

Omega-3 a detaily mechanismu jejich fungování v souvislosti s cytokiny a markery zánětu u afektivních poruch

MUDr. Hedvika Ersten

Psychiatrické oddělení, Oblastní nemocnice Jičín

Eicosapentaenová kyselina (EPA) a docosahexaenová (DHA) jsou polynenasycené esenciální mastné kyseliny, které se do organismu savců dostávají výhradně zvnějšku při přirozené neschopnosti vlastní syntézy těchto látek.

Jejich role je pasuje na něco jako „nutraceutika“, tj. látky přítomné i v běžné lidské stravě. Nejen přímé ovlivnění fungování buněk imunitního systému, ale i další mechanismy v metabolismu membrány buněk, genové transkripce a ovlivnění střevní mikroflory jsou procesy, které se podílejí na jejich farmakologicky definovatelných protizánětlivých a protektivních vlastnostech. Na tyto vlastnosti je pak přímo či nepřímo vázaná jejich antidepresivní účinnost, prokázaná prospektivními i randomizovanými studiemi. Opačně je pak možné prokázat souběžný výskyt zánětlivých faktorů, charakteristických změn metabolického profilu a nízkých hladin omega-3 u depresivních poruch.

Klíčová slova: EPA, DHA, imunitní systém, markery zánětu, cytokiny, makrofágy, excitotoxicita, střevní mikrobiota, metabolický profil, depresivní porucha.

Omega-3 and details of their mechanism of action in relation to cytokines and markers of inflammation in affective disorders

Eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA) are polyunsaturated essential fatty acids that get in the body of mammals exclusively from the outside sources due to their natural inability to synthesize these substances themselves.

Their role promotes them into something like „nutraceuticals“, i.e. substances commonly present in the normal human diet. Direct influence on the functioning of cells of the immune system, but also other mechanisms in cell membrane metabolism, gene transcription and influence on the intestinal microflora are processes that participate in their pharmacologically definable anti-inflammatory and protective properties. Their antidepressant efficacy, proven by prospective and randomized studies, is directly or indirectly linked to these properties.

Conversely, it is possible to demonstrate the simultaneous occurrence of inflammatory factors, characteristic changes in the metabolic profile and low omega-3 levels in depressive disorders.

Key words: EPA, DHA, immune system, inflammatory markers, cytokines, macrophages, excitotoxicity, gut microbiota, metabolic profile, depressive disorder.

Úvod

Proč jsou tyto esenciální kyseliny vlastně tak nepostradatelné, jak říká jejich název? Typická je jejich první dvojná vazba na třetím uhlíku, proto omega-3. Vyšší nenasycené mastné kyseliny jsou díky vícero dvojným vazbám v uhlíkatém řetězci

prostorovým tvarem molekuly „ohébné“. Takto se jejich řetězec ohne např. na pěti místech, v každém místě pětinasobné dvojně vazby, takže snadno tvarově zapadnou do živých struktur a membrán.

Podílejí se na transportu a hrají důležitou roli ve fungování buněčné membrány a mem-

bránového transportu a tvoří podstatný podíl na hmotnosti mozkové tkáně jako celku (1, 2, 3).

Omega-3 působí při neurozánětu, ovlivňují funkci osy hypothalamus-hypofýza-nadledviny, hrají roli při oxidativním stresu, neurodegenerativních procesech, neurotransmiterovém

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

Jak to dělají?

Prostřednictvím svého metabolismu soustředí 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 bloádou (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 nespecifické 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 zranění makrofágů směrem k jejich zánětlivé linii tím, že podporují produkci zánětlivých IL-10 jako protiváhu. Mají vliv na více druhů buněk imunitního systému.

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

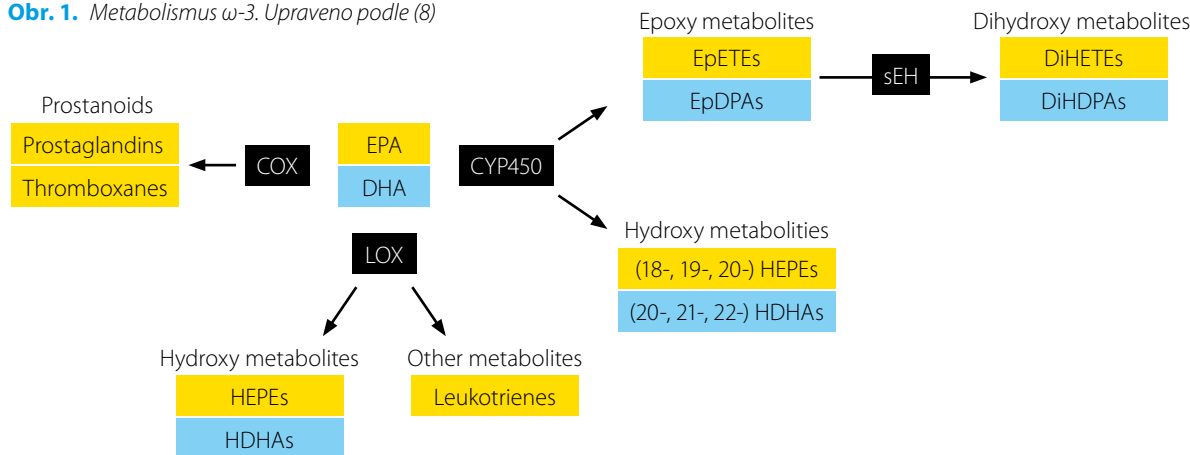
V CNS (popsáno na modelu hipokampální buňky) je za definovaných okolností trvajících zánětlivých stimulů role makrofágu „přebrána“ i astrocytem. Produkce prozánětlivých cytokinů pak stimuluje glutamátergní cestou přehnaný tok iontů do buňky a způsobí tak její zánik. Tomuto jevu se říká excitotoxicita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

Omega-3 a střevní mikrobiom

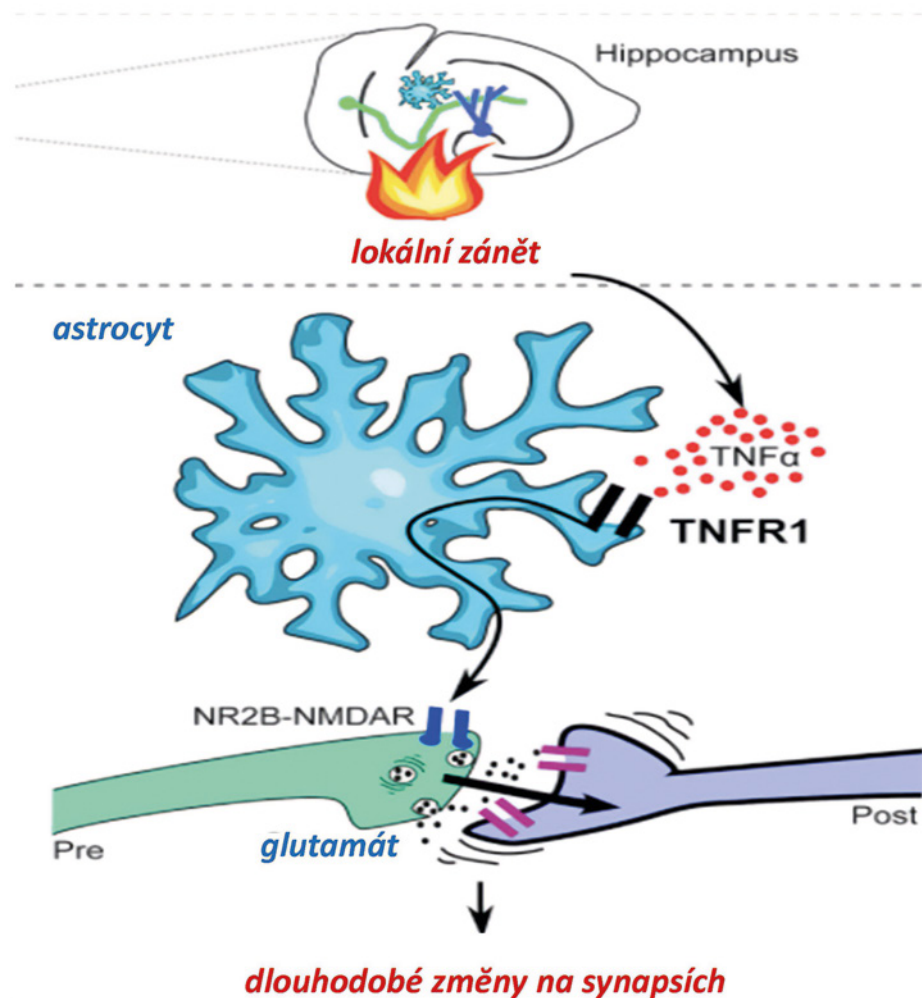
O něco méně známá je role EPA a DHA v ovlivnění střevní mikroflóry, která je jako součást osy střevo – mozek významným faktorem v imunitní rovnováze s vlivem na centrální nervový systém.

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 eikosapentaenová; DHA – kyselina dokosaheptaenová; COX – cyklooxygenáza; LOX – lipooxygenáza; CYP450 – cytochrom P450; sEH – epoxyhydroxyláza

Obr. 2. Vliv omega-3 na buňky imunitního systému

Vztah metabolických parametrů, zánětlivých markerů a hladin omega-3 v závislosti na druhu afektivní poruchy.

Nedávná práce, která mapuje přehledně a úspěšně rozdíl metabolických parametrů, porovnává charakteristické profily u úzkostných, úzkostně-depresivních a čistě depresivních poruch ve vztahu k jejich zánětlivému charakteru.

I přes některé fenotypově shodné projevy (rozumíme tím symptomatiku, kterou se ta která porucha projevuje navenek) existuje v metabolickém profilu velký rozdíl mezi čistě úzkostnou a mezi depresivní nebo úzkostně-depresivní symptomatikou.

Změny směrem k zánětu a aterogenně-lipoproteinové alteraci (kromě omega-3 také např. apolipoprotein B) jsou mnohem výraznější a charakteristické pro depresivní poruchu. Statisticky významné jsou i pro poruchu anxiózně-depresivní (Obr. 4).

Z hlediska omega-3 nás zajímá druhý a čtvrtý řádek shora, kdy u depresivních a anxiózně-de-

presivních poruch vidíme dramatické snížení jak DHA, tak hladiny omega-3 celkově.

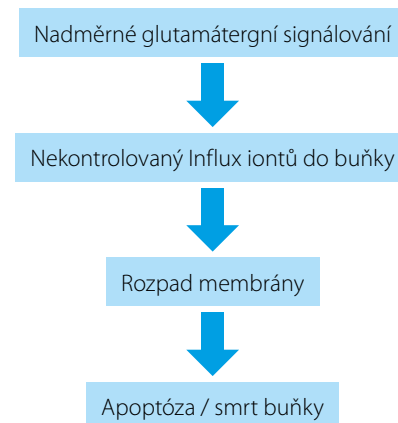
Jinak vypadá profil u čistě úzkostných variant, ale také depresivních pacientů v remisi, kde nápadně nízké hladiny omega-3 mastných kyselin nenajdeme (12).

Acetylované glykoproteiny (na prvním řádku stromového grafu) jako citlivé markery zánětu inverzně kopírují velmi nízké hodnoty omega-3. GlycA (orosomukoid, haptoglobin, alfa-1-antitrypsin) představuje souhrnnou koncentraci více glykosylovaných proteinů akutní fáze uvolňovaných v zánětlivých stavech používaných jako markery zánětu s lepší senzitivitou než CRP (13).

Apo-lipo B je rizikový marker lipoproteinového metabolismu.

Vztah omega-3 a depresivních příznaků v observačních studiích

Rozsáhlé observační a prospektivní studie bývají přínosem především ve velikostech

Obr. 3. Excitotoxicita

hodnoceného souboru. Nejsou ovšem schopné prozkoumat žádnou příčinnost jevu, tj. upřesnit kauzální vztah. Co se týká nálezů, je interpretace ovlivněna velkou heterogenitou souboru, velkým počtem takzvaných matoucích faktorů. Proto se ani nedá čekat, že by naprosto všechny přinesly jednoznačné a replikovatelné výsledky, co se vztahu příjmu omega-3 a incidence depresivních příznaků týká.

Depresivní porucha je zřejmě značně heterogenní, co se týká vyvolávajících příčin, jejichž společným fenotypem je abnormální pokles nálady.

Vysoké riziko zkreslení platí hlavně pro studie s obrovským počtem subjektů s neklinickou metodikou a sebezpozováním. Nejsme si například pokaždé zcela jistí, do jaké míry se jedná o depresivní poruchu jako klinickou jednotku, či jiný pokles nálady (10).

Je rovněž možné, že skutečné dávky čistých omega-3 jsou v observačních studiích hůře definované a expozice jejich účinkům je nedostatečně dlouhá, případně jsou aplikovány v příliš nízké dávce (7).

Vztah příjmu EPA a DHA k fenotypovým projevům deprese a jejich intenzitě je pravděpodobně dále modifikován poměrem omega-3/omega-6, viz výše (1, 11).

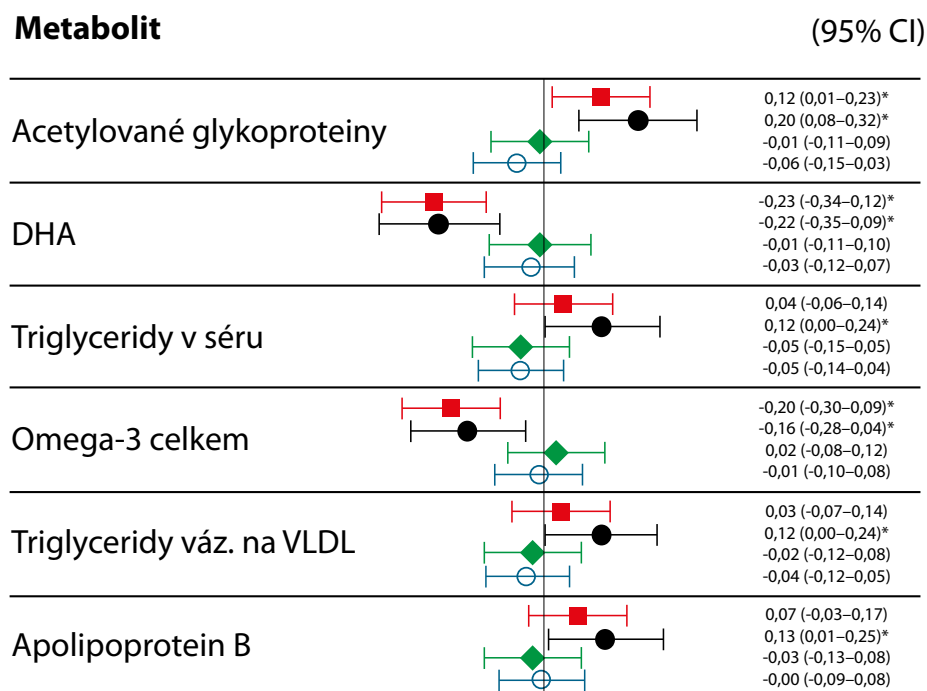
Právě proto, že tyto kyseliny jsou běžně přítomné ve stravě (a kontrolovat stravu subjektů klinických studií je neproveditelné) je to jeden z faktorů nepřesnosti.

Proto nejsou jejich závěry ve všech případech uniformní a jednoznačné.

Mezi příjmem omega-3 a incidencí depresivního syndromu je ale zjistitelný a měřitelný inverzní vztah.

A platí i naopak: příznivé jsou výsledky u pacientů co se týká snížení incidence klinické

Obr. 4. Stromový graf



Červená: symptomatická anxiozně-depresivní porucha; černá: symptomatická čistě depresivní porucha; zelená: čistě anxiozní porucha; modrá: jakákoli porucha v remisi

deprese, tj. diagnózy depresivní epizody, kde je prokazatelný pozitivní vliv suplementace omega-3 stravou či preparátem v rozmezí 750 až 1 800 mg /d (2, 3, 4).

Omega-3 v intervenčních randomizovaných studiích

Přehlednější a slibné jsou výsledky metaanalýzy studií s definovanou a „čistší“ metodikou, které jsou intervenční, kde omega-3 byly použity v roli jediného antidepresiva v indikaci: depresivní epizoda středně těžká až těžká, s vyloučením perinatální a perimenopauzální deprese, bez významných komorbidit.

Vybrané studie byly výhradně typu randomizovaná, dvojitě zaslepená, omega-3 v monoterapii porovnávána s placebem.

V tomto způsobu práce lze zjistit významný rozdíl oproti placebo a je i patrná závislost na dávce – redukce depresivní symptomatiky je přímo úměrná použité dávce.

Účinné jsou jak nižší dávky, souhrnně do 2 000 mg/d, tak i vysoké nad 2 000 mg/d (5).

Omega-3 jsou v těchto případech aplikovány ve formě farmaceuticky kontrolovaného preparátu s čistým a definovaným obsahem.

Příznivý vliv suplementace byl prokázán i u bipolární depresivní epizody (3, 4).

Metaanalýzy (velká statistická hodnocení více vybraných studií s vyhovující metodikou) uvádějí výsledek nula u pokusu o ovlivnění výkyvu nálad u populace bez klinické deprese (3).

Závěrem

Dalo by se předejmout, že ne každá depresivní symptomatika je poháněna zánětem. Zánět ovšem v CNS velmi pravděpodobně facilituje vznik depresivní symptomatiky.

Nápadný je i souběžný významný nález citlivých zánětlivých markerů tuto symptomatiku doprovázející. Periferní zánět je schopen spustit i centrální zánět, takže se celý děj neomezuje pouze na CNS. Téměř jistá bude jeho bidirekcionality, vzhledem k možnosti extracelulární vesikální komunikace, kde imunitní buňky CNS jsou schopné signalizovat za pomoci cytokinů zpět do periferie a starají se tak v některých případech o bludný kruh, který lze jen těžko rozetnout.

Studie metabolomu nám byla schopna přesvědčivě dokázat, že u depresivní poruchy jsou hladiny omega-3 skutečně nízké (8).

Bylo by zřejmě předčasné ze souběžného výskytu zánětlivých ukazatelů a nízkých hladin omega-3 takto jednoduše konstatovat kauzalitu z observační studie.

Nabízí se otázka, co by mohlo být příčinou jejich nízké hladiny při symptomatické depresi a normální hladiny u periodické poruchy v remisi.

Mohlo by něco způsobit snížení jejich biologické dostupnosti (14)?

Změny ve schopnosti prostupu přes hematoencefalickou bariéru? Existuje faktor, který dopomáhá normalizaci hladin při remisi depresivní symptomatiky?

Ať už je to jak chce s kauzálním vztahem nízkých hladin omega-3 a přítomné depresivní poruchy, jeví se jejich nízké hladiny jako jeden z článků v řetězci příčin jejího rozvoje.

Jejich suplementace při tomto stavu má význam a škodit nebude. Spíše naopak, jak běžné, tak masivní dávky prokazují v intervenčních kontrolovaných studiích účinnost na symptomy. Běžná strava tzv. západního typu bez intervence totiž obsahuje zcela opačný poměr omega-3/omega-6, než by naše tělo potřebovalo.

LITERATURA

1. Gutiérrez S, Svahn SL, Johansson ME, Effects of Omega-3 Fatty Acids on Immune Cells. *Int J Mol Sci.* 2019;20(20):5028. doi: 10.3390/ijms20205028. PMID: 31614433; PMCID: PMC6834330.
2. Zhou L, Xiong JY, Chai YQ et al., Possible antidepressant mechanisms of omega-3 polyunsaturated fatty acids acting on the central nervous system. *Front Psychiatry.* 2022;13:933704. doi: 10.3389/fpsy.2022.933704. PMID: 36117650; PMCID: PMC9473681.
3. Grosso G, Pajak A, Marventano S et al., Role of omega-3 fatty acids in the treatment of depressive disorders: a comprehensive meta-analysis of randomized clinical trials. *PLoS One.* 2014;9(5):e96905. doi: 10.1371/journal.pone.0096905. PMID: 24805797; PMCID: PMC4013121.
4. Sánchez-Villegas A, Álvarez-Pérez J, Toledo E et al., Seafood Consumption, Omega-3 Fatty Acids Intake, and Life-Time Prevalence of Depression in the PREDIMED-Plus Trial. *Nutrients.* 2018;10(12):2000. doi: 10.3390/nu10122000. PMID: 30567286; PMCID: PMC6315981.
5. Luo XD, Feng JS, Yang Z et al. High-dose omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation might be more superior than low-dose for major depressive disorder in early therapy period: a network meta-analysis. *BMC Psychiatry.* 2020;20(1):248. doi: 10.1186/s12888-020-02656-3. PMID: 32434488; PMCID: PMC7238659.
6. Healy-Stoffel M, Levant B. N-3 (Omega-3) Fatty Acids: Effects on Brain Dopamine Systems and Potential Role in the Etiology and Treatment of Neuropsychiatric Disorders. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2018;17(3):216-232. doi: 10.2174/1871527317666180412153612. PMID: 29651972; PMCID: PMC6563911.
7. Calder PC. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes. *Nutrients.* 2010;2(3):355-374. doi: 10.3390/nu2030355. Epub 2010 Mar 18. PMID: 22254027; PMCID: PMC3257651.
8. Borsini A, Nicolaou A, Camacho-Muñoz D et al., Omega-3 polyunsaturated fatty acids protect against inflammation through production of LOX and CYP450 lipid mediators: relevance for major depression and for human hippocampal neurogenesis. *Mol Psychiatry.* 2021;26(11):6773-6788. doi: 10.1038/s41380-021-01160-8. Epub 2021 Jun 16. PMID: 34131267; PMCID: PMC8760043.
9. Habbas S, Santello M, Becker D et al. Neuroinflammatory TNF α Impairs Memory via Astrocyte Signaling. *Cell.* 2015 Dec 1;163(7):1730-41. doi: 10.1016/j.cell.2015.11.023. Epub 2015 Dec 10. PMID: 26686654.
10. Grosso G, Galvano F, Marventano S, Malaguarnera M, Bucolo C, Drago F, Caraci F. Omega-3 fatty acids and depression: scientific evidence and biological mechanisms. *Oxid Med Cell Longev.* 2014;2014:313570. doi: 10.1155/2014/313570. Epub 2014 Mar 18. PMID: 24757497; PMCID: PMC3976923.
11. Fu Y, Wang Y, Gao H et al., Associations among Dietary Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids, the Gut Microbiota, and Intestinal Immunity. *Mediators Inflamm.* 2021;2021:8879227. doi: 10.1155/2021/8879227. PMID: 33488295; PMCID: PMC7801035.
12. de Kluiver H, Jansen R, Milanesechi Y et al., Metabolomic profiles discriminating anxiety from depression. *Acta Psychiatr Scand.* 2021;144(2):178-193. doi: 10.1111/acps.13310. Epub 2021 May 25. PMID: 33914921; PMCID: PMC8361773.
13. Chiesa ST, Charakida M, Georgiopoulos G et al., Glycoprotein Acetyls: A Novel Inflammatory Biomarker of Early Cardiovascular Risk in the Young. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(4):e024380. doi: 10.1161/JAHA.121.024380. Epub 2022 Feb 12. PMID: 35156387; PMCID: PMC9245818.
14. Yalagala PCR, Suganini D, Dasarathi S, Pahan K, Subbiah PV. Dietary lysophosphatidylcholine-EPA enriches both EPA and DHA in the brain: potential treatment for depression. *J Lipid Res.* 2019;60(3):566-578. doi: 10.1194/jlr.M090464. Epub 2018 Dec 10. PMID: 30530735; PMCID: PMC6399499.