

REVIEWS

Adv Clin Exp Med 2006, 15, 6, 1055–1062
ISSN 1230-025X

© Copyright by Silesian Piasts
University of Medicine in Wrocław

MONIKA KRZYSIK, JADWIGA BIERNAT, HALINA GRAJETA

The Influence of Nutrients on Immune System Functioning – Part I. Immunomodulatory Effects of Fatty Acids on the Human Body

Wpływ składników odżywczych pożywienia na funkcjonowanie układu odpornościowego – część I. Immunomodulacyjne działanie kwasów tłuszczowych pożywienia w organizmie człowieka

Chair and Department of Bromatology, Silesian Piasts University of Medicine, Wrocław, Poland

Streszczenie

Sposób żywienia i stan odżywienia organizmu ma ważny wpływ, oprócz wielu innych czynników, na aktywność układu immunologicznego. Składniki pokarmowe obdarzone komponentą immunologiczną to: kwasy tłuszczowe z rodziny n-3 i n-6, karotenoidy, witaminy A, D, E, C oraz cynk, selen i żelazo. Uważa się, że kwasy tłuszczowe rodziny n-6, mające wpływ na metabolizm lipidowych mediatorów zapalenia działają prozapalnie. Przeciwny wpływ wywierają kwasy tłuszczowe rodziny n-3, ponieważ blokują syntezę zarówno lipidowych, jak i peptydowych mediatorów reakcji zapalnej. Ukierunkowanie odpowiedzi immunologicznej za pomocą odpowiednio skomponowanej diety może okazać się skuteczną metodą nie tylko zapobiegania, ale także wspomagania leczenia chorób o podłożu immunologicznym (*Adv Clin Exp Med* 2006, 15, 6, 1055–1062).

Słowa kluczowe: kwasy tłuszczowe n-3 i n-6, limfocyty, makrofagi, neutrofile, cytokiny, prostaglandyny, leukotrieny.

Abstract

Nutritional means and nutritional status of the body have, except many others factors, substantial influence on immune system activity. Nutrients with immunological component are: n-3 and n-6 fatty acids, carotenoids, vitamins: A, D, E, C and zinc, selenium and iron. It is considered that n-6 fatty acids induce inflammation through influence on lipid inflammatory mediators. The opposite influence is exerted by n-3 fatty acids, as they stop the production of lipid and protein inflammatory mediators. Modifying the immune response by adequately balanced diet, may be an effective method, not only in prevention but also in treatment of immunological diseases (*Adv Clin Exp Med* 2006, 15, 6, 1055–1062).

Key words: fatty acids n-3 and n-6, lymphocytes, macrophages, neutrophils, prostaglandins, leucotrienes.

Niemal wszystkie składniki odżywcze pożywienia mają ważne znaczenie w zachowaniu optymalnej odpowiedzi immunologicznej. Ich niedobór lub nadmierna podaż w diecie może mieć niekorzystny wpływ na układ immunologiczny organizmu i jego wrażliwość na inwazję patogenów.

W niektórych populacjach, szczególnie małych dzieci, młodzieży i kobiet w ciąży, występują dosyć powszechnie niedobory w pożywieniu żela-

za, cynku, witaminy A oraz białka i energii. Wymienione składniki pokarmowe, ze względu na ich wpływ na układ odpornościowy, określa się jako immunokompetentne. Odpowiednia podaż w całodziennych racjach pokarmowych, także takich składników odżywczych, jak: glutamina, arginina, wielonienasycone kwasy tłuszczowe n-3, witamina E, witamina C, selen jest szczególnie ważna u osób z upośledzoną odpornością [1]. Suplemen-

tacja diety pojedynczymi składnikami odżywczymi lub ich mieszaninami wpływa stymulującą na odpowiedź immunologiczną i zmniejsza ryzyko infekcji. Ma to szczególnie znaczenie dla osób starszych, noworodków z niską urodzeniową masą ciała oraz pacjentów niedożywionych. Poznanie wpływu składników pokarmowych na układ odpornościowy jest istotne w profilaktyce i leczeniu chorób o podłożu immunologicznym.

Aktywność immunologiczna kwasów tłuszczowych wchodzących w skład tłuszczów pożywienia

Aktywność immunologiczna kwasów tłuszczowych zależy od ich rodzaju i ilości w pożywieniu. Wielonienasycone kwasy tłuszczowe (WNKT), które należą do jednej z dwóch rodzin: rodziny kwasu linolowego (n-6, Ω -6) i rodziny kwasu α -linolenowego (n-3, Ω -3) nie są wytwarzane w organizmie człowieka, gdyż nie ma on zdolności syntezy wiązania podwójnych w położeniu n-6 i n-3 łańcucha węglowego. Kwas linolowy i α -linolenowy (ALA) są syntetyzowane wyłącznie przez rośliny i muszą być dostarczone człowiekowi w pożywieniu. Kwasy tłuszczowe linolowy i α -linolenowy w wyniku procesów elongacji i desaturacji łańcucha węglowego ulegają przemianom w organizmie do kwasów: arachidonowego (AA), dihomogamma-linolenowego (DGLA) i eikozapentaenowego (EPA), a te z kolei są prekursorami eikozanoidów. Kwas arachidonowy jest metabolizowany w dwóch głównych szlakach przemian, dając w efekcie prostaglandyny (PG), tromboksany (TX) bądź leukotrieny (LT). Skład kwasów tłuszczowych diety może modyfikować powstawanie eikozanoidów. Wysoka podaż kwasu linolowego przyczynia się do wzrostu wytwarzania w organizmie kwasu arachidonowego i syntezy prostaglandyn dienowych (PGE_2 , TXA_2) oraz leukotrienów LTB_4 , LTC_4 , LTD_4 i LTE_4 . Przemiany kwasów rodziny n-3 są wtedy osłabione. Ważnym czynnikiem kontrolującym konwersję kwasu linolowego do arachidonowego jest enzym Δ -6-desaturaza, którego aktywność osłabiają izomery trans nienasyconych kwasów tłuszczowych. Wzrost w pożywieniu kwasu α -linolenowego nasila przemiany kwasów z rodziny n-3 i powstanie mniej aktywnych biologicznie eikozanoidów trienowych (PGI_3 , TXA_3) z jednocześnie hamowaniem przemian kwasów tłuszczowych z rodziny n-6. Błona komórkowa zawiera większe ilości AA niż DGLA i EPA i to właśnie kwas arachidonowy decyduje o profilu powstających mediatorów reakcji zapalnej [2–5]. Fosfolipi-

dy błon komórkowych limfocytów są ubogim źródłem eikozanoidów, niemniej jednak związki te mają duży wpływ na funkcjonowanie głównie komórek T. PGE_2 hamuje proliferację limfocytów, aktywność komórek NK (*natural killers*) i wytwarzanie IL-2, interferonu γ przez limfocyty pomocnicze Th1, obniża także ekspresję cząsteczek głównego układu zgodności tkankowej MHC II i wytwarzanie czynnika martwicy nowotworu (TNF- α) oraz interleukiny IL-1 β przez makrofagi i monocyty. Rezultatem takiego działania PGE_2 jest jej efekt przeciwzapalny. Leukotrien LTB_4 nasila produkcję TNF- α , IL-1, IL-6 przez monocyty i makrofagi oraz cytokin przez Th1, pobudza aktywność komórek NK. Wywołuje to rozwój reakcji zapalnej. Wynika z tego, że w rezultacie przemian AA powstają mediatory o antagonistycznym działaniu na komórki układu odpornościowego. Ostateczny efekt reakcji immunologicznej zależy od ilości kwasu linolowego w diecie oraz od czasu produkcji poszczególnych eikozanoidów i wrażliwości komórek docelowych na ich działanie [3, 6]. Zmiany składu kwasów tłuszczowych w diecie znajdują odbicie w składzie kwasów tłuszczowych fosfolipidów błon komórkowych i przyczyniają się do zróżnicowania eikozanoidów powstających z kwasu arachidonowego [7].

Kwas γ -linolenowy (GLA), przedstawiciel kwasów tłuszczowych rodziny n-6, syntetyzowany z dostarczanego w diecie kwasu linolowego nie kumuluje się w błonach komórkowych. Wzrasta natomiast zawartość w błonach jego pochodnej – kwasu dihomogamma-linolenowego (DGLA), który jest substratem dla cyklooksygenazy (COX) i lipooksygenaz (5-LOX i 15-LOX). Oznacza to nasilenie wytwarzania PGE_1 , która wpływa na organizm podobnie jak PGE_2 . Pod wpływem 15-LOX powstaje 15-hydroksy-DGLA, który jako inhibitor 5-LOX obniża wytwarzanie leukotrienów powstających z AA, czyli LTB_4 i LTC_4 [3].

Tłuszcz rybi bogaty w wielonienasycone kwasy tłuszczowe rodziny n-3 dostarczony w diecie wpływa korzystnie na wzrost ilości EPA i DHA (kwas dokozaheksaenowy) w błonach komórek uczestniczących w procesach zapalnych: monocytów, makrofagów i neutrofili. Jednocześnie obniża się zawartość AA w błonach tych komórek. Oznacza to mniejszą dostępność tego kwasu do syntezy odpowiednich eikozanoidów. Dodatkowo EPA jest antagonistą kompetycyjnym AA, co w rezultacie powoduje spadek o 40–75% zdolności komórek układu immunologicznego do syntezy eikozanoidów. Ostatnie dane wykazały, że codzienne spożycie 6 g DHA powoduje osłabienie produkcji PGE_2 o około 60% i obniżenie syntezy LTB_4 (o około 70%). Z badań tych nie wynika czy jest to spowodowane przez DHA, czy też jest skutkiem przemiany DHA w EPA [3]. Caughey et al. [7] stwierdzili,

że spożycie z dietą 13,7 g kwasu α -linolenowego zmniejszało o 28% produkcję *ex vivo* PGE₂ przez komórki jednojądrzaste (MNC – *mononuclear cell*). Było to prawdopodobnie spowodowane konwersją ALA do EPA. EPA stanowi substrat dla COX i 5-LOX. Produkty przemian EPA mają jednak inną strukturę niż mediatory powstające z AA. Z przeglądu piśmiennictwa dokonanego przez Caldera et al. [3] wynika, że dieta wzbogacona w olej rybi powoduje nasiloną przez stymulowane neutrofile i monocyty syntezę leukotrienów, pochodnych EPA. Nie wykazano natomiast nasilenia syntezy 3 – serii prostaglandyn przez komórki ludzkie po zastosowaniu tej diety. Stwierdzono również, że eikozanoidy powstałe z EPA mają mniejszą aktywność biologiczną w porównaniu do ich analogów syntetyzowanych z AA. Ich działanie biologiczne nie zostało jeszcze do końca poznane.

Badanie *in vitro* wykazało, że niskie stężenie (poniżej 5 μ M) wielonienasyconych kwasów tłuszczowych powodowało nasilenie proliferacji limfocytów po stymulacji mitogenem. Nasycone kwasy tłuszczowe były słabszymi inhibitorami proliferacji limfocytów niż WNKT lub całkowicie nie wykazywały takiego działania. Przy stężeniu 10–15 μ M WNKT działały hamująco na ten proces [9].

Badania przeprowadzone przez Kelleya et al. [10] potwierdziły, że zmniejszenie u ludzi spożycia tłuszczów z 41 do 25–30% całkowitego zapotrzebowania na energię powodowało zwiększenie proliferacji limfocytów w odpowiedzi na konkanawalinę (Con A) i fitohemaglutyninę (PHA) około dwukrotnie. Zaobserwowano wzrost aktywności komórek NK o 50% po zmniejszeniu spożycia tłuszczu z 30 do 22% całkowitej energii. W tych badaniach obniżenie spożycia tłuszczu nie wiązało się ze zmianą rodzaju tłuszczu w diecie. Wyniki doświadczenia sugerują, że nasilenie odpowiedzi komórkowej u człowieka można uzyskać przez ograniczenie spożycia tłuszczu.

W innym badaniu, w którym tłuszcze w diecie ochotników dostarczały w ciągu dnia 29–40% należyj energii, nie zaobserwowano żadnych zmian w aktywności komórek NK. U tych osób jednak zmniejszenie ilości tłuszczów ogółem w diecie było związane z jednoczesnym wzrostem spożycia produktów bogatych w kwas linolowy i kwasy z rodziny n-3 [3].

Stopień hamowania proliferacji limfocytów zależy od liczby wiązań podwójnych i długości łańcucha węglowego kwasu tłuszczowego. Wraz z jednoczesnym wzrostem długości łańcucha i stopnia nienasycenia zdolność kwasów tłuszczowych do hamowania proliferacji limfocytów rośnie w następującej kolejności: kwas laurynowy = mirystynowy < palmitynowy < stearynowy = oleinowy < linolowy = α -linolenowy < γ -linolenowy

= dihomu – γ -linolenowy = dokozaheksaenowy < arachidonowy $\leq$ eikozapentaenowy [9].

Badania *in vitro* i doświadczenia na zwierzętach sugerują ograniczony wpływ nasyconych kwasów tłuszczowych na proliferację limfocytów, produkcję cytokin typowych dla Th1 i Th2 oraz aktywność komórek NK. Brak wpływu różnych ilości nasyconych kwasów tłuszczowych w diecie na aktywność komórek NK potwierdziły badania u ludzi [3].

Oliwę uznano w ostatnich latach za produkt żywnościowy o korzystnym działaniu w prewencji miażdżycy i zainteresowano się wpływem zawartych w nim jednonienasyconych kwasów tłuszczowych na metabolizm lipoprotein. Mniejszą uwagę natomiast poświęcano poznaniu oddziaływania jednonienasyconych kwasów tłuszczowych na układ immunologiczny. Komórki układu odpornościowego przez zaangażowanie w procesy zapalne mogą być także odpowiedzialne za progresję arteriosklerozy. Oliwa była do niedawna klasycznym placebo w badaniach wpływu oleju rybiego na funkcje układu immunologicznego. Okazało się jednak, że skutki działania oliwy i oleju rybiego na komórki układu odpornościowego były takie same lub podobne. Badania wykazały, że częste spożywanie oliwy obniża ryzyko zachorowania na reumatoidalne zapalenie stawów, co może być spowodowane korzystnym wpływem jednonienasyconych kwasów tłuszczowych na aktywność układu immunologicznego [11].

Yaqoob [11] badał wpływ diet bogatotłuszczowych (20% tłuszczu) o znanym składzie kwasów tłuszczowych i diet z niską zawartością tłuszczu (2,5% oleju kukurydzianego) na profil lipidowy i funkcje limfocytów u szczurów doświadczalnych. W badaniu wykorzystano pasze z olejem kokosowym, oliwą, olejem szafranowym, olejem z wiesiołka i olejem rybim. Po dziesięciu tygodniach stwierdzono wyraźne supresyjne działanie *ex vivo* oliwy na proliferację limfocytów w odpowiedzi na Con A w porównaniu ze zwierzętami karmionymi dietą niskotłuszczową lub z olejem kokosowym czy szafranowym. Stopień proliferacji limfocytów po podaniu paszy wzbogaconej oliwą był podobny do wyników uzyskanych przy diecie bogatej w olej rybi lub olej z wiesiołka.

Podobne badania na myszach przeprowadził Berger [12]. Porównywał on wpływ niskotłuszczowej diety (3% tłuszczu) oraz diet zawierających 10% oliwy lub oleju szafranowego, lub oleju lnianego, lub mieszaniny (9:1) oleju rybiego z olejem szafranowym na proliferację limfocytów śledziony w odpowiedzi na Con A u młodych myszy karmionych przez matki. Diety doświadczalne podawano przez 5 miesięcy. W badaniu nie stwierdzono żadnego wpływu zmodyfikowanej diety pod względem jakości tłuszczów na produkcję limfocytów.

Według autorów może być kilka przyczyn takich wyników. W doświadczeniu zastosowano połowę mniej tłuszczu w diecie bogatotłuszczowej niż w badaniu przeprowadzonym przez Yaqooba [11], ponadto testowano proliferację limfocytów używając komórek młodych myszy karmionych przez matki. Kolejną przyczyną mogły być warunki hodowli. Hodowla komórek była prowadzona w obecności surowicy płodowej. Autor wykazał, że 48-godzinna inkubacja komórek w tej surowicy powodowała odwrócenie wszelkich zmian w składzie lipidowym komórek, które zaszły pod wpływem modyfikacji składu tłuszczów diety.

Oliwa oprócz kwasów tłuszczowych zawiera także antyoksydanty, sterole, węglowodory i alkohole. Istotne było więc zbadanie czy uzyskane przez Yaqooba et al. [11] wyniki w doświadczeniach na szczurach były spowodowane działaniem kwasu oleinowego, czy też któregoś z wyżej wymienionych składników. Odpowiedzi na to pytanie dostarczyło badanie, w którym określono proliferację limfocytów śledziony szczurów po zastosowaniu diet: z olejem słonecznikowym o podwyższonej zawartości kwasu oleinowego, z oliwą lub z olejem szafrowym. Doświadczenie wykazało znaczący spadek proliferacji limfocytów śledziony zarówno po podaniu diety zawierającej olej słonecznikowy o podwyższonej zawartości kwasu oleinowego, jak i diety z oliwą w porównaniu do pozostałych diet. Sugeruje to, że wpływ oliwy na proliferację limfocytów zależał od zawartości w nim kwasu oleinowego, a nie innych składników oleju [11].

Zastosowane w dietach doświadczalnych zwierząt ilości kwasu oleinowego przekraczają na ogół jego zawartość w zwyczajowej racji pokarmowej człowieka. Yaqoob et al. [13] przeprowadzili badania z udziałem ludzi, którym do całodiennej racji pokarmowej dodawano 9 g oliwy przez 12 dni. Wyniki doświadczenia były następujące: nie zaobserwowano wpływu takiej diety na proliferację limfocytów, aktywność komórek NK oraz syntezę TNF α , IL-1, IL-2 i IFN- γ przez MNC. Wcześniejsze badania tego samego autora dały nieco inne rezultaty. Grupa zdrowych ochotników żywiła się dietą, w której udział kwasu oleinowego został zwiększony z 11 do 18% całodiennej należnej energii kosztem nasyconych kwasów tłuszczowych. Po dwóch miesiącach takiego żywienia stwierdzono nieznaczne obniżenie aktywności komórek NK i proliferacji limfocytów, wyraźnie natomiast zmniejszyła się liczba MNC produkujących cząsteczki CD54.

Z punktu widzenia fizjologii żywienia i zdrowia człowieka najważniejsza w prawidłowej diecie jest odpowiednia podaż produktów tłuszczowych zawierających kwasy tłuszczowe wielonienasycone (WNKT).

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe z rodziny n-6 (Ω -6) a funkcjonowanie układu immunologicznego

Na podstawie przeglądu badań *in vitro* i na zwierzętach dokonanego przez Caldera et al. [3] można stwierdzić, że kwas linolowy zawarty w diecie w dostatecznych ilościach może częściowo hamować proliferację limfocytów, wytwarzanie IL-2, działanie limfocytów cytotoksycznych (CTL) i NK oraz produkcję przeciwciał IgG i IgM. Zaobserwowano, że reakcja nadwrażliwości typu późnego (DTH – *delayed type hypersensitivity*) jest słabsza po zastosowaniu diety bogatej w kwasy rodziny n-6 w porównaniu z dietą niskotłuszczową lub z wysoką zawartością tłuszczów nasyconych. Badania z udziałem ludzi nie potwierdziły takiej aktywności kwasu linolowego. Grupa ochotników stosowała dietę dostarczającą 25% całodiennej należnej energii wzbogaconą w kwas linolowy (12,9% ogólnej należnej energii) lub z małą jego ilością (3,5% całodiennej należnej energii). Nie stwierdzono żadnych różnic w stężeniu IgM, IgG, IgE i IgA w odpowiedzi limfocytów na mitogeny oraz w nasileniu reakcji nadwrażliwości typu późnego. Inne badania przeprowadzone wśród ludzi donoszą o braku wpływu kwasu linolowego na aktywność komórek NK i produkcję TNF- α , IL-1, IL-2, IFN- γ [3].

Jak wykazały badania, powstające z kwasu linolowego w przemianach metabolicznych kwasy γ -linolenowy i dihomog γ -linolenowy hamują proliferację w hodowlach ludzkich limfocytów oraz zmniejszają syntezę IL-1 β i TNF- α w hodowlach ludzkich monocytów. DGLA dodatkowo zmniejsza wytwarzanie IL-2 przez limfocyty, a GLA osłabia aktywność komórek NK. Wpływ kwasów tłuszczowych n-6 na komórki układu immunologicznego zależy od zastosowanej w doświadczeniu ich dawki. W przypadku kwasu γ -linolenowego działanie immunomodulacyjne obserwowano po zastosowaniu dawki między 1 a 2,4 g/dzień [3].

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe z rodziny n-3 (Ω -3) a aktywność układu immunologicznego

Doświadczenia przeprowadzone *in vitro* i na zwierzętach wykazały, że kwas α -linolenowy (ALA)

hamuje proliferację limfocytów, produkcję IL-2, aktywność komórek CTL i NK oraz osłabia reakcję przeszczep przeciw gospodarzowi (GVH – *graft versus host*) [9]. Stwierdzono, że całkowity efekt działania kwasu α -linolenowego zależy nie tylko od jego ilości w diecie, ale także od łącznej zawartości wszystkich wielonienasyconych kwasów tłuszczowych. Wysokie dawki ALA (ok. 13 g/dzień przez 4 tygodnie) spowodowały w badaniach *in vitro* zmniejszenie wytwarzania IL-1 i TNF przez monocyty stymulowane LPS (lipopolisacharyd – składnik ścian komórkowych drobnoustrojów gramujemnych). Dodatek oleju lnianego w ilości odpowiadającej 15 g ALA/dzień do diety badanych dostarczającej 29% całodziennej niezbędnej energii spowodował natomiast znaczące obniżenie proliferacji limfocytów we krwi i osłabienie reakcji DTH. Zastosowanie przez okres 8 tygodni diety wzbogaconej w ALA w ilości 18 g/dzień spowodowało znaczący spadek proliferacji limfocytów stymulowanych ConA [3, 14]. Nie zaobserwowano wpływu takiej diety na stężenie krążących we krwi przeciwciał. Wyniki tych badań różnią się od rezultatów uzyskanych u osób w wieku 55–75 lat, które otrzymywały olej lniany w ilościach dostarczających 2 g ALA/dzień. Takie dawki ALA nie oddziaływały znacząco na aktywność NK, proliferację limfocytów oraz wytwarzanie przez MNC: TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-2, IFN- γ . Sugeruje to, że umiarkowany wzrost udziału ALA w diecie zdrowych osób dorosłych może nie wywoływać istotnych zmian w układzie immunologicznym. Działanie immunomodulacyjne było obserwowane dopiero przy znaczącym wzroście spożycia kwasu α -linolenowego. Nie jest do końca jasne czy wynikało to z działania samego ALA, czy z działania EPA, który jest metabolitem ALA [3].

W 1979 r. odkryto antymutagenne działanie ekstraktu uzyskanego z mięsa wołowego [15]. Okazało się, że związkiem odpowiedzialnym za to działanie jest mieszanina strukturalnych i geometrycznych izomerów kwasu linolowego zawierającego sprzężone wiązanie podwójne (CLA – *conjugated linoleic acid*). Sprzężony kwas linolowy powstaje w jelicie przeżuwaczy w wyniku mikrobiologicznej izomeryzacji kwasu linolowego dostarczonego z dietą. Najbogatszym źródłem tego kwasu jest mleko i mięso wołowe, owcze. Zgodnie z przeglądem badań dokonany przez Caldera et al. [3] suplementacja diety kurcząt doświadczalnych CLA (0,5% w diecie) spowodowała wzrost proliferacji limfocytów T w odpowiedzi na mitogeny. W badaniu na myszach, których pasza zawierała CLA w ilości stanowiącej 20% całkowitej zawartości kwasów tłuszczowych zaobserwowano nasiloną proliferację limfocytów i zwiększoną produkcję IL-2 i nie odnotowano żadnego wpływu

na aktywność komórek NK. Zastosowanie takiej samej diety u szczurów spowodowało spadek produkcji przez makrofagi TNF- α i IL-6. Nie wiadomo, które izomery odpowiadają za wpływ CLA na układ immunologiczny. Obecnie trwają intensywne badania nad oddziaływaniem CLA na funkcjonowanie układu odpornościowego człowieka.

Kwasy tłuszczowe zawarte w tłuszczach ryb mają korzystne działanie w chorobach układu sercowo-naczyniowego, schorzeniach autoimmunologicznych oraz niektórych typach nowotworów [16, 17]. Działanie przeciwzapalne tłuszczu rybiego przypisuje się zawartym w nim długołańcuchowym kwasom tłuszczowym n-3: eikozapentaenowemu (EPA) i dokozaheksaenowemu (DHA). Kwasy tłuszczowe n-3 zmniejszają produkcję działających prozapalnie eikozanoidów (PGE₂ i LTB₄) i cytokin (IL-1, IL-6, TNF). Suplementacja diety olejem rybim hamuje zdolność makrofagów do prezentowania antygenów limfocytom T, co prowadzi do spadku IL-2 i hamuje proliferację komórek T [18, 19]. Poznanie mechanizmów działania tłuszczu rybiego na poziomie molekularnym pozwoli na opracowanie bardziej precyzyjnych zaleceń dietetycznych w prewencji chorób o podłożu autoimmunologicznym [20].

Badania kliniczne przeprowadzone u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów lub toczeniem rumieniowatym układowym wskazują, że suplementacja diety tłuszczem rybim ma korzystny wpływ na przebieg tych schorzeń i pozwala znacznie obniżyć dawki stosowanych leków przeciwzapalnych. Poprawa stanu chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów występowała po 12 tygodniach regularnego przyjmowania minimum 3 g WNKT n-3/dzień [21]. Jednak wyniki nie wszystkich badań były tak jednoznaczne. Obserwowano także brak korzystnego wpływu tych kwasów na komórki układu immunologicznego. Jak sugerują autorzy tych badań przyczyną braku działania lub wręcz przeciwnego wpływu tłuszczu rybiego mogło być różne pochodzenie oleju lub niewłaściwa jego ochrona przed utlenieniem i jęłczeniem podczas otrzymywania i magazynowania. Procesy te przyczyniają się do powstawania wolnych rodników *in vivo* podczas trawienia tłuszczu i tym samym mogą nasilać stres oksydacyjny [20].

Wiele badań zebranych w pracy przeglądowej Wu [20] wskazuje na korzystne działanie suplementacji diety WNKT n-3 w miażdżycy, chorobie zakrzepowej tętnic, chorobach na tle zapalnym. Schorzenia te dominują w starszym wieku, który naturalnie wiąże się z niekorzystnymi zmianami w funkcjonowaniu układu immunologicznego. Z tego względu przy obserwacjach wpływu suplementacji diety kwasami WNKT n-3 na organizm należy uwzględnić wiek badanych osób, ponieważ

rezultaty suplementacji są różne w zależności od wieku. Wykazano to w badaniu 12 zdrowych kobiet, z których 6 było młodych (23–33 lat) i 6 starszych (51–68 lat). Stosowały one przez 3 miesiące suplementację diety WNKT n-3, dostarczając w ten sposób do organizmu: 1,68 g EPA, 0,72 g DHA, 0,6 g innych kwasów tłuszczowych oraz 6 mg witaminy E/dzień. Na początku oraz na końcu 1, 2 i 3 miesiąca doświadczenia pobierano od tych kobiet krew. Z krwi obwodowej wyizolowano komórki mononuklearne (MNC), a następnie w obecności lub przy braku mitogenu mierzono proliferację limfocytów i produkcję cytokin oraz PGE₂. Rezultatem 3-miesięcznego badania był znaczący wzrost ilości EPA i DHA w osoczu badanych kobiet obu grup, jednak zdecydowanie większy u pacjentek starszych (10-krotny EPA i 2,5-krotny DHA u kobiet starszych, a 5-krotny EPA i 1,6-krotny DHA u młodych kobiet). Stężenie kwasu arachidonowego było znacznie obniżone w grupie starszych kobiet. U młodych nie stwierdzono zmian w ilości AA. Produkcja prozapalnych cytokin niezależnie od wieku spadła, co wyraźniej zaznaczyło się u pacjentek po 50 roku życia. IL-2, niezbędna do aktywacji limfocytów T, była wytwarzana w mniejszych ilościach u kobiet starszych w porównaniu do młodych na początku doświadczenia i po pierwszym miesiącu suplementacji. Spożywanie przez badane kobiety diety wzbogaconej w WNKT n-3 wyraźnie hamowało proliferację limfocytów (o 36% po 3 miesiącach), ale tylko u kobiet w podeszłym wieku. Poziom PGE₂, działającej supresyjnie na funkcje limfocytów T, obniżył się u kobiet starszych o 57%, a u młodych o 40%. Obserwowany spadek proliferacji w drugiej grupie nie był jednak istotny statystycznie [20].

Podobne wyniki badań uzyskał Endres et al. [22] w grupie zdrowych mężczyzn, u których po 6-tygodniowej suplementacji diety kwasami WNKT n-3 (4,69 g/dzień) stwierdzono obniżenie ilości IL-1, TNF- α i IL-2 oraz proliferacji limfocytów. Można więc wnioskować, że wpływ suplementacji diety kwasami WNKT n-3 jest determinowany wiekiem. Wyższe stężenie w surowicy kwasów EPA i DHA oraz obniżone stężenie AA u osób starszych w porównaniu do młodych może być wynikiem różnic we wchłanianiu i metabolizmie kwasów tłuszczowych spowodowanych starzeniem się organizmu.

W badaniach *in vitro* i *in vivo* wykazano również, że suplementacja diety kwasami WNKT n-3 hamuje zdolność monocytów do prezentowania antygeny przez zniesienie aktywności odpowiednich cząsteczek powierzchniowych m.in. MHC II [6].

Mechanizmy oddziaływania WNKT n-3 (Ω -3) na funkcjonowanie układu immunologicznego

Oddziaływanie WNKT n-3 na komórki układu immunologicznego polega prawdopodobnie na modyfikowaniu przez te kwasy syntezy mediatorów odpowiedzialnych za komunikację między komórkami (eikozanoidów, cytokin, tlenu azotu) oraz na zmianie ekspresji cząsteczek powierzchniowych zaangażowanych w bezpośredni kontakt komórka–komórka. Wytwarzanie cytokin i tlenu azotu jest regulowane przez eikozanoidy 3 generacji. Rodzaj i ilość tych ostatnich w dużym stopniu zależy od obecności WNKT n-3 w diecie. Mechanizm reakcji z udziałem eikozanoidów częściowo wyjaśnia skutki działania WNKT n-3. Przypuszcza się jednak, że ważne znaczenie ma mechanizm niezależny od produkcji eikozanoidów. Polega on na regulacji ekspresji genów kodujących białka zaangażowane w odpowiedź komórki i komunikację międzykomórkową. Kwasy nienasycone n-3 mogą powodować zmiany w przekazywaniu sygnału do wnętrza komórki przez wpływ na aktywność jądrowych czynników transkrypcyjnych [2, 4].

Udział lipidów w przekazywaniu sygnału do wnętrza komórki jest złożony. W wyniku hydrolizy błonowych fosfolipidów przez fosfolipazy dochodzi do uwolnienia innych przekazników: 1,4,5-trifosforanu inozytolu (IP₃) i diacyloglicerolu (DAG). Rola IP₃ polega na uwalnianiu jonów wapniowych z wewnątrzkomórkowych magazynów, co pobudza kalmodulinę do aktywacji fosfatazy serynowej – kalcyneuryny. Cząsteczkami docelowymi dla kalcyneuryny są czynniki transkrypcyjne NF-AT, które w spoczynkowych limfocytach są ufosforylowane i znajdują się w cytoplazmie. Po defosforylacji dokonanej przez kalcyneurynę przemieszczają się do wnętrza jądra komórkowego, gdzie tworzą z czynnikiem AP-1 kompleks odgrywający istotną rolę w transkrypcji genów ulegających ekspresji w aktywowanym limfocycie T. Proces ten dotyczy m.in. genów dla IL-2, IFN- γ , GM-CSF, TNF. Diacyloglicerol natomiast bezpośrednio aktywuje kinazy serynowo-treoninowe, określane wspólną nazwą kinazy białkowej C (PKC – *protein kinase C*) [9]. 4,5-difosforan inozytolu, fosfatydylocholina, fosfatydyloseryna i DAG zawierają łańcuchy acylowe. Jest prawdopodobne, że rodzaj tłuszczu może zmieniać zdolność tych składników do transdukcji sygnału. Wykazano, że modyfikacje kwasów tłuszczowych diety (np. przez spożywanie tłuszczu ryb) powodują wyraźne zmiany pod względem za-

wartości fosfolipidów i DAG w limfocytach i makrofagach. Kwasy z rodziny WNKT n-3 zmniejszają aktywność fosfolipazy, co powoduje obniżenie ilości DAG, IP₃ i wolnego Ca w komórce oraz aktywności izoform PKC. Nie dochodzi w ten sposób do pobudzenia czynników transkrypcyjnych i tym samym następuje supresja genów kodujących m.in. cytokiny, receptory dla cytokin, cząsteczki powierzchniowe, syntazę tlenu azotu. DHA i EPA hamują aktywność PKC limfocytów i makrofagów w obecności Ca, fosfatydyloseryny i DAG, natomiast aktywność kinazy białkowej A pozostaje niezmieniona w ich obecności [2].

Niektóre czynniki transkrypcyjne mogą być jednocześnie receptorami dla cząsteczek lipofilowych. Taką właściwość mają receptory dla hormonów steroidowych i receptory PPAR (*peroxisomal proliferator activated receptors*) obecne między innymi w tkankach limfatycznych [2]. Receptory PPAR występują w trzech izoformach α , δ i γ . Tylko PPAR α i γ uczestniczą w regulacji homeostazy lipidowej organizmu i mogą być aktywowane przez kwasy tłuszczowe, eikozanoidy oraz leki z grupy fibratów zmniejszające stężenie lipidów w surowicy i pochodne thiazolidynodionu stosowane w cukrzycy. PPAR regulują ekspresję docelowych genów przez przyłączenie się do fragmentów DNA określanych skrótem PPREs (PPAR *response elements*). PPREs są zlokalizowane w obszarach genów regulatorowych odpowiedzialnych za metabolizm lipidów i równowagę energetyczną organizmu. PPAR α kontrolują pobudzenie genów wątroby uczestniczących w β -oksy-

dacji kwasów tłuszczowych, PPAR γ natomiast odgrywają zasadniczą rolę w magazynowaniu lipidów w tkance tłuszczowej [23]. Zaobserwowano, że długołańcuchowe WNKT mogą wpływać na ekspresję genów w komórkach układu immunologicznego przez przyłączenie się do PPAR. Mechanizm, za pomocą którego kwasy tłuszczowe jako cząsteczki sygnałowe wpływają poprzez PPAR na ekspresję genów nie jest do końca wyjaśniony. Prawdopodobnie pośredniczy w tym procesie białko wiążące kwasy tłuszczowe FABP (*fatty acid binding protein*) [24].

Podsumowanie

Poznanie wpływu składników diety na funkcjonowanie układu immunologicznego jest ważne nie tylko z punktu widzenia fizjologii, ale także może mieć zastosowanie praktyczne w medycynie. Żywnościowa modyfikacja układu odpornościowego, za pomocą m.in. diety wzbogaconej w WNKT przynosi w wielu przypadkach obiecujące efekty. Odpowiednio zbilansowana dieta może stanowić innowacyjną metodę w walce z chorobami o podłożu autoimmunologicznym i w prewencji infekcji. Wpływ składników pokarmowych, takich jak różne grupy kwasów tłuszczowych, na komórki układu immunologicznego nigdy nie jest jednak jednokierunkowy. Nadal są poszukiwane składniki diety, które w sposób nieinwazyjny i bez niepożądanych działań pozwoliłyby wzmocnić siły odpornościowe organizmu.

Piśmiennictwo

- [1] Field CJ, Johnson IR, Schley PD: Nutrients and their role in host resistance to infection. *J Leuk Biol* 2002, 71, 16–32.
- [2] Miles EA, Calder PC: Modulation of immune function by dietary fatty acids. *Proc Nutr Soc* 1998, 57, 277–292.
- [3] Calder PC, Yaqoob P, Thies F, Wallace FA, Miles EA: Fatty acids and lymphocyte functions. *Br J Nutr* 2002, 87, 31–48S.
- [4] Grimm H, Mayer K, Mayser P, Eigenbrodt E: Regulatory potential of n-3 fatty acids in immunological and inflammatory processes. *Br J Nutr* 2002, 87, 59–67S.
- [5] Gawęcki L, Hryniewiecki L, Ziemiański Ś: Gospodarka lipidowa w organizmie. Żywnienie człowieka. Podstawy nauki o żywieniu. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2000, 2 ed., 162–163.
- [6] Hughes A: In vitro and in vivo effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on human monocyte function. *Proc Nutr Soc* 1998, 57, 521–525.
- [7] Grimble RF: Dietary lipids and inflammatory response. *Proc Nutr Soc* 1998, 57, 535 – 542.
- [8] Caughey CE, Mantzioris E, Gibson RA, Clecard LG, James MJ: The effect on human tumor necrosis factor α and interleukin 1 β production of diets enriched in n-3 fatty acids from vegetable oil or fish oil. *Am J Clin Nutr* 1996, 63, 116–122.
- [9] Calder PC: Dietary fatty acids and lymphocyte functions. *Proc Nutr Soc* 1998, 57, 487–502.
- [10] Kelley DS, Branch LB, Iacono JM: Nutritional modulation of human immune status. *Nutr Res* 1989, 9, 965–975.
- [11] Yaqoob P: Monounsaturated fats and immune function. *Proc Nutr Soc* 1998, 57, 511–520.
- [12] Berger A, German JB, Chiang BL, Ansari AA, Keen CL, Flechter MP, Gershwin ME: Influence of feeding unsaturated fats on growth and immune status of mice. *J Nutr* 1993, 123, 225–233.
- [13] Yaqoob P, Pala HS, Cortina-Borja M, Newsholme EA, Calder PC: Encapsulated fish oil enriched in α -tocopherol alters plasma phospholipids and mononuclear cell fatty compositions but not mononuclear cell functions. *Eur J Clin Invest* 2000, 30, 260–274.

- [14] **Kelley DS, Branch LB, Love JE, Taylor PC, Rivera YM, Iacono JM:** Dietary alpha-linolenic acid and immunocompetence in humans. *Am J Clin Nutr* 1991, 53, 40–46.
- [15] **Cook ME, Pariza M:** The role of conjugated linoleic acid (CLA) in health. *Int Dairy J* 1998, 8, 459–462.
- [16] **Szponar L, Respondek W:** Żywnienie a aktywność układu immunologicznego. *Żywność żywienie a zdrowie* 1999, 1, 56–76.
- [17] **Connor WE:** Importance of n-3 fatty acids in health and disease. *Am J Clin Nutr* 2000, 71, 171S–175S.
- [18] **Meydani SN, Endres S, Woods MM, Goldin BR, Soo C, Morrill-Labrode A, Dinarello C, Gorbach SL:** Oral (n-3) fatty acid supplementation suppresses cytokine production and lymphocyte proliferation: comparison between young and older women. *J Nutr* 1991, 121, 547–555.
- [19] **Virella G, Fourspring K, Hyman B, Haskill-Stroud R, Long L, Virella I, La Via M, Gross AJ, Lopes-Virella M:** Immunosuppressive effects of fish oil in normal human volunteers: correlation with the in vitro effects of eicosapentaenoic acid on human lymphocytes. *Clin Immunol Immunopathol* 1991, 61, 161–176.
- [20] **Wu D, Meydani SN:** n-3 polyunsaturated fatty acids and immune function. *Proc Nutr Soc* 1998, 57, 503–509.
- [21] **Kremer JM:** n-3 Fatty acid supplements in rheumatoid arthritis. *Am J Clin Nutr* 2000, 71, 1, 349S–351S.
- [22] **Enders S, Meydani SN, Ghorbari R, Schindler R, Dinarello CA:** Dietary n-3 fatty acids suppress interleukin 2 production and mononuclear cell proliferation. *J Leukoc Biol* 1993, 54, 599–603.
- [23] **Kliwer SA, Sundseth SS, Jones SA, Brown PJ, Wisely GB, Koble CS, Devchand P, Wahli W, Willson TM, Lenhard JM, Lehmann JM:** Fatty acids and eicosanoids regulate gene expression through direct interactions with peroxisome proliferators-activated receptors α and γ . *Proc Natl Acad Sci USA* 1997, 94, 4318–4323.
- [24] **Wolfum Ch, Bormann CM, Borchers, Spener F:** Fatty acids and hypolipidemic drugs regulate peroxisome proliferator-activated receptors α - and γ -mediated gene expression via liver fatty acid binding protein: A signaling path to the nucleus. *PNAS* 2001, 98, 2323–2328.

Adres do korespondencji:

Jadwiga Bienat
Chair and Department of Bromatology
Silesian Piasts University of Medicine
pl. Nankiera 1
50-140 Wrocław
Poland
e-mail: biernat@bromat.am.wroc.pl

Conflict of interest: None declared

Praca wpłynęła do Redakcji: 4.01.2006 r.
Po recenzji: 20.09.2006 r.
Zaakceptowano do druku: 20.09.2006 r.

Received: 4.01.2006
Revised: 20.09.2006
Accepted: 20.09.2006