

# Badania właściwości klinicznych oleju z wątroby tasmańskiego rekina głębinowego

**Henryk Tchórzewski**

**Zakład immunologii Klinicznej ICZMP w Łodzi**

Opracowanie zbiorcze w oparciu o dane piśmiennictwa i badania własne

Ocena oddziaływań klinicznych ogólnie dostępnych produktów pochodzenia naturalnego jest trudna i wzbudza niekiedy wiele kontrowersji, trudno jest bowiem dokładnie spełnić przyjęte formuły badań klinicznych jak „podwójna ślepa próba”, obliczenie dawki leczniczej, dawka maksymalna czy dawka toksyczna. Produkty te są na ogół łatwo dostępne i często są składową pożywienia. Takimi są składowe oleju z wątroby rekina, który jest dostępny na rynku pod nazwą preparatu **BioMarine570<sup>®</sup>** o następującym składzie kapsułki 570 mg: skwalen 120 mg, alkiloglicerole 120 mg, omega-3 25 mg, Vit A 50 j.m., Vit D 5 j.m. Działanie preparatu nie stanowi sumy biologicznych oddziaływań jego składowych, wynika raczej z działania łącznego. Wymienione powyżej substancje składowe działają na komórki ustroju w zależności od ich budowy chemicznej, nie są znane specyficzne receptory komórkowe, bowiem działanie lipidów i ich pochodnych komplikuje fakt, że stanowią one jeden z głównych elementów budowy błony komórkowej, a ponadto wchodzi w skład szeregu wewnątrzkomórkowych elementów budulcowych i regulacyjnych jak receptory, systemy przewodzenia sygnałów i ich wygaszania, a nawet niektórych pośrednio mogą wpływać na ekspresję niektórych genów.

**Skwalen** jest wielonienasyconym węglowodorem alifatycznym, w znacznych ilościach znajduje się w wątrobach rekinów głębinowych, które przebywać mogą przez znaczne okresy czasu w miejscach o znikomym stężeniu tlenu w środowisku. Dzięki cechom fizykochemicznym pełni funkcje antyoksydanta, w skórze pod wpływem promieniowania UV następuje peroksydacja skwalenu, której pochodne pobudzają powstawanie mediatorów

zapalenia prostaglandyn i leukotrienów. Prostaglandyny aktywują cyklazę adenylową, (cAMP), która hamuje produkcję i wydzielanie szeregu mediatorów komórkowych, hamują komórki supresorowe T, wzmagają tym samym odpowiedź immunologiczną. W badaniach doświadczalnych wykazano, że skwalen nasila komórkową odpowiedź immunologiczną pobudzając komórki NK, źerne i prezentujące antygeny, nasila u myszy nadwrażliwość typu późnego (DTH) i wytwarzanie przeciwciał. W leczeniu nowotworów doświadczalnych u myszy wykazuje właściwości chemoprotekcyjne.

**Alkiloglycerole** mogą brać udział w procesach hamowania nadmiernego pobudzenia komórek w wyniku współzawodnictwa z diacylglycerolem mogą hamować poprzez kinazę białkową C nadmiernie uczynnione procesy proliferacyjne. Te teoretyczne rozważania na temat działania składowych preparatu nie zawsze mogą być wyjaśnione praktycznie. W badaniach własnych w wyniku pobierania dużych dawek preparatu przez ochotników stwierdzono normalizację u nich produkcji reaktywnych form tlenu (RFT) przez neutrofile krwi obwodowej w badaniach in vitro.

Powyższe obserwacje wskazują, że o właściwościach preparatu BioMarine570<sup>®</sup> decydują łączne działania jego składowych. Preparat istotnie modyfikuje różne funkcje wchodzące w zakres odporności naturalnej. Wykazano, że u ochotników przyjmujących duże dawki preparatu przez okres 30 dni następuje :

- wzrost produkcji RFT przez neutrofile po stymulacji bakteriami E Coli,
- wzrost potencjału antyoksydacyjnego surowicy (TAS),
- wzrost produkcji IL-2 przez komórki jednojądrzaste,
- regulacja wytwarzania niektórych cytokin:

Wzrost wytwarzania IFN- $\gamma$  o 64%

Wzrost produkcji IL-2

Wzrost uwalniania TNF- $\alpha$

Obniżenie wytwarzania hamującej IL-10 (-45%)

Nieznaczny wzrost poziomu C3 i C4 oraz CH50,

Nieznaczny wzrost poziomu IgG.

Obniżenie aktywności komórek NK

Preparat nie wpływał na skład odsetkowy limfocytów krwi obwodowej, za wyjątkiem obniżenia zawartości komórek o fenotypie CD3 i CD19.

Wcześniejsze badania naszego zespołu wykazały korzystny klinicznie wpływ preparatu **BioMarine570<sup>®</sup>** u chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Mechanizm tego działania wyjaśniać można jedynie hipotetycznie, zakładając że może być wynikiem autokrynnego hamowania przez kwasy tłuszczowe uwolnione z błon komórkowych chemotaksji i migracji neutrofilów do miejsc objętych procesem zapalnym, pobudzenia procesów fagocytozy. Należy też dodać, że niektóre metabolity kwasów tłuszczowych mogą pośrednio wywierać efekty przeciwzapalne (8).

Bardzo istotna jest obserwacja tyżąca pobudzenia fagocytozy bakterii przez neutrofile, ma ona niewątpliwy związek z obniżeniem produkcji hamującej IL-10 wraz ze wzrostem zawartości niektórych składowych układu dopełniacza.

## **Wykaz publikacji użytych do opracowania:**

1. Gurańska N, Lewkowicz P, Urbaniak B, Banasik M, Głowacka E, Lauk-Puchała B, Peterson R, Tchórzewski H, Ocena skuteczności leczenia aft nawrotowych olejem z wątroby rekina w aspekcie badań klinicznych i immunologicznych, Polski Merkuriusz Lekarski 2001, XI, 63: 234-238
2. Tchórzewski H., Banasik M., Głowacka E., Lewkowicz P.: Modyfikujący wpływ niektórych składowych oleju z wątroby rekina na odporność naturalną limfocytów ludzi. ; Pol. Merk.Lek., 2002 XIII,76,329-332
3. 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.
4. Lewkowicz P., Lewkowicz N., Głowacka E., Banasik M., Tchórzewski H.: Rola alkilogliceroli, skwalenu i wielonienasyconych kwasów omega 3 w zwalczaniu infekcji bakteryjnych – modyfikacja naturalnych (wrodzonych) mechanizmów odporności; Problemy Terapii Monitorowanej 2002.13,nr 4, 163-169.
5. Tchórzewski H., Głowacka E., Banasik M., Lewkowicz P.: Wpływ diety bogatej w związki alkilogliceroli, skwalenu oraz wielonienasyconych kwasów tłuszczowych szeregu n-3 na niektóre zjawiska odporności naturalnej u zdrowych; Pol. Merk.Lek., 2005 XVIII,105,303-306

## Piśmiennictwo:

1. Aiko S, Yoshizumi Y, Tsubano S, Shimanouchi M, Sugiura Y, Maehara T. The effects of immediate enteral feeding with a formula containing high levels of omega-3 fatty acids in patients after surgery for esophageal cancer. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2005 May-Jun;29(3):141-7.
2. Braga M, Gianotti L, Vignali A, Carlo VD. Preoperative oral arginine and n-3 fatty acid supplementation improves the immunometabolic host response and outcome after colorectal resection for cancer. Surgery. 2002 Nov;132(5):805-14.
3. de Luis DA, Arranz M, Aller R, Izaola O, Cuellar L, Terroba MC. Immunoenhanced enteral nutrition, effect on inflammatory markers in head and neck cancer patients. Eur J Clin Nutr. 2005 Jan;59(1):145-7.
4. de Luis DA, Izaola O, Aller R, Cuellar L, Terroba MC. A randomized clinical trial with oral Immunonutrition (omega3-enhanced formula vs. arginine-enhanced formula) in ambulatory head and neck cancer patients. Ann Nutr Metab. 2005 Mar-Apr;49(2):95-9. Epub 2005 Mar 29.
5. Matsuda A, Furukawa K, Takasaki H, Suzuki H, Kan H, Tsuruta H, Shinji S, Tajiri T. Preoperative oral immune-enhancing nutritional supplementation corrects TH1/TH2 imbalance in patients undergoing elective surgery for colorectal cancer. Dis Colon Rectum. 2006 Apr;49(4):507-16.
6. Nakamura K, Kariyazono H, Komokata T, Hamada N, Sakata R, Yamada K. Influence of preoperative administration of omega-3 fatty acid-enriched supplement on inflammatory and immune responses in patients undergoing major surgery for cancer. Nutrition. 2005 Jun;21(6):639-49.
7. Senkal M, Haaker R, Linseisen J, Wolfram G, Homann HH, Stehle P. Preoperative oral supplementation with long-chain Omega-3 fatty acids beneficially alters phospholipid fatty acid patterns in liver, gut mucosa, and

tumor tissue. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2005 Jul-Aug;29(4):236-40.

- 8.** Serhan CN. Salvill J Resoluton of inflammation : the beginning program end. Nat. Immunol. 2005, 6, 1191-1197.