

**PROF. ZW. DR HAB. N. MED.**  
**HENRYK TCHÓRZEWSKI**

ZAKŁAD IMMUNOLOGII KLINICZNEJ CENTRUM ZDROWIA MATKI POLKI

**Preparat BioMarine570® jako immunomodulator; mechanizmy działania regulacyjnego.**

**Zakład Immunologii Klinicznej Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi.**

**Obserwacje** przyrody umożliwiły człowiekowi poszukiwania substancji, które wywierają na organizm pożądane działania tak korzystne jak i niekorzystne. Taki zapewne był początek wszelakich używek, których spożycie poprawiało samopoczucie, było źródłem niezwykłych doznań jak poprawa samopoczucia, kolorowe sny, halucynacje i omamy. Najpewniej na drodze czysto empirycznej w następnej kolejności doszło do poznania działań leczniczych różnych naturalnych produktów. Nieograniczone wręcz źródła pomnażające możliwości poszukiwań przedstawia sobą flora i fauna mórz i oceanów. Impuls do tego typu poszukiwań dają obserwacje stanu zdrowia ludzi w których diecie przeważają potrawy z ryb i organizmów morskich. Logiczną konsekwencją takiej wiedzy empirycznej jest stosowanie preparatów uzyskanych np. z organizmów morskich. Jednym z pierwszych był popularny w ubiegłym stuleciu tran w jako naturalne źródło witaminy D niezbędnej w leczeniu krzywicy. Lek ten ratował zdrowie i życie kilku pokoleniom dzieci.

Preparat **BioMarine570®** uzyskiwany z wątroby rekinów głębinowych zaliczyć można do tej właśnie grupy leków i preparatów. Budowa wątroby tego gatunku rekinów ma wyjątkowe odrębności, zawiera szczególnie dużo alkilogliceroli, skwalenu i trójglicerydów. Każdy z podanych grup związków stanowi istotne składowe preparatu i wywiera mierzalny wpływ na mechanizmy regulacyjne ustroju. Działanie to wynika z właściwości regulacyjnych i wpływu na komórki poprzez udział w ich reakcjach metabolicznych.

Mechanizm działania wymienionych powyżej substancji na komórki ustroju zależy od ich budowy chemicznej. Nie są znane swoiste receptory komórkowe, które służą do rozpoznawania i reakcji na wspomniane molekuly. Działanie związków lipidowych i ich pochodnych zależy głównie od tego, że stanowią one jeden z podstawowych elementów budowy błony komórkowej, która składa się z warstwy lipidowej i warstwy białkowej decydujących o selektywnej przepuszczalności błony. Lipidy o odpowiedniej budowie i ładunku elektrycznym mogą łatwiej penetrować błonę i przedostawać się do wnętrza komórki.

**Skwalen** jest wielonienasyconym alifatycznym węglowodorem (C<sub>30</sub>H<sub>50</sub>), w znacznych ilościach znajduje się w wątrobach rekinów (do 80 % tłuszczu). Rekiny głębinowe przeżywać mogą w środowisku pozbawionym tlenu, bowiem skwalen gromadzi cząsteczki

tlenu, które następnie mogą być użyte do podtrzymywania funkcji życiowych organizmu w warunkach bezwzględnego braku tlenu w środowisku. Dzięki tym cechom fizykochemicznym pełni on funkcje jako antyoksydant. Istnieją też pojedyncze doniesienia, że skwalen może być prekursorem glikokortykoidów. Stanowi on też do 11% zawartości tłuszczów w organizmie człowieka, jest wydzielany z potem w ilościach od 125 do 475 mg/dobę. Jest prekursorem cholesterolu. Pod wpływem promieniowania UV następuje **peroksydacja skwalenu** przez reaktywne formy tlenu, powstające w skórze, pochodne te mogą uszkadzać komórki Langerhansa, ale jednocześnie **stymulują powstawanie prostaglandyn i leukotrienów**, te zaś stanowią znane mediatory reakcji zapalnych i regulacyjnych. Powstające pośrednie metabolity przemian skwalenu potencjalizują działanie cytostaticzne leków cytostaticznych w doświadczalnej terapii niektórych typów białaczek i raków. Jedynie pośrednio można doszukiwać się reakcji, które wyjaśniają mechanizm działania skwalenu. Powstające autokrynnie z jego udziałem **prostaglandyny** aktywują w komórce docelowej błonową cyklazę adenylową. Cyklaza adenylowa podwyższa stężenie wewnątrzkomórkowego cAMP, który hamuje wydzielanie komórkowych mediatorów zapalenia lub limfokin odpowiedzialnych za regulację reakcji immunologicznych lub zapalnych. Prostaglandyny hamują także komórki supresorowe T, przez co dochodzi do względnej przewagi limfocytów wspomagających i nasilenia odpowiedzi immunologicznej. Przypomnieć należy, że prawidłowa regulacja odpowiedzi immunologicznej zależy od równowagi pomiędzy limfocytami T wspomagającymi (CD4) i hamującymi (CD8), przewaga jednej z populacji decyduje o nasileniu bądź hamowaniu reakcji odpornościowych. Te rozważania teoretyczne potwierdzone zostały w badaniach doświadczalnych wykonanych na myszach. W badaniach tych wykazano, że skwalen nasila funkcje komórek NK, fagocytów, zwiększa zawartość limfocytów T, zwiększa aktywność komórek produkujących przeciwciała, co może wskazywać na potencjalizację funkcji odpowiedzialnych za odporność komórkową, w tym być może także przeciwnowotworową.

Skwalen od dziesiątków lat wykorzystywany jest w przemyśle kosmetyków, ma właściwości ochronne w stosunku do działania promieni ultrafioletowych. W badaniach doświadczalnych na myszach wykazano, że nasila aktywność komórek NK oraz funkcje fagocytarne komórek prezentujących antygeny, co ma istotne znaczenia w procesie rozwoju reakcji immunologicznych. Ponadto w niektórych układach doświadczalnych wzmacnia nadwrażliwość typu późnego. Działania powyższe skłoniły do badań na właściwościach chemoprotekcyjnych skwalenu w leczeniu doświadczalnych nowotworów u myszy. Niektóre dane doświadczalne wskazują, że może nasilać działanie cytostatyków – leków hamujących wzrost komórek nowotworowych, przez co można zmniejszać ich dawki terapeutyczne. Efekt ten może być pośrednio uwarunkowany wzmożoną aktywnością limfocytów T i komórek

dendrytycznych odpowiedzialnych za prezentację antygeny i produkcję cytokin regulacyjnych jak IL-12. IL-12 indukuje powstawanie komórek typu TH1 produkujących interferon gamma (IFN $\gamma$ ) i cytokiny odpowiedzialne za powstawanie odporności humoralnej i produkcję przeciwciał typu IgG1 u ludzi. Przeciwciała tego izotypu uczynniają dopełniacz i biorą udział w reakcjach cytotoksycznych i odpornościowych zależnych od uczynnienia układu dopełniacza.

Druga grupa aktywnych biologicznie składowych oleju z wątroby rekina to związki gliceroli z eterem nazwane **alkiloglycerolami**. Diacylglicerol jest cząstką, która jest niezbędna w procesie pobudzenia kinazy białkowej C. Kinaza białkowa C jest kluczowym enzymem uruchamiającym procesy metaboliczne i syntezę białka w komórce po jej pobudzeniu, wzrost i podział komórki oraz syntezę molekuł regulacyjnych. Alkiloglycerole poprzez współzawodnictwo z diacylglicerolem hamować mogą przewodzenie pobudzenia w komórkach i regulować tym samym szereg nadmiernie aktywnych procesów proliferacyjnych. Praktyczne wykorzystanie tych właściwości pozostaje w sferze hipotez. Być może obserwowane w naszych badaniach nasilenie produkcji reaktywnych form tlenu przez neutrofile pacjentów leczonych preparatem **BioMarine570®** jest następstwem działania alkiloglyceroli.

Trój glicerydy określane jako tłuszcze obojętne zawierają niezbędne kwasy tłuszczowe: linolowy, linolenowy i arachidonowy a także kwasy wielonienasycone pochodne kwasu arachidonowego i wielonienasycone kwasy tłuszczowe czyli eikozanoidy wykazujące ważne działania biologiczne. Stanowią tym samym substrat do produkcji prostaglandyn i prostacyklin. Te związki są odpowiedzialne za istotne efekty biologiczne, szczególnie prostacykliny zmniejszające agregację płytek krwi.

Połączenie w jednym preparacie kilku naturalnie występujących substancji o właściwościach regulacyjnych przynosić może nieoczekiwane efekty, które nie zawsze są możliwe do przewidzenia bez obserwacji doświadczalnych. Wykonane własne badania dowiodły, że u pacjentów przyjmujących **BioMarine570®** dochodzi do nasilenia produkcji reaktywnych form tlenu przez pobudzone neutrofile in vitro, tym samym ujawnia się przewaga funkcji pobudzających nad hamowaniem. Istnieje szereg przesłanek, które pozwalają sądzić, że inne istotne funkcje odpornościowe są pobudzane w następstwie synergicznego działania składowych preparatu, jedną z nich może się okazać hamowanie funkcje limfocytów supresorowych. Zagadnienia te winny być udokumentowane doświadczalnie w najbliższym czasie.