwalen jest potencjalnym środkiem chemoprewencyjnym, zwłaszcza w przypadku raka piersi, trzustki, okrężnicy i podobnych nowotworów⁵¹ związanych z mutacjami onkogenu ras⁵². Ogólnie rzecz biorąc, skwalen prawdopodobnie chroni przed karcynogenezą poprzez następujące mechanizmy:

1. Hamowanie farnezytacji onkoproteiny Ras oraz ograniczanie konwersji HMG CoA do mewalonianu, który jest niezbędny do syntezy DNA i proliferacji komórek, poprzez pośrednie hamowanie reduktazy HMG CoA poprzez ujemną regulację sprzężenia zwrotnego endogennej syntezy cholesterolu;
2. Modulowanie biosyntezy i funkcji enzymów metabolizujących ksenobiotyki, zmieniając w ten sposób aktywację metaboliczną czynników rakotwórczych; i/lub
3. Działając jako zmiatacz wolnych rodników.

Podsumowanie:

Podsumowując, skwalen to naturalny składnik Organizmu Człowieka, którego odpowiednia podaż wykazuje wiele korzystnych dla zdrowia efektów. Badania naukowe jednoznacznie wiążą skwalen z prawidłową strukturą skóry i jej ochroną przed czynnikami szkodliwymi, takimi jak promieniowanie UV i reaktywne formy tlenu. Skwalen to także bardzo skuteczny antyoksydant oraz prekursor syntezy steroli. Mimo brania udziału w procesie wytwarzania cholesterolu, spożycie skwalenu wiąże się z poprawą parametrów lipidowych krwi. Właściwości immunomodulujące skwalenu wykorzystywane są od dawna w szczepionkach, gdzie pełni on rolę adjuwantu. Wysoka podaż skwalenu ma również wpływ na proces rozwoju nowotworów, w szczególności zależnych od genu ras.

Bibliografia

1. Auffray, B. (2007). Protection against singlet oxygen, the main actor of sebum squalene peroxidation during sun exposure, using commiphora myrrha essential oil. *Int. J. Cosmet. Sci.* 29, 23–29.
2. Passi, S., De Pita, O., Puddu, P., and Littarru, G. P. (2002). Lipophilic antioxidants in human sebum and aging. *Free Radic. Res.* 36, 471–477.
3. Rao, C. V., Newmark, H. L., and Reddy, B. S. (1998). Chemopreventive effect of squalene on colon cancer. *Carcinogenesis* 19, 287–290.
4. Popa I., Băbeanu N., Niță S., Popa O. Squalene-Natural resources applications. *Farmacia.* 2014;62:840–862.
5. Saudek C.D., Frier B.M., Liu G.C. Plasma squalene: Lipoprotein distribution and kinetic analysis. *J. Lipid Res.* 1978;19:827–835.
6. Liu G.C., Ahrens E.H., Schreiberman P.H., Crouse J.R. Measurement of squalene in human tissues and plasma: Validation and application. *J. Lipid Res.* 1976;17:38–45.
7. Shimizu N., Ito J., Kato S., Otoki Y., Goto M., Eitsuka T., Miyazawa T., Nakagawa K. Oxidation of squalene by singlet oxygen and free radicals results in different compositions of squalene monohydroperoxide isomers. *Sci. Rep.* 2018;8:1–9.
8. Huang Z.-R., Lin Y.-K., Fang J.-Y. Biological and pharmacological activities of squalene and related compounds: Potential uses in cosmetic dermatology. *Molecules.* 2009;14:540–554.
9. Hallgren B, Larsson S. The glyceryl ethers in man and cow. *J. Lipid Res.* 1962;3:39–43.
10. H. Relas, H. Gylling, T.A. Miettinen, Fate of intravenously administered squalene and plant sterols in human subjects, *J. Lipid Res.* 42 (2001) 988–994.
11. T.A. Miettinen, H. Vanhanen, Serum concentration and metabolism of cholesterol during rapeseed oil and squalene feeding, *Am. J. Clin. Nutr.* 59 (1994) 356–363.
12. H. Gylling, T.A. Miettinen, Post absorptive metabolism of dietary squalene, *Atherosclerosis* 106 (1994) 169–178.
13. R.S. Tilvis, T.A. Miettinen, Dietary squalene increases tissue sterols and fecal bile acids in the rat, *Lipids* 18 (1983) 32–36.
14. T.G. Sotiroudis, S.A. Kyrtopoulos, Anticarcinogenic compounds of olive oil and related biomarkers, *Eur. J. Nutr.* 47 (2008) 69–72.
15. Rao CV, Newmark HL, Reddy BS. Chemopreventive effect of squalene on colon cancer. *Carcinogenesis* 1998;19(2):287–90.
16. J. Whittenton, S. Harendra, R. Pitchumani, K. Mohanty, C. Vipulanandan, S. Thevananther, Evaluation of asymmetric liposomal nanoparticles for encapsulation of polynucleotides, *Langmuir* 24 (2008) 8533–8540.
17. T. Tadrosa, P. Izquierdob, J. Esquenab, C. Solans, Formation and stability of nanoemulsions, *Adv. Colloid Interface Sci.* 108–109 (2004) 303–318.
18. C.B. Fox, R.C. Anderson, T.S. Dutil, Y. Goto, S.G. Reed, T.S. Vedvick, Monitoring the effects of component structure and source on formulation stability and adjuvant activity of oil-in-water emulsions, *Colloids Surf., B Biointerfaces* 65 (2008) 98–105.
19. C. Mesa, L.E. Fernandez Challenges facing adjuvants for cancer immunotherapy, *Immunol. Cell Biol.* 82 (2004) 644–650.
20. R.K. Gupta, B.E. Rost, E. Relyveld, G.R. Siber, in: M.F. Powell, M.J. Newman (Eds.), *Vaccine Design: The Subunit and Vaccine Approach*, Plenum, New York, 1995, pp. 229–248.
21. M. Potter, Plasmacell neoplasia in single host: a mosaic of different protein producing cell types, *J. Exp. Med.* 115 (1962) 339–356.
22. E. Bingham, K.L. Stemmer, H.L. Falk, The effects of repeated injections of certain adjuvants on chemical carcinogenesis, *Ann. Allergy* 25 (1967) 684–690.
23. M.R. Hilleman, A.F. Woodhour, A. Friedman, A.H. Phelps, Studies for safety of adjuvant 65, *Ann. Allergy* 30 (1972) 477–483.
24. A.C. Allison, N.E. Byars, An adjuvant formulation that selectively elicits the formation of antibodies of protective isotypes and of cell-mediated immunity, *J. Immunol. Methods* 95 (1986) 157–168.
25. W. Keitel, R. Couch, N. Bond, S. Adair, G. Van Nest, Dekker C, *Vaccine* 11 (1993) 909–913.

26. J. Wintsch, C.-L. Chaignat, D.G. Braun, M. Jeannet, H. Stalder, S. Abrignani, D. Montagna, F. Clavijo, P. Moret, J.M. Dayer, et al., Safety and immunogenicity of a genetically engineered human immunodeficiency virus vaccine, *J. Infect. Dis.* 163 (1991) 219–225
27. N.E. Byars, G. Nakano, M. Welch, D. Lehmann, A.C. Allison, Improvement of hepatitis B vaccine by the use of a new adjuvant, *Vaccine* 9 (1991) 309–318.
28. P.B. Asa, Y. Cao, R.F. Garry, Antibodies to squalene in Gulf War Syndrome, *Exp. Mol. Pathol.* 68 (2000) 55–64.
29. P.B. Asa, R.B. Wilson, R.F. Garry, Antibodies to squalene in recipients of anthrax vaccine, *Exp. Mol. Pathol.* 73 (2002) 19–27.
30. G. Del Giudice, E. Fragapane, R. Bugarini, M. Hora, T. Henriksson, E. Palla, D. O'Hagan, J. Donnelly, R. Rappuoli, A. Podda, Vaccines with the MF59 adjuvant do not stimulate antibody responses against squalene, *Clin. Vaccine Immunol.* 13 (2006) 1010–1013
31. C.J. Phillips, G.R. Matyas, C.J. Hansena, C.R. Alving, T.C. Smith, M.A.K. Ryan, Antibodies to squalene in US Navy Persian Gulf War veterans with chronic multisymptom illness, *Vaccine* 27 (2009) 3921–3926.
32. Kim S.-K., Karadeniz F. Chapter 14—Biological Importance and Applications of Squalene and Squalane. In: Kim S.-K., editor. *Advances in Food and Nutrition Research*. Volume 65. Academic Press; Cambridge, MA, USA: 2012. pp. 223–233. *Marine Medicinal Foods*.
33. Kohno, Y., Egawa, Y., Itoh, S., Nagaoka, S., Takahashi, M., and Mukai, K. (1995). Kinetic study of quenching reaction of singlet oxygen and scavenging reaction of free radical by squalene in n-butanol. *Biochim. Biophys. Acta* 1256, 52–56.
34. Warleta, F., Campos, M., Allouche, Y., Sa´nchez-Quesada, C., Ruiz-Mora, J., Beltra´n, G., and Gaforio, J. J. (2010). Squalene protects against oxidative DNA damage in mcf10a human mammary epithelial cells but not in mcf7 and mda-mb-231 human breast cancer cells. *Food Chem. Toxicol.* 48, 1092–1100.
35. Van Duuren, B. and Goldschmidt, B. (1976). Cocarcinogenic and tumor-promoting agents in tobacco carcinogenesis. *J. Natl. Cancer Inst.* 56, 1237–1242.
36. Smith, T. J., Yang, G., Seril, D. N., Liao, J., and Kim, S. (1998). Inhibition of 4- (methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone-induced lung tumorigenesis by dietary olive oil and squalene. *Carcinogenesis* 19, 703–706.
37. Bhilwade H.N., Tatewaki N., Nishida H., Konishi T. Squalene as novel food factor. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2010;11:875–880. doi: 10.2174/138920110793262088.
38. Belitz H.-D., Grosch W., Schieberle P. *Food Chemistry*. 4th ed. Springer; Berlin/Heidelberg, Germany: 2009.
39. Aioi A., Shimizu T., Kuriyama K. Effect of squalene on superoxide anion generation induced by a skin irritant, lauroylsarcosine. *Int. J. Pharm.* 1995;113:159–164.
40. Sabeena Farvin K.H., Anandan R., Kumar S.H.S., Shiny K.S., Sankar T.V., Thankappan T.K. Effect of squalene on tissue defense system in isoproterenol-induced myocardial infarction in rats. *Pharmacol. Res.* 2004;50:231–236.
41. Ravi Kumar S., Narayan B., Sawada Y., Hosokawa M., Miyashita K. Combined effect of astaxanthin and squalene on oxidative stress in vivo. *Mol. Cell. Biochem.* 2016;417:57–65.
42. Kohno Y., Egawa Y., Itoh S., Nagaoka S., Takahashi M., Mukai K. Kinetic study of quenching reaction of singlet oxygen and scavenging reaction of free radical by squalene in n-butanol. *Biochim. Biophys. Acta.* 1995;1256:52–56.
43. J. Mathews, Sharks still intrigue cancer researchers. News report, *J. Natl. Cancer Inst.* 84 (1992) 1000–1002.
44. G.C. Liu, E.H. Ahrens Jr, P.H. Schreiberman, J.R. Crouse, Measurement of squalene in human tissues and plasma: validation and application, *J. Lipid Res.* 17 (1976) 38–45.
45. A. Trichopoulou, N. Toupadaki, A. Tzonou, K. Katsouyanni, O. Manousos, E. Kada, The macronutrient composition of the Greek diet: estimates derived from six case-control studies, *Eur. J. Clin. Nutr.* 47 (1993) 549–558.
46. W.C. Willett, Diet and health: what should we eat? *Science* 264 (1994) 532–537.
47. R.W. Owen, A. Giacosa, W.E. Hull, R. Haubner, G. Wrtele, B. Spiegelhalder, H. Bartsch, Olive-oil consumption and health: the possible role of antioxidants, *Lancet Oncol.* 1 (2000) 107–112.

48. R.W. Owen, R. Haubner, G. Wurtele, B. Spiegelhalder, H. Bartsch, Olives and olive oil in cancer prevention, Eur. J. Cancer Prev. 13 (2004) 319–326
49. O'Sullivan L., Woods J.A., O'Brien N.M. Squalene but not n-3 fatty acids protect against hydrogen peroxide-induced sister chromatid exchanges in Chinese hamster V79 cells. Nutr. Res. 2002;22:847–857.
50. Ott D.B., Lachance P.A. Biochemical controls of liver cholesterol biosynthesis. Am. J. Clin. Nutr. 1981;34:2295–2306.
51. B.L. Van Duuren, B.M. Goldschmidt, Co-carcinogenic and tumor-promoting agents in tobacco carcinogenesis, J. Natl. Cancer Inst. 56 (1976) 1237–1242.
52. H.L. Newmark, Squalene, olive oil, and cancer risk: a review and hypothesis, Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 6 (1997) 1101–1103.
53. J.L. Bos, ras oncogenes in human cancer: a review, Cancer Res. 49 (1989) 4682–4689
54. T.J. Smith, Squalene: potential chemopreventive agent, Exp. Opin. Invest. drugs 9 (2000) 1841–1848.
55. K. Kate, A.D. Cox, M.M. Hisaka, S.M. Graham, J.E. Buss, C.J. Der, Isoprenoid addition to Ras protein is the critical modification for its membrane association and transforming activity, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 89 (1992) 6403–6407.



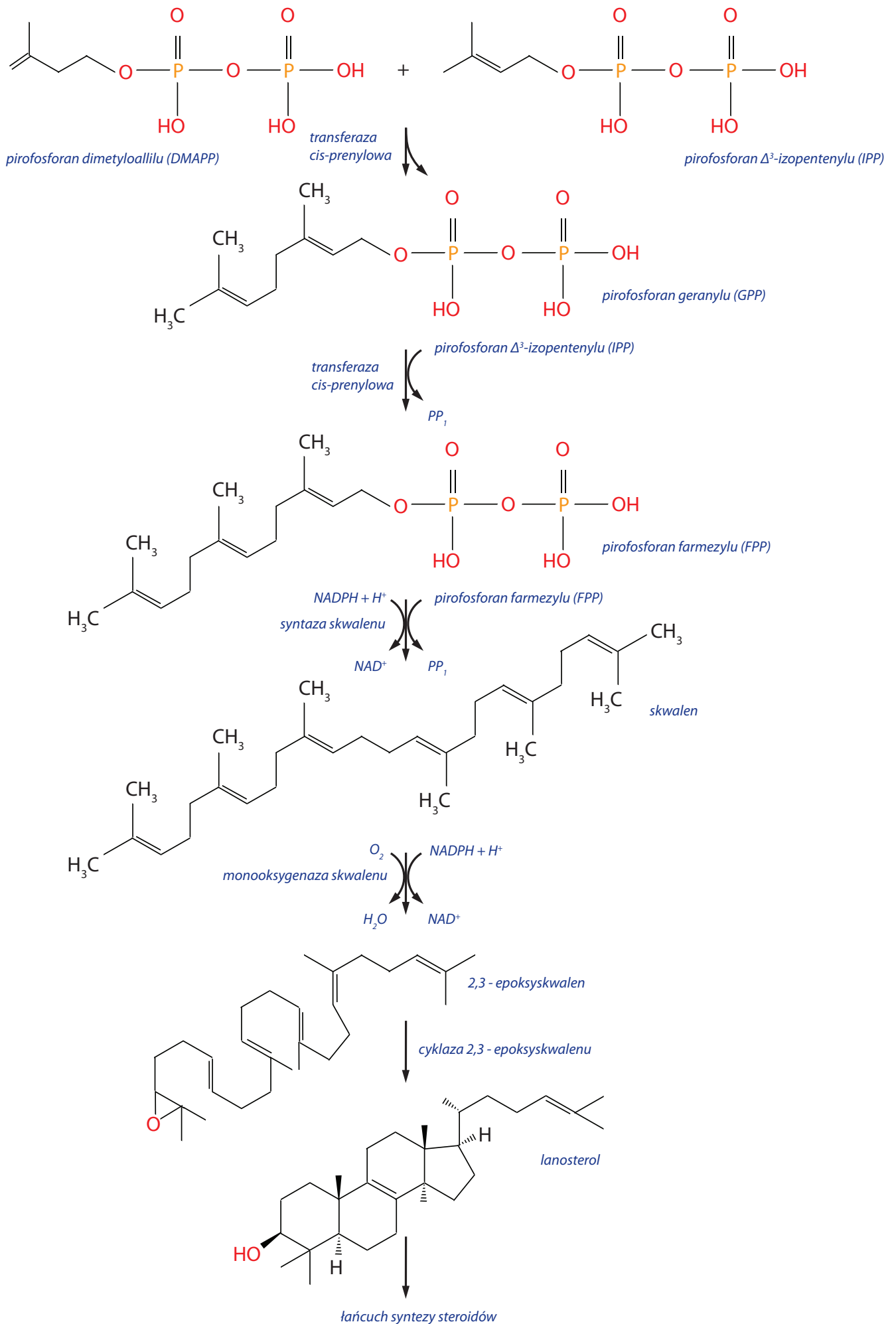
MARINEX



22 LATA BADAŃ NAUKOWYCH

NAD EFEKTAMI ODŻYWIANIA ZGODNEGO Z GENETYKĄ I FIZJOLOGIĄ ORGANIZMU CZŁOWIEKA

- **46** wielośrodkowych badań naukowych u pacjentów
- **52** ekspertyzy i opinie naukowe
- **5 300** pisemnych opinii pacjentów
- *infekcje • nowotwory • paradontoza • RZS • łuszczyca • AZS • alergia • choroba wieńcowa • schizofrenia*



Rysunek 1. Fragment łańcucha syntezy steroidów człowieka, w którym powstaje skwalen.