



Mechanizmy działania kwasów omega-3 w organizmie

Kwasy omega-3 jak pokazują wyniki setek światowych badań klinicznych i epidemiologicznych na ludziach, na modelach zwierzęcych oraz kulturach komórkowych są niezbędne do prawidłowej pracy naszych komórek, tkanek, narządów i całego organizmu. Suplementacja diety kwasami omega-3 przynosi wymierne korzyści w profilaktyce oraz leczeniu schorzeń związanych z nadreaktywnością układu odpornościowego i przewlekłymi stanami zapalnymi (astma, reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczyca, atopowe zapalenie skóry, alergie), chorobami układu sercowo-naczyniowego (miażdżyca, nadciśnienie tętnicze, arytmia), czy też zaburzeniami ze strony układu nerwowego (starcze otępienie, depresja, depresja poporodowa, choroba Alzheimera) ^{18,19}.

Nasuwa się pytanie w jaki sposób substancje te są w stanie tak kompleksowo wpływać na nasz organizm i schorzenia różniące się istotnie podłożem klinicznym.

Po pierwsze działanie omega-3 w odróżnieniu od leków jest wielokierunkowe i przejawia się na wielu poziomach funkcjonowania naszych komórek i całego organizmu a po drugie w etiologii większości wymienionych zaburzeń jednym z pośrednich lub bezpośrednich czynników rozwoju jest deficyt omega-3 w organizmie.

Mechanizmy działania omega-3

Jak do tej pory naukowcom udało się zidentyfikować 3 główne mechanizmy poprzez które wielonienasycone kwasy omega-3 na poziomie molekularnym wpływają na procesy zachodzące w naszych komórkach.

1. Po pierwsze kwasy omega-3 mogą wpływać na prace komórek poprzez samą obecność w nich.

Dostarczone do organizmu i do każdej jego komórki EPA i DHA omega-3 zastępują w błonach komórkowych miejsce kwasów nasyconych i kwasów wielonienasyconych omega-6 (kw. arachidonowy; AA). Zmniejszają przez to ilość substratu z którego pod wpływem enzymów COX i LOX powstają prozapalne prostanoidy (prostaglandyny i tromboksany serii 3; PGD3, PGE3, PGF3, PGI3, TXA3, TXB3 i leukotrieny serii 4; LTA4, LTB4). Ponieważ Omega-3 stanowią, podobnie jak AA, substrat dla COX i LOX, konkurują z AA o dostęp do enzymów i również w ten sposób ograniczają produkcję pozapalnych pochodnych. Ponadto COX i LOX przekształcając EPA zamiast AA wytwarza prostaglandyny i tromboksany serii 3 oraz leukotrieny serii 5 które w odróżnieniu od analogicznych związków serii 2 i 4 wytwarzanych z AA wykazują dużo słabsze właściwości pozapalne lub w niektórych przypadkach nawet przeciwzapalne ^{18,19}.



Mechanizmy działania kwasów omega-3 w organizmie

Kwasy omega-3 stanowią prekursorzy do syntezy stosunkowo niedawno odkrytych rezolwin i protektyn - związków odgrywających istotną rolę w procesie wygaszania stanu zapalnego. Synteza rezolwin jest procesem wieloetapowym. Wymaga udziału kilku rodzajów enzymów i współdziałania co najmniej 2 typów komórek (neutrofile, makrofagi, płytki krwi, komórki śródbłonka) pojawiających się w miejscu zapalenia, które przekazują sobie półprodukty do dalszej syntezy. Do tej pory naukowcom udało się zidentyfikować ponad 14 typów rezolwin i 2 protektyny wytwarzane z kwasów omega-3. Związki te działają za pośrednictwem specyficznych dla siebie receptorów błonowych. Opisane do tej pory spektrum wygaszającego stan zapalny działania rezolwin i protektyn jest bardzo szerokie. Przed długi czas przypuszczano iż rezolwiny powstają tylko podczas stanu zapalnego w końcowej jego fazie celem wygaszenia tego procesu. Jednak jak wykazały badania obecność rezolwin potwierdzono w osoczu osób spożywających kwasy omega-3 u których nie stwierdzono procesów zapalnych ¹⁷.

W przypadku płytek krwi prozapalne prostanoidy wykazują również działanie proagregacyjne i prozakrzepowe. Produkowane podczas procesu aktywacji płytek wywołanej np. kontaktem z kolagenem wyeksponowanym z uszkodzonego naczynia, stymulują ich agregację i doprowadzają do wykrzepiania się krwi (TXA₂, TXB₂). Poprzez opisane wyżej mechanizmy kwasy omega-3 ograniczają nadmierną krzepliwość krwi. Jak udowodniono w badaniach 3,65 gram EPA i DHA dziennie przyjmowane przez 12 tygodni przez pacjentów grupy ryzyka rozwoju chorób układu krążenia zmniejszyły o 11% stymulowaną kolagenem produkcję prozakrzepowego tromboksanu B₂ oraz obniżyły agregacje płytek o 7% ²⁰.

Przeciwwzakrzepowe właściwości kwasów omega-3 nie tylko wynikają z ich zdolności do hamowania agregacji płytek ale również mogą być efektem obniżania stężenia fibrynogenu oraz innych czynników krzepnięcia we krwi. Badanie w którym zdrowi ochotnicy przez 3 miesiące przyjmowali 3 gramy kwasów omega-3 wykazało obniżenie poziomu fibrynogenu z wartości z 3.23 do 2.64 g/l ²¹. Nawet niewielka redukcja ilości fibrynogenu w osoczu ma istotne znaczenie w ograniczaniu spontanicznego tworzenia zakrzepów i zatorów u osób z miażdżycą naczyń krwionośnych. Jak do tej pory nie odkryto poprzez jaki dokładnie mechanizm omega-3 mogą obniżać produkcję fibrynogenu. Podejrzewa się, że poprzez regulację ekspresji genów (szczegółowo opisaną dalej) obniżają w wątrobie ekspresję genu kodującego fibrynogen zmniejszając dzięki temu jego produkcję i wydzielanie do krwi.

Obecność omega-3 w błonie komórkowej zwiększa jej płynność i optymalizuje funkcjonowanie licznych białek błonowych. Jest to szczególnie ważne dla zapew-



Mechanizmy działania kwasów omega-3 w organizmie

niania prawidłowej pracy komórek mięśnia sercowego i układu nerwowego: kardiomiocytów a także neuronów mózgu i fotoreceptorów siatkówki oka, które to charakteryzują się najwyższą zawartością kwasu DHA w naszym organizmie. Niedobory DHA, szczególnie w okresie rozwoju mózgu, w życiu płodowym, może być przyczyną zmian składu lipidowego i dysfunkcji komórek. Efektem tego mogą być zaburzenia w tworzeniu połączeń między komórkami nerwowymi a w konsekwencji upośledzenie procesów widzenia, uczenia się i zapamiętywania oraz obniżona inteligencja.⁷

Badania pokazują, że dzieci, których matki spożywały DHA w okresie ciąży i karmienia wykazywały się w późniejszym wieku większymi zdolnościami intelektualnymi, poznawczymi i ruchowymi w odniesieniu do dzieci matek nie suplementujących diety DHA^{8, 13, 14, 16}.

Deficyt DHA w mózgu osób dorosłych z kolei może skutkować rozwojem chorób psychicznych i neurodegeneracyjnych, takich jak, otępienie starcze, depresja czy choroba Alzheimera. Naukowcy zaobserwowali odwrotną zbieżność między spożywaniem produktów bogatych w DHA i jego zawartością w organizmie a ryzykiem wystąpienia tych schorzeń^{9, 11, 12}, w niektórych przypadkach potwierdzili terapeutyczny wpływ suplementacji diety DHA^{10, 15}.

2. Kolejnym mechanizmem poprzez który omega-3 wpływają na funkcjonowanie komórek jest regulacja ekspresji genów.

Jak udowodniono najnowszym badaniu klinicznym z 2009 roku suplementacja diety kwasami omega-3 zmienia ekspresję ponad 1040 genów w genomie monocytów i limfocytów krwi człowieka²².

Regulacja ekspresji genu to złożony wieloetapowy proces, w którym centralną rolę odgrywają białka o charakterze czynników transkrypcyjnych. To od ich aktywności zależy czy i jak intensywnie dany gen będzie ulegał ekspresji skutkującej powstaniem aktywnego produktu białkowego.

Jednym z wielu ważnych czynników transkrypcyjnych jest NFKB który m. in. reguluje ekspresje genów związanych z procesami zapalnymi. Opisywane od dawna przeciwzapalne właściwości kwasów omega-3, oprócz przedstawionych wyżej mechanizmów ograniczania produkcji pozapalnych prostanoidów i zwiększenia ilości ich słabszych analogów, mogą wynikać również z bezpośredniego (niezależnego od prostanoidów) regulowania aktywności czynnika NFKB. Obniżenie aktywności czynnika NFKB będące efektem działania kwasów omega-3 skutkuje obniżeniem intensywności procesu zapalnego.

Jak do tej pory nie znane było w jaki sposób kwasy omega-3 wpływają na aktywność tego białka. Najnowsze badanie opublikowane w 2010 w Cell ujawnia prawdo-



Mechanizmy działania kwasów omega-3 w organizmie

podobny mechanizm ich działania²³. Otóż okazuje się, że na wielu typach komórek m.in. monocytach, makrofagach czy adipocytach w błonie komórkowej znajduje się specyficzny dla kwasu DHA Omega-3 receptor GPR120. DHA łącząc się z owym receptorem uruchamia kaskadę enzymatyczną przekazującą sygnał hamujący aktywność NFKB.

Dzięki temu jak pokazują wyniki wielu badań omega-3 mogą zmniejszać ekspresję genów białek adhezyjnych takich (ICAM, VCAM, L-selektyna) na komórkach śródbłonna i leukocytach ograniczając w ten sposób ich migrację do ogniska zapalnego np. w blaszce miażdżycowej^{24,25}. Ponadto zmniejszając ekspresję genów pozapalnych cytokin (IL-1 IL-8 IL-8 TNF alfa)^{27,28} a także ekspresję genów pozapalnych enzymów (COX, LOX, iNOS)^{26,29} są zdolne ograniczać właściwości żerne oraz produkcję reaktywnych form tlenu i azotu przez komórki układu odpornościowego^{26,30} jak i również osłabiać ich chemotaksję w kierunku ogniska zapalnego³¹. Wykazano również że są w stanie zmniejszać ekspresję genów receptora dla IL-4 na limfocytach B i w ten sposób ograniczać (nawet o 75%) produkcje odpowiedzialnych za reakcje alergiczne przeciwciała IgE.

Wszystkie te działania na poziomie regulacji ekspresji genów w połączeniu z mechanizmami opisanymi w części pierwszej dają pełny obraz przeciwzapalnego działania kwasów omega-3.

Działanie to będące efektem suplementacji diety odpowiednią dawką (min 1 gram EPA + DHA) kwasów omega-3 zostało potwierdzone jak do tej pory w ponad 100 randomizowanych światowych badaniach klinicznych z wykorzystaniem placebo i podwójnie ślepej próby.

3,6 grama EPA, DHA dziennie w ciągu 18 tygodni przez pacjentów dotkniętych reumatoidalnym zapaleniem stawów efektywnie zmniejszyło dolegliwości zapalne i poprawia parametry takie jak np. poranne sztywnienie stawów³². W innym badaniu wykazano z kolei że 2,2 grama EPA DHA przyjmowane przez 9 miesięcy pozwoliło pacjentom z reumatoidalnym zapaleniem stawów ograniczyć przyjmowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych o ponad 30%³³.

Zespół profesora Caldera udowodnił że przyjmowanie 1,3 grama EPA DHA omega-3 dziennie przez średnio 2 miesiące przez pacjentów oczekujących na zabieg endarterektomii szyjnej poprawiło zapalne parametry blaszki miażdżycowej. Wykazano mniejszą ilość obecnych w niej makrofagów, limfocytów T i komórek piankowatych³⁴.

W badaniu amerykańskich naukowców zaobserwowano, że 3 gramy EPA + DHA podawane codziennie przez 4 tygodnie znacznie poprawiły funkcje płuc w ponad 40% pacjentów ze zdiagnozowaną astmą³⁵.



Mechanizmy działania kwasów omega-3 w organizmie

Mechanizm regulacji ekspresji genów i regulacji aktywności szlaków sygnałowych za pośrednictwem receptora GPR120 nie jest jedynie odpowiedzialny za przeciwzapalne właściwości omega-3. Jak podejrzewają naukowcy ma on również udział w przeciw cukrzycowym działaniu tych związków.

Stymulacja receptora GPR120 przez DHA w komórkach tłuszczowych daje efekt wzrostu stymulowanej insuliną translokacji w błonę komórkową białka (GLUT4) transportującego glukozę z krwi do wnętrza komórek. Dzięki temu DHA zwiększa insulinowrażliwość komórek, i napływ glukozy obniżając jej stężenie we krwi²³. Również kwas EPA jak pokazują wyniki badań na ludzkich komórkach mięśniowych, wykazuje działanie hipoglikemiczne. EPA zwiększa ekspresję genów dla transportera glukozy GLUT1 powodując tym samym nie stymulowany insuliną wzrost ilości tego białka w komórce co przekłada się na zwiększone wychwytywanie glukozy ze krwi. Równocześnie z tym podnosi także intensywność procesu spalania glukozy w komórce³⁶.

Oprócz tego kwasy omega-3 działając na tkankę tłuszczową mogą również wzmacniać ekspresję genów, produkcję i wydzielanie adipokin takich jak wisfatyna czy apelina^{37,38}. Obie te substancje wydzielone do krwi wykazują działanie podobne do insuliny.

Wisfatyna poprzez hamowanie wydzielania glukozy przez wątrobę oraz stymulację jej wychwytywania z krwi przez tkankę tłuszczową przyczynia się do obniżania poziomu cukru we krwi i polepszenia insulinowrażliwości innych tkanek³⁷. Podobne działanie wykazuje apelina³⁸.

Kwasy omega-3 poprzez zwiększenie insulinowrażliwości tkanek obniżają zatem poziom cukru we krwi ograniczając w ten sposób ryzyko rozwoju cukrzycy II typu. U osób ze zdiagnozowaną cukrzycą II typu, jak pokazują wyniki najnowszego badania chińskich naukowców, wyższa zawartość omega-3 we krwi jest silnie skorelowana z niższą insulinopornością tkanek wyrażaną parametrem HOMA-IR³⁹.

3. Szlak receptora GPR120 i czynnika NFKB nie jest jedynym poprzez który kwasy omega-3 mogą regulować ekspresję genów.

Ja pokazują badania molekularne kwasy te są zdolne wpływać na aktywność innych białek o charakterze czynników transkrypcyjnych takich jak: PPAR, FXR, HNF-4, LXR, SREBP⁴⁴. Dotychczasowa literatura naukowa nie wyjaśnia dokładnie mechanizmów tych oddziaływań. Najlepiej poznane do tej pory wydaje się być bezpośrednie działanie kwasów omega-3 na czynnik PPAR, które prowadzi do zwiększania jego aktywności i pobudzania ekspresji odpowiednich genów.



Mechanizmy działania kwasów omega-3 w organizmie

Właśnie czynnik PPAR może być odpowiedzialny za mechanizm antyarytmicznego działania kwasów omega-3⁴³. Jak pokazały badania na komórkach mięśnia sercowego kwasy EPA i DHA wpływają na regulację ekspresji genów białek tworzących zależne od napięcia kanały sodowe Na(+) i kanały wapniowe Ca(2+). Efektem tego jak i prawdopodobnie opisywanego wyżej mechanizmu zwiększania płynności błony oraz udowodnionego w badaniach bezpośredniego oddziaływania omega-3 z poszczególnymi podjednostkami budującymi kanały jonowe⁵⁵, jest zmniejszona pobudliwość kardiomiocytów. Dzięki modulacji potencjału odpowiednich prądów jonowych osiągnana jest głębsza hiperpolaryzacja błony komórkowej, wydłużenie okresu refrakcji i zwiększenie progu pobudliwości komórek. Przez to zahamowana zostaje depolaryzacja częściowo pobudzonych już komórek dzięki czemu ograniczony zostaje mechanizm nadmiernego i nie regularnego skurczu serca^{40,41}. Ponadto wydaje się, że kwasy omega-3 mają jeszcze większą skuteczność w zapobieganiu arytmii powodowanych świeżym niedokrwieniem serca (zawał) kiedy to często dochodzi do wyzwolenia migotania komór. Potwierdziło to przeprowadzone na szeroką skalę, randomizowane badanie GISSI (Gruppo Italiano per lo Studio Della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico – Prevenzione Trial) Analizą objęto 11 323 pacjentów po zawał mięśnia sercowego, otrzymujących standardową terapię farmakologiczną. Podawanie omega-3 w dawce 1g/dobę wiązało się z 20% redukcją umieralności całkowitej oraz 30% redukcją zgonów sercowo-naczyniowych. Ponadto wykazano istotne 45% zmniejszenie występowania nagłej śmierci, u chorych przyjmujących preparat EPA+DHA co zaobserwowano już w czwartym miesiącu badania. Zgodnie z naturą nagłej śmierci sercowej najczęściej występującej we wczesnym okresie pozawałowym badanie to potwierdziło wysoki stopień skuteczności antyarytmicznej kwasów omega-3 w przypadku arytmii związanych ze świeżym niedokrwieniem serca⁴².

Czynnik PPAR może również pośredniczyć w regulacji ekspresji genów odpowiedzialnych za hipotensyjne działanie kwasów omega-3. Jak pokazują wyniki badań zebranych w pracy poglądowej opublikowanej w Journal of Hypertensive, suplementacja diety kwasami Omega-3 reguluje skurczowe jak i rozkurczowe ciśnienie krwi u osób z nadciśnieniem⁴⁵. Ponadto dawki kwasów omega-3 powyżej 6 gram dziennie mogą obniżyć skurczowe i rozkurczowe ciśnienie odpowiednio o 8,1 i 5,8 mm Hg u zdrowych ludzi

⁴⁶.

Obserwowany efekt działania kwasów omega-3 jest najprawdopodobniej wynikiem współdziałania kilku mechanizmów.

W komórkach mięśni gładkich naczyń kwasy EPA i DHA poprzez hamowanie ekspresji genów czynników wzrostu (TGF), zmniejszaniu wrażliwości tych



Mechanizmy działania kwasów omega-3 w organizmie

komórek na działanie czynników wzrostowych (PDGF) oraz hamowaniu ekspresji białek odpowiedzialnych pośrednio za syntezę DNA (cdk2) ograniczają ich nadmierną proliferację zmniejszając tym samym grubość i sztywność naczyniowej warstwy mięśniowej. ^{47,48}.

W komórkach śródbłonna naczyniowego wykazano że kwas EPA zwiększa produkcję, stymulującego rozkurcz mięśni gładkich, tlenku azotu (NO). Mechanizm działania obejmuje zwiększenie aktywności syntazy tlenku azotu eNOS poprzez jego translokację z błony komórkowej do cytoplazmy ⁴⁹ jak i również możliwy wzrost ekspresji genu enzymu ⁵².

Regulacja ciśnienia krwi przez omega-3 może być jak pokazują wyniki doświadczeń na modelach zwierzęcych także efektem zmniejszenia ilości produkowanego i wydzielanego przez komórki kory nadnerczy, aldosteronu. Kwas DHA prawdopodobnie hamuje stymulowaną angiotensyną II ekspresję genów białek zaangażowanych w syntezę aldosteronu lub przesyłanie sygnału uwalniania tego mineralokortykoidu do krwi. Mniejsze stężenie aldosteronu ogranicza zwrotną resorpcję sodu oraz wody w kanalikach nerkowych przyczyniając się tym samym do spadku objętości i ciśnienia krwi ⁵⁰.

Szczególnie kompleksowa i złożona forma oddziaływań kwasów omega-3 z czynnikami transkrypcyjnymi leży u podstaw ich działania obniżającego stężenie trójglicerydów (TG). Wiele badań klinicznych potwierdziło, że suplementacja diety kwasami omega-3 jest w stanie znaczący sposób zmniejszyć stężenie trójglicerydów we krwi.

6,8 gram EPA + DHA dziennie spożywanych przez 6 tygodni obniżyło o 40%) u pacjentów z hiperlipidemią wartości TG we krwi z poziomu 443→254 mg/dL ².

3,4 gramy dziennie omega-3 przyjmowane przez 6 tygodni obniżyło u pacjentów z hipertrojąglicerydemią poziom TG o 39 % z wartości 801→512 mg/dL ³. 3 gramy EPA+ DHA przez 8 tygodni obniżyło u pacjentów z cukrzycą II typu poziom TG o 27% ⁴.

Jak powszechnie wiadomo wysoki poziom TG może być czynnikiem zwiększonego ryzyka rozwoju miażdżycy.

Omega-3 oddziałując za pomocą co najmniej czterech czynników transkrypcyjnych przyczyniają się do obniżenia endogennej wątrobowej syntezy trójgliceroli i budowanych przez nie lipoprotein VLDL. Hamując aktywność czynnika LXR oraz aktywując FXR obniżają ekspresję czynnika SREBP-1 przez co ograniczają ekspresję genów enzymów odpowiedzialnych za proces lipogenezy.



Mechanizmy działania kwasów omega-3 w organizmie

Omega-3 hamując aktywność czynnika HNF-4 wpływają na wątrobowy metabolizm węglowodanów: zmniejszają ekspresję genów kodujących enzymy procesu glikolizy dzięki czemu zmniejszają ilość wytwarzanego z glukozy pirogronianu, który wchodząc do cyklu Krebsa przekształcany jest w cytrynian będący potencjalnym substratem do syntezy TG.

Ponadto stymulują produkcję enzymów zaangażowanych w przemianę glukozy w glikogen.

Kwas EPA i DHA aktywując czynnik PPAR stymuluje ekspresję genów odpowiedzialnych za proces oksydacji nasyconych kwasów tłuszczowych w wątrobie oraz zwiększone ich wyłapywanie i proces oksydacji w tkance mięśniowej i tłuszczowej. Dzięki temu organizm zamiast magazynować kwasy tłuszczowe w postaci TG spala je ¹.

W obniżaniu stężenia trójglicerydów we krwi może również partycypować mechanizm za pomocą którego kwasy omega-3 stymulują poposiłkowe oczyszczanie krwi z chylomikronów transportujących wchłonięte w jelicie TG. Jak udowodnili Park i Harris kwasy ⁵ EPA i DHA przyjmowane przez 4 tygodnie w ilości 4 gram dziennie, prawdopodobnie poprzez aktywację czynnika PPAR w tkance tłuszczowej, przyczyniły się do wzrostu aktywności naczyniowej lipazy lipoproteinowej. Dzięki aktywności tego enzymu TG obecne w chylomikronach i VLDL ulegają wewnątrznaczyniowemu trawieniu do wolnych kwasów tłuszczowych które następnie są uwalniane i pobierane przez tkankę tłuszczową. Efektem wprowadzenia kwasów omega-3 do diety w tym eksperymencie było obniżenie o 16% poposiłkowego stężenia TG, wraz z równoczesnym zmniejszeniem średnicy chylomikronów (239→175 nm) a także ich okresu półtrwania we krwi z 6 do 5,1 min.

Jak pokazują wyniki badań molekularnych kwasy omega-3 poprzez mechanizm regulacji ekspresji odpowiednich genów mogą chronić nasz organizm przepływem wolnych rodników. Po pierwsze opisane wyżej przeciwzapalne działania tych związków ograniczają ilość produkowanych wolnych rodników. Po drugie kwasy omega-3 mogą zwiększać potencjał antyoksydacyjny organizmu indukując na poziomie genetycznym syntezę enzymów zmiatających reaktywne formy tlenu.

Badanie na komórkach ludzkich fibroblastów skóry udowodniło że kwas DHA stymuluje w nich wzrost syntezy najsilniejszego endogennego antyoksydanta jakim jest glutation. Nasila ekspresję genów enzymów zaangażowanych w jego syntezę: γ -glutamyl-cysteinyl ligazy, reduktazy i transferazy glutationowej, jednak dokładny mechanizm pozwalający zidentyfikować udział konkretnego czynnika transkrypcyjnego pozostaje niewyjaśniony ⁶. Podobnie jest w przypadku komórek mięśnia sercowego w których to jak wykazali Szwedzcy naukowcy kwasy omega-3 podnoszą aktywność enzymu antyoksydacyjnego,



Mechanizmy działania kwasów omega-3 w organizmie

dysmutazy ponadtlenkowej (SOD) prawdopodobnie poprzez wzrost ekspresji genu kodującego ten enzym. Dzięki temu zwiększają poziom obrony przeciw wolnym rodnikom, co jak sugerują autorzy może mieć też znaczenie w opisywanym wcześniej antyarytmicznym działaniu kwasów omega-3⁵¹.

Zmniejszając ilość wolnych rodników kwasy omega-3 chronią nasze komórki przed ich destrukcyjnym działaniem i ograniczają ilość powstających pod ich wpływem mutacji DNA. Tym samym zmniejszają możliwość przekształcania się zdrowych komórki w komórki nowotworowe.

W przypadku pojawienia się już poważnych mutacji zaburzających funkcję komórki, jak wynika z doświadczeń na komórkach raka trzustki omega-3 hamują, prawdopodobnie poprzez czynnik NFkB, ekspresję genów odpowiedzialnych progresję cyklu komórkowego i syntezę DNA (cdk2) przez co uniemożliwiają namnażanie się chorych komórki. Wpływając zaś na ekspresje genów białek zaangażowanych w proces apoptozy (Bcl-2) uruchamiają proces programowanej śmierci komórki nowotworowej⁵⁴.

Co ciekawe w przypadku zdrowych komórek kwasy omega-3, mogą przedłużać ich życie. Jak pokazują wyniki badania opublikowanego w 2010 r w Journal of the American Medical Association kwas DHA obniża prędkość skracania telomerów nawet o 60%⁵³. Telomery to sekwencje DNA na końcu chromosomów, które skracają się podczas kolejnych podziałów komórek. Gdy telomery są całkowicie zużyte następuje śmierć komórki. Naukowcy tłumaczą że odkryte zjawisko może być efektem antyoksydacyjnego działania Omega-3 gdyż telomery ze względu zawartość sekwencji GGG są szczególnie narażone na działanie wolnych rodników które uszkadzając je, powodują szybsze skracanie się telomerów. Drugi postulowany przez autorów mechanizm uwzględnia możliwość stymulacji przez DHA ekspresji enzymu telomerazy której zasadniczą funkcją jest odbudowywanie skracających się telomerów. Jednakże żaden z proponowanych mechanizmów nie został do tej pory udowodniony.

Słownik

Apolipoproteina B (apo B) - białkowy element strukturalny aterogennych lipoprotein umożliwiający im wiązanie z receptorem LDL. Miażdżycowe lipoproteiny pochodzenia wątrobowego zawierają cząsteczkę apolipoproteiny B100, podczas gdy jej okrojona wersja — apolipoproteina B48 — znajduje się w chylomikronach syntetyzowanych w jelicie

COX - Cyklooksygenaza – komórkowy enzym katalizujący przemiany kwasów tłuszczowych do prostanoidów obejmujących: prostagladyny (PG), prostacykliny (PGI) i tromboksany (TXA). Cyklooksygenaza występuje w dwóch izoformach określanych jako cyklooksygenaza-1 (COX-1) i cyklooksygenaza-2 (COX-2).Cyklooksygenaza-1 bierze



Mechanizmy działania kwasów omega-3 w organizmie

udział w utrzymaniu homeostazy organizmu w prawidłowych warunkach. Z kolei cyklooksigenaza-2 ulega aktywacji w czasie reakcji zapalnej, kiedy dochodzi do rozwoju odpowiedzi immunologicznej

Eikozanoidy - biologicznie aktywne pochodne wielonienasyconych kwasów tłuszczowych do której zaliczamy: prostaglandyny, prostacykliny, tromboksany, leukotrieny - regulatory wielu procesów fizjologicznych m.in. zapalnych, krzepnięcia krwi.

FXR - Farnesoid X receptor - białko z rodziny jądrowych receptorów o charakterze czynnika transkrypcyjnego aktywowane kwasami żółciowymi zaangażowane m. in w regulację ekspresji genów związanych z syntezą kwasów żółciowych

Glutation - GSH - trójpeptyd zbudowany z reszt aminokwasowych kwasu glutaminowego, cysteiny i glicyny. Dzięki odwracalnej reakcji odrywania lub przyłączania elektronów glutation działa jako najsilniejszy nieenzymatyczny czynnik antyoksydacyjny, jakim dysponuje organizm.

HNF-4 - Hepatocyte Nuclear Factor 4 - białko charakterze jądrowego czynnika transkrypcyjnego zaangażowanego m.in w regulację ekspresji genów związanych z gospodarką lipidową oraz węglowodanową.

IFN - interferon - substancja pochodzenia białkowego, która wpływa hamująco na proces produkcji białek, w tym wirusowych. IFN- γ pośrednio wpływa na przyjęcie lub odrzucenie przeszczepu, pobudza makrofagi, komórki NK i limfocyty T.

IL - Interleukiny - obszerna grupa białek, które umożliwiają komunikację leukocytów ze sobą i pozwalają na wpływ jednych populacji leukocytów na inne i vice versa.

LOX - Lipooksygenaza - Komórkowy enzym o charakterze oksydazy uczestniczący w wytwarzaniu leukotrienów i lipoksyn z kwasu arachidonowego, oraz resolwin i protektyn z EPA i DHA Istnieje kilka izoform tego enzymu 5- LOX, 15- LOX, 12-LOX.

LXR - Liver X receptor - białko z rodziny jądrowych receptorów o charakterze czynnika transkrypcyjnego zaangażowane m. in w regulację ekspresji genów związanych z syntezą cholesterolu, trójglicerydów, i homeostazę glukozy

Metaloproteinazy - grupa zależnych od cynku enzymów proteolitycznych, których podstawową funkcją jest uczestniczenie w fizjologicznych i patologicznych procesach przebudowy składników macierzy zewnątrzkomórkowej i ich degradacji

NF- κ B - nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells - białko charakterze jądrowego czynnika transkrypcyjnego zaangażowanego m. in w regulację ekspresji genów związanych z syntezą pozapalnych cytokin i odpowiedzią immunologiczną.



Mechanizmy działania kwasów omega-3 w organizmie

PAF - Platelet Activating Factor- czynnik aktywujący płytki krwi - pochodna fosfatydylocholiny błony komórkowej. Mediator wytwarzany przez komórki tuczne, bazofile, makrofagi, monocyty, neutrofile, eozynofile, ale nie przez limfocyty. Powstaje na skutek bodźca drażniącego komórkę (mediator generowany). W pewnym stopniu odpowiedzialny za wiele objawów reakcji alergicznych m.in. skurcz oskrzeli czy wzrost przepuszczalności naczyń krwionośnych. PAF działa także chemotaktycznie i aktywująco na monocyty i neutrofile.

PPAR - Peroxisome proliferator-activated receptors- rodzina białek będących jądrowymi receptorami o charakterze czynników transkrypcyjnego aktywowane nienasyconymi kwasami tłuszczowymi i ich pochodnymi, zaangażowanych m. in w regulację ekspresji genów związanych z metabolizmem węglowodanów, tłuszczów i białek oraz z proliferacją różnych komórek i przebiegiem stanów zapalnych.

SREBP - Sterol Regulatory Element Binding Proteins - rodzina białek będących jądrowymi receptorami o charakterze czynników transkrypcyjnych zaangażowanych m. in w regulację ekspresji genów związanych z produkcją steroli komórkowych oraz lipogenezę.

TNF - Tumor Necrosis Factor - grupa białek wydzielanych przez komórki układu odpornościowego. Wpływa na aktywność limfocytów, może wywołać apoptozę (śmierć komórki) w komórkach nowotworowych.

VCAM - Vascular cell adhesion protein - rodzina naczyniowych białek adhezyjnych występujących na powierzchni komórek śródbłonna, umożliwiająca przyleganie doń komórek układu odpornościowego i ich migrację przez śródbłonek.

NOS - rodzina enzymów syntazy tlenku azotu – przeprowadzają one reakcję syntezy tlenku azotu(II) z reszty azotowej aminokwasu L-argininy w obecności NADPH i tlenu cząsteczkowego. Istnieją kilka lizoform tego enzymu: iNOS oraz eNOS

Literatura:

1. Mechanisms for the hypotriglyceridemic effect of marine omega-3 fatty acids. Davidson MH .Am J Cardiol. 2006 Aug 21;98(4A):27i-33i.
2. Omega-3 fatty acids in hypertriglyceridemic patients: triglycerides vs methyl esters. Harris WS, Zucker ML, Dujovne CA. Am J Clin Nutr. 1988 Oct;48(4):992-7.
3. Correlation of serum triglyceride and its reduction by omega-3 fatty acids with lipid transfer activity and the neutral lipid compositions of high-density and low-density lipoproteins. Pownall HJ, Brauchi D, Kilińc C, Osmundsen K, Pao Q, Payton-Ross C, Gotto AM Jr, Ballantyne CM. Atherosclerosis. 1999 Apr;143(2):285-97.
4. Supplementation with n-3 fatty acids reduces triglycerides but increases PAI-1 in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Boberg M, Pollare T, Siegbahn A, Vessby B. Eur J Clin Invest.



Mechanizmy działania kwasów omega-3 w organizmie

1992 Oct;22(10):645-50.

5. Omega-3 fatty acid supplementation accelerates chylomicron triglyceride clearance. Park Y, Harris WS. *J Lipid Res.* 2003 Mar;44(3):455-63.
6. Docosahexaenoic acid enhances the antioxidant response of human fibroblasts by upregulating gamma-glutamyl-cysteinyl ligase and glutathione reductase. Arab K, Rossary A, Flourié F, Tourneur Y, Steghens JP. *Br J Nutr.* 2006 Jan;95(1):18-26.
7. Dietary n-3 PUFA deprivation for 15 weeks upregulates elongase and desaturase expression in rat liver but not brain. Igarashi M, Ma K, Chang L, Bell JM, Rapoport SI. *J Lipid Res.* 2007; 48(11):2463-70.
8. Brain docosahexaenoic acid status and learning in young rats submitted to dietary long-chain polyunsaturated fatty acid deficiency and supplementation limited to lactation García-Calatayud S, Redondo C, Martín E, Ruiz JI, García-Fuentes M, Sanjurjo P. *Pediatr Res.* 2005 May;57(5 Pt 1):719-23.
9. Selective deficits in the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid in the postmortem orbitofrontal cortex of patients with major depressive disorder. McNamara RK, Hahn CG, Jandacek R, Rider T, Tso P, Stanford KE, Richtand NM *Biol Psychiatry.* 2007 Jul 1;62(1):17-24.
10. Randomized dose-ranging pilot trial of omega-3 fatty acids for postpartum depression. Freeman MP, Hibbeln JR, Wisner KL, Brumbach BH, Watchman M, Gelenberg AJ *Acta Psychiatr Scand.* 2006 Jan;113(1):31-5.
11. Unresolved issues in the link between docosahexaenoic acid and Alzheimer's disease. Plourde M, Fortier M, Vandal M, Tremblay-Mercier J, Freemantle E, Bégin M, Pifferi F, Cunnane SC. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2007 Nov-Dec;77(5-6):301-8.
12. Plasma phosphatidylcholine docosahexaenoic acid content and risk of dementia and Alzheimer disease: the Framingham Heart Study Schaefer EJ, Bongard V, Beiser AS, Lamon-Fava S, Robins SJ, Au R, Tucker KL, Kyle DJ, Wilson PW, Wolf PA. *Arch Neurol.* 2006
13. A randomized controlled trial of early dietary supply of long-chain polyunsaturated fatty acids and mental development in term infants Birch EE, Garfield S, Hoffman DR, Uauy R, Birch DG. *Dev Med Child Neurol.* 2000 Mar;42(3):174-81.
14. Maternal consumption of a docosahexaenoic acid-containing functional food during pregnancy: benefit for infant performance on problem-solving but not on recognition memory tasks at age 9 mo Judge MP, Harel O, Lammi-Keefe CJ. *Am J Clin Nutr.* 2007 Jun;85(6):1572-7.
15. Beneficial effects of docosahexaenoic acid on cognition in age-related cognitive decline Yurko-Mauro K, McCarthy D, Rom D, Nelson EB, Ryan AS, Blackwell A, Salem N Jr, Stedman M; on behalf of the MIDAS Investigators. *Clinical Research Department, Martek Biosciences Corporation, Columbia, MD, USA.*
16. Cognitive assessment of children at age 2(1/2) years after maternal fish oil supplementation in pregnancy: a randomised controlled trial. Dunstan JA, Simmer K, Dixon G, Prescott SL. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008 Jan;93(1):F45-50. Epub 2006 Dec 21.
17. Przeciwwzapalne „prowygaszeniowe” pochodne wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega 3 i omega 6 Nowak J. *Postepy Hig Med Dosw* 2010; 64 115-132
18. N-3 polyunsaturated fatty acids and inflammation: from molecular biology to the clinic Calder PC. *Lipids.* 2003 Apr;38(4):343-52.
19. Polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: New twists in an old tale. Calder PC. *Biochimie.* 2009 Jun;91(6):791-5.



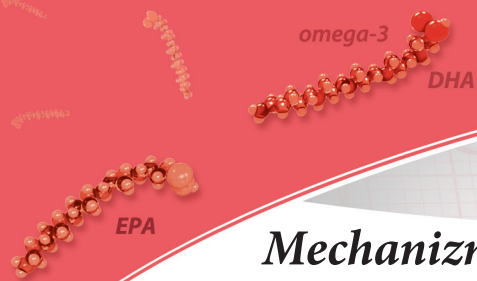
Mechanizmy działania kwasów omega-3 w organizmie

20. Interactions between dietary fat, fish, and fish oils and their effects on platelet function in men at risk of cardiovascular disease. Mori TA, Beilin LJ, Burke V, Morris J, Ritchie J. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997 Feb;17(2):279-86.
21. Both fish oil and olive oil lowered plasma fibrinogen in women with high baseline fibrinogen levels. Oosthuizen W, Vorster HH, Jerling JC, Barnard HC, Smuts CM, Silvis N, Kruger A, Venter CS. *Thromb Haemost.* 1994 Oct;72(4):557-62.
22. Fish-oil supplementation induces antiinflammatory gene expression profiles in human blood mononuclear cells. Mark Bouwens et. al. *Am J. Clin Nutr* 2009;90:415-24.
23. GPR120 is an omega-3 fatty acid receptor mediating potent anti-inflammatory and insulin-sensitizing effects. Oh da Y, Talukdar S, Bae EJ, Imamura T, Morinaga H, Fan W, Li P, Lu WJ, Watkins SM, Olefsky JM. *Cell.* 2010 Sep 3;142(5):687-98.
24. Influence of dietary supplementation with long-chain n-3 or n-6 polyunsaturated fatty acids on blood inflammatory cell populations and functions and on plasma soluble adhesion molecules in healthy adults. Thies F, Miles EA, Nebe-von-Caron G, Powell JR, Hurst TL, Newsholme EA, Calder PC. *Lipids.* 2001 Nov;36(11):1183-93.
25. Docosahexaenoic acid attenuates VCAM-1 expression and NF-kappaB activation in TNF-alpha-treated human aortic endothelial cells. *J Nutr Biochem.* 2010 Jun 21. Wang TM, Chen CJ, Lee TS, Chao HY, Wu WH, Hsieh SC, Sheu HH, Chiang AN.
26. Lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 macrophage inducible nitric oxide synthase and nitric oxide production is decreased by an omega-3 fatty acid lipid emulsion. Aldridge C, Razzak A, Babcock TA, Helton WS, Espat NJ. *J Surg Res.* 2008 Oct;149(2):296-302. Epub 2008 Jan 15.
27. Docosahexaenoic acid ingestion inhibits natural killer cell activity and production of inflammatory mediators in young healthy men. Kelley DS, Taylor PC, Nelson GJ, Schmidt PC, Ferretti A, Erickson KL, Yu R, Chandra RK, Mackey BE. *Lipids.* 1999 Apr;34(4):317-24.
28. Inhibition of tumour necrosis factor-alpha and interleukin 6 production by mononuclear cells following dietary fish-oil supplementation in healthy men and response to antioxidant co-supplementation. Trebble T, Arden NK, Stroud MA, Wootton SA, Burdge GC, Miles EA, Ballinger AB, Thompson RL, Calder PC. *Br J Nutr.* 2003 Aug;90(2):405-12.
29. Pathologic indicators of degradation and inflammation in human osteoarthritic cartilage are abrogated by exposure to n-3 fatty acids. Curtis CL, Rees SG, Little CB, Flannery CR, Hughes CE, Wilson C, Dent CM, Otterness IG, Harwood JL, Caterson B. *Arthritis Rheum.* 2002 Jun;46(6):1544-53
30. Dietary fish oil decreases superoxide generation by human neutrophils: relation to cyclooxygenase pathway and lysosomal enzyme release. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 1996 Sep;55(3):167-72. Luostarinen R, Saldeen T.
31. n-3 fatty acids and leukocyte chemotaxis. Effects in hyperlipidemia and dose-response studies in healthy men. Schmidt EB, Pedersen JO, Varming K, Ernst E, Jersild C, Grunnet N, Dyerberg J. *Arterioscler Thromb.* 1991 Mar-Apr;11(2):429-35.
32. n-3 Fatty acid supplements in rheumatoid arthritis. Joel M Kremer. *Am J Clin Nutr* 2000;71(suppl):349S-51S
33. Cod liver oil (n-3 fatty acids) as a non-steroidal anti-inflammatory drug sparing agent in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2008 May;47(5):665-9. Epub 2008 Mar 24. Galarraga B, Ho M, Youssef HM, Hill A, McMahon H, Hall C, Ogston S, Nuki G, Belch JJ.
34. Association of n-3 polyunsaturated fatty acids with stability of atherosclerotic plaques: a randomised controlled trial. Thies F, Garry JM, Yaqoob P, Rerkasem K, Williams J, Shearman CP, Gallagher PJ, Calder PC, Grimble RF. *Lancet.* 2003 Feb 8;361(9356):477-85.
35. Reduced asthma symptoms with n-3 fatty acid ingestion are related to 5-series leukotriene



Mechanizmy działania kwasów omega-3 w organizmie

- production. Broughton KS, Johnson CS, Pace BK, Liebman M, Kleppinger KM. *Am J Clin Nutr.* 1997 Apr;65(4):1011-7.
36. Eicosapentaenoic acid (20:5 n-3) increases fatty acid and glucose uptake in cultured human skeletal muscle cells. Aas V, Rokling-Andersen MH, Kase ET, Thoresen GH, Rustan AC. *J Lipid Res.* 2006 Feb;47(2):366-74
 37. Eicosapentaenoic acid stimulates AMP-activated protein kinase and increases visfatin secretion in cultured murine adipocytes. Lorente-Cebrián S, Bustos M, Marti A, Martinez JA, Moreno-Aliaga MJ. *Clin Sci (Lond).* 2009 Aug 14;117(6):243-9..
 38. Eicosapentaenoic acid up-regulates apelin secretion and gene expression in 3T3-L1 adipocytes. Lorente-Cebrián S, Bustos M, Marti A, Martinez JA, Moreno-Aliaga MJ. *Mol Nutr Food Res.* 2010 May;54 Suppl 1:S104-11.
 39. Increased plasma n-3 polyunsaturated fatty acid is associated with improved insulin sensitivity in type 2 diabetes in China. Huang T, Wahlqvist ML, Xu T, Xu A, Zhang A, Li D. *Mol Nutr Food Res.* 2010 May;54 Suppl 1:S112-9.
 40. Long-term fish oil supplementation induces cardiac electrical remodeling by changing channel protein expression in the rabbit model Xu X, Jiang M, Wang Y, Smith T, Baumgarten CM, Wood MA, Tseng GN. *PLoS One.* 2010 Apr 13;5(4):e10140..
 41. Omega-3 fatty acid: a role in the management of cardiac arrhythmias? Cheng J.W., Santoni F. 2008: *J. Altern. Complement. Med.* 14, 965-974.
 42. GISSI-Prevenzione Investigators.: Dietary supplementation with ω -3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI Prevenzione trial. *Lancet* 1999, 354: 447-55.
 43. n-3 PUFA as regulators of cardiac gene transcription: a new link between PPAR activation and fatty acid composition. Di Nunzio M, Danesi F, Bordoni A. *Lipids.* 2009 Dec;44(12):1073-9.
 44. n-3 fatty acids and gene expression. Deckelbaum RJ, Worgall TS, Seo T. *Am J Clin Nutr.* 2006 Jun;83.
 45. Blood pressure response to fish oil supplementation: metaregression analysis of randomized trials. Geleijnse JM, Giltay EJ, Grobbee DE, Donders AR, Kok FJ. *J Hypertens.* 2002 Aug;20(8):1493-9.
 46. Influence of dietary linoleic acid on leucocyte sodium transport and blood pressure. Heagerty AM, Ollerenshaw JD, Robertson DI, Bing RF, Swales JD. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1986 Aug 2;293(6542):295-7.
 47. Low dose of eicosapentaenoic acid inhibits the exaggerated growth of vascular smooth muscle cells from spontaneously hypertensive rats through suppression of transforming growth factor-beta. Nakayama M, Fukuda N, Watanabe Y, Soma M, Hu WY, Kishioka H, Satoh C, Kubo A, Kanmatsuse K. *Hypertens.* 1999 Oct;17(10):1421-30.
 48. Eicosapentaenoic acid suppressed the proliferation of vascular smooth muscle cells through modulation of various steps of growth signals. Terano T, Shiina T, Tamura Y. *Lipids.* 1996 Mar;31 Suppl:S301-4.
 49. Eicosapentaenoic acid (EPA) induces Ca(2+)-independent activation and translocation of endothelial nitric oxide synthase and endothelium-dependent vasorelaxation. Omura M, Kobayashi S, Mizukami Y, Mogami K, Todoroki-Ikeda N, Miyake T, Matsuzaki M. *FEBS Lett.* 2001 Jan 5;487(3):361-6.
 50. Docosahexaenoic acid is an antihypertensive nutrient that affects aldosterone production in SHR. Engler MM, Engler MB, Goodfriend TL, Ball DL, Yu Z, Su P, Kroetz DL. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1999 May;221(1):32-8.
 51. Dietary (n-3) fatty acids increase superoxide dismutase activity and decrease thromboxane production in the rat heart. Luostarinen, Riitta; Wallin, Rolf; Saldeen, Nutrition Research Volume: 17, Issue: 1, 1997, 163-175
 52. Cardiovascular protective effects of n-3 polyunsaturated fatty acids with special emphasis on docosahexaenoic acid. Hirafuji M, Machida T, Hamaue N, Minami M. *J Pharmacol Sci.* 2003 Aug;92(4):308-16.



Mechanizmy działania kwasów omega-3 w organizmie

53. Association of marine omega-3 fatty acid levels with telomeric aging in patients with coronary heart disease. Farzaneh-Far R, Lin J, Epel ES, Harris WS, Blackburn EH, Whooley MA. JAMA. 2010 Jan 20;303(3):250-7.
54. G2/M cell-cycle arrest and apoptosis by n-3 fatty acids in a pancreatic cancer model. Dekoj T, Lee S, Desai S, Trevino J, Babcock TA, Helton WS, Espat NJ. J Surg Res. 2007 May 1;139(1):106-12.
55. The antiarrhythmic effect of n-3 polyunsaturated fatty acids: modulation of cardiac ion channels as a potential mechanism. Xiao YF, Sigg DC, Leaf A. J Membr Biol. 2005 Jul;206(2):141-54



MARINEX
International

ZDROWIE OD POCZĄTKU