

Received: 2010.02.09
Accepted: 2010.03.03
Published: 2010.03.17

Przeciwzapalne „prowygaszeniowe” pochodne wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega 3 i omega 6*

Anti-inflammatory pro-resolving derivatives of omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids

Jerzy Z. Nowak

Zakład Farmakologii, Katedra Farmakologii i Farmakologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Streszczenie

Zapalenie jest reakcją obronną żyjących tkanek na uszkodzenie. Uczestniczą w nim różnorodne mediatory zapalenia, wiele pochodzi od wielonienasyconego kwasu tłuszczowego (WNKT) omega 6 – kwasu arachidonowego (AA), np. prostaglandyny i leukotrieny. Niewygojone zapalenie ostre może przejść w postać przewlekłą, o możliwych niekorzystnych konsekwencjach zdrowotnych w postaci trudnych do leczenia chorób przewlekłych. Badania nad mediatorami zapalenia powstającymi z AA doprowadziły do identyfikacji pochodnych WNKT o potencjale przeciwzapalnym. Wśród takich przeciwzapalnych mediatorów są: lipoksyny (pochodzące od AA), rezolwiny (pochodzące od WNKT omega 3: kwasu eikozapentaenowego, EPA i dokozaheksaenowego, DHA, oraz od WNKT omega 6 – kwasu dokozapentaenowego, DPA- ω 6). DHA jest również substratem dla innych mediatorów przeciwzapalnych: neuroprotektyny i marezyny. Ze względu na swój udział w końcowej fazie ostrego procesu zapalnego, wymienione mediatory przeciwzapalne otrzymały nazwę mediatorów wygaszających reakcję zapalną – *proresolving mediators*. Powstają one we współpracujących ze sobą komórkach obecnych w rejonie zapalenia w procesie zwanym biosyntezą transkomórkową z udziałem odpowiednich lipooksygenaz (LOX) i cyklooksygenaz (COX). Przeciwzapalne mediatory „prowygaszeniowe” wywierają swoje działania przeciwzapalne w sposób receptorowo zależny na zasadzie aktywnego udziału w fazie wygaszenia ostrej reakcji zapalnej. Wśród najważniejszych efektów przyczyniających się do zakończenia reakcji zapalnej należą: hamowanie mobilizacji i transmigracji neutrofilów, supresja wydzielania prozapalnych cytokin przez różne komórki obecne w rejonie zapalenia, oraz stymulacja aktywności fagocytarnej monocytów/makrofagów. Niniejszy artykuł jest podsumowaniem aktualnej wiedzy nt. zapalenia i roli „agonistycznych” mediatorów wygaszających proces zapalny.

Słowa kluczowe:

wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega 6 i omega 3 • lipoksyny • rezolwiny • neuroprotektyny • marezyny • mediatory prowygaszeniowe • zapalenie

Summary

Inflammation is a physiological defense reaction of living tissues to injury or infection. An array of mediators, including those derived from omega-6 (ω 6) polyunsaturated fatty acids (PUFAs), such as arachidonic acid (AA) e.g. prostaglandins and leukotrienes, promote the inflammatory response. Acute inflammation has several programmed fates, including complete resolution or progression to chronic inflammation, scarring, and eventual loss of tissue function. Studies on

* Praca finansowana przez Uniwersytet Medyczny w Łodzi w ramach działalności statutowej (503-10230-1).

AA-derived proinflammatory mediators led to the discovery of AA-derived anti-inflammatory and pro-resolving compounds. These include lipoxins, originating from AA, and resolvins, originating from the omega-3 PUFAs eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA) as well as the omega-6 PUFA docosapentaenoic acid (DPA- ω 6). DHA is also a substrate for other anti-inflammatory mediators, i.e. neuroprotectin and maresin. Because of their role in the final phase of acute inflammation, i.e. the resolution of inflammation, the above anti-inflammatory mediators were named pro-resolving mediators. They are formed in cooperating cells present in the region of inflammation in a process called transcellular biosynthesis with the aid of specific lipoxygenases (LOX) and cyclooxygenases (COX). Pro-resolving anti-inflammatory mediators exert their biological activities in a receptor-dependent manner in the resolution phase of inflammation. Of their various biological effects, the most important include inhibition of leukocyte mobilization and traffic through endothelial or epithelial layers, suppression of proinflammatory cytokine release by different cells present in inflamed tissue, and stimulation of the phagocytic activity of monocytes/macrophages. This article surveys the current knowledge on inflammation and the role of the pro-resolving and anti-inflammatory potential of lipid-derived agonistic mediators.

Key words: **omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids • lipoxins • resolvins • protectin • maresin • pro-resolving mediators • inflammation**

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=907096>

Word count: 6665

Tables: 2

Figures: 10

References: 65

Adres autora: prof. dr hab. n. med. Jerzy Z. Nowak, Zakład Farmakologii, Katedra Farmakologii i Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny, ul. Żeligowskiego 7/9, 90-752 Łódź; e-mail: jerzy.nowak@umed.lodz.pl

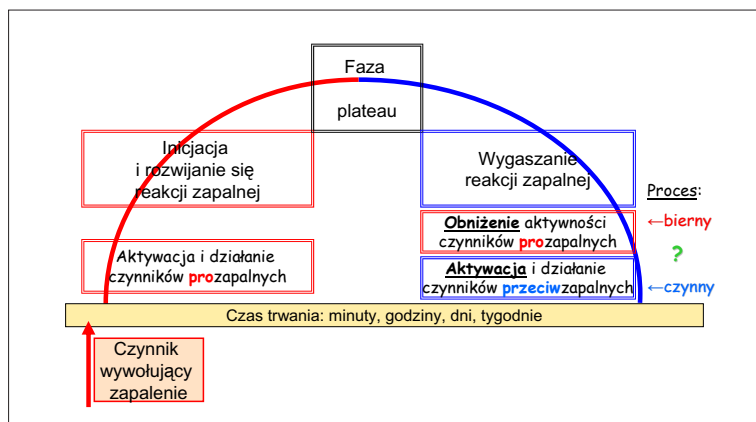
ZAPALENIE – KRÓTKA CHARAKTERYSTYKA

Każdy żywy organizm ma systemy obrony przed niekorzystnymi skutkami uszkodzenia tkanki/narządu. Konsekwencją takiego uszkodzenia – niezależnie od przyczyny (czynniki chemiczne, fizyczne, biologiczne, np. drobnoustroje i/lub ich toksyny), jest zaburzenie homeostazy, a więc funkcjonalnej równowagi na poziomie komórki/tkanki/organizmu. W odpowiedzi dochodzi do uruchomienia reakcji adaptacyjnej, a więc złożonych, sekwencyjnych i współzależnych mechanizmów regulacyjnych, dążących do przywrócenia homeostazy. Ich celem jest naprawa uszkodzeń, ale także i ochrona przed dalszymi uszkodzeniami. Mechanizmy regulacyjne, z natury reparacyjne, obejmują odpowiedzi komórkowe, humoralne i hemostatyczne, a także odpowiedzi

nerwowo-naczyniowe – wszystkie powiązane ze sobą i decydujące o przebiegu procesu naprawy. Stanowią one istotę zapalenia.

Zapalenie (*inflammatio*) – to nieswoista, ale i przewidywalna obronna reakcja żyjących tkanek i całego organizmu na uszkodzenie, obejmująca trzy zasadnicze składowe:

1. Zwiększony przepływ krwi do strefy zainfekowanej lub uszkodzenia.
2. Zwiększona przepuszczalność naczyń włosowatych, przyczyniająca się do wycieku większych cząsteczek z osocza do otaczających tkanek.
3. Migracja leukocytów z naczyń do miejsca uszkodzenia/infekcji (ryc. 1).



Ryc. 1. Schemat przebiegu ostrej reakcji zapalnej. Zakończenie reakcji zapalnej może zależeć od przynajmniej dwóch mechanizmów/procesów: 1. obniżania aktywności czynników prozapalnych w wyniku inaktywacji bądź eliminacji, i 2. aktywacji oraz działania czynników przeciwzapalnych – prowygaszających zapalenie. Pierwszy proces jest z natury procesem biernym, podczas gdy drugi jest procesem aktywnym (czynnym)

W zależności od rodzaju, umiejscowienia i wielkości uszkodzenia, a także indywidualnej wrażliwości i profilu reakcji obronnej, przebieg zapalenia u poszczególnych osób – choć jakościowo podobny u wszystkich – może przebiegać w sposób bardzo zindywidualizowany; może różnić się dynamiką i efektem końcowym. Zapalenie bowiem może zakończyć się po kilku/kilkunastu dniach → zapalenie ostre (*inflammatio acuta*), lub może trwać różnie długo – miesiące, lata → zapalenie przewlekłe (*inflammatio chronica*).

Zapalenie może przebiegać w kilku postaciach: surowicze, w tym nieżyłowe (popularny „katar nosa”), ropne (powodowane najczęściej obecnością bakterii ropotwórczych, np. gronkowców lub paciorkowców), włóknikowe (m.in. zapalenia bakteryjne), krwotoczne (w którym dochodzi do cięższego uszkodzenia naczyń krwionośnych), czy zgorzelinowe, wrzodziejące, rzekomobłoniaste. Przykładami chorób, u podłoża których leży przewlekłe zapalenie są, m.in. miażdżyca, astma, reumatoidalne zapalenie stawów, zapalenie przyzębia, choroba Alzheimera, choroba Leśniowskiego-Crohna, retinopatie, a także zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (*age-related macular degeneration* – AMD). Choroby te mogą przebiegać w sposób uporczywy i ciągle lub nawracający.

Zapalenie przewlekłe, w przeciwieństwie do zapalenia ostrego – krótkotrwałego, najczęściej prowadzi do trwałych dysfunkcji i uszkodzeń tkanki, w której toczył się, bądź wciąż toczy się proces zapalny. Jego zaistnienie kojarzy się zazwyczaj z niekorzystnym zakończeniem zapalenia ostrego, które w wyniku niepełnego wygojenia przechodzi w postać przewlekłą. Choć taki scenariusz zdarza się w wielu przypadkach, warto wspomnieć, iż w pewnych chorobach, u podłoża których – jak się przyjmuje (w oparciu o wyniki nowoczesnej diagnostyki medycznej) – leży zapalenie, nie stwierdza się ewidentnych „klasycznych” zmian wskazujących na toczący się proces zapalny; dotyczy to również rutynowo wykonywanych typowych dla zapalenia wskaźników diagnostycznych. Przykładem takiej choroby może być groźne w skutkach, zależne od wieku schorzenie okulistyczne wynikające ze zmian degeneracyjnych kompleksu

„nabłonek barwnikowy siatkówki-fotoreceptory” w obszarze plamki, znane pod skrótową nazwą AMD [39,40,65]. Do tej kategorii schorzeń należy również wiele chorób neurologiczno-psychiatrycznych, które są pochodną przewlekłego procesu neurodegeneracyjnego, a także cukrzyca typu 2 oraz wcześniej cytowana miażdżyca czy astma [25,27,35,38,62,64]. Pacjenci cierpiący z powodu wymienionych chorób nie wspominają w wywiadzie o przebyłym ostrym epizodzie zapalnym, który mógłby stać się zarzewiem późniejszego procesu przewlekłego. A zatem, zapalenie przewlekłe niekoniecznie musi być poprzedzone ostrym procesem zapalnym. Taki proces, który przypomina w pewnych aspektach zapalenie, ale nie jest klasycznym zapaleniem, jest coraz częściej określany w literaturze anglojęzycznej terminem *para-inflammation*¹ [32,65].

O przebiegu reakcji zapalnej decyduje – jak wspomniano powyżej – kilka rodzajów odpowiedzi, wśród nich odpowiedzi o charakterze komórkowym i humoralnym. Ta pierwsza zależy od napływu i aktywacji pewnych typów komórek, których działania, również za sprawą wytwarzanych przez nie związków sygnałowych – mediatorów zapalenia i enzymów proteolitycznych, przyczyniają się do określonej dynamiki reakcji zapalnej (ryc. 1). Wśród komórek biorących udział w reakcji zapalnej są komórki krwi (granulocyty obojętnochłonne, limfocyty, monocyty, eozynofile, bazofile, płytki krwi), komórki śródbłonna naczyń (endotelium) i komórki tkanki łącznej (makrofagi, fibroblasty, komórki tuczne czyli mastocyty) (ryc. 2). W odpowiedzi humoralnej udział biorą czynniki osoczone, odzwierciedlające zmiany w układzie dopełniacza, krzepnięcia krwi, fibrynolizy i układzie tworzącym kininy (bradykinina) – te zmiany mogą mieć oprócz lokalnego także szerszy wymiar w postaci reakcji ogólnoustrojowych. W zapaleniu ważne są także składniki międzykomórkowej tkanki łącznej, tzw. matriksu międzykomórkowego, np. kolagen, proteoglikany, lamininy, fibronektyny, czy małe fragmenty hialuronianu, o których wiadomo, że posiadają aktywność prozapalną [1]. Wspomniana odpowiedź układowa o charakterze nerwowo-naczyniowym, oprócz konsekwencji miejscowych, może mieć także konsekwencje uogólnione.

¹ Funkcjonujący od niedawna w literaturze medycznej anglojęzycznej termin *para-inflammation* nie ma dobrego odpowiednika polskiego, choć można spotkać się ze słowem „inflamacja” – stosowanym do opisu pewnej *in vivo* sytuacji patologicznej (najczęściej przewlekłej), która swoimi właściwościami przypomina zapalenie, ale w istocie nim nie jest, przynajmniej w ujęciu klasycznym. W miarę poznawania patogenezę różnych schorzeń, zwłaszcza tych zależnych od wieku, u podłoża których – jak się przyjmuje – leży zapalenie, często trudno doszukać się konkretnego czynnika (uszkodzenie/uraz tkanki czy też infekcja bakteryjna) wywołującego ostrą reakcję zapalną lub podtrzymującego stan przewlekły zapalenia. W starzejącym się organizmie pojawiają się różnego rodzaju dysfunkcje komórkowo-narządowe (*multifunctions*), będące wyrazem bądź to kumulacji różnych niedegradowalnych produktów metabolizmu, np. materiału zwanego lipofuscyną, lub innych złogów (m.in. białkowych lub białkowo-lipidowych) o potencjalnych właściwościach cytotoksycznych, bądź też niemożności odbudowania zużywających się lub ginących komórek, zwłaszcza tzw. komórek postmitotycznych. Czasem, takie gromadzą się z wiekiem i w nadmiarze w lizosomach bądź na zewnątrz komórki złogi, które nie mogą być zdegradowane, mogą indukować reakcję immunologiczną wystarczającą do uruchomienia procesu zapalnego, który jednak nigdy nie osiąga fazy ostrej. Można powiedzieć, że *para-inflammation* jest tkankową odpowiedzią adaptacyjną na szkodliwy stres (szeroko rozumiany) lub dysfunkcje (*multifunctions*) i jest procesem patologicznym, który przypomina w pewnych aspektach zapalenie, ale nie jest klasycznym zapaleniem. Sytuację stresową dla komórki/narządu może tworzyć wiele czynników z pogranicza patologii; oprócz już wspomnianych, także m.in. nadmiar wolnych rodników tlenowych, utrzymująca się hiperglikemia czy cholesterolemia. W przykładowych sytuacjach, komórki/narządy funkcjonują, ale „napięcie” funkcjonalne graniczy z jawnym niedomaganiem – taki stan zagrożenia bądź „tłacej” się dysfunkcji może być rozpoznany przez mechanizmy (sensory) nieswoiste (wrodzone) układu odpornościowego, którego celem jest uruchomienie działań naprawczych, poprzez m.in. uruchomienie „programu – zapalenie”, zmierzających do przywrócenia homeostazy.

Zmiany krążeniowe – hemodynamiczne, których oznaką jest zaczerwienienie i obrzęk, są pierwszą odpowiedzią tkanki/organizmu na uszkodzenie – pojawiają się one w okresie kilku-kilkunastu minut od zadziałania bodźca. Do miejsca uszkodzenia docierają leukocyty, których działania już w tej wstępnej fazie decydują o rozwoju i przebiegu procesu zapalnego. Przechodzenie leukocytów przez ścianę naczynia jest określane terminem transmigracji (diapedezy) i jest poprzedzone kilkoma etapami, takimi jak: marginacja, toczenie się, aktywacja i ścisła adhezja. Etapy te znajdują się pod precyzyjną kontrolą wielu czynników biorących udział w zapaleniu i pokazują w jak harmonijny sposób rozwija się reakcja zapalna; ich szczegółowy opis znajduje się w innej pracy autora niniejszego opracowania [44] oraz w pracy Kelly’ego i wsp. [24], dlatego nie będą tutaj omawiane.

Po dotarciu do celu i w zależności od właściwości leukocytów (granulocytów), a także innych komórek biorących udział w zapaleniu (patrz ryc. 2), komórki rozpoczynają działalność obronną. W stanie aktywacji, zaczynają one m.in. wytwarzać cytokiny prozapalne, wśród nich takie jak np. interleukiny: IL-1 α/β , IL-6, IL-8, a także TNF- α (czynnik martwicy nowotworu). Obecne poza krążeniem granulocyty przeistaczają się w mikrofagi, a monocyty w makrofagi – ich głównym zadaniem jest fagocytoza, np. drobnoustrojów – jeśli mamy do czynienia z infekcją bakteryjną czy obumierających (apoptotycznych) komórek w miejscu urazu/uszkodzenia. W miejscu zapalenia pojawiają się ponadto inne mediatory zapalenia, występujące lokalnie i w płynach ustrojowych, wśród nich: histamina, serotonina, białko CRP (C-reactive protein), kininy oraz metabolity kwasu arachidonowego, takie jak: leukotrieny, prostaglandyny, tromboksan, oraz czynnik aktywujący płytki (PAF). Dołącza się reakcja naczyniowa (wzrost przepuszczalności śródbłonka naczyń) i bólowa (wynikająca z obecności mediatorów bólowych – głównie kinin i prostaglandyn). W ognisku zapalnym zmienia się pH (obniżenie), dochodzi też do hemolizy erytrocytów oraz agregacji i adhezji płytek krwi do odwarstwiających się komórek śródbłonka mikronaczyń, co skutkuje

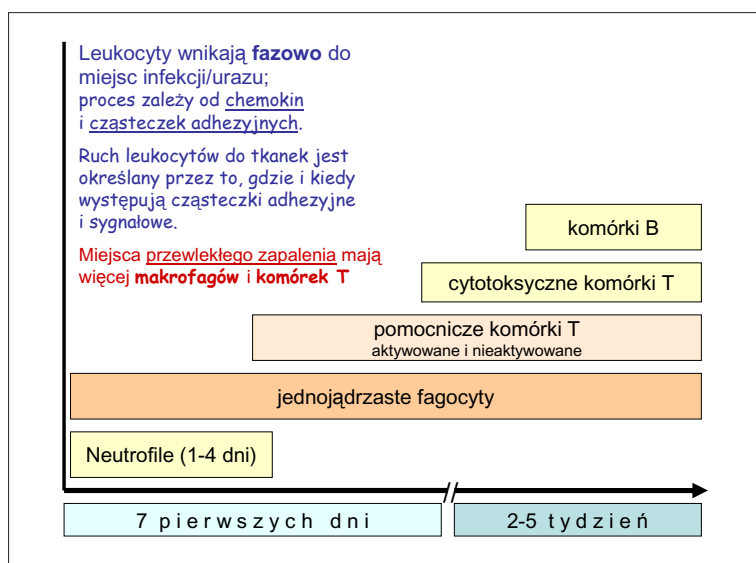
powstawaniem mikroskrzepów. Wspomniane mediatory prozapalne i reakcje odczynu zapalnego nawiązują do najważniejszych mechanizmów i stanowią jedynie zarys kompleksowego procesu adaptacyjnego². Szersze omówienie mechanizmów odczynu zapalnego, wraz z charakterystyką innych mediatorów i sygnałów, zainteresowany czytelnik znajdzie w aktualnych pracach poglądowych polskojęzycznych [9,38,58] i anglojęzycznych [7,21,30,32,63].

Mimo że symptomatologia kliniczna zapalenia jest od dawna dobrze znana, zarówno w postaci „kardynalnych” objawów zapalenia: wzrost temperatury, zaczerwienienie, obrzęk, ból i uszkodzenie czynności (opisane przez rzymskich lekarzy: Celsusa – cztery pierwsze i Galena – objaw piąty; ten ostatni został przypomniany w XIX w. przez Virchowa) jak i obrazu (pato)morfologicznego, wiele szczegółowych mechanizmów molekularno-komórkowych leżących u podstaw procesu zapalnego zostało poznanych stosunkowo niedawno [9,32,51,58]. Pomimo obszernej wiedzy, wciąż nierozwiązaną kwestią pozostaje wygasanie ostrego procesu zapalnego (ryc. 1). Przebiegający bez powikłań końcowy etap ostrego procesu zapalnego jest bardzo ważny dla pacjenta, bowiem zmniejsza, a nawet eliminuje ryzyko ewentualnych powikłań i rozwoju patologii. Jeśli nie dojdzie do wygaszenia ostrego zapalenia to proces ostry konsekwentnie przeistoczy się w przewlekły, który może przebiegać w sposób dwojaki: albo jawnie – pacjent skarży się na określone dolegliwości, a badania dodatkowe potwierdzają istnienie zmian funkcjonalnych i/lub morfologicznych komórki/tkanki lub określonej patologii, albo skrycie – bez widocznych objawów klinicznych bądź mierzalnych parametrów laboratoryjnych stanu zapalnego. Pojawia się więc nowa sytuacja, często bagatelizowana, będąca potencjalną przyczyną dalszych powikłań zdrowotnych, które mogą wystąpić w sposób nieoczekiwany w każdym momencie życia (np. wspomniana już wcześniej patologia AMD [37,45]).

Co zatem sprawia, że w pewnych, wcale nierzadkich przypadkach, zapalenie nie kończy się szybko, ale rozciąga

² W odczynie zapalnym biorą udział liczne mediatory, od których zależy przebieg i czas trwania procesu. Profil działania niektórych z takich mediatorów może się zmieniać w zależności od współistniejących warunków molekularno-komórkowych w jakich rozwija się zapalenie. Dlatego też można spotkać się z niejednorodną klasyfikacją mediatorów prozapalnych. Jedną z szerzej stosowanych klasyfikacji uwzględnia ich właściwości biochemiczne; według takiej klasyfikacji mediatory można zaszeregować do siedmiu kategorii: 1. aminy wazoaktywne (histamina, serotonina); 2. peptydy wazoaktywne (np. substancja P, kininy, fibrynopeptydy A i B, produkty proteolizy czynnika Hagemana, trombiny, plazminy); 3. składniki układu dopełniacza (zwłaszcza anafilatoksyny: C3a, C4a i C5a); 4. mediatory lipidowe (eikozanoidy, czynnik aktywujący płytki); 5. cytokiny prozapalne (np. TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8); 6. chemokiny; oraz 7. enzymy proteolityczne (np. elastyny, katepsyny, metaloproteiny matriksu zewnątrzkomórkowego).

Jak wspomniano w pracy, przebieg zapalenia „klasycznego” i procesu określanego jako para-inflammation może wykazywać różnice zarówno ilościowe (osobniczo zmienne nasilenie różnych objawów klinicznych i biochemicznych wskaźników zapalenia) jak i jakościowe (różnice dotyczą zwłaszcza przebiegu zapalenia przewlekłego – przebieg ciągły, remisje, nawroty, różna intensywność), dlatego zastosowanie wspólnego algorytmu sekwencji procesów fizjologiczno-biochemicznych leżących u podstaw zapalenia może nastęrczać trudności. Uwzględniając czynniki wywoławcze i szlaki „realizacji” odczynu zapalnego, Medzhitov [32] zaproponował następującą sekwencję ogólną: induktory → sensory → mediatory → efekторы, której uszczegółowienie odnosiłoby się do obserwowanych różnic w przebiegu zapalenia. Induktorem zapalenia mogą być czynniki egzogenne (bakterie lub inne czynniki, np. alergen, ciało obce, substancje toksyczne, czynniki drażniące) i endogenne (pochodzące z komórek, tkanek, osocza i matriksu zewnątrzkomórkowego) i w zależności od czynnika „startowego” dalszy przebieg reakcji zapalnej może być zróżnicowany. Przykładami ww. sekwencji mogą być: lipopolisacharyd bakteryjny (induktor), TLR4 (sensor), TNF- α /IL-6/PGE₂ (mediator), komórki śródbłonka/leukocyty/hepatocyty/inne (efektory), lub: alergen → IgE → aminy wazoaktywne → komórki śródbłonka/mięśni gładkich, lub: kolagen → czynnik Hagemana → bradykinina → komórki śródbłonka/mięśni gładkich [32].



Ryc. 2. Sekwencyjne występowanie różnych komórek w rejonie zapalenia ostrego

się w czasie i przybiera postać przewlekłą? Pytanie dotyczy wygaszenia ostrego procesu zapalnego, a więc mechanizmu, dzięki któremu dochodzi do pełnego wygojenia. Można założyć, że jeśli czynnik uszkodzający i prowokujący reakcję zapalną nie był zbyt silny i trwał krótko, to cały proces naprawczy będzie przebiegać szybko, bez narażenia na komplikacje w postaci przejścia w fazę przewlekłą. Jeśli sprawcą zapalenia była infekcja, to organizm musi sobie poradzić z unicestwieniem inwazji drobnoustrojowej – ten aspekt może wydłużyć czasokres potrzebny na powrót do homeostazy i zdrowia. Jednak w tym przypadku, ryzyko potencjalnych odległych komplikacji istnieje, bowiem endogenne (fizjologiczne), czy też egzogenne (terapeutyczne, np. antybiotykoterapia) zabiegi mogły nie doprowadzić do pełnej eradykacji intruza, który może dać o sobie znać niespodziewanie w okresie odległym od inwazji, np. infekcje i późniejsze komplikacje z udziałem *Chlamydia pneumoniae*³.

Oprócz cytokin prozapalnych uczestniczących w rozwijaniu i realizacji „programu – zapalenie”, w rejonie zapalenia występują w różnym czasie cytokiny przeciwzapalne, choćby wymienić takie, jak: IL-4, IL-10 czy TGF- β . Ponadto, pojawia się aktywność kininaz, przyczyniająca się do obniżenia stężenia prozapalnych kinin, oraz – w późniejszym okresie – wzrasta stężenie przeciwzapalnych endogennych glikokortykosteroidów. Obecność wymienionych czynników

przeciwzapalnych, jak również wiele obserwacji wskazujących na udział innych mechanizmów bezpośrednich lub pośrednich o naturze przeciwzapalnej sugeruje, iż wygaszenie ostrego zapalenia nie jest procesem biernym, wynikającym z neutralizacji bądź samoistnej eliminacji czynnika uszkodzającego (prozapalnego) (ryc. 1).

Osiągnięcia ostatniej dekady sugerują, że czynników endogennych o potencjale przeciwzapalnym może być znacznie więcej. Wśród takich nowo poznanych czynników wymienia się określone mediatory o charakterze agonistycznym [51]. Przeciwzapalne mediatory agonistyczne są przedmiotem intensywnych badań podstawowych i klinicznych, prowadzonych zwłaszcza w ostatnim pięcioleciu. Poznanie ich charakterystyki i roli fizjologicznej będzie miało ważne znaczenie dla postępu medycyny, gdyż może zaowocować opracowaniem nowej strategii walki z zapaleniem. Polegałaby ona nie na blokowaniu różnych etapów reakcji zapalnej i/lub hamowaniu szlaków syntezy bądź efektów konkretnych mediatorów zapalenia (tak postępuje się obecnie, stosując tzw. klasyczne leki przeciwzapalne, a niekiedy także leki immunosupresyjne), ale na aktywacji fizjologicznych mechanizmów kończących zapalenie. Etap czynnego wygaszania zapalenia ostrego określa angielski termin *resolution of inflammation*, albo krótko *resolution*, w którym uczestniczą związki chemiczne określane jako *proresolving mediators*⁴. Do nich należą nowo odkryte

³ Infekcje wywołane przez *Chlamydia pneumoniae* najczęściej dotyczą dzieci (zakażenia górnych dróg oddechowych – zapalenie błony śluzowej nosa, zapalenie gardła), mają przebieg łagodny lub bezobjawowy z tendencją do samowyleczenia. Są trudne do wykrycia, często odporne na antybiotykoterapię i łatwo przechodzą w postać chroniczną, przy czym drobnoustroje mogą przeżywać w tkankach bardzo długo (nosicielstwo lub chroniczne infekcje z subklinicznym przebiegiem).

⁴ Molekularno-komórkowe mechanizmy odpowiedzialne za zakończenie (wygaszenie, zejście) ostrego procesu zapalnego nie są do końca poznane i aktualnie są przedmiotem intensywnych badań. Dotychczas dominował pogląd, iż wygaszenie zapalenia ostrego to etap bierny w tym sensie, że nie uczestniczą w nim mediatory agonistyczne konkretnie zaprogramowane na udział w końcowej fazie procesu w celu jego zakończenia. Najkorzystniejszym zakończeniem zapalenia ostrego jest pełne wygojenie bez pozostawienia śladów morfologiczno-funkcjonalnych. Zapalenie ostre może mieć też finał niekorzystny, bowiem w wyniku niepełnego wygojenia, może przejść w przewlekłe. Może się też zdarzyć, że proces zapalny nigdy nie osiągnie fazy ostrej i od początku będzie przebiegać tak jak proces przewlekły – w postaci skrytej lub jawnej. W oparciu o najnowsze odkrycia i dane wskazujące na istnienie aktywnej fazy wygaszania zapalenia ostrego

rezolwiny, (neuro)protektyny i marezyny oraz wcześniej zidentyfikowane lipoksyny. Właśnie te związki będą przedmiotem rozważań w obecnej pracy.

Niniejsze opracowanie przedstawia ogólny zarys powstawania, charakterystykę i działania biologiczne mediatorów odpowiedzialnych za wygasanie procesu zapalnego. Odkrycie pierwszej grupy takich związków, tj. lipoksyn – jak większość odkryć w medycynie – była przypadkowa, natomiast odkrycie kolejnych grup związków „prowygaszających” (*proresolving*), tj. rezolwin, protektyn i marezyn, było wynikiem konsekwentnego, „celowanego” poszukiwania takich związków [49,50,51,52].

POCHODNE KWASU ARACHIDONOWEGO

Lipoksyny

Lipoksyny (LX, LXs) są metabolitami kwasu arachidonowego (AA; C20:4- ω 6) o właściwościach przeciwzapalnych i immunomodulujących. Historia lipoksyn jest stosunkowo długa, porównując do zaledwie kilkuletniej historii przeciwzapalnych pochodnych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega 3, tj. rezolwin, (neuro)protektyn i marezyn, bo sięga pierwszej połowy lat 80. ubiegłego wieku. W tym czasie grupa badaczy pod kierunkiem laureata Nagrody Nobla z roku 1982 – Bengta Samuelssona – opisała nową ścieżkę przemian kwasu arachidonowego, polegającą na podwójnym, transkomórkowym utlenianiu katalizowanym przez lipooksygenazy (LOX) i prowadzącą do powstania nietrwałego związku – kwasu 15S-epoksytetraenowego, a następnie dwóch dalszych struktur, którym przypisano nazwę *lipoxin(s)* – od dwóch słów angielskich: *lipoxigenase* i *inflammation* [49,54]. Wyróżniono dwie lipoksyny: **LXA₄** i **LXB₄**, a ich pełne nazwy to, odpowiednio: kwas 5S,6R,15S-trihydroksy-7,9,13-*trans*-11-*cis*-eikozatetraenowy i kwas 5S,14R,15S-trihydroksy-6,10,12-*trans*-8-*cis*-eikozatetraenowy.

Dziesięć lat po odkryciu lipoksyn, współpracownik B. Samuelssona – Charles N. Serhan wykazał, że leukotrien LTA₄ może również być substratem do syntezy lipoksyn [49,50], a kilka lat później Claria i Serhan opisali powstawanie dwóch epimerów lipoksynowych [12].

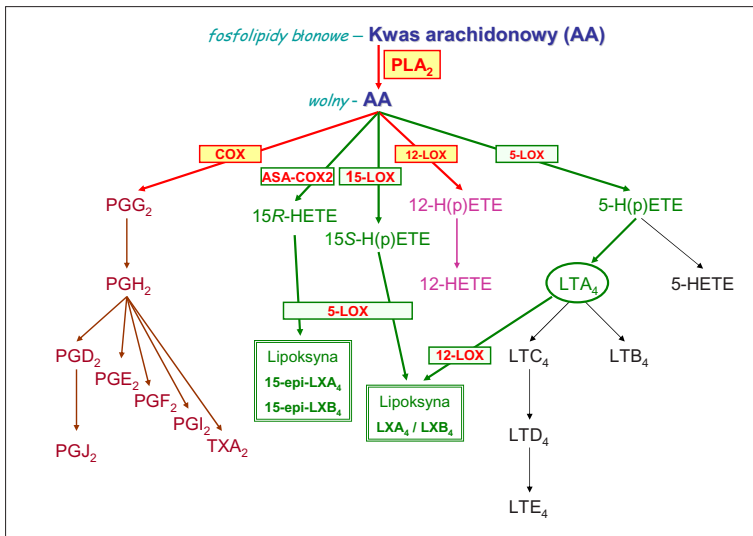
Odkrycia **15-epi-LXA₄** i **15-epi-LXB₄** dokonano w układzie doświadczalnym *in vitro*, w którym w obecności kwasu acetylosalicylowego (ASA – *acetylsalicylic acid*) koinkubowano dwa typy ludzkich komórek, mianowicie: komórki endotelialne HUVEC (*human umbilical vein endothelial cell*) lub epitelialne (A549) z neutrofilami. Badania z zastosowaniem ASA (popularną aspiryną czy też polopiryną) zaowocowały dwoma obserwacjami: jedną przewidywaną – wynikającą z zablokowania aktywności COX (co prowadzi do zahamowania syntezy prozapalnych prostaglandyn i co było łączone z przeciwwzapalną aktywnością leku) i drugą nieoczekiwaną, ale z ważnymi konsekwencjami. Okazało się bowiem, że acetylowany COX-2 (ASA-COX2), choć nie był w stanie promować syntezy prostaglandyn, katalizował inny szlak metaboliczny kwasu arachidonowego, mianowicie jego przemianę do 15-epi-lipoksyn. Opisany system biologiczny: koinkubacja dwóch typów komórek w obecności ASA został następnie wykorzystany w wielu dalszych doświadczeniach, za pomocą których dokonywano kolejnych odkryć mediatorów lipidowych.

Synteza lipoksyn

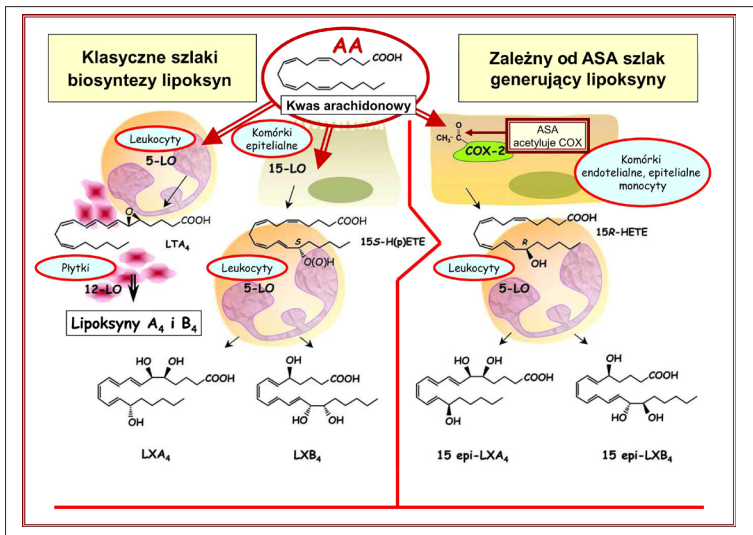
Synteza lipoksyn z kwasu arachidonowego (AA), chociaż teoretycznie może przebiegać w jednej komórce, na ogół zachodzi sekwencyjnie w dwóch typach komórek; taki proces określa się terminem: biosynteza transkomórkowa; jest on przykładem komórkowoswoistych procesów. A zatem, biosynteza lipoksyn wymaga współdziałania różnych typów komórek, które pojawiają się w miejscu zapalenia, polegającego na przekazywaniu sobie półproduktów do dalszej obróbki.

Enzymy i/lub reakcje chemiczne (np. procesy nieenzymatyczne) uczestniczące w syntezie lipoksyn mogą się różnić, w zależności od rodzaju komórek zaangażowanych w procesie ich tworzenia. Rycina 3 przedstawia szlaki metaboliczne AA prowadzące do powstawania różnych związków sygnałowych, w tym lipoksyn. Zwraca uwagę to, że pierwszym etapem warunkującym dalsze przemiany jest wycięcie AA z fosfolipidów błonowych przy udziale enzymu fosfolipazy A₂ (PLA₂). Wolny AA jest substratem dla wielu enzymów z rodziny lipooksygenaz (LOX) i cyklooksygenaz (COX), a także monoooksygenaz z rodziny cytochromu P450. W wyniku ich działania powstają związki

go (*resolution of inflammation*), w której mają działać specjalne mediatory „wygaszające” (*proresolving mediators*) – lipoksyny, rezolwiny, (neuro)protektyny i marezyny, przekształcanie zapalenia ostrego w przewlekłe traktuje się jako zaburzenie fazy „rezolucji”, czyli katabazy, wynikające z dysfunkcji mediatorów „prowygaszających” (*proresolving mediators* albo *proresolving agonists*). Jest to nowatorskie, ale oparte na coraz mocniejszych dowodach naukowych spojrzenie na gojenie się procesu zapalnego i formowanie się zapalenia przewlekłego. *Resolution* (ang.) = *resolutio* (łac.) = *katabasis* (gr.) = *katabaza* (polski odpowiednik) – czyli ustąpienie albo wchłonięcie się (np. nacieku, wysięku) jest to ostatnia faza zapalenia, powrót z fazy aktywnego procesu zapalnego do stanu wyzdrowienia, który także odnosi się do ustępowania choroby (patologii) i powrót do homeostazy. Wg informacji zawartej w *Wielkim słowniku medycznym* (PZWL 1996), *resolutio* = katabaza to końcowe stadium przebiegu ostrego zapalenia, które zależy od czynnika zapaleniotwórczego, właściwości odczynowych tkanki i całego organizmu, i prowadzi albo do wyzdrowienia (powrót do stanu wyjściowego) lub przechodzi w zapalenie przewlekłe. Proces ustępowania zapalenia (*resolution*, katabaza) charakteryzuje się następującymi procesami: powrotem naczyń krwionośnych do stanu prawidłowego, martwe tkanki ulegają strawieniu i autolizie, większe ubytki tkanki zostają wypełnione tkanką łączną (włóknienie), tworzy się blizna. Z powyższą definicją, opublikowaną 13 lat temu, można zgodzić się niemalże w całości, jednak z zastrzeżeniem, że nie tylko czynnik zapaleniotwórczy – a właściwie jego „znikanie”, decyduje o powrocie do zdrowia, ale zdolność organizmu do syntezy fizjologicznych czynników wygaszających zapalenie o charakterze agonistycznym (*proresolving mediators*) współdecyduje o finale ostrego procesu zapalnego.



Ryc. 3. Szlaki metaboliczne wielonienasyconego kwasu tłuszczowego omega 6, kwasu arachidonowego (C20:4-ω6). Skróty: COX, cyklooksyzgenaza; ASA-COX2, acetylowany COX-2 (z udziałem kwasu acetylosalicylowego, ASA); LOX, lipoksygenaza. Inne wyjaśnienia w tekście



Ryc. 4. Transkomórkowa biosynteza lipoksyn i epi-lipoksyn

o różnej aktywności biologicznej, m.in. prostaglandyny, tromboksany i leukotrieny. W odróżnieniu od wymienionych związków, których większość charakteryzuje się aktywnością prozapalną (prostaglandyny, leukotrieny), lipoksyny wywierają działania przeciwzapalne. Tak więc odkrycie szlaków metabolicznych: AA →//→ lipoksyny, wprowadziło zmianę do powszechnie wyrażanego poglądu, że pochodne wielonienasyconego kwasu tłuszczowego omega 6 – kwasu arachidonowego (AA), to mediatory zapalenia. Lipoksyny zdecydowanie nie należą do tej kategorii związków.

Znane są przynajmniej trzy ścieżki tworzenia lipoksyn w różnych układach komórkowych (ryc. 4). Układ: **komórki epitelialne–neutrofile** wykorzystuje dwa typy lipooksygenaz działające sekwencyjnie, mianowicie: 15-LOX i 5-LOX. W wyniku ich działania powstaje najpierw kwas 15S-hydro(peroksy)-eikozatetraenowy, z którego w dalszych przemianach powstają, kolejno, przejściowy związek 15S-hydro(peroksy)-5S,6S-epoksytetraenowy i następnie lipoksyny: A₄ (LXA₄) i B₄ (LXB₄). Z kolei układ: **neutrofile wielojądrzaste-płytki krwi** wykorzystuje kolejno 5-LOX

i 12-LOX - w tym szlaku związkiem pośrednim jest leukotrien A₄ (LTA₄). Układ: **neutrofile–komórki endotelialne (śródbłonna naczyń)** bądź **komórki nabłonka (epitelialne)** bądź **monocyty** wykorzystuje COX2 i 5-LOX, przy czym enzym pierwszy musi występować w formie acetylowanej, co ma miejsce w obecności kwasu acetylosalicylowego (ASA). Efektem działania ASA-COX2 jest 15R-hydroksy-ETE (15R-HETE), a 5-LOX → kwas 5S,6S,15R-epoksytetraenowy. W tym układzie na końcu powstają 15R-epimery lipoksyn, mianowicie 15-epi-LXA₄ i 15-epi-LXB₄, nazywane łącznie 15-epi-lipoksynami lub 15-epi-LXs i znane także pod innymi nazwami skrótowymi: AT-LXA₄ i AT-LXB₄, podkreślającymi niezbędność ASA; AT oznacza *aspirin-triggered*, czyli „zależne od aspiryny”. Obydwie lipoksyny określane są często jednym terminem ATLs lub ATL. Należy podkreślić, że aktywność biologiczna lipoksyn i AT-lipoksyn jest podobna. Dowodem potwierdzającym tworzenie ATLs u człowieka było wykazanie u zdrowych ochotników obecności ATL w moczu po przyjęciu aspiryny w dawce 100 mg/dzień przez ≥8 dni, oraz w osoczu po 8-tygodniowej kuracji niskimi dawkami ASA [48].

Inaktywacja lipoksyn

Inaktywacja lipoksyn i AT-lipoksyn w rejonie procesu zapalenia jest istotna, bowiem eliminuje struktury biologicznie aktywne, a zatem przyczynia się do zakończenia ich działania. Badania wykazały, że LXA_4 jest substratem dla dwóch enzymów: dehydrogenazy 15-hydroksyprostaglandynowej (15-PGDH) i wielofunkcyjnej oksydoreduktazy eikozanoidów (EOR – *eicosanoid oxidoreductase*), obejmującej enzymy o powinowactwie zarówno do prostaglandyn (PGR – *prostaglandin reductase*), jak i do leukotrienów B_4 (LTB_4 DH – LTB_4 *dehydrogenase*); niekiedy enzymy inaktywujące lipoksyny określane są wspólnym skrótem: PGR/ LTB_4 DH. W wyniku działania tych enzymów na LXA_4 powstają nieaktywne związki: 15-okso- LXA_4 i 13,14-dihydro-15-okso- LXA_4 ; drugi związek może podlegać dalszej przemianie do 13,14-dihydro- LXA_4 [13]. Wymienione reakcje obejmują zatem utlenienie w pozycji C15 i redukcję C13=C14. Nowsze dane mówią o dodatkowym torze metabolicznym lipoksyn, mianowicie hydroksylacji w pozycji C20 [47]. Należy zaznaczyć, że 15-epi-LXs są bardziej odporne na działanie enzymów inaktywujących niż LXs, co sprawia, że ich stężenia są większe a działania dłuższe.

W zapaleniu dochodzi do syntezy wielu aktywnych związków, początkowo mediatorów prozapalnych, m.in. prostaglandyn i leukotrienów, a następnie związków przeciwzapalnych, np. lipoksyn, a także rezolwin i marezyn (czytaj dalej). Ich lokalna inaktywacja, podobnie jak ich generacja w rejonie zapalenia, w zasadniczy sposób rzutuje na przebieg i zakończenie procesu zapalenia. Tak więc rola enzymów degradujących mediatory zapalenia będzie równie ważna jak rola mechanizmów odpowiedzialnych za ich tworzenie i „dostawę”.

Działania biologiczne lipoksyn

Lipoksyny, a właściwie lipoksyna A_4 (LXA_4) i jej epimer 15-epi- LXA_4 – bo te związki uchodzą za głównych przedstawicieli tej serii (jak na razie), działają aktywując receptor mający nazwę skrótową ALX [11]. Mimo że lipoksyny A i B są strukturalnie podobne, LXB_4 i 15-epi- LXB_4 , nie działają poprzez receptor ALX, a – jak sugerują wyniki badań funkcjonalnych – najprawdopodobniej istnieje receptor swoisty dla lipoksyn B_4 , który oczekuje na identyfikację.

Receptor ALX został poznany na poziomie molekularnym we wczesnych latach 90. ubiegłego wieku [20]. Należy do licznej rodziny receptorów błonowych funkcjonalnie sprzężonych z białkiem G (GPCR – *G protein-coupled receptor*); jest zbudowany z 351 reszt aminokwasowych i kodowany przez gen zlokalizowany u człowieka na chromosomie 19q. Receptory ALX występują na różnych komórkach, szczególnie jest ich dużo na leukocytach, nieco mniej na eozynofiliach, monocytach/makrofagach, bazofilach, limfocytach T, komórkach dendrytycznych, fibroblastach, komórkach mezangialnych nerki, komórkach endotelialnych i naczyniowych komórkach mięśni gładkich oraz hepatocytach.

Efekty biologiczne wynikające ze stymulacji receptora ALX są różne i zależą od umiejscowienia, a więc są komórkowo-swoiste. Na przykład, w przypadku **neutrofilów** obserwuje się m.in. zahamowanie chemotaksji, adhezji i transmigracji, a także obniżenie degranulacji, adhezji do endotelium

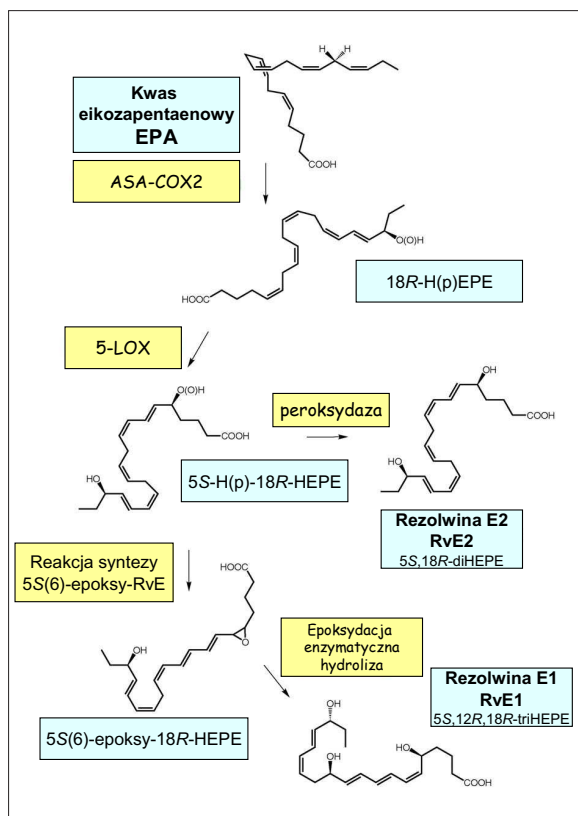
i homotypowej agregacji oraz zmniejszenie stężeń interleukiny IL-1 β i IL-8, ekspresji CD11b/CD18 (białka biorące udział w adhezji do innych komórek). Natomiast w przypadku **eozynofilów** obserwuje się zahamowanie migracji i degranulacji oraz wytwarzania eotaksyny i IL-15. W przypadku **monocytów/makrofagów** – nasilenie: chemotaksji i adhezji do lamininy oraz fagocytozy apoptotycznych leukocytów wielojądrowych, a także zahamowanie: wytwarzania IL-8, aktywacji NF- κ B i tworzenia reaktywnego rodnika tlenowego – nadtlenoazotynu. W limfocytach T – zahamowanie sekrecji TNF- α , a w **komórkach dendrytycznych** – obniżenie wytwarzania IL-12, w **komórkach nabłonkowych** – zahamowanie uwalniania IL-8, a w **komórkach śródbłonna naczyń** – nasilenie: ekspresji czynnika tkankowego (TF) i oksygenazy hemowej 1, tworzenia prostacykliny (PGL $_2$) i obniżenie: zależnej od VEGF proliferacji, adhezji i migracji oraz ekspresji P-selektyny.

Różnorodność efektów pobudzenia receptora ALX, a więc i aktywności biologicznej LXA_4 i 15-epimeru (niektóre z wymienionych efektów biologicznych LXA_4 są również wywoływane przez LXB_4), sprawia, że lipoksyny postrzegane są jako silne endogenne czynniki przeciwzapalne. Ich „wadą” jest to, że w warunkach *in vivo* podlegają bardzo szybkiej enzymatycznej inaktywacji [47]. Cecha ta uniemożliwia zastosowanie egzogennych lipoksyn jako leków przeciwzapalnych. Jednak, próby stosowania syntetycznych i metabolicznie trwałych analogów lipoksyn i AT-lipoksyn są kontynuowane i to z dobrym skutkiem, co napawa optymizmem.

Już niedługo terapia stanów zapalnych, zwłaszcza ostrych, może obejmować leki „wygaszające” zapalenie (*pro-resolving*), co stanowiłoby jakościowo nową strategię tych stanów chorobowych. Wśród analogów lipoksyn, które aktualnie przechodzą badania pod kątem ich zastosowania jako leków u ludzi, są analogi ATL, np.: 15(*R/S*)-metylo- LXA_4 ($ATLa_1$), 15-epi-16-(*para*-fluoro)-fenoksy- LXA_4 ($ATLa_2$); związek ten występuje w postaci estru metylowego – w warunkach *in vivo* ester jest szybko hydrolizowany przez osoczowe i wątrobowe esterazy do wolnego kwasu, będącego formą czynną), 3-oksa-15-epi- LXA_4 (ZK-994), o-[9,12]-benzo- ω 6-epi- LXA_4 czy 16-fenoksy- LXA_4 [26,31,46,47]. Synteza trwałych analogów lipoksyn uwzględnia fakt, iż interakcja LXA_4 z receptorem ALX jest wysoce stereoswoista i wymaga zachowania pewnych układów strukturalno-konformacyjnych, w tym 5*S*,6*R*-orientacji grup hydroksylowych i obecności podwójnego wiązania C11=C12 w pozycji *cis*.

Nową i niezwykle ciekawą obserwacją – zwłaszcza dla okulistów – jest to, że trwały analog AT-lipoksyny, $ATLa_1$, wykazywał działanie prowygaszeniowe w ostrej reakcji zapalnej w tkankach oka, oraz skutecznie blokował neowaskularyzację w rogówce – zjawiska indukowane u myszy podaniem mikropeletek zawierających IL-1 β i/lub VEGF-A [22].

Podsumowując efekty działania lipoksyn i AT-lipoksyn możemy powiedzieć, że związki te, a także ich metabolicznie trwałe analogi, wywierają działania przeciwzapalne na zasadzie aktywnego udziału w fazie wygaszania ostrej reakcji zapalnej. W warunkach *in vivo* efekt przeciwzapalny jest wypadkową sumy wielokierunkowych działań, jakie



Ryc. 5. Szlaki biosyntezy rezolwin serii E z wielonienasyconego kwasu tłuszczowego omega 3 – kwasu eikozapentaenowego (EPA; C20: 5- ω 3)

lipoksyny wywierają w kilku typach komórek zaangażowanych w proces zapalenia. Do najważniejszych efektów lipoksyn (o charakterze przeciwzapalnym i prowygaszeniowym) należałoby zaliczyć z jednej strony obniżenie/zahamowanie funkcji neutrofilów, ich transmigracji przez „bariery” utworzone przez komórki nabłonka i śródbłonna, a z drugiej – supresję wydzielania prozapalnych cytokin przez komórki T oraz stymulację aktywności fagocytarnej monocytów i makrofagów.

Dokonyując próby rozdziału działań biologicznych lipoksyn na klasyczne efekty przeciwzapalne i efekty prowygaszeniowe, podział taki mógłby wyglądać następująco. W grupie efektów przeciwzapalnych byłyby te, które zależą od swoistych „sygnałów” generowanych przez neutrofile, a więc obniżenie: CD11b/18, wytwarzania reaktywnych form tlenu, aktywacji czynnika NF- κ B, sekrecji prozapalnych cytokin/chemokin oraz zwiększenie wytwarzania/nasilenie działania cytokin/chemokin przeciwzapalnych. W grupie efektów prowygaszeniowych (zależnych od swoistych „sygnałów” generowanych przez monocyt/makrofagi): wzrost/nasilenie mobilizacji jonów Ca^{2+} , przychepności i chemotaksji, a także stymulacja makrofagów do fagocytowania obumarłych (apoptotycznych) neutrofilów w obszarze objętych zapaleniem.

Na koniec należy wspomnieć, że zakres działań biologicznych (przeciwzapalnych i prowygaszeniowych) lipoksyn może być większy niż wymieniono powyżej, bowiem są przesłanki wskazujące, że związki te mogą wchodzić

w interakcje z innymi receptorami niż ALX, mianowicie z receptorem CysLT₁ (efekty antagonistyczne obserwowane w komórkach śródbłonna makronaczyń i komórkach mezangialnych → blokowanie działań leukotrienu LTD₄) oraz receptorem jądrowym AhR (*aryl hydrocarbon receptor* jest aktywowany przez ligand czynnikiem transkrypcyjnym kontrolującym ekspresję różnych zestawów genów; LXs są bezpośrednimi agonistami tego receptora → efekty przeciwzapalne) [11,26,48]. W całościowym działaniu lipoksyn istotnym może być także hamujący wpływ sygnałów generowanych przez receptory ALX i CysLT₁ na funkcję receptorów dla czynników wzrostowych, takich jak: czynnik wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF), czynnik pochodzący z płytek krwi (PDGF) i czynnik wzrostu tkanki łącznej (CTGF) – takie interakcje mogą skutkować supresją procesów zależnych od ww. czynników, np. angiogenezy, proliferacji i włóknienia [11,26,48].

POCHODNE WIELONIENASYCONYCH KWASÓW TŁUSZCZOWYCH OMEGA 3

Rezolwiny – *resolvins*. Nazwa pochodzi od dwóch słów angielskich: fragment *resol* pochodzi od nazwy końcowej fazy zapalenia *resolution*, natomiast fragment *in* pochodzi od słowa *interaction* nawiązującego do niezbędnej interakcji dwóch komórek *cell-cell interaction* w celu zsyntetyzowania związku, lub słowa *inflammation* – tak jak w przypadku lipoksyn. Rezolwiny stanowią rodzinę związków pochodnych kwasu eikozapentaenowego (rezolwiny serii E) i kwasu dokozaheksaenowego (rezolwiny serii D).

Rezolwiny serii E – pochodne kwasu eikozapentaenowego (EPA)

Odkrycie rezolwin serii E nawiązuje do roku 2000 [2,52]. Wówczas dokonano oryginalnej, ale przypominającej tę z lipoksynami, obserwacji wpływu kwasu acetylosalicylowego (ASA) na COX-2 w ludzkich komórkach śródbłonna naczyń (ekspozowanych na TNF- α w celu pobudzenia ekspresji COX-2) i zdolności acetylowanego enzymu (ASA-COX2) do katalizowania przemiany **kwasu eikozapentaenowego (EPA; C20:5- ω 3)** do kwasu 18R-hydro(peroksy)-eikozapentaenowego, czyli 18R-H(p)EPE. Po wychyceniu przez obecne w hodowli neutrofile, 18R-H(p)EPE – z udziałem „neutrofilowego” 5-LOX – ulegał przemianom do 5S-hydro(peroksy)-18R-hydroksy-EPE, w skrócie 5S-H(p)-18R-HEPE, dalej do 5S(6)-epoksy-18R-HEPE i w końcu do 5S,12R,18R-triHEPE (ryc. 5). Ta ostatnia struktura to **rezolwina-E1 (RvE1)**, czyli kwas 5S,12R,18R-trihydroksy-6Z,8E,10E,14Z,16E-eikozapentaenowy [2,52] (ryc. 5).

Wykazano również, że równoległe z RvE1 **powstaje rezolwina-E2 (RvE2)**, czyli 5S,18R-diHEPE (kwas 5S,18R-dihydroksy-eikozapentaenowy). RvE2 jest wynikiem reakcji peroksydacji 5S-H(p)-18R-HEPE, który jest także związkiem pośrednim w syntezie RvE1 (ryc. 5).

Powstawanie rezolwin serii E przypomina proces tworzenia lipoksyn i jest wynikiem procesu określanego jako synteza transkomórkowa. Te jakościowo nowe metabolity EPA wykazywały w różnych systemach komórkowych i modelach zapalenia aktywność przeciwzapalną, polegającą na aktywacji procesu wygaszania ostrej reakcji zapalnej. Profil aktywności biologicznej i siła działania RvE1 i RvE2 są zbliżone, choć występują pewne różnice. Według danych na

Tabela 1. Zestawienie efektów biologicznych lipidowych mediatorów przeciwzapalnych – prowygaszeniowych: rezolwin, protektyny i marezyny, wynikających z ich oddziaływania na neutrofile, makrofagi, komórki dendrytyczne, limfocyty i płytki krwi. ↑ oznacza: wzrost, nasilenie lub aktywacja; ↓ oznacza spadek, obniżenie lub zahamowanie aktywności

| | | |
|----------------------|---|--|
| Neutrofile | RvE1 / RvE2 / RvD1 / AT-RvD1 / PD1 | ↓ mobilizacja neutrofilów |
| | PD1 | ↑ ekspresja CCR5 |
| | RvE1 / AT-RvD1 | ↓ transmigracja przez endotelium i epitelium ↓ ekspresja L-selektyny i CD18 w neutrofilach i monocytach ↓ interakcje leukocytów z endotelium |
| | MaR1 | ↓ migracje neutrofilów; ↑ migracje monocytów |
| Makrofagi | RvE1 | ↑ fagocytoza obumierających (apoptotycznych) neutrofilów ↑ usuwanie fagocytów drogą układu limfatycznego |
| | PD1 | ↓ uwalnianie TNF przez makrofagi pochodzące ze szpiku |
| | PD1 / RvE1 | ↑ stymulacja fagocytozy apoptotycznych tymocytów przez makrofagi ↓ interakcja leukocytów z endotelium |
| | RvD1 | ↓ uwalnianie cytokin prozapalnych przez makrofagi |
| | MaR1 | ↑ stymulacja fagocytozy zymosanu przez makrofagi |
| Komórki dendrytyczne | RvE1 | ↓ tworzenie IL-12 przez komórki dendrytyczne ↑ rozwój populacji komórki dendrytycznych indukujących apoptozę limfocytów T |
| Limfocyty | PD1 | ↓ migracja komórek T i ↓ sekrecji TNF- α i IFN- γ |
| | RvE1 / RvD1 | ↑ ekspresja CCR5 na limfocytach T |
| Płytki krwi | RvE1 | ↓ zależna od ADP i receptora TBX aktywacja agregacji płytek (ale nie agregacji wywołanej przez kolagen) |

dzień dzisiejszy, zakres działań RvE1 jest znacznie szerszy niż RvE2. RvE1 i RvE2 regulują (hamują) infiltrację – transendotelialną migrację neutrofilów do rejonu zapalenia, stymulują makrofagi do fagocytozy obumierających (apoptotycznych) neutrofilów, redukują uwalnianie cytokin prozapalnych (tab. 1). Promują one etap rezolucji zapalenia, tj. etap katabazy albo wygaszania [18]. Siła działania obu rezolwin jest podobna po podaniu dożylnym (*i.v.*), ale po podaniu dootrzewnowym (*i.p.*) RvE1 działa silniej niż RvE2. Ponadto RvE1 oddziałuje na: płytki krwi (zakłóca agregację płytek zależną od tromboksanów), komórki T (nasila ekspresję receptora chemokinowego CCR5), komórki dendrytyczne (hamuje migrację i produkcję IL-12) i eozynofile (hamuje zależną od alergenu mobilizację eozynofiliów), oraz łągodzi zapalenie okrężnicy i zapobiega zależnej od osteoklastów destrukcji kości [2,3,18,52].

Badania porównawcze wykazały, że w niektórych układach biologicznych efekty przeciwzapalne RvE1 były silniejsze od aspiryny, a nawet deksametazonu [2, 52].

RvE1 wywiera swoje działania biologiczne poprzez receptor ChemR23, który wykazuje w 36% strukturalne podobieństwo do receptora ALX [3,18]. W wyniku stymulacji receptora ChemR23 aktywacji ulega wiele procesów sygnalizacyjnych, w tym kaskada kinaz MAP. Receptor ChemR23 podlega aktywacji także przez ligand peptydowy – chemerynę, która działa przeciwzapalnie [10]. RvE1

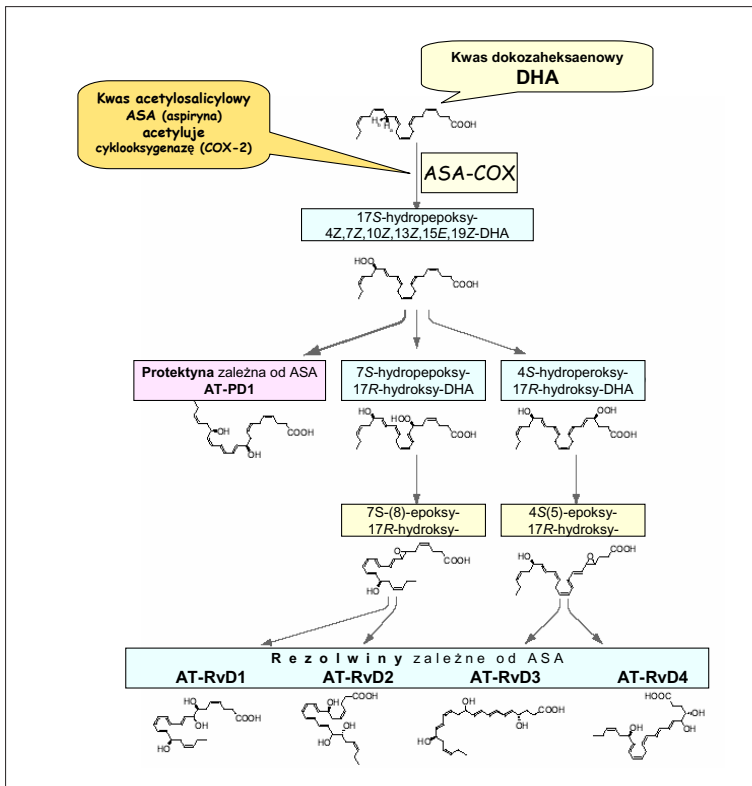
może również oddziaływać na receptor dla leukotrienu LTB_4 , tj. receptor BLT_1 , wykazując w tej interakcji profil działania charakterystyczny dla częściowego agonisty. W wyniku takiej interakcji dochodziło do supresji sygnału $LTB_4 \rightarrow BLT_1$ w neutrofilach [3].

Ludzkie neutrofile syntetyzują RvE2 w ilościach większych niż RvE1. Jednak RvE2 nie działa na receptor ChemR23, a zatem molekularny mechanizm sygnalizacji receptorowej indukowany przez tę rezolwinę pozostaje nieznany [61].

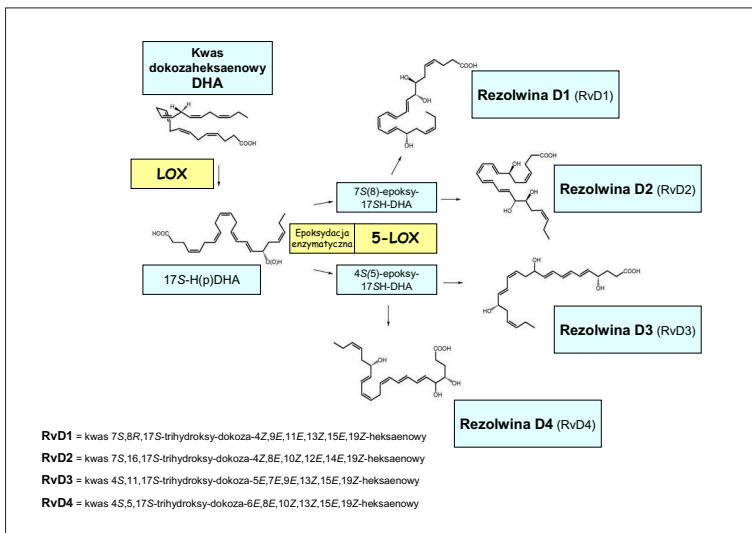
Przyjmuje się, że rezolwiny powstają w końcowej fazie zapalenia ostrego w wyniku interakcji dwóch typów komórek (biosynteza transkomórkowa). Jednak, badania przeprowadzone na zdrowych ochotnikach, którzy spożywali olej rybny (zawierający 1 g EPA i 0,7 g DHA) łącznie z aspiryną (160 mg), wykazały obecność RvE1 w próbkach osocza w stężeniach 0,1–0,4 ng/ml, wskazując, iż biosynteza rezolwin może zachodzić w organizmie człowieka, u którego nie stwierdza się procesu zapalnego [2].

Rezolwiny serii D – pochodne kwasu dokozaheksaenowego (DHA)

Rezolwiny serii D, a więc związki pochodzące od kwasu dokozaheksaenowego (DHA; C22:6- ω 3), odkryto w płynie wysiękowym chemicznie indukowanego zapalenia u myszy otrzymującej DHA i aspirynę [55]. Reakcje



Ryc. 6. Szlaki biosyntezy AT-rezolwin serii D (zależnych od aspiryny) z wielonienasyconego kwasu tłuszczowego omega 3 – kwasu dokozaheksaenowego (DHA; C22: 6-ω3)



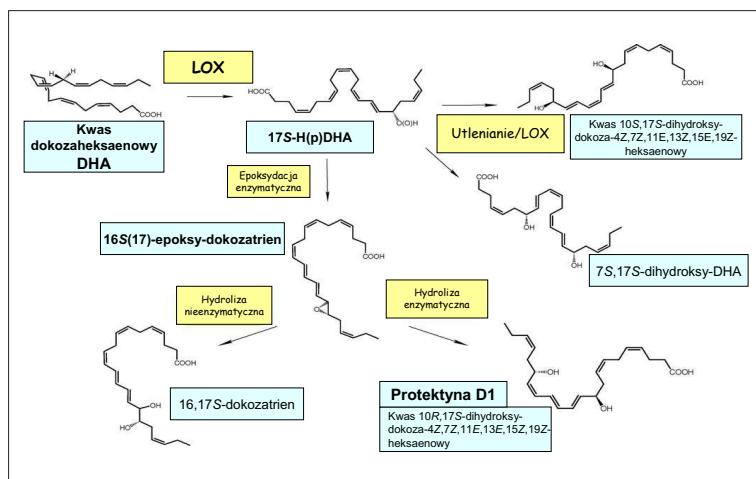
Ryc. 7. Szlaki biosyntezy resolwin serii D z wielonienasyconego kwasu tłuszczowego omega 3 – kwasu dokozaheksaenowego (DHA; C22: 6-ω3)

powstawania AT-RvD i RvD były zasadniczo podobne do tych jakie uczestniczyły w powstawaniu resolwin serii E (biosynteza transkomórkowa), z tą różnicą, że powstających resolwin było więcej, mianowicie cztery związki w każdej serii: **RvD1–RvD4** oraz **AT-RvD1–AT-RvD4**. W przypadku resolwin AT-RvD, wyjściowym metabolitem DHA (powstałym w wyniku działania ASA-COX2) jest 17R-H(p)DHA, który następnie, poprzez pochodne 7S-hydro(peroksy)- i 7S(8)-epoksy-, ulega przekształceniu do AT-RvD1 i AT-RvD2. Natomiast, przemiany 17R-H(p)DHA → pochodne 4S-hydro(peroksy)- → 4S(5)-epoksy- prowadzą do resolwin D3 i D4, tj. AT-RvD3 i AT-RvD4 (ryc. 6).

Zależne od LOX-LOX szlaki przemian DHA do resolwin D1-D4 (RvD1, RvD2, RvD3 i RvD4) pokazuje ryc. 7. Tam też przedstawiono pełne nazwy chemiczne resolwin. Według ostatniej publikacji Caldera [8], resolwin serii D może być więcej – w swojej pracy autor sugeruje istnienie dwóch kolejnych związków, mianowicie resolwiny D5 i D6, jednak nie podaje mechanizmu ich powstawania.

Inaktywacja

W inaktywacji RvD1 i resolwin serii E uczestniczą te same enzymy, co w przypadku lipoksyn, mianowicie:



Ryc. 8. Szlaki biosyntezy (neuro)protektyny D1 z wielonienasyconego kwasu tłuszczowego omega 3 – kwasu dokozaheksaenowego (DHA; C22: 6- ω 3)

15-PGDH i EOR; ich zdolność katalityczna jest jednak mniejsza dla rezolwin (reakcje zachodzą wolniej). Wymienione enzymy katalizują transformację rezolwin do 8-okso i 17-okso pochodnych. Ciekawej obserwacji dostarczyły badania porównawcze metabolizmu RvD1 i AT-RvD1 (ta ostatnia różni się od RvD1 tylko konfiguracją grupy 17-hydroksylowej – 17R), które wykazały, że szybkiej inaktywacji ulegał tylko związek pierwszy, tj. RvD1 [59].

Działania biologiczne

W przeciwieństwie do licznych danych nt. efektów biologicznych rezolwin serii E, informacji dotyczących rezolwin serii D jest stosunkowo mało i opisują one przede wszystkim działania rezolwiny D1 na modelach zwierzęcych. Pierwsze obserwacje pokazywały zdolność tych związków (podanych myszom *i.v.*) do hamowania mobilizacji i infiltracji leukocytów w modelu zapalenia miejscowego *mouse dorsal air pouch* [14] wywołanym przez TNF- α i w zapaleniu otrzewnej wywołanym zymosanem [55]. Donoszono również o działaniu ochronnym rezolwin serii D wobec uszkodzeń i utraty funkcji nerki wywołanych niedotlenieniem i następującą reperfuzją [19].

Ostatnie doniesienia [57] mówią o działaniu ochronnym RvD1, zastosowanej w bardzo niskich dawkach, 0,01–10 ng *i.v.*, w zapaleniu wywołanym stresem oksydacyjnym; zapalenie otrzewnej u myszy wywoływano podaniem *i.p.* cytotoksycznego i prozapalnego aldehydu, tj. 4-hydroksynonenalu (HNE), który powstaje *in vivo* w wyniku peroksydacji lipidów, m.in. wielonienasyconych kwasów tłuszczowych. Supresja infiltracji leukocytów była proporcjonalna do zastosowanej dawki RvD1 i wynosiła 30–70% [57]. Tabela 1 przedstawia działania rezolwin na różne komórki biorące udział w zapaleniu.

RvD1 również hamowała ekspresję IL-1 β w mikrogleju [29] oraz redukowała wazoodliterację i neowaskularyzację w retinopatii [15]. Ostatnie doniesienia rozszerzają zakres „ocznych” działań RvD1 i RvE1, które w modelach *in vitro* hamowały sygnalizację prozapalną generowaną w komórkach śródbłonna naczyń i leukocytach oraz transmisję leukocytów przez endotelium [60].

(Neuro)Protektyna – pochodna kwasu dokozaheksaenowego (DHA)

Pierwsze obserwacje, wykazujące zdolność tkanek ośrodkowego układu nerwowego (OUN), w tym siatkówki, do przemian kwasu dokozaheksaenowego (DHA) katalizowanych przez lipooksygenazy (LOX), pochodzą z roku 1984 [6]. Wyniki dalszych badań wskazywały na działalność „dobroczynną” kwasów tłuszczowych szeregu omega 3 (EPA i DHA) w obrębie OUN i już wtedy, a więc więcej niż dwie dekady temu, podkreślano rolę diety bogatej w te kwasy (a zwłaszcza DHA) w utrzymaniu prawidłowej funkcji mózgu. Jednak wówczas nikt nie przypuszczał, że pewne metabolity DHA, takie jak związki typu hydroksydokozanoidów, mogą być obdarzone unikatowymi właściwościami ochronnymi, które upoważnią do nadania im takich nazw jak protektyny czy neuroprotektyny.

Biosynteza (neuro)protektyny

Substratem protektyny jest kwas dokozaheksaenowy (DHA; C22:6- ω 3). W pierwszym etapie biosyntezy LOX przekształca DHA do 17S-H(p)DHA – struktury, która następnie podlega enzymatycznej epoksydacji do 16S(17)-epoksydokozatrienu. W końcu, związek dokozatrienowy w procesie hydrolyzy enzymatycznej zostaje przekształcony w kwas 10R,17S-dihydroksy-dokoza-4Z,7Z,11E,13E,15Z,19Z-heksaenowy, czyli protektynę D1 (PD1); dodatek D1 precyzuje naturę związku: D – informuje o pochodzeniu, tj. od DHA, 1 – oznacza pierwszy związek w tej serii. Jeśli biosynteza zachodzi w obrębie OUN, wytworzony związek nazywa się neuroprotektyną D1 (NPD1), jeśli poza OUN \rightarrow PD1. Rycina 8 przedstawia szlaki przemian DHA z uwypukleniem toru prowadzącego do protektyny.

W warunkach fizjologii, biosynteza neuroprotektyny zachodzi przede wszystkim w tych strukturach/narządach, które zawierają dużo DHA. Do takich narządów zdecydowanie należy OUN, z siatkówką na czele, która właśnie z tego względu, wyróżnia się w organizmie zwierząt i człowieka [41]. Swoisty i efektywny system transportu DHA funkcjonujący w organizmie ssaków gwarantuje dużą podaż DHA z przewodu pokarmowego do komórek nabłonka barwnikowego siatkówki (RPE – *retinal pigment*

epithelium) i fotoreceptorów [40]. Należy przypomnieć, że wielonienasycone kwasy tłuszczowe, zwłaszcza szeregu omega 3 (EPA, DPA, DHA i w dużym stopniu prekursor wymienionych związków – kwas α -linolenowy, C18:3- ω 3), należą do grupy tzw. związków niezbędnych (NWNKT – niezbędne wielonienasycone kwasy tłuszczowe; EAA – *essential fatty acids*), których organizm człowieka nie jest w stanie syntetyzować w ilościach dostatecznych, muszą więc być dostarczane w pożywieniu lub w postaci suplementów diety [41,42,43]. Obecność tego najbardziej nienasyconego, bo mającego sześć wiązań podwójnych C=C, kwasu tłuszczowego w błonach plazmatycznych fotoreceptorów, a zwłaszcza ich segmentów zewnętrznych (zawierających barwniki wzrokowe odpowiedzialne za odbiór fotonów światła), jest nieodzowna do utrzymania zarówno funkcjonalnej „plastyczności” błony komórkowej/plazmatycznej, jak i kompartmentalizacji procesów związanych z percepcją wrażeń świetlnych. DHA występujący w błonach kompleksu: RPE-fotoreceptory (w przeciwieństwie do innych tłuszczowych składników błon) wykazuje dużą „mobilność” i dynamikę, również w aspekcie tworzenia NPD1 [41,42,43].

O ile reakcje biosyntezy NPD1/PD1 są znane, o tyle inicjacja procesu tworzenia neuroprotektyny nie jest do końca poznana i nie ma pewności czy do jej syntezy niezbędny jest rzeczywisty proces zapalny wraz z komórkami „napływającymi” do obszaru reakcji zapalnej, o których była mowa w pierwszej części artykułu. Tego typu wątpliwości mają swoje uzasadnienie w tym, że utrzymywane w hodowli ludzkie komórki RPE (ARPE-19 – spontanicznie transformowane komórki RPE), czy komórki ludzkiego mózgu, są w stanie syntetyzować NPD1 w warunkach np. niedotlenienia, stresu oksydacyjnego i obecności cytotoksycznego bis-retinoidu A2E, a także w obecności IL-1 β i jonoforu wapniowego A23187 [28,33,34]. Wytworzony w tych warunkach dokozanoid wykazywał właściwości neuroprotektynne, m.in. przeciwdziałał apoptozie komórek wywołanej stresem tlenowym i indukcji COX-2 stymulowanej obecnością prozapalnej cytokiny. Właśnie te i wiele innych obserwacji zadecydowały o nazwie „neuroprotektyna” (NPD1) dla kwasu 10*R*,17*S*-dihydroksydokozaheksaenowego [5,28,33,34,53].

Nie wykluczone, że przemiana DHA \rightarrow NPD1 jest rodzajem odpowiedzi obronnej, a więc pojawiającej się w sytuacji zagrożenia, np. zapalenia czy neurodegeneracji (według najnowszych poglądów, zapalenie typu przewlekłego i mikroglej odgrywają główną rolę jako czynnika indukującego i podtrzymującego proces neurodegeneracji). Warto wspomnieć, że niektóre dobrze znane czynniki endogenne są w stanie stymulować biosyntezę NPD1 w komórkach RPE; wśród nich są takie, jak: neurotrofina BDNF (*brain-derived neurotrophic factor* – czynnik neurotroficzny pochodzenia mózgowego), FGF-2 (*fibroblast growth factor* – czynnik wzrostu fibroblastów), LIF (*leukemia inhibitory factor* – czynnik hamujący białaczkę), a nawet antyangiogeny czynnik PEDF (*pigment epithelium-derived factor* – czynnik pochodzący z nablónka barwnikowego). Donoszono również, że w obecności NPD1 dochodzi do up-regulacji ekspresji antyapoptotycznych i down-regulacji ekspresji proapoptotycznych białek rodziny Bcl-2, co skutkowało obniżeniem aktywności proapoptotycznej kaspazy 3 i supresją procesu apoptozy [5,28].

Dotąd nie zidentyfikowano swoistego receptora NPD1/PD1, poprzez który protektyny wywierałyby swoje działania biologiczne. Niemniej jednak taki pogląd o receptorowo-zależnej naturze mechanizmu działania (neuro)protektyny dominuje i aktualnie trwają intensywne prace nad znalezieniem takiego receptora w siatkówce i mózgu.

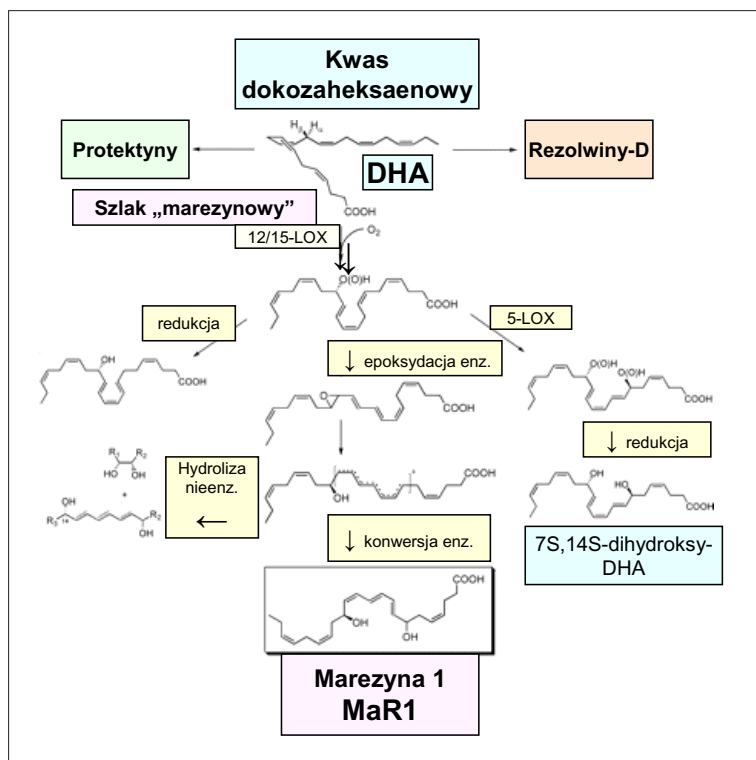
Przypuszcza się, że brak (neuro)protektyny może się przyczyniać do przyspieszenia rozwoju patologii zwyrodnieniowych, takich jak AMD (zwyrodnienie plamki związane z wiekiem) czy choroba Alzheimera [5,28].

NPD1/PD1 wywierają wiele działań zgodnych z ich kwalifikacją jako czynników prowygaszeniowych w zapaleniu, m.in. hamowanie ekspresji genów kodujących związki prozapalne, np. IL-1, COX-2 i B94 (prozapalny element indukowany przez TNF- α) i CEX-1 (*cytokine exodus protein-1* – marker odpowiedzi zapalnej i stresu oksydacyjnego); inne efekty (neuro)protektyn wymienione są w tab.1.

Marezyń – pochodne kwasu dokozaheksaenowego (DHA)

Marezyńa – *maresin*. Nazwa powstała z połączenia fragmentów trzech angielskich słów: *macrophage*, *resolution* i *inflammation*.

Marezyń to najnowszy element składowy rodziny endogennych mediatorów prowygaszeniowych ostrej fazy zapalenia. W pracy opublikowanej w styczniu 2009 r. przedstawiono wyniki ostatnich badań Serhana i wsp., które pokazują nową ścieżkę przemian kwasu dokozaheksaenowego (DHA) [56]. Stosując zaawansowane, kompleksowe techniki analizy lipidowej (*mediator lipidomics*) umożliwiające izolację, ekstrakcję i identyfikację różnorodnych (w tym stereoswoistych) metabolitów wielonienasyconych kwasów tłuszczowych, w tym DHA, grupie Serhana udało się zidentyfikować w płynie wysiękowym pobranym od myszy z zapaleniem otrzewnej (wywołanej zymosanem) nieznanne dotychczas metabolity DHA, wytwarzane przez obecne w eksudatach makrofagi. Badacze wykazali, że oprócz już poznanych metabolitów, np. 17*S*-hydroksy pochodnych DHA (prekursor biosyntezy rezolwin serii D i protektyn), występowały również dotychczas nieznanne 14*S*-hydroksy pochodne DHA. Po dodaniu DHA, lub syntetycznie otrzymanego związku 14*S*-H(p)DHA do zawiesiny zawierającej aktywowane makrofagi, wykazano obecność jakościowo nowych, mających dwa ugrupowania „-OH” metabolitów DHA, o aktywności biologicznej zbliżonej do pochodzącej od EPA rezolwiny E1 (RvE1, która ma trzy grupy „-OH” w pozycji: 5*S*, 12*R* i 18*R*) i pochodzącej od DHA protektyny D1 (PD1, zawierającej dwie grupy „OH” w pozycji: 10*R* i 17*S*). Tym nowo zidentyfikowanym związkiem okazał się kwas 7*S*,14*S*-dihydroksy-dokoza-4*Z*,8,10,12,16*Z*,19*Z*-heksaenowy, czyli 7*S*,14*S*-dihydroksy-DHA, albo 7*S*,14*S*-diH-DHA, albo 7*S*,14*S*-diHDHA – wszystkie zapisy odnoszą się do marezyń (MaR1). Zwraca uwagę brak stereo oznakowania w pozycjach 8, 10 i 12, które mogą, ale nie muszą reprezentować 8*E*, 10*Z* i 12*E*. Okazało się, że podwójne utlenianie DHA prowadzące do powstania MaR1 katalizowały sekwencyjnie dwa enzymy: 12- i 5-LOX [56] (ryc. 9).



Ryc. 9. Szlaki biosyntezy maresyny 1 z wielonienasyconego kwasu tłuszczowego omega 3 – kwasu dokozaheksaenowego (DHA; C22: 6- ω 3)

Aktywność biologiczna MaR1 obejmuje wielokierunkowe oddziaływania prowadzące do ograniczenia nagromadzenia się leukocytów wielojądrzastych w obszarze zapalenia w wyniku stymulacji aktywności fagocytarnej makrofagów (tab. 1). Ponieważ MaR1 pojawia się w fazie wygaszania reakcji zapalnej, związek ten jest więc kolejnym mediatorem prowygaszeniowym (*proresolving*). Sądzi się, że MaR1 działa przez swoisty receptor, różny od receptorów rezolwin i protektyn, którego jeszcze nie zidentyfikowano.

POCHODNE KWASU DOKOZAPENTAENOWEGO OMEGA 6 (DPA- ω 6)

Idea poszukiwania nowych rezolwin niezwiązanych z kwasami omega 3 nawiązuje do niedawnych, gromadzonych od roku 2007 obserwacji, które zwracają uwagę na potencjał przeciwzapalny oleju wytwarzanego przez mikroalgi *Schizochytrium sp.*, zawierającego 40% DHA, 2,5% EPA oraz 15% DPA- ω 6. Produkt ten jest komercyjnie dostępny pod nazwą DHASCO-S (DHA-STM) od *DHA Single Cell Oil* (Martek Biosciences Corporation). W odróżnieniu od innego preparatu olejowego firmy Martek o nazwie DHASCO-T (DHA-TTM), wytwarzanego przez mikroalgi *Cryptocodinium cohnii* i zawierającego 40% DHA (przy znikomej ilości innych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych), DHASCO-S wykazywał w szczurzym modelu zapalenia (obrzęk tylnej łapy wywołany podskórnym podaniem wielocukru śluzowego występującego w krasnorostach – test karageninowy) działanie przeciwzapalne silniejsze od DHASCO-T [36]. Bezpośrednie porównanie względnej siły działania przeciwzapalnego poszczególnych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych obecnych w badanych olejach układała się następująco: DPA- ω 6 > DHA > EPA, a badania efektów biologicznych kombinacji estrów etylowych tychże kwasów: DHA + EPA i DHA + DPA- ω 6, zarówno w teście karageninowym, jak i teście

in vitro migracji neutrofilów i innych komórek żernych stymulowanej przez czynnik chemotaktyczny *N*-formylo-Met-Leu-Phe (fMLP) wskazywało, iż DPA- ω 6 (DPA- ω 6) jako taki, albo jego metabolit/y, ma/ją duży potencjał przeciwzapalny [36].

Szczegółowe badania aktywności biologicznej DPA- ω 6 i jego różnych pochodnych w dwóch zwierzęcych modelach zapalenia ostrego (myszy, szczury) [17] oraz w mysim modelu nadwrażliwości typu opóźnionego [16] wykazały, że związkami czynnymi o dużym potencjale przeciwzapalnym są dwie pochodne oksylipinowe powstające z DPA- ω 6 w wyniku działania 15-LOX, mianowicie kwas 17S-hydroksydokoza-4Z,7Z,10Z,13Z,15E-pentaenowy (**17S-hydroksy-DPA- ω 6** albo **17S-HDPA- ω 6**) i kwas 10S,17S-dihydroksydokoza-4Z,7Z,11E,13Z,15E-pentaenowy (**10S,17S-diHDPA- ω 6** albo **10S,17S-HDPA- ω 6**). Ze względu na swoje działanie w końcowej fazie zapalenia ostrego związki te zostały nazwane **rezolwinami DPA- ω 6**. Podkreślenia wymagają zwłaszcza te dane, które pokazują *in vivo* aktywność przeciwzapalną w modelu nadwrażliwości typu opóźnionego, gdzie rezolwina 17SHDPA- ω 6 w dawce tak niskiej jak 5 μ g/kg m.c. wywoływała statystycznie istotny efekt porównywalny z efektem deksametazonu w dawce 500 μ g/kg m.c. [16].

Powstawanie rezolwin DPA- ω 6 wykazano zarówno w warunkach *ex vivo*, w których DPA- ω 6 inkubowano w środowisku zawierającym świeżą „całą” krew ludzką, jak i w warunkach *in vivo*, w których szczury otrzymywały dietę wzbogaconą w DPA- ω 6 przez okres 19 dni. W pierwszym układzie głównym identyfikowanym metabolitem był związek 17S-HDPA- ω 6, natomiast w układzie drugim wykrywano obecność 17S-HDPA- ω 6 we krwi, oskrzelach, sercu, oraz w mniejszych ilościach w jelicie cienkim, płucach

Tabela 2. Przeciwzapalne i prozapalne działania pochodnych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych: omega 3 – kwasu eikozapentaenowego (EPA) i dokozaheksaenowego (DHA), oraz omega 6 – kwasu arachidonowego (AA) i kwasu dokozapentaenowego (DPA- ω 6)

| Typ związku | Omega 6 mediatory pochodne kwasu arachidonowego | ← | → | Omega 3 mediatory pochodne EPA i DHA |
|-------------------------------------|---|-----------------------------------|---|---|
| | | Działanie fizjologiczne | Działanie fizjologiczne | |
| Prostaglandyny | PGD ₂ , PGE ₂ PGF ₂ , PGI ₂ | proarytmiczne | przeciwarytmiczne | PGD ₃ , PGE ₃ PGF ₃ , PGI ₃ |
| Tromboksany | TXA ₂ , TXB ₂ | aktywator płytek skurcz naczyń | inhibitor płytek rozszerzenie naczyń | TXA ₃ , TXB ₃ |
| Leukotrieny | LTA ₄ , LTB ₄ , LTC ₄ , LTD ₄ , LTE ₄ | prozapalne | przeciwzapalne | LTA ₅ , LTB ₅ , LTC ₅ , LTD ₅ , LTE ₅ |
| Pochodne Epoksyekozatrienowe | 5,6-EET, 8,9-EET 11,12-EET, 14,15-EET | zapalne | | |
| Pochodne Hydroksyekozatetraenowe | 5-HETE, 12-HETE 15-HETE | | | |
| Lipoksyny | LXA ₄ , LXB ₄ | przeciwzapalne | | |
| Rezolwiny | | | przeciwzapalne | RvE1, RvE2 RvD1, -2, -3, -4 |
| Neuroprotektyna | | | przeciwzapalne | NPD1 |
| Marezyna | | | przeciwzapalne | MaR1 |
| Pochodne DPA- ω 6 | 17-HDPA- ω 6 10,17-HDPA- ω 6 | przeciwzapalne | | |

i nerkach. Inne badania wykazały, że w warunkach *in vivo* tworzenie oksylipin z DPA- ω 6 było większe niż tworzenie rezolwin pochodzących od DHA. Należy zaznaczyć, że nie wykrywano rezolwin DPA- ω 6 w systemach biologicznych, w których nie stosowano ω 6-prekursora [17].

W cytowanych powyżej badaniach dokonano jeszcze jednej ważnej obserwacji o potencjalnym znaczeniu praktycznym. Okazało się bowiem, że stabilność metaboliczna rezolwin DPA- ω 6 i dla porównania 17-hydroksy pochodnej DHA (wszystkie związki w stężeniu 10 μ M inkubowano w preparacie mikrosomalnym wątroby człowieka) była największa w przypadku 10,17-HDPA- ω 6 i 17-HDPA- ω 6. A zatem, pochodne DPA- ω 6 reprezentują struktury metabolicznie trwalsze – parametr, który ma istotne znaczenie przy „konstruowaniu” potencjalnych leków. I wreszcie inną praktyczną wskazówką było to, że suplementacja preparatami zawierającymi DPA- ω 6 prowadziła do syntezy *in vivo* przeciwzapalnych oksylipin, mogących ingerować w przebieg procesu zapalnego.

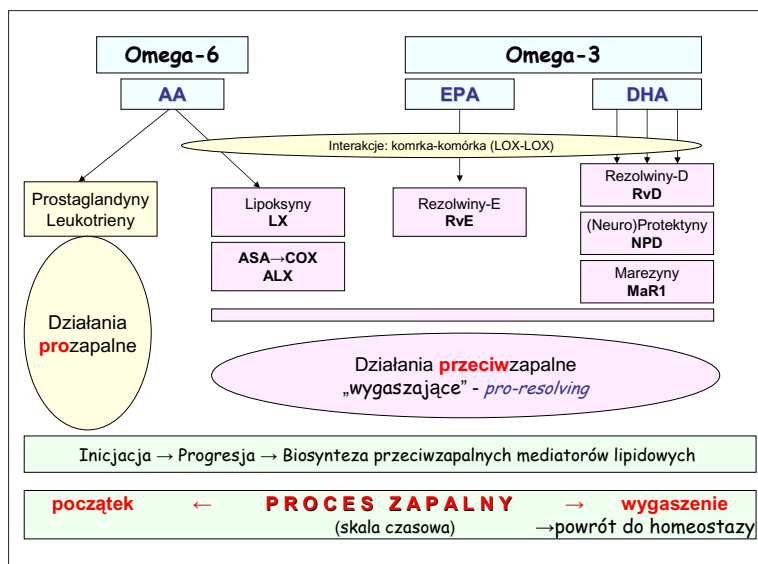
OSTRA REAKCJA ZAPALNA: ROLA MEDIATORÓW POCHODNYCH WIELONIENASYCONYCH KWASÓW TŁUSZCZOWYCH OMEGA 6 I OMEGA 3

Niniejszy podrozdział zawiera krótkie podsumowanie materiału przedstawionego dotychczas i przegląd współczesnych

koncepcji nt. roli mediatorów pro- i przeciwzapalnych (prowygaszeniowych) w przebiegu ostrej reakcji zapalnej.

Rycina 10 jest uszczegółowieniem schematu przedstawionego na ryc. 1 i zawiera propozycję odpowiedzi na dotychczas nierozwiązaną kwestię wygasania ostrego procesu zapalnego. Z przedstawionych na ryc. 1 dwóch możliwości wygasania zapalenia, tj. w sposób bierny – w wyniku obniżenia aktywności i/lub eliminacji czynników prozapalnych, lub czynny – w wyniku aktywacji i działania „agonistycznych” czynników przeciwzapalnych prowygaszeniowych, możliwość druga – w świetle bieżących poglądów – wydaje się bardziej prawdopodobna.

Ostra reakcja zapalna jest reakcją obronną organizmu na uszkodzenie tkanek i zakłóconą homeostazę na poziomie komórkowym i tkankowym. Skuteczna obrona i przywrócenie homeostazy na każdym poziomie organizacji komórkowo-narządowej wymaga mobilizacji mechanizmów ogólnoustrojowych. Jednak mobilizacja mediatorów lokalnych, wytwarzanych z substratów obecnych w obszarze zapalenia, gwarantuje szybką odpowiedź właśnie poprzez działania zlokalizowane. Mediatory prowygaszeniowe, powstające z wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (WNKT) obecnych w błonie plazmatycznej każdej komórki oraz dostarczonych z zewnątrz z pożywieniem lub w wyniku suplementacji i przytransportowanych do obszaru zapalenia



Ryc. 10. Czasowy przebieg ostrej reakcji zapalnej z uwzględnieniem lipidowych mediatorów prozapalnych i przeciwzapalnych (pro-wygaszeniowych). Opis w tekście

[23,41,42], jawią się jako fizjologiczna „podręczna” broń, po którą sięga organizm zmuszony do obrony. Reprezentują je pochodne czterech WNKT:

- **kwac arachidonowy (AA; C20:4- ω 6)** → lipoksyny (LXA₄ i LXB₄) i AT-lipoksyny (15-epi-LXA₄ i 15-epi-LXB₄)
- **kwac eikozapentaenowy (EPA; C20:5- ω 3)** → rezolwiny-E (RvE1 i RvE2);
- **kwac dokozahexaenowy (DHA; C22:6- ω 3)** → rezolwiny-D (RvD1, RvD2, RvD3, RvD4) i AT-rezolwiny-D (AT-RvD1, AT-RvD2, AT-RvD3, AT-RvD4); → (neuro)protektyny (dokozatrieny; NPD1/PD1); → marezyny (MaR1)
- **kwac dokozapentaenowy-omega 6 (DPA- ω 6; C22:5- ω 6)** → oksylipiny rezolwiny (17-HDPA- ω 6, 10,17-HDPA- ω 6).

W tabeli 2 przedstawiono mediatory przeciwzapalne, a także inne biologicznie ważne mediatory, pochodzące od kwasów tłuszczowych omega 3 i omega 6.

Warunkiem koniecznym do generacji mediatorów prowygaszeniowych jest to, że w rejonie zapalenia muszą się znajdować komórki zdolne do ekspresji odpowiednich enzymów (LOX, COX) i mogące współpracować ze sobą, w celu dokonania transkomórkowej biosyntezy takich związków. Opisana sytuacja – jeśli zaistnieje – wskazuje na daleko posuniętą swoistość procesu biosyntezy lipoksyn, rezolwin, protektyn i marezyn, a także oksylipinowych pochodnych DPA- ω 6 (ryc. 10). Taka sytuacja decyduje również o pewnym opóźnieniu (faza katabazy odczynu zapalnego) w uruchomieniu mechanizmów obronnych, których zadaniem jest aktywne zakończenie reakcji zapalnej.

Aspekt dynamiczny tworzenia *in vivo* przeciwzapalnych mediatorów prowygaszeniowych był przedmiotem szczegółowych badań ostatnich kilku lat i celowe jest przypomnienie najważniejszych wyników ukazujących generację takich związków w ramach czasowych odczynu zapalnego. W badaniach wykonanych na myszach, u których wywołano zapalenie otrzewnej dootrzewnowym (*i.p.*) podaniem zymosanu, wykazały w płynie otrzewnowym wzrastające

z czasem stężenia DHA, EPA i AA, z wartościami maksymalnymi występującymi po 2 h (DHA) i 4 h (EPA, AA) od wywołania zapalenia; generacja pochodzącej od DHA protektyny D1 (PD1) zachodziła dwufazowo z dwoma szczytami – po 2 i 24 h, przy czym podwyższone stężenia obserwowane po 24 h powoli obniżały się w okresie 48–72 h, wciąż nie uzyskując w badanym czasokresie poziomu wyjściowego [4]. Ci sami badacze wykazali również, że podanie *i.p.* mediatorów prowygaszeniowych pochodnych AA (15-epi-LXA₄), EPA (RvE1) i DHA (PD1) w dawce 300 ng (5 min przed zymosanem) szybko i efektywnie redukowało „prozapalną” migrację leukocytów i makrofagów, a także generację prozapalnych chemokin/cytokin w fazie katabazy [4]. Dalsze badania na myszach z zastosowaniem *i.v.* podań WNKT- ω 3 znakowanych deuterem (d₅) potwierdziły szybkość – w ciągu 2 h – translokację d₅-EPA i d₅-DHA do miejsca zapalenia, a także wykazały korelację efektu przeciwzapalnego z generacją mediatorów prowygaszeniowych i zależność wystąpienia efektu przeciwzapalnego od obecności tychże mediatorów, a nie ich prekursorów [23].

Przejęcie zapalenia ostrego w przewlekłe jest obecnie kojarzone z niedostatecznym wytwarzaniem i/lub nieefektywnym działaniem mediatorów prowygaszeniowych. Argumentem przemawiającym za słusnością takiej koncepcji jest to, że dodanie z zewnątrz metabolicznie trwałych analogów lipoksyn i AT-lipoksyn przyspiesza gojenie się zmian zapalnych zarówno w warunkach *in vitro*, jak i *in vivo*. Takie próby pokazują, że skutecznym lekiem przeciwzapalnym może być lek agonistyczny, który swoim działaniem naśladuje mediatory prowygaszeniowe, a więc wzmacnia mechanizmy fizjologiczne.

Zaawansowane prace nad syntezą różnych metabolicznie trwałych analogów nie tylko lipoksyn, ale i innych mediatorów prowygaszeniowych (np. 19-*p*-fluorofenoksy-pochodnej RvE1), przybliżają dzień, który może być przełomem w terapii stanów zapalnych, zarówno ostrych, jak i przewlekłych. W grupie tych ostatnich plasuje się wiele chorób uwarunkowanych obecnością przewlekłego procesu zapalnego – o przebiegu klasycznym, jak i tego określanego terminem *para-inflammation*. Wszystkie są trudne

w leczeniu i stanowią poważny problem medyczny. Czy metabolicznie trwałe analogi przeciwzapalnych mediatorów

prowygaszeniowych sprostać wyzwaniu przed jakim stoją? Czas pokaże.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Adir-Kirk T.L., Senior R.M.: Fragment of extracellular matrix as mediators of inflammation. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 2008; 40: 1101–1110
- [2] Arita M., Bianchini F., Aliberti J., Sher A., Chiang N., Hong S., Yang R., Petasis N.A., Serhan C.N.: Stereochemical assignment, anti-inflammatory properties, and receptor for the omega-3 lipid mediator resolvin E1. *J. Exp. Med.*, 2005; 201: 713–722
- [3] Arita M., Ohira T., Sun Y.P., Elangovan S., Chiang N., Serhan C.N.: Resolvin E1 selectively interacts with leukotriene B4 receptor BLT1 and ChemR23 to regulate inflammation. *J. Immunol.*, 2007; 178: 3912–3917
- [4] Bannenberg G.L., Chiang N., Ariel A., Tjonahen E., Gotlinger K.H., Hong S., Serhan C.N.: Molecular circuits of resolution: formation and actions of resolvins and protectins. *J. Immunol.*, 2005; 174: 4345–4355
- [5] Bazan N.G.: Cellular and molecular events mediated by docosahexaenoic acid-derived neuroprotectin D1 signaling in photoreceptor cell survival and brain protection. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.*, 2009; 81: 205–211
- [6] Bazan N.G., Birkle D.L., Reddy T.S.: Docosahexaenoic acid (22:6, n-3) is metabolized to lipoxigenase reaction products in the retina. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1984; 125: 741–747
- [7] Bradlay J.R.: TNF-mediated inflammatory disease. *J. Pathol.*, 2008; 214: 149–160
- [8] Calder P.C.: Polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: new twists in an old tale. *Biochimie*, 2009; 91: 791–795
- [9] Calkosiński I., Dobrzyński M., Calkosińska M., Seweryn E., Bronowicka-Szydelko A., Dzierżba K., Ceremuga I., Gamian A.: Charakterystyka odczynu zapalnego. *Post. Hig. Med. Dośw.*, 2009; 63: 395–408
- [10] Cash J.L., Hart R., Russ A., Dixon J.P., Colledge W.H., Doran J., Hendrick A.G., Carlton M.B., Greaves D.R.: Synthetic chemerin-derived peptides suppress inflammation through ChemR23. *J. Exp. Med.*, 2008; 205: 767–775
- [11] Chiang N., Serhan C.N., Dahlen S.E., Drazen J.M., Hay D.W., Rovati G.E., Shimizu T., Yokomizo T., Brink C.: The lipoxin receptor ALX: potent ligand-specific and stereoselective actions *in vivo*. *Pharmacol. Rev.*, 2006; 58: 463–487
- [12] Claria J., Serhan C.N.: Aspirin triggers previously undescribed bioactive eicosanoids by human endothelial cell-leukocyte interactions. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1995; 92: 9475–9479
- [13] Clish C.B., Levy B.D., Chiang N., Tai H.H., Serhan C.N.: Oxidoreductases in lipoxin A4 metabolic inactivation. *J. Biol. Chem.*, 2000; 275: 25372–25380
- [14] Clish C.B., O'Brien J.A., Gronert K., Stahl G.L., Petasis N.A., Serhan C.N.: Local and systemic delivery of a stable aspirin-triggered lipoxin prevents neutrophil recruitment *in vivo*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1999; 96: 8247–8252
- [15] Connor K.M., SanGiovanni J.P., Lofqvist C., Aderman C.M., Chen J., Higuchi A., Hong S., Pravda E.A., Majchrzak S., Carper D., Hellstrom A., Kang J.X., Chew E.Y., Salem N., Serhan C.N., Smith L.E.: Increased dietary intake of ω-3 polyunsaturated fatty acids reduces pathological retinal angiogenesis. *Nat. Med.*, 2007; 13: 868–873
- [16] Dangi B., Obeng M., Nauroth J.M., Chung G., Bailey-Hall E., Hallenbeck T., Arterburn L.M.: Metabolism and biological production of resolvins derived from docosapentaenoic acid (DPA-n-6). *Biochem. Pharmacol.*, 2009; 79: 251–260
- [17] Dangi B., Obeng M., Nauroth J.M., Teymourlouei M., Needham M., Raman K., Arterburn L.M.: Biogenic synthesis, purification, and chemical characterization of anti-inflammatory resolvins derived from docosapentaenoic acid (DPA-n-6). *J. Biol. Chem.*, 2009; 284: 14744–14759
- [18] Dona M., Fredman G., Schwab J.M., Chiang N., Arita M., Goodarzi A., Cheng G., von Andrian U.H., Serhan C.N.: Resolvin E1, an EPA-derived mediator in whole blood, selectively counterregulates leukocytes and platelets. *Blood*, 2008; 112: 848–855
- [19] Duffield J.S., Hong S., Vaidya V., Lu Y., Fredman G., Serhan C.N., Bonventre J.V.: Resolvin D series and protectin D1 mitigate acute kidney injury. *J. Immunol.*, 2006; 177: 5902–5911
- [20] Fiore S., Maddox J.F., Perez H.D., Serhan C.N.: Identification of a human cDNA encoding a functional high affinity lipoxin A4 receptor. *J. Exp. Med.*, 1994; 180: 253–260
- [21] Glaros T., Larsen M., Li L.: Macrophages and fibroblasts during inflammation, tissue damage and organ injury. *Front. Biosci.*, 2009; 14: 3988–3993
- [22] Jin Y., Arita M., Zhang Q., Saban D.R., Chauhan S.K., Chiang N., Serhan C.N., Dana R.: Anti-angiogenesis effect of the novel anti-inflammatory and pro-resolving lipid mediators. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2009; 50: 4743–4752
- [23] Kasuga K., Yang R., Porter T.F., Agrawal N., Petasis N.A., Irimia D., Toner M., Serhan C.N.: Rapid appearance of resolvin precursors in inflammatory exudates: novel mechanisms in resolution. *J. Immunol.*, 2008; 181: 8677–8687
- [24] Kelly M., Hwang J.M., Kuberski P.: Modulating leukocyte recruitment in inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2007; 120: 3–10
- [25] Klaska I., Nowak J.Z.: Rola układu dopełniacza w fizjologii i patologii. *Post. Hig. Med. Dośw.*, 2007; 61: 167–77
- [26] Levy B.D., Lukacs N.W., Berlin A.A., Schmidt B., Guilford W.J., Serhan C.N., Parkinson J.F.: Lipoxin A4 stable analogs reduce allergic airway responses via mechanisms distinct from CysLT1 receptor antagonism. *FASEB J.*, 2007; 21: 3877–3884
- [27] Libby P., Ridker P.M., Hansson G.K.: Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2009; 54: 2129–2138
- [28] Lukiw W.J., Cui J.G., Marcheselli V.L., Bodker M., Botkjaer A., Gotlinger K., Serhan C.N., Bazan N.G.: A role for docosahexaenoic acid-derived neuroprotectin D1 in neural cell survival and Alzheimer disease. *J. Clin. Invest.*, 2005; 115: 2774–2783
- [29] Marcheselli V.L., Hong S., Lukiw W.J., Tian X.H., Gronert K., Musto A., Hardy M., Gimenez J.M., Chiang N., Serhan C.N., Bazan N.G.: Novel docosanoids inhibit brain ischemia-reperfusion-mediated leukocyte infiltration and pro-inflammatory gene expression. *J. Biol. Chem.*, 2003; 278: 43807–43817
- [30] Markiewski M.M., Lambris J.D.: The role of complement in inflammatory diseases from behind the scenes into the spotlight. *Am. J. Pathol.*, 2007; 171: 715–727
- [31] Martins V., Valenca S.S., Farias-Filho F.A., Molinaro R., Simoes R.L., Ferreira T.P., e Silva P.M., Hogaboam C.M., Kunkel S.L., Fierro I.M., Canetti C., Benjamin C.F.: ATLa, an aspirin-triggered lipoxin A4 synthetic analog, prevents the inflammatory and fibrotic effects of bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *J. Immunol.*, 2009; 182: 5374–5381
- [32] Medzhitov R.: Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*, 2008; 454: 428–435
- [33] Mukherjee P.K., Marcheselli V.L., Barreiro S., Hu J., Bok D., Bazan N.G.: Neurotrophins enhance retinal pigment epithelial cell survival through neuroprotectin D1 signaling. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2007; 104: 13152–13157
- [34] Mukherjee P.K., Marcheselli V.L., Serhan C.N., Bazan N.G.: Neuroprotectin D1: a docosahexaenoic acid-derived docosatriene protects human retinal pigment epithelial cells from oxidative stress. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2004; 101: 8491–8496
- [35] Murdoch J.R., Lloyd C.M.: Chronic inflammation and asthma. *Mut Res.*, 2009 (w druku)
- [36] Nauroth J.M., Van Elsland M., Liu Y., Arterburn L.M.: Anti-inflammatory activity of algal oils containing docosahexaenoic acid (DHA) and omega-6 docosapentaenoic acid (DPA-n-6). *J. Immunol.*, 2007; 178: 101.5
- [37] Nowak J.Z.: Age-related macular degeneration (AMD): pathogenesis and therapy. *Pharmacol. Rep.*, 2006; 58: 353–363
- [38] Nowak J.Z.: Podwójne oblicze układu dopełniacza – rozważania o tym jak fizjologiczny mechanizm obronny przeistacza się w reakcję patogenną. W: *Neuroimmunologia* (red. Basta-Kaim A., Kubera M.). Instytut Farmakologii PAN. Kraków 2008: 137–162
- [39] Nowak J.Z.: Zwrodnienie płamki związane z wiekiem a układ odpornościowy: ile immunologii jest w AMD? *Mag. Lek. Okul.*, 2009; 3(2): 102–114
- [40] Nowak J.Z.: W poszukiwaniu biomarkerów dla zwrodnienia płamki związanego z wiekiem (AMD). *Mag. Lek. Okul.*, 2009; 3(3): 132–140
- [41] Nowak J.Z.: Wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 w siatkówce i praktyce medycznej – blaski i cienie. *Mag. Lek. Okul.*, 2009; 3(4): 208–220

- [42] Nowak J.Z.: Wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3: aspekty biochemiczne, funkcjonalne i praktyczne. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii*, 2009; 25: 127–146
- [43] Nowak J.Z.: Wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3: brać czy nie brać? – oto jest pytanie. A jak brać – to kto powinien, kiedy, ile i dlaczego? *Wszechświat*, 2010; 110: 30–40
- [44] Nowak J.Z.: Pochodne wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 i omega-6 o potencjale przeciwzapalnym i protekcyjnym. *Mag. Lek. Okul.*, 2009; 3(5): 208–220
- [45] Nowak J.Z., Bienias W.: Zwyródnienie plamki związane z wiekiem (AMD): etiopatogeneza i strategie terapeutyczne. *Post. Hig. Med. Dośw.*, 2007; 61: 83–94
- [46] Ohira T., Bannenberg G., Arita M., Takahashi M., Ge Q., Van Dyke T.E., Stahl G.L., Serhan C.N., Badwey J.A.: A stable aspirin-triggered lipoxin A4 analog blocks phosphorylation of leukocyte-specific protein 1 in human neutrophils. *J. Immunol.*, 2004; 173: 2091–2098
- [47] Parkinson J.F.: Lipoxin and synthetic lipoxin analogs: an overview of antiinflammatory functions and new concepts in immunomodulation. *Inflamm. Allergy Drug Targets*, 2006; 5: 91–106
- [48] Romano M., Recchia I., Recchiuti A.: Lipoxin receptors. *Scientific World Journal*, 2007; 7: 1393–1412
- [49] Samuelsson B., Dahlen S.E., Lindgren J.A., Rouzer C.A., Serhan C.N.: Leukotrienes and lipoxins: structures, biosynthesis and biological effects. *Science (Wash DC)*, 1987; 237: 1171–1176
- [50] Serhan C.N.: Lipoxin biosynthesis and its impact in inflammatory and vascular events. *Biochim. Biophys. Acta*, 1994; 1212: 1–25
- [51] Serhan C.N.: Controlling the resolution of acute inflammation: a new genus of dual anti-inflammatory and proresolving mediators. *J. Periodontol.*, 2008; 79(8 Suppl.): 1520–1526
- [52] Serhan C.N., Clish C.B., Brannon J., Colgan S.P., Chiang N., Gronert K.: Novel functional sets of lipid-derived mediators with anti-inflammatory actions generated from omega-3 fatty acids via cyclooxygenase 2-non-steroidal anti-inflammatory drugs and transcellular processing. *J. Exp. Med.*, 2000; 192: 1197–1204
- [53] Serhan C.N., Gotlinger K., Hong S., Lu Y., Siegelman J., Baer T., Yang R., Colgan S.P., Petasis N.A.: Anti-inflammatory actions of neuroprotectin D1/protectin D1 and its natural stereoisomers: assignments of dihydroxy-containing docosatrienes. *J. Immunol.*, 2006; 176: 1848–1859
- [54] Serhan C.N., Hamberg M., Samuelsson B.: Lipoxins: novel series of biologically active compounds formed from arachidonic acid in human leukocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1984; 81: 5335–5339
- [55] Serhan C.N., Hong S., Gronert K., Colgan S.P., Devchand P.R., Mirick G., Moussignac R.L.: Resolvins: a family of bioactive products of omega-3 fatty acid transformation circuits initiated by aspirin treatment that counter proinflammation signals. *J. Exp. Med.*, 2002; 196: 1025–1037
- [56] Serhan C.N., Yang R., Martinod K., Kasuga K., Pillai P.S., Porter T.F., Oh S.F., Spite M.: Maresins: novel macrophage mediators with potent anti-inflammatory and proresolving actions. *J. Exp. Med.*, 2009; 206: 15–23
- [57] Spite M., Summers L., Porter T.F., Srivastava S., Bhatnagar A., Serhan C.N.: Resolvin D1 controls inflammation initiated by glutathione-lipid conjugates formed during oxidative stress. *Br. J. Pharmacol.*, 2009; 158: 1062–1073
- [58] Stachura J.: Zapalenia. W: *Patologia – znaczy słowo o chorobie* (red. Stachura J, Domagała W). Polska Akademia Umiejętności – Wydział Lekarski, Kraków 2008, Tom I, str. 57–74
- [59] Sun Y.P., Oh S.F., Uddin J., Yang R., Gotlinger K., Campbell E., Colgan S.P., Petasis N.A., Serhan C.N.: Resolvin D1 and its aspirin-triggered 17R epimer: stereochemical assignments, anti-inflammatory properties and enzymatic inactivation. *J. Biol. Chem.*, 2007; 282: 9323–9334
- [60] Tian H., Lu Y., Sherwood A.M., Hongqian D., Hong S.: Resolvins E1 and D1 in choroid-retinal pigment epithelial cells and leukocytes: biosynthesis and mechanisms of anti-inflammatory actions. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2009; 50: 3613–3620
- [61] Tjonahen E., Oh S.F., Siegelman J., Elangovan S., Percarpio K.B., Hong S., Arita M., Serhan C.N.: Resolvin E2: identification and anti-inflammatory actions: pivotal role of human 5-lipoxygenase in resolving E series biosynthesis. *Chem. Biol.*, 2006; 13: 1193–1202
- [62] Tuppo E.E., Arias H.R.: The role of inflammation in Alzheimer's disease. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 2005; 37: 289–305
- [63] Van Dyke T.E., Korman K.S.: Inflammation and factors that may regulate inflammatory response. *J. Periodontol.*, 2008; 79(8 Suppl.): 1503–1507
- [64] Whitton P.S.: Inflammation as a causative factor in the aetiology of Parkinson's disease. *Br. J. Pharmacol.*, 2007; 150: 963–976
- [65] Xu H., Chen M., Forrester J.V.: Para-inflammation in the aging retina. *Prog. Retin. Eye Res.*, 2009; 28: 348–368

Autor deklaruje brak potencjalnych konfliktów interesów.