

РЕГУЛАТОРНА ФУНКЦИЯ НА ЕЙКОЗАНОИДИТЕ

АННА ЦОНЧЕВА

Болница “Майчин дом”, София

VI Национална конференция по Клинична лаборатория

3-5 Септември 2010 г. Боровец

Какво са Ейкозанидите?

- Ейкозаноидите са **хормони** , продукти на дълговерижните есенциални мастни киселини.
- Това са първите хормони открити в живи организми преди около петстотин милиона години.
- Те са също така най-мощните хормони, тъй като въздействат върху синтеза на всеки друг хормон в нашето тяло.
- Ейкозаноидите могат да се разглеждат като "супер хормони" способни да осигурят големи ползи за здравето ("добри" ейкозаноиди) или големи вреди ("лоши" ейкозаноиди), зависи какъв ейкозаноид продуцира клетката.
- За разлика от типичните хормони, които се произвеждат от съответна жлеза, **всяка клетка в тялото ни е способна да произвежда ейкозаноиди.**

Какво са Ейкозанидите?

- Въпреки това ролята на ейкозаноидите в човешката физиология по настоящем не е много добре разбрана от повечето медици;
- Важността на тези хормони при хроничните заболявания беше оценена, когато Нобеловата награда за медицина през 1982 г. беше присъдена на Bergstrom, Samuelsson и Vane за първите открития, за това как те контролират в действителност всяка физиологична функция;
- и как чудното лекарство на 20ти век, **aspirin**, действа чрез промяна на нивата на ейкозаноидите.
- Ейкозаноидите включват голям брой субгрупи включващи :
 - Хидроксилирани есенциални мастни киселини
 - Лейкотриени
 - Липоксини
 - Простагландини
 - Тромбоксани

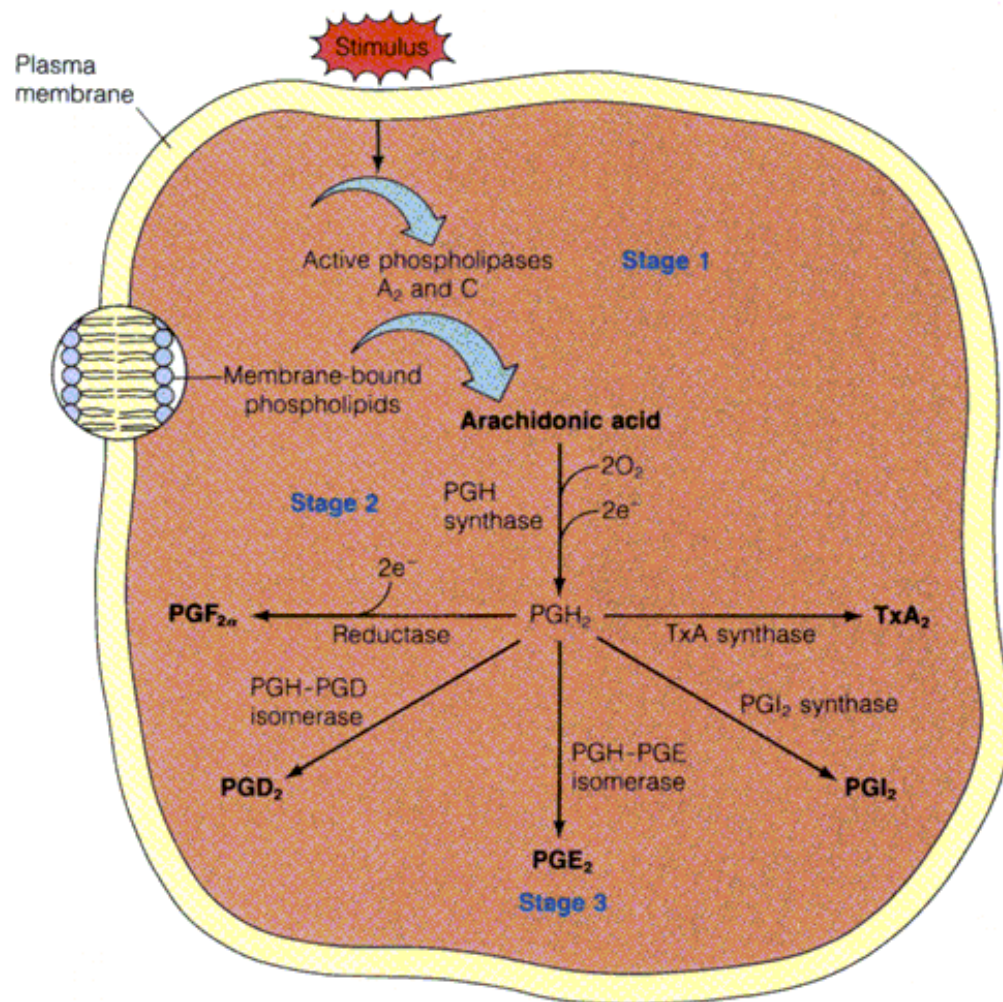
- Разбирането на връзката на тези хормони с развитието на хронични заболявания и техния ефект върху генната експресия, е едно от основните научни области в биотехнологичната индустрия.

Ейкозаноиди

- Семейство на биологични сигнални молекули
- Действат като късоверижни посредници
- Продукти на полиненаситените ейкозанооеви киселини като напр. арахидонат [20: 4; ($\Delta^{5,8,11,14}$)]
- Семейството включва:
 - Простагландини и тромбоксани (получени от циклооксигеназен или цикличен път)
 - Лейкотриени (получени от липоксигеназен или линеен път)
- Действие за индуциране на:
 - възпаление
 - Гладко мускулни контракции
 - Кръвосъсирване
 - болка
 - Треска
 - Синтеза на стомашен муцин

Арахидоновата киселина е прекурсор за ейкозаноидите

- Арахидоновата киселина се освобождава от двойния фосфолипиден слой в отговор на стимулиране от брадикинин, епинефрин или протеази като тромбин

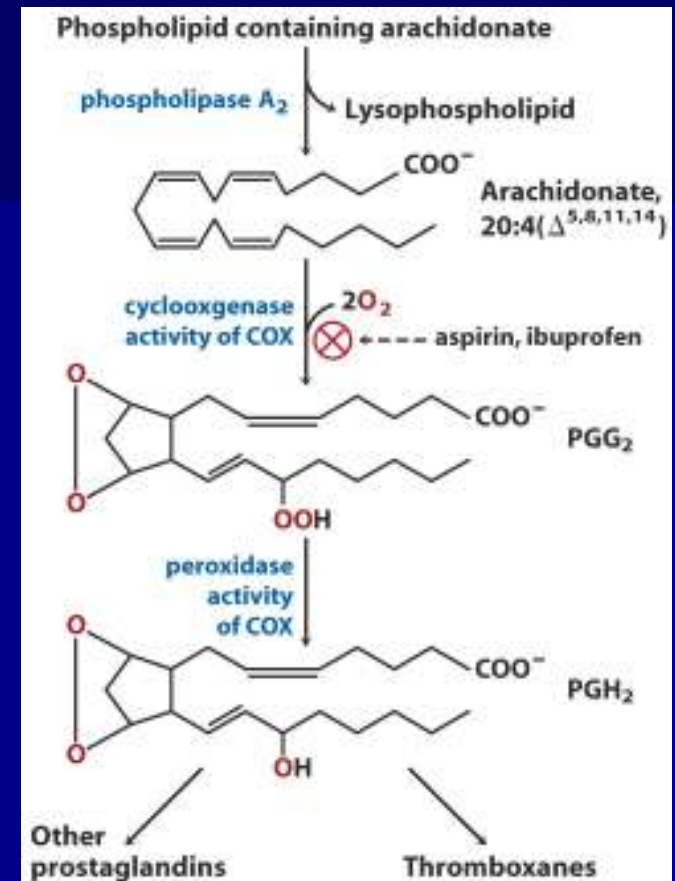


Синтеза на Ейкозаноидите (20-С МК): Цикличен път.

• **Фосфоорилаза A_2** подпомага хидролизата на арахидоната от 2-позиция на мембранните фосфолипиди.

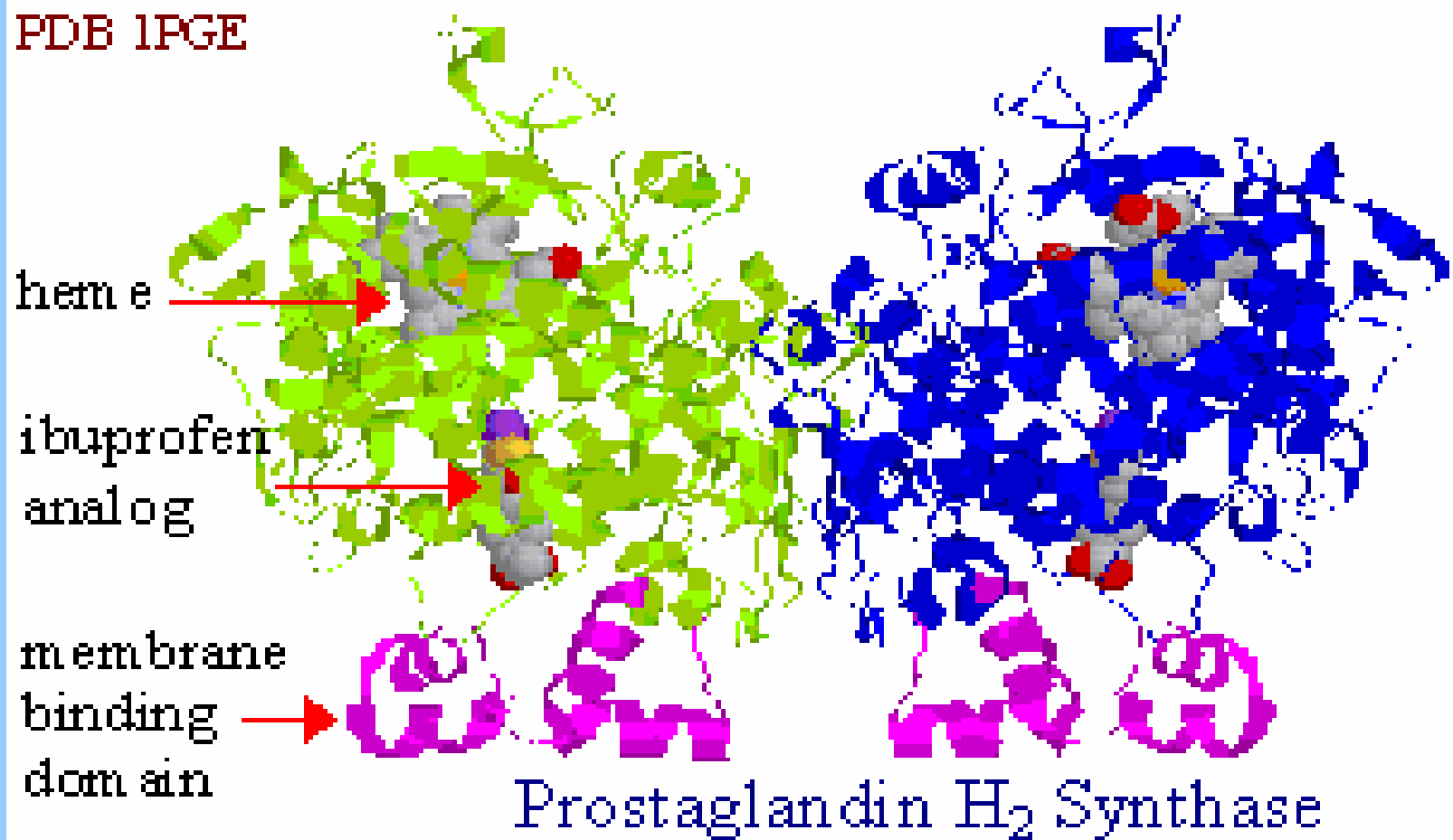
• **Бифункционална Простагландин H_2 синтаза (PGHS) и циклооксигеназа (COX):**

- (А) циклооксигеназна активност
- (В) пероксидазна активност (изискваща глутатион)

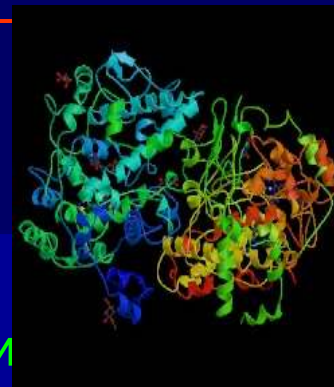


COX

PDB 1PGE



Изоформи на циклооксигеназата (prostaglandin H synthase)



1. Cox 1 ('доброто момче'):

- Структурно експресиран
- Приписва му се функция на "иконом"
- Освобождава синтеза на тромбоксан в тромбоцити

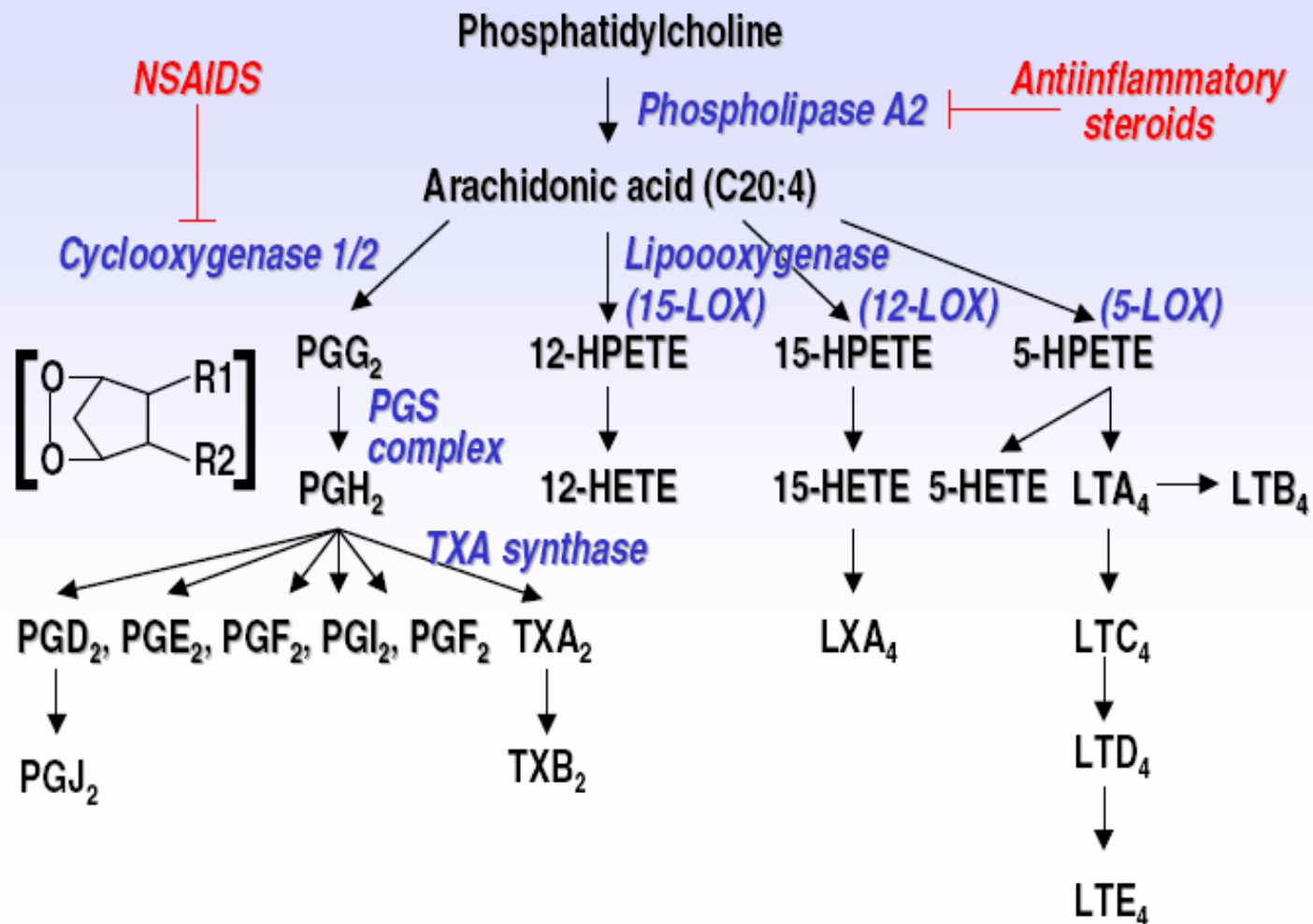
2. Cox 2 ('лошото момче'):

- Индуцира се от медиатори на възпалението (интерлевкин -1, тумор некрозис фактор (TNF), и т.н.
- Индукцията се инхибира от кортикостероиди
- Отговорен за възпалителна болка / треска

3. Cox 3 ('черният кон'):

- Съшит вариант на Cox 1 (intron 1 остава в mRNA)
- Инхибира се от acetaminophen – който действа само за седмица на Cox 1 и Cox 2

Ейкозаноиди – обща схема на метаболизиране



Мембранни фосфолипиди

Фосфолипаза A_2

Инхибира се от кортикостероиди

Арахидонова
киселина

Лейкотриени

Циклооксигеназа

Липоксигеназа

Инхибира се от
аспирин, *ibuprofen*

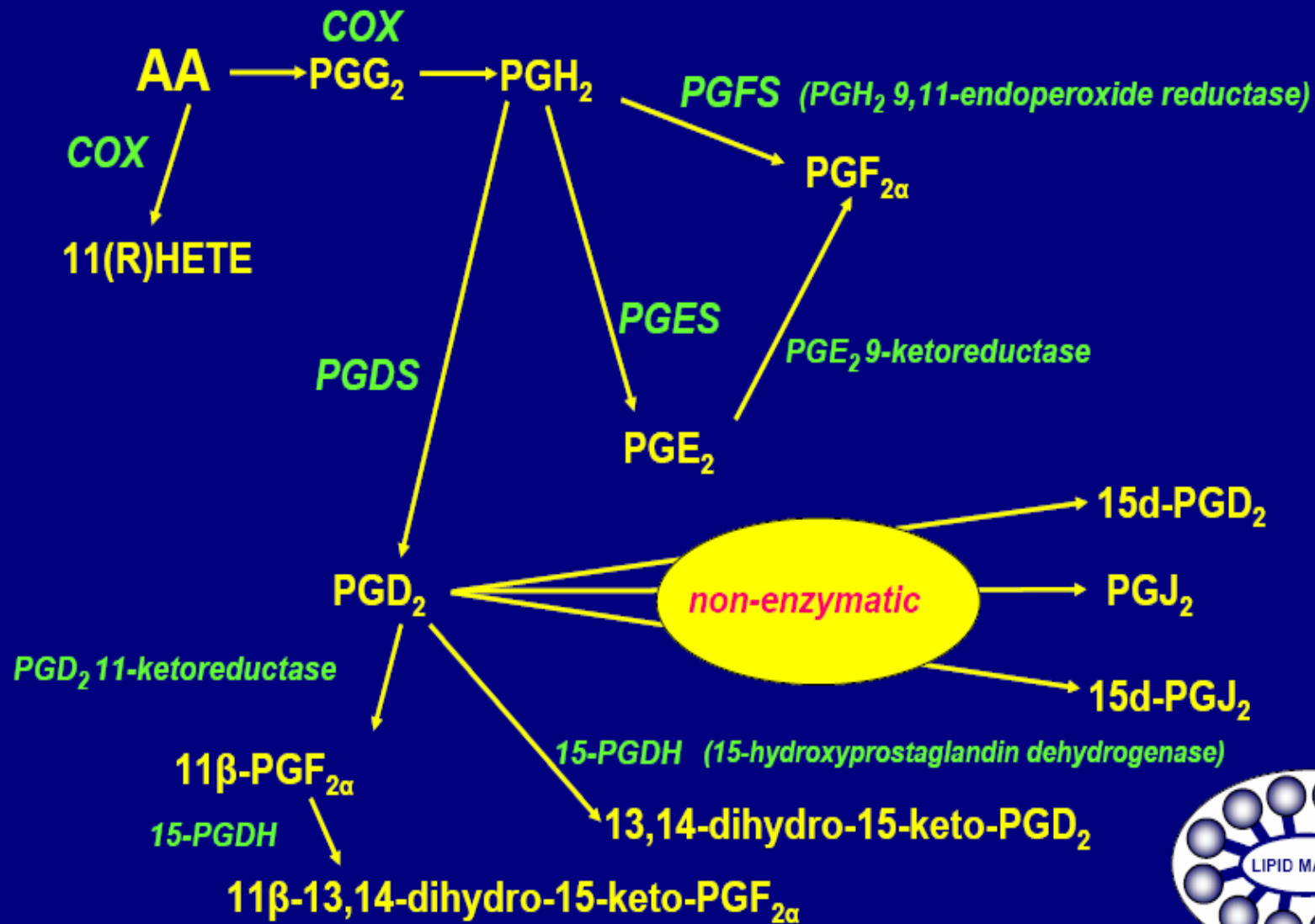
PGH_2

Тромбоксани в
тромбоцитите

Простагландини в много клетки

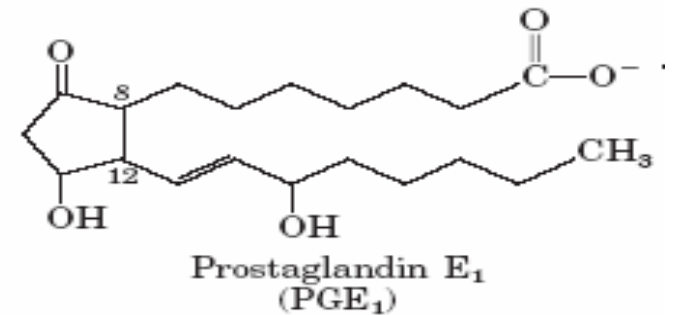
Превръщане на арахидоновата киселина в
ейкозаноиди.

Ензимни и неензимни продукти



Ейкозаноиди: Възпаление, Ендотелна Функция, & оксидативен стрес





*Първо е изолиран от простата жлеза

- Представени са две групи простагландини : **PGE**, като етер-разтворим, и **PGF**, като фосфатен (*fosfat* на Шведски) буфер-разтворим. Всяка група съдържа многобройни субвидове, наречени PGE₁, PGE₂, и така до четири.
- регулиращ синтезата на вътреклетъчния цикличен AMP (сAMP).
- стимулира контракциите на гладката мускулатура на утеруса.
- действа на кръвния ток, на специфични органи, на цикъла сън-събуждане и на отговора на някои тъкани на хормонално въздействие като епинефрин и глюкагон.
- повишава телесната температура и предизвиква възпаление и болка.

Сравнение на физиологичното действие на "добрите" и "лошите" Ейкозаноиди

"Добри" Ейкозаноиди

- Предпазват съсирването на кръвта предизвикано от агрегация
- Предизвикват вазодилатация
- Редуцират болката
- Намаляват клетъчното деление
- Усилват имунния отговор
- Подобряват мозъчната функция

"Лоши" Ейкозаноиди

- Усилват съсирването на кръвта предизвикано от тромбоцитна агрегация
- Предизвикват вазоконстрикция
- Провокират болка
- Усилват клетъчното деление
- Подтискат имунната система
- Подтискат мозъчната функция

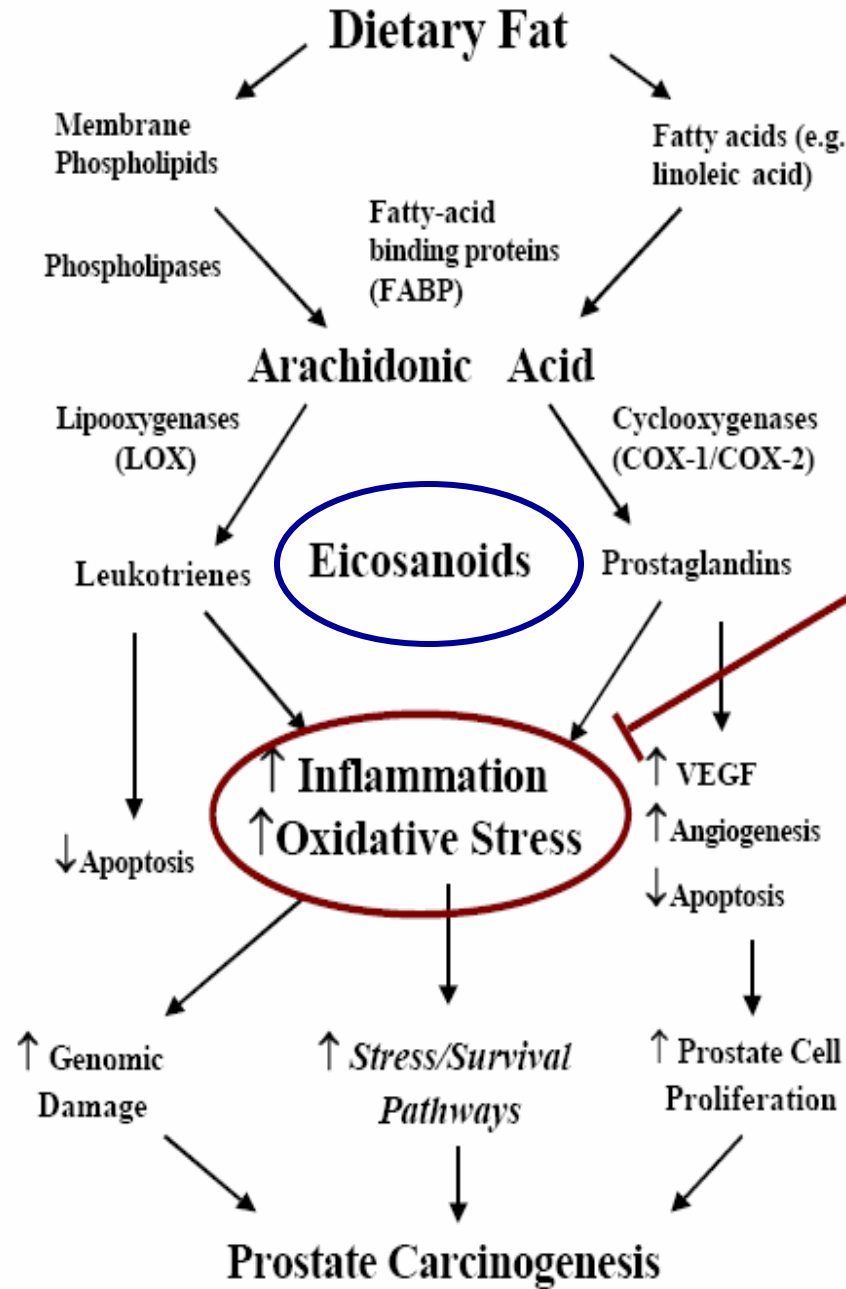
ДЕЙСТВИЕ НА ЕЙКОЗАНОИДИТЕ

Регулация на много функции

- Кръвосъсирване
- Болка, температура
- Артериално налягане
- Възпаление

Субстрат на многобройни патологични процеси

- Ревматоидни заболявания, астма
- Карцином (ТХА4)



Само един пример!

Dietary Antioxidants

- Lycopene
- Selenium
- Vitamin E
- Vitamin D
- Carotenes
- Genistein
- Omega-3



EPA

(ейкозапентаноева
киселина) ефективно
измества AA

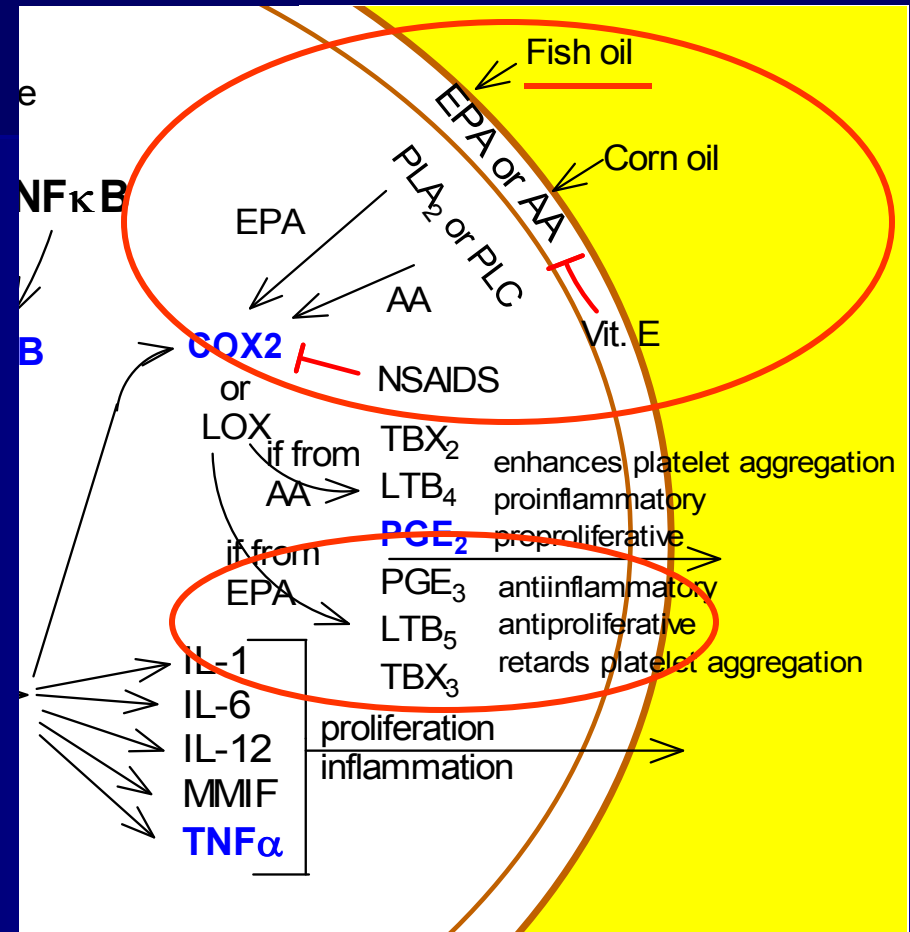
(ейкозатетраеноева
киселина) за COX

АКТИВНОСТ

(Needleman, P., 1979; Yang, P., et
al., 2002)

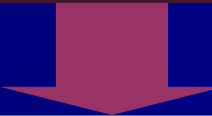
EPA е по-добрия
субстрат за COX 2
отколкото AA.

(Yang, P., et al., 2002)



Три Стадии на Болестта

**Wellness – добро състояние
на здравето**

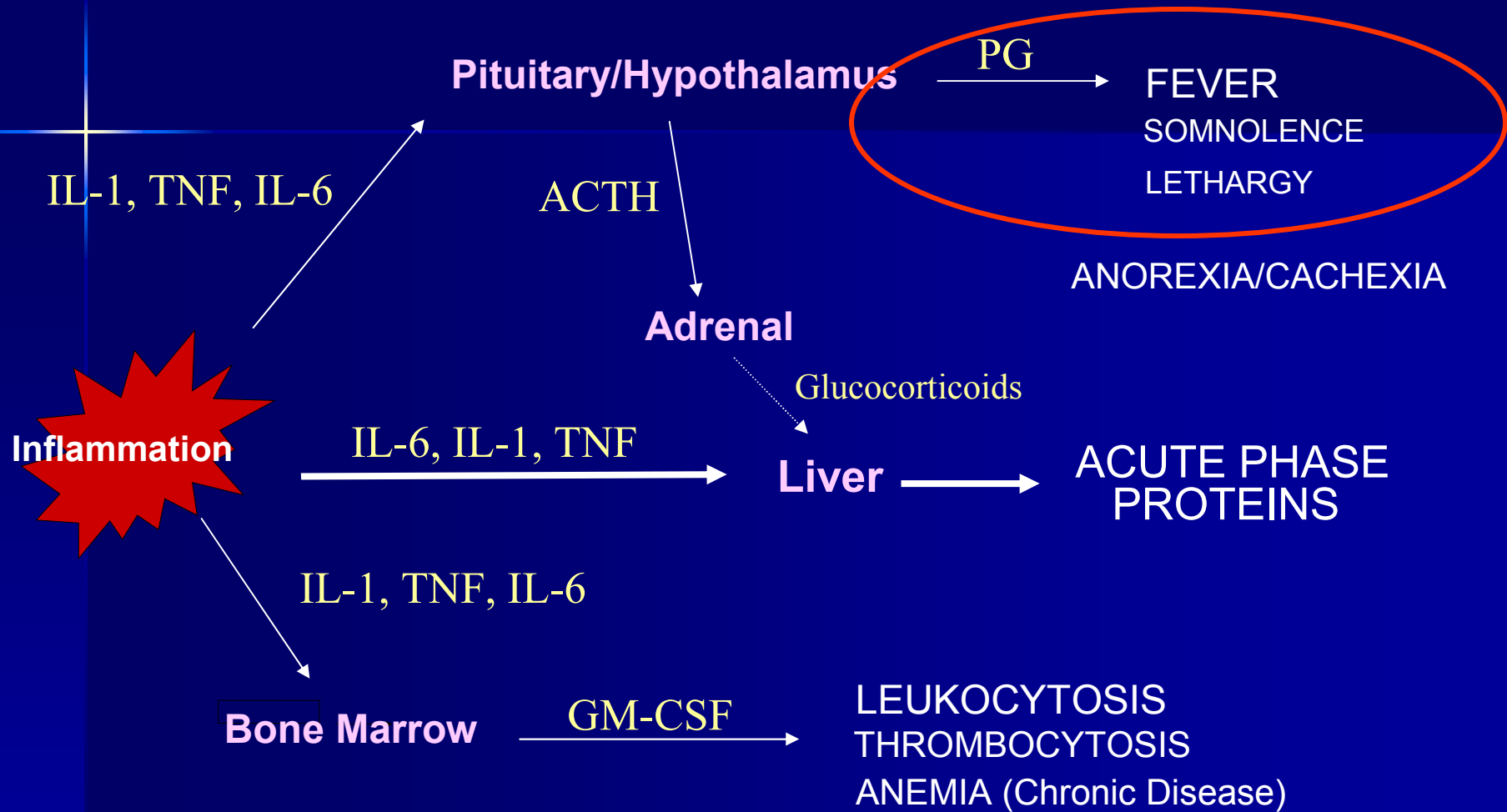


Silent Inflammation – тихо възпаление



Хронично заболяване

Острофазен отговор [NEJM 340:448 (1999)]



Остро възпаление – локални промени

(i) Хемодинамични промени

(ii) Нахлуване на левкоцити

(iii) Разпад

(iv) Медиатори

Медиатори

1) Вазоактивни амини – хистамин

2) Плазмени протеази - коагулационни фактори

- кинини

- комплементна система

3) Липидни медиатори - ейкозаноиди (prostaglandins, leukotrienes)
- тромбоцитен активиращ фактор (PAF)

4) Цитокини & Хемокини - IL-1, IL-6, TNF

- IL-8

5) Азотен оксид (NO)

Какво е Възпаление?

- Комплекс от провъзпалителни и антивъзпалителни събития
- Обикновено е свързано с болка
- Медирано от ейкозаноиди
- Третира се с лекарства, които променят ейкозаноидите като:
 - Aspirin
 - NSAID's
 - COX-2 инхибитори
 - Стероиди

"ТИХО ВЪЗПАЛЕНИЕ"

- **Възпалението** е нормален отговор на тялото на увреда или инфекция, често с проява на оток, затопляне, болка или зачервяване на засегнатия участък за сравнително кратък период.
- **Тихото възпаление**, от друга страна, е различно от класическото възпаление с това, че е под прага на усета за болка. В резултат на това няма действие за спиране и състоянието може да продължи с години, ако не и десетилетия, причиняващо продължителни нарушения на сърцето, имунната система и мозъка. Тези продължителни увреждания често завършват с сърдечна недостатъчност, карцином или болест на Алцхаймер.

“ТИХО ВЪЗПАЛЕНИЕ”

- **‘Тихото възпаление’ е свързано със системно повишение на химическите медиатори на възпалението, познати като про-възпалителни биомаркери,** които могат да имат сериозен ефект върху различни клетки и тъкани, което да доведе до проява на клинични симптоми и развитие на хронични нарушения и заболявания.
- Някои от тези биомаркери могат да бъдат измервани директно в кръвта, което да даде информация за патологичните събития в организма. Те могат също така да се използват за определяне на ефекта от терапията или хранителен режим.

“ТИХО ВЪЗПАЛЕНИЕ”

- **Тихото възпаление** е първия знак, че тялото е извън равновесие и не е добре. Това не може да се почувства, но неминуемо води до нарушение на здравословното състояние.
- **Мастната клетка** е програмирана да помага на контрола за разпространението на възпалението в организма. Когато мастната клетка е повлияна от външни фактори като храна, стрес и фамилна история, започва цикъла на тихото възпаление.

“ТИХО ВЪЗПАЛЕНИЕ”

Затлъстяването е един от най-големите генератори на тихото възпаление.

- **Тихото възпаление не само ви прави дебел и ви остава дебел, но нарушава качеството на живота.**

Тихото спрямо класическото възпаление

- Класическото възпаление *боли*
- Тихото възпаление *убива*

Индикатори за присъствие на ТИХО възпаление

- Свръхтегло
- Приемане на противозачатъчни таблетки
- Приемане на понижаващи холестерола лекарства
- Приемане на диуретици и бета-блокери
- Безсъние
- Постоянна умора
- Желание за приемане на въглехидрати
- Умора при ходене
- Чупливи нокти

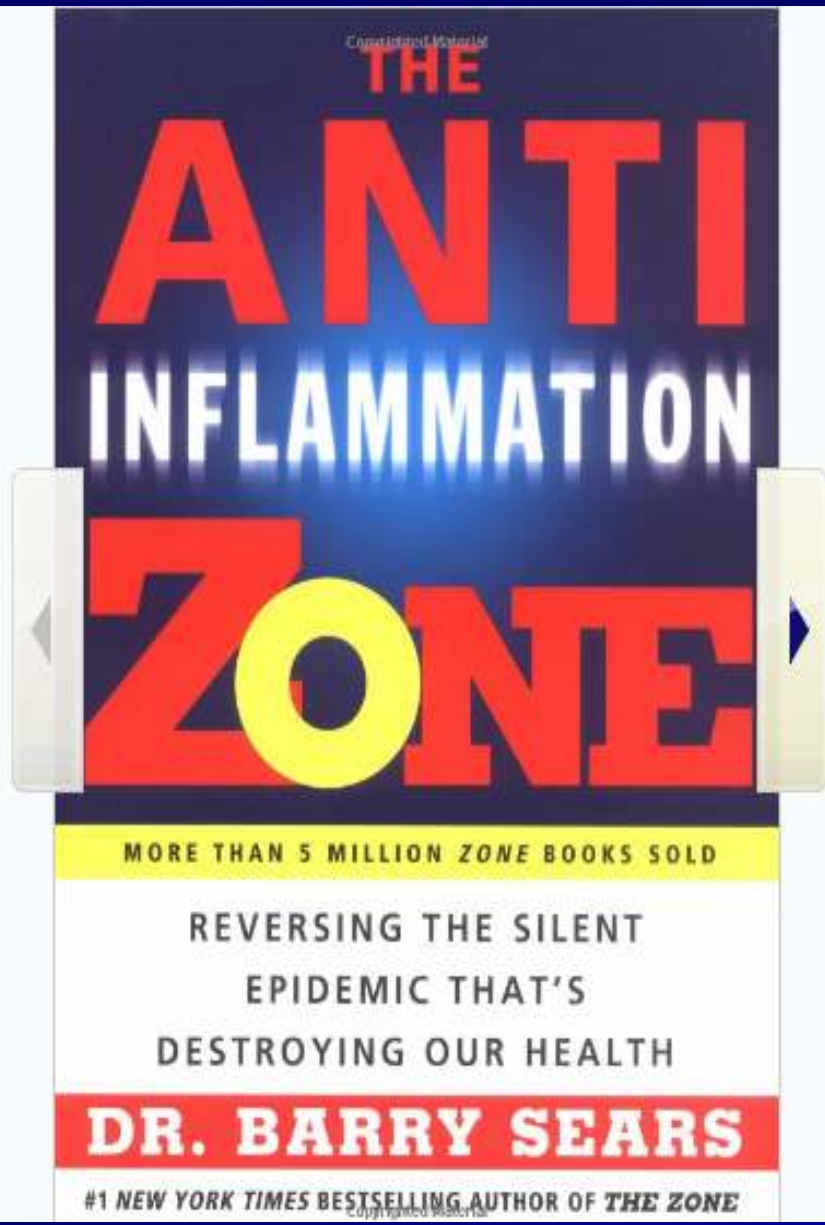
Измерване на тихото възпаление

- **AA/ЕРА** (eicosapentanoic acid)

отношение – най- точният маркер за
ейкозаноидни прекурсори на
клетъчно ниво

Зоболявания свързани с Тихото възпаление

- Затлъстяване
- Тип 2 диабет
- Сърдечни заболявания
- Карцином
- Болест на Alzheimer's
- Астма
- Алергии
- Възпалителни състояния ("itis")



Copyright © 2011

THE

ANTI

INFLAMMATION

ZONE

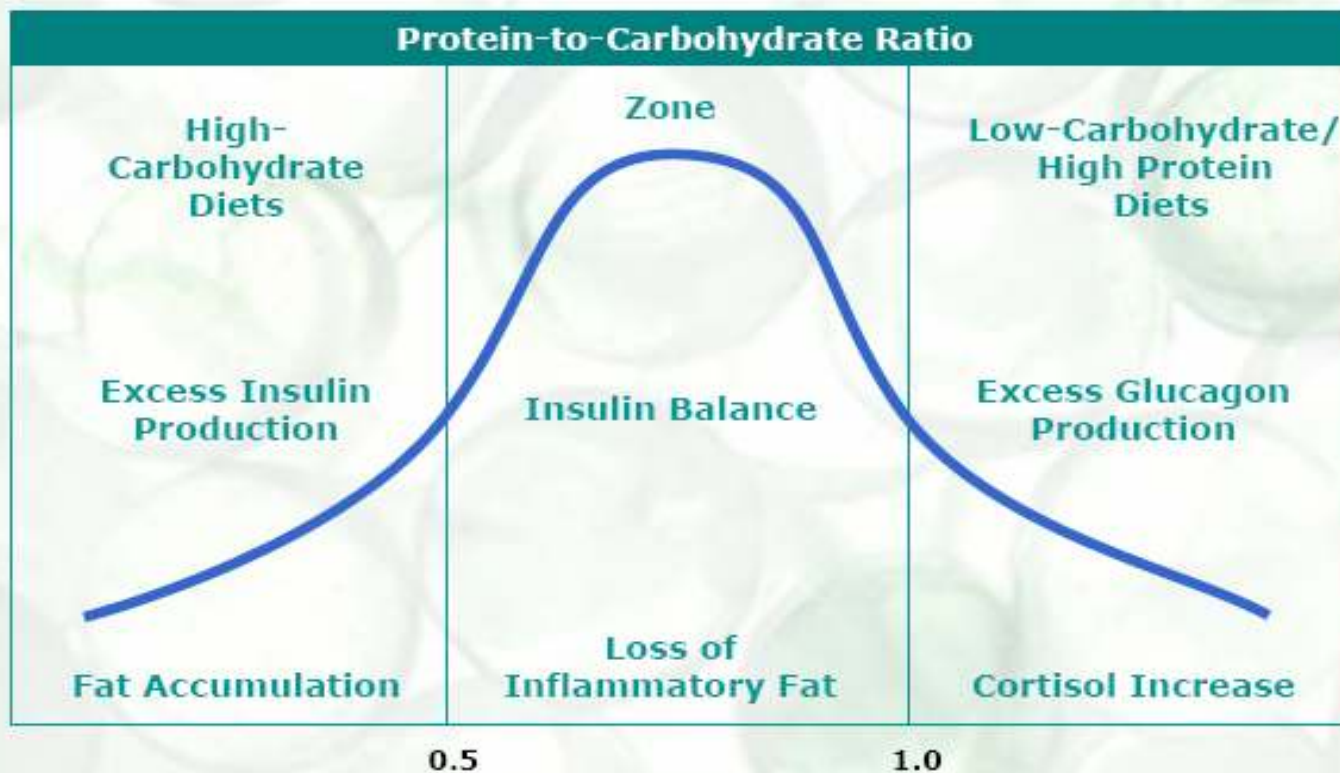
MORE THAN 5 MILLION ZONE BOOKS SOLD

REVERSING THE SILENT
EPIDEMIC THAT'S
DESTROYING OUR HEALTH

DR. BARRY SEARS

#1 NEW YORK TIMES BESTSELLING AUTHOR OF THE ZONE

Зоната на равновесие зависи от инсулина и съотношението на белтъчини и въглехидрати в храната





ЕЙКОЗАНОИДИТЕ СА КОНТРОЛИРАНИ ОТ МАЗНИНТЕ В ХРАНАТА И ИНСУЛИНА



Какво е "Зона"?

- Физиологично състояние, при което хормоните, контролирани от храната, са в граници съвместими с контрола на тихото възпаление.

Какво е Зона?

(според Dr. Barry Sears, 2006)

- Концепцията за поддържане на лекарствата в **терапевтична зона** е добре позната на лекарите. Под тази терапевтична зона лекарството е неефективно и над тази терапевтична зона лекарството е токсично.
- Същата концепция може да се приложи за хормоните, които се образуват в зависимост от храната, която ядем.
- Има две **хормонални системи**, които се контролират от диетата. Това са **ейкозаноидите** и **инсулинът**.

Какво е Зоната?

- Ейкозаноидите се контролират от баланса на поетите есенциални мастни киселини, а инсулинът се контролира от баланса на протени/въглехидрати от всяка храна. Още повече, че има голяма зависимост между тези две хормонални системи.
- Поддържането на тези две хормонални системи в подходящи зони, които определят доброто състояние на здравето (wellness) е целта на Зоновата антивъзпалителна диета.

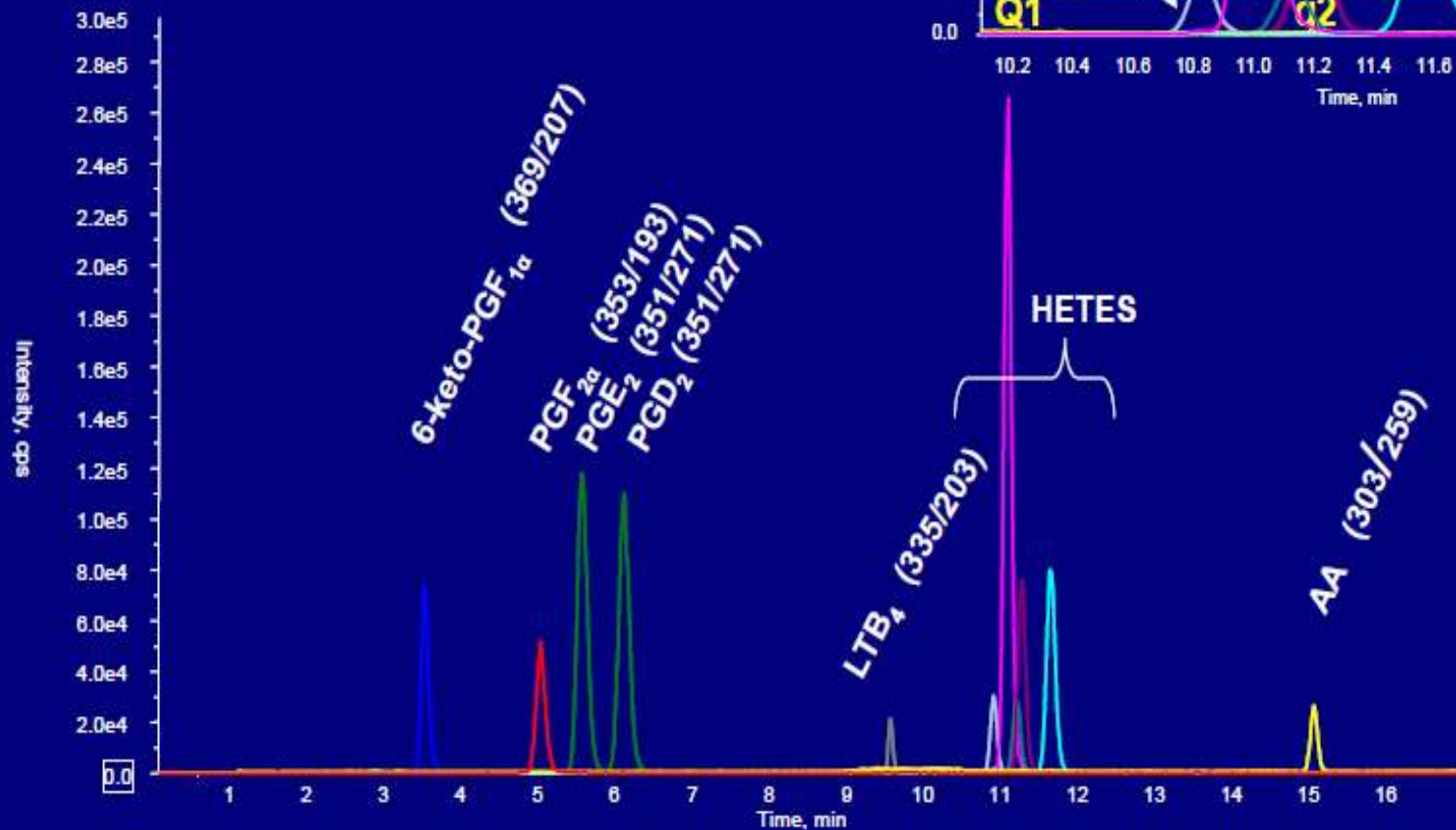
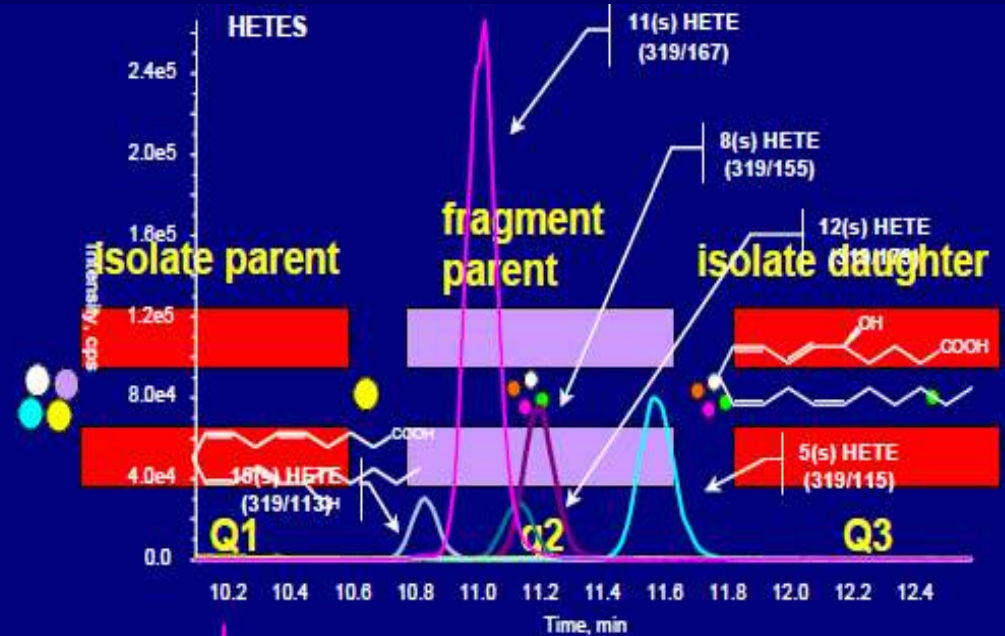
Кръвни тестове, които дефинират Зоната

Тест	Добре	Идеално
AA/EPA	3	1.5
Insulin (uU/ml)	10	5
TG/HDL	2	1

Ейкозаноиди – стандартна смес

LC/MS - MRM

Multiple Reaction Monitoring



Храната като лекарство



ΧΟΡΜΟΝΑΛΕΝ ΟΤΓΟΒΟΡ

Insulin

Storage Hormone



Glucagon

Mobilization Hormone



Eicosanoids

Master Hormone





ХРОНИЧНО ЗАБОЛЯВАНЕ КАКВО ИМА ПОД ПОВЪРХНОСТТА?



Медицината на 21ви век

- Редукция на тихото възпаление
- Хормонален контрол
- Храненето да баде основно лекарство
- Високи дози рибено масло
- **Връщане към Хипократ**
 - “Нека храната да бъде твое лекарство и лекарството да бъде твоята храна”

Благодаря за
вниманието!

