

přenosu, podporují neuroplasticitu, tj. procesy obnovy a růstu a všechny tyto mechanismy se pravděpodobně podílí společně na ovlivnění symptomatiky deprese (2–6).

Obě tyto kyseliny zvláště i společně (jedna je metabolitem druhé) umí zvrátit narušení neurogeneze a stejně tak umí přibrzdit buněčnou apoptózu (zánik) indukované signálními molekulami imunitního systému známými jako cytokiny.

Fungují v součinnosti např. i s PPAR-gama receptorem – omega-3 jsou jeho agonisty (2, 6). Je to stejný receptor, na který cílí třída známých léků k úpravě tkáňového glukozového metabolismu u diabetu – mimo jiné i z tohoto spojení lze pak lépe pochopit, proč metabolický syndrom a zánět mají některé společné jmenovatele.

Metabolismus omega-3 a mechanismy regulace zánětu

Jednou z jejich nespécifických regulačních funkcí imunitního systému je jejich schopnost posunout rovnováhu směrem k protizánětlivé regulaci (1, 2, 3, 4).

Jak to dělají?

Prostřednictvím svého metabolismu soutěží s prozánětlivými omega-6, čili jsou substrátem pro stejné odbourávající enzymy. Větší koncentrace a nabídka omega-3 se takto stará o „zaměstnání“ příslušných enzymů, které zpracováním omega-3 produkují protizánětlivé metabolity, zatímco pokud by měly tyto enzymy jako substrát větší množství omega-6 (a to se děje při přijímání vysoce zpracované stravy), „vyráběly“ by takto metabolity prozánětlivé. Prozánětlivé produkty, především prostaglandiny a leukotrieny vzniklé z omega-6 jsou také

jako spouštěče 10 až 100× potentnější. Také odtud rovnováha omega-3 a omega-6 v regulaci zánětu (1, 2, 6, 7) (Obr. 1).

Jsou to metabolity EPA a DHA (resolving a maresiny) vzniklé za přispění cytochromu P450 a specifické formy lipooxygenázy, které mají vysokou účinnost v brždění cytokiny poháněných zánětlivých změn (1, 8, 9).

Enzym cyklooxygenáza je z polynenasycených mastných kyselin schopna vyrobit prozánětlivé prostaglandiny a tromboxany, odtud mechanismus účinku nesteroidních NSAID její blokadou (nimesulid, ibuprofen, diclofenac etc).

Lipooxygenáza pak míří cestou leukotrienů, což jsou opět prozánětlivé produkty, cesta jejich inhibice je už dlouho známá v léčbě astmatu.

Vliv na buňky imunitního systému

Abychom pochopili, co se děje v imunitní rovnováze v kontextu působení omega-3, připomeneme něco z imunologie.

Prostudovaný je jejich vliv hlavně na populaci makrofágů především v nespécifické primární imunitní reakci. Kromě fagocytózy se starají i o produkci specifických sloučenin, používaných k signalizaci mezi imunitními buňkami navzájem. A to jsou cytokiny. Dobře je popsána u makrofágů produkce cytokinů IL-1, IL-6, TNF-alfa a interferonů pohánějící řetězec zánětlivých reakcí.

Na této úrovni jsou omega-3 schopny ovlivnit jak důsledky působení těchto prozánětlivých cytokinů na tkáň, tak i přímo jejich produkci, omega-3 mají totiž vliv i na jejich genovou expresi (1, 2, 8, 9).

Omega-3 mají mimo ochranu před vlivem prozánětlivých cytokinů i roli v ovlivnění zrání makrofágů směrem k jejich zánět tlumící linii tím, že podporují produkci zánět tlumícího IL-10 jako protiváhu. Mají vliv na více druhů buněk imunitního systému.

Ovlivňují především makrofágy, ale i neutrofil, eozinofily, NK-a žírné buňky (1) (Obr. 2).

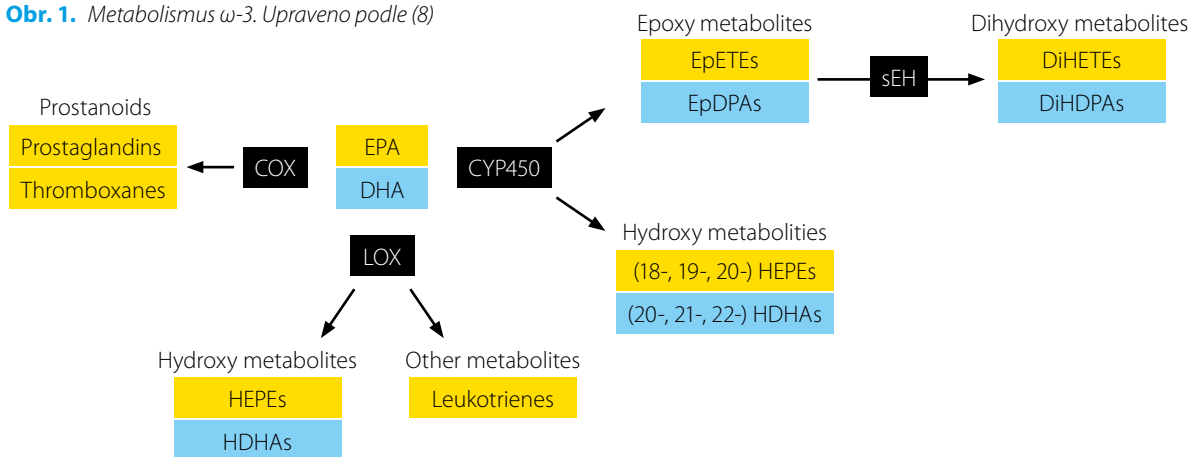
V CNS (popsáno na modelu hipokampální buňky) je za definovaných okolností trvajících zánětlivých stimulů role makrofágu „přebrána“ i astrocytem. Produkce prozánětlivých cytokinů pak stimuluje glutamátergní cestou přehnaný tok iontů do buňky a způsobí tak její zánik. Tomuto jevu se říká excitotoxicita (Obr 3.) (9, 10).

Omega-3 a střevní mikrobiom

O něco méně známá je role EPA a DHA v ovlivnění střevní mikroflóry, která je jako součást osy střevo – mozek významným faktorem v imunitní rovnováze s vlivem na centrální nervový systém.

Jsou částečně metabolizovány střevními anaeroby, např. bifidobakteriemi a lactobacily. U bifidobakterií jsou schopné ovlivnit i jejich počet, a tak ovlivnit rovnováhu ve prospěch užitečných laktát produkujících anaerob. U rodu *Akkermansia*, který se také řadí k užitečným anaerobům, slouží omega-3 rovněž jako substrát, což ve výsledku zlepšuje tloušťku střevní sliznice a zlepšuje její bariérovou funkci. Mohou být užitečné i tím, že ovlivňují expresi genů regulujících tukový metabolismus a tímto mechanismem by mohly přispět k ovlivnění tělesné váhy (11).

Obr. 1. Metabolismus ω-3. Upraveno podle (8)



EPA – kyselina eikosa-pentaenová; DHA – kyselina dokosa-hexaenová; COX – cyklooxygenáza; LOX – lipooxygenáza; CYP450 – cytochrom P450; sEH – epoxyhydroxyláza