

*Małgorzata Jelińska, Andrzej Tokarz*

NOWE OBLICZA STARYCH ZNAJOMYCH –  
PRZECIWPALNE METABOLITY N-3 WNKT  
CZ. II. POCHODNE DHA\*

Zakład Bromatologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego  
Kierownik: dr hab. *A. Tokarz*

Hasła kluczowe: DHA, resolwiny, protektyny, stan zapalny, dieta.  
Key words: DHA, resolvins, protectins, inflammation, diet.

W pierwszej części artykułu przedstawiono grupę metabolitów wielonienasyconych kwasów tłuszczowych z rodziny n-3, wykazujących działanie przeciwzapalne, nazwanych resolwinami (ang. *resolvins*) (1). Nazwa pochodzi od zestawienia części angielskich słów – „resolution phase cell-cell interaction products”, co można tłumaczyć jako związki powstające w fazie wchłaniania/wygaszania stanu zapalnego, w wyniku interakcji międzykomórkowych. Pierwszymi przedstawicielami tej grupy były resolwiny E (RvE), będące pochodnymi kwasu eikozapentaenowego (EPA, C20:5), stwierdzane w cofających się zmianach zapalnych skóry u myszy (1).

Prekursorem podobnych, biologicznie aktywnych związków jest również kwas dokozaheksaenowy (DHA, C22:6) (2). Ich synteza może zachodzić zarówno w obecności kwasu acetylosalicylowego, analogicznie jak w przypadku resolwin z rodziny E, jak i bez jego udziału (ryc.1). Wśród odkrytych metabolitów DHA, określanych często w literaturze mianem dokozanoidów, wyodrębniono cztery grupy w zależności od przebiegu i miejsca biosyntezy:

- resolwiny 17R z rodziny D,
- resolwiny 17S z rodziny D,
- protektyny (neuroprotektyny),
- marezyny (3).

## BIOSYNTENZA

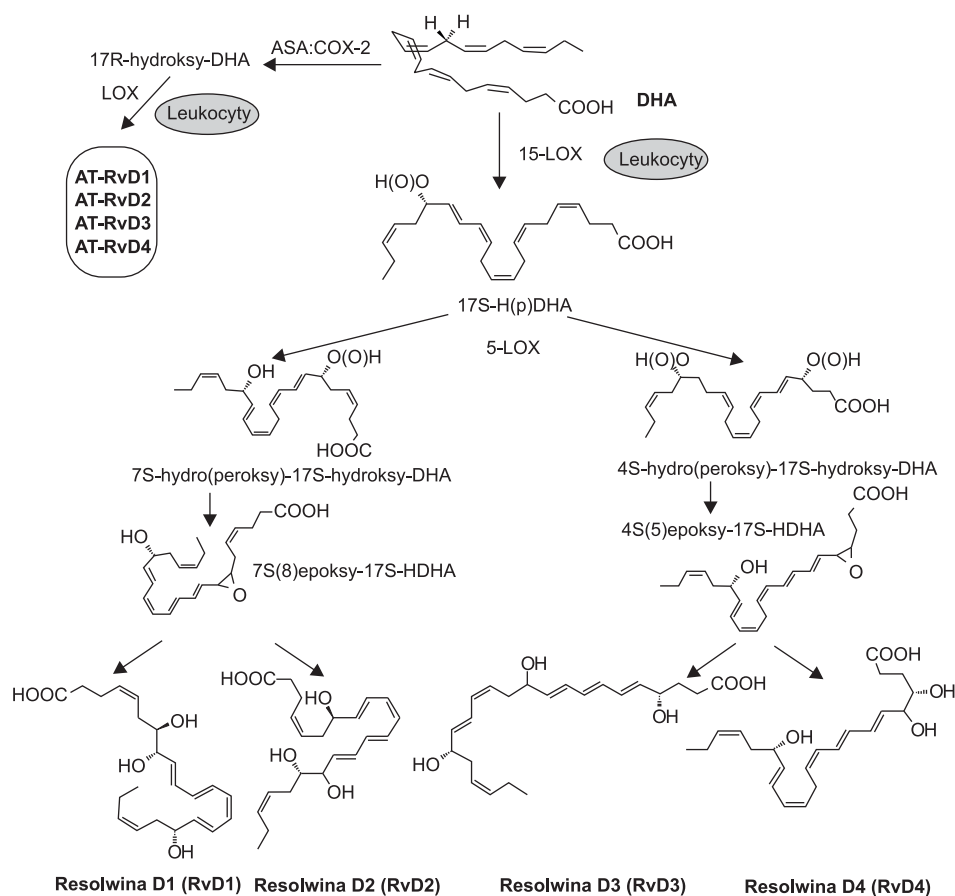
### Resolwiny z rodziny D

W badaniach przeprowadzonych na myszach, u których wywołano zmiany zapalne skóry, po podaniu im DHA i kwasu acetylosalicylowego stwierdzono obecność w wysiękach grupy nowych związków – kwasu 17R-hydroksydokozaheksaenowe-

---

\* Praca prezentowana na XXI Ogólnopolskim Sympozjum Bromatologicznym, Białystok 2011 r.

go (**17R-HDHA**) i jego metabolitów. Ich biosynteza zachodzi w podobny sposób, jak w przypadku resolwin z rodziny E. W ludzkich komórkach śródbłonna DHA jest konwertowany pod wpływem acetylowanej kwasem acetylosalicylowym cyklooksyzogenazy-2 (COX-2) do kwasu 17R-hydroperoksydokozaheksaenowego (17R-HpDHA), który po uwolnieniu przekształcany jest przez 5-lipoksygenazy (5-LOX) neutrofilów do kwasów 7S-hydroperoksy,17R-HDHA i 4S-hydroperoksy,17R-HDHA, a z nich szybko do odpowiednio 7(8)-epoksy-17R-HDHA oraz 4(5)-epoksy-17R-HDHA. W wyniku hydrolizy związków epoksydowych powstają pochodne o trzech grupach hydroksylowych, określane jako resolwiny powstające pod wpływem aspiryny (ang. *aspirin-triggered resolvins*, AT-RvD1 – AT-RvD-D6) (ryc. 1) (2, 4).



Ryc. 1. Biosynteza resolwin z rodziny D (ASA – kwas acetylosalicylowy) (4).

Fig. 1. D-series resolvins biosynthesis (ASA – acethylsalicylic acid) (4).

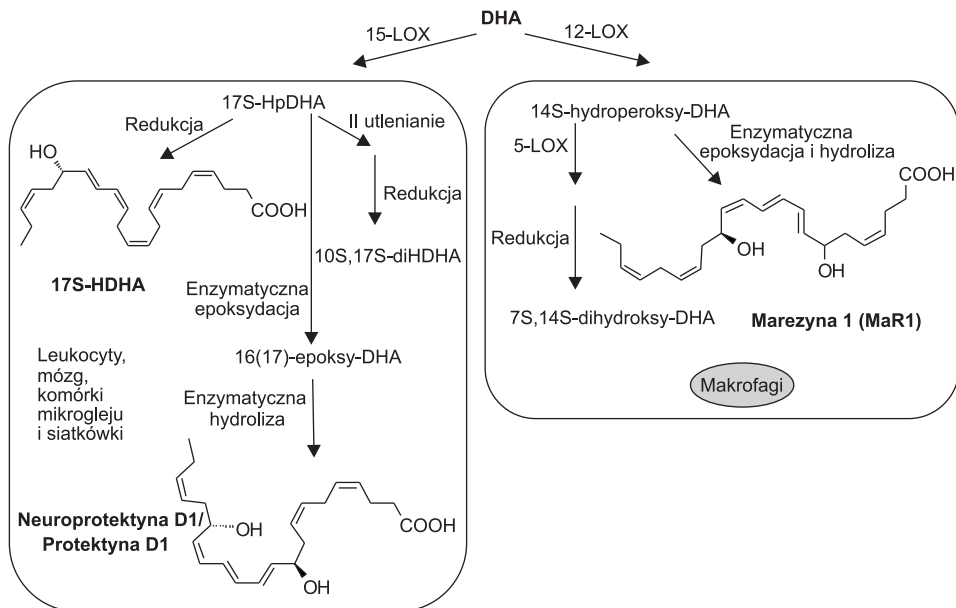
Resolwiny z rodziny D mogą być również syntetyzowane bez udziału kwasu acetylosalicylowego i egzogenego DHA na szlaku lipoksygenaz. Endogeny DHA jest

konwertowany *in vivo* przez 15-lipoksygenazę (15-LOX) do 17-HpDHA, przy czym powstają przede wszystkim enancjomery S (17S-HpDHA), przeciwnie niż w syntezie AT-RvD. Dalsze przemiany zachodzą podobnie, jak w przypadku AT-RvD. W neutrofilach 17S-HpDHA jest utleniany w wyniku działania 5-LOX do dwóch kwasów – 7S-hydroperoksy,17S-HDHA i 4S-hydroperoksy,17S-HDHA, szybko przekształcanych do pochodnych epoksydowych – 7(8)S-epoksy-17S-hydroperoksy-DHA oraz 4(5)epoksy-17S-HpDHA, z których powstają odpowiednio RvD1 i D2 oraz RvD3 i D4 (ryc. 1) (5).

Zaobserwowano, że biosynteza dokozanoidów nie zachodzi wyłącznie w wyniku interakcji międzykomórkowych. Są one również wytwarzane przez pojedyncze komórki m.in. komórki glejowe, mózgu, krwi, czy leukocyty (6). Uważa się, że w ten sposób powstają protektyny i marezyny.

### Protektyny

Pierwszy etap biosyntezy protektyn przebiega podobnie jak w przypadku resolwin. DHA jest utleniany przez 15-LOX do 17S-HpDHA, który jest przekształcany przez tę samą 15-LOX do epoksydu – 16(17)S-epoksy-DHA (4, 5). Ulega on hydrolicy do kwasu **10R,17S-dihydroksydokozaheksaenowego (10R,17S-diHDHA)** (ryc. 2). Ze względu na działanie ochronne, jakie związek ten wywiera na komórki mózgu, układu immunologicznego czy siatkówki został nazwany **protektyną D1 (PD1)** lub **neuroprotektyną D1 (NPD1)**, jeżeli synteza zachodzi w komórkach nerwowych.



Ryc. 2. Biosynteza protektyny D1 i marezyny (4).

Fig. 2. Protectin and maresin biosynthesis (4).

17S-HpDHA może ulegać ponownemu utlenieniu katalizowanemu przez 15-LOX, w wyniku czego powstaje kwas 10S,17S-dihydroksydokozaheksaenowy (10S,17S-diHDHA) lub redukcji do kwasu 17S-hydroksydokozaheksaenowego (17S-HDHA). Utlenianie 17S-HpDHA może również zachodzić pod wpływem 5-LOX, co prowadzi do powstania dwóch regioizomerów – kwasów 4S,17S-dihydroksydokozaheksaenowego (7,17S-diHDHA) i 7S,17S-dihydroksydokozaheksaenowego (7S,17S-diHDHA) (ryc. 2) (4, 5).

## Marezyny

Kolejną grupę metabolitów DHA o przeciwwzapalnych i prowygaszeniowych właściwościach stanowią marezyny, syntetyzowane w mysich i ludzkich makrofagach podczas fazy wygaszania zapalenia – stąd pochodzi ich nazwa (*ang. maresins, macrophage mediator in resolving inflammation*). Marezyna MaR1 została po raz pierwszy opisana w 2009 r. W doświadczeniach na wywołanym zymosanem zapaleniu otrzewnej u myszy badacze resolwin zaobserwowali intensywny napływ wielojądrazastych neutrofilów w ciągu pierwszych 12. godz. rozwijania się stanu zapalnego. Następnie ich liczba zmniejszała się, co wiązało się z ograniczonym napływem i nasiloną fagocytozą przez makrofagi. Jednocześnie w wysiękach ze zmienionych zapalnie miejsc wykryto dwa metabolity DHA – kwas 17-hydroksydokozaheksaenowy (17-HDHA), który pełnił rolę biomarkera aktywacji i konwersji endogenego DHA, oraz **kwas 14-hydroksydokozaheksaenowy (14-HDHA)** (3). Uznano, że obecność 14S-HDHA może wskazywać na utlenianie cząsteczki DHA w nowym miejscu – przy węglu 14, co mogłoby prowadzić do syntezy nowych metabolitów DHA o silnych właściwościach biologicznych. Przypuszczenia te potwierdziły badania *in vitro* na wyizolowanych mysich makrofagach otrzewnowych. Dodane do nich DHA lub 14S-HpDHA były konwertowane do nowych 22-węglowych związków, podstawionych grupami hydroksylowymi w pozycjach 7 i 14. Zastosowanie metod LC/MS/MS i GC/MS/MS umożliwiło zidentyfikowanie kwasu **7,14S-dihydroksydokozaheksaenowego (7,14S-diHDHA)**, czyli **MaR1** (3).

Początek biosyntezy zachodzi na szlaku 12- lub 15-LOX. DHA jest utleniany do 14S-HpDHA, który w wyniku enzymatycznej epoksydacji jest następnie przekształcany do pochodnej o budowie epoksydu i hydrolizowany do właściwej marezyny 1 (ryc. 2) (3).

## WŁAŚCIWOŚCI BIOLOGICZNE METABOLITÓW DHA

Metabolity DHA należące do wszystkich przedstawionych powyżej rodzin odznaczają się silnym działaniem przeciwwzapalnym, wynikającym z hamowania przenikania neutrofilów do zmienionych zapalnie miejsc. Pierwsze, potwierdzające tę właściwość doświadczenia przeprowadzono podobnie jak w przypadku RvE, na modelu ostrego stanu zapalnego, jakim jest grzbietowa torebka powietrzna (*ang. dorsal air pouch*), uzyskana na grzbiecie myszy lub szczura przez podskórne wstrzyknięcie sterylnego powietrza (6). Stan zapalny torebki wywołuje się wstrzykując do niej czynnik martwiczy nowotworu (*ang. tumour necrosis factor, TNF- $\alpha$* ). *Hong*

i wspólnie zaobserwowali hamowanie przenikania neutrofilów do torebki grzbietowej po podaniu zwierzętom 100 ng resolwin z rodziny 17S – bezpośrednio do torebki (hamowanie o ok. 82%) lub dożylnie (ok. 45%) (6). Ci sami badacze zauważyli, że dożylnie podanie resolwin z rodzin 17S i 17R w wywołanym zymosanem stanie zapalnym otrzewnej u myszy powoduje zmniejszenie przenikania neutrofilów o ok. 42%, co nieznacznie przewyższa działanie 100 ng indometacyny (40%) (5).

Resolwiny z rodziny D – 17S-DHA i 10,17S-diHDHA – hamują również transkrypcję interleukiny 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) w ludzkich komórkach glejowych stymulowanych przez TNF- $\alpha$  (5). Poziom transkrypcji maleje wraz ze wzrostem stężenia resolwin. Interleukina 1 $\beta$  należy do głównych regulatorów odpowiedzi immunologicznej i zapalnej, a jej działanie obejmuje m.in. stymulowanie produkcji przeciwciał przez limfocyty B, powstawania neutrofilów i monocytów, wzrostu temperatury (7).

Resolwina D1 w ilościach nanomolarnych (10 nM) blokuje stymulowaną leukotrienem B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>) proliferację aktyny, co ma istotne znaczenie w migracji neutrofilów oraz istotnie zmniejsza ekspresję integryny CD11b na ich powierzchni (8). Zaobserwowano, że RvD1 osłabia indukowaną przez interleukinę 8 (IL-8) chemotaksję neutrofilów. Prawie natychmiast po ekspozycji na tę resolwinę (10 nM) gwałtownie zmieniały one kształt i wstrzymywały ruchy chemotaktyczne (9).

Gromadzenie się neutrofilów w tkankach blokuje również resolwina D2. Wykazuje ona silne działanie ochronne w bakteryjnym zapaleniu otrzewnej (10). 10 pg RvD2 podane myszy wywoływało, zmniejszenie stymulowanego zymosanem przenikania neutrofilów do zmienionych zapalnie miejsc aż o 70%. RvD2 może również odgrywać istotną rolę w kontrolowaniu zakażeń bakteryjnych. Podana dootrzewnowo w stanie zapalnym kąticy, przypominającym sepsę u ludzi, gwałtownie zmniejszała liczbę bakterii zarówno we krwi, jak i w otrzewnej (10). Wiązało się to ze znacznym obniżeniem liczby leukocytów oraz hamowaniem przenikania neutrofilów do otrzewnej. RvD2 istotnie obniżała także stężenie prozapalnych cytokin takich, jak interleukiny 6, 8, 23, TNF- $\alpha$ , oraz prostaglandyny E<sub>2</sub> i leukotrienu B<sub>4</sub> (10), natomiast nasilała fagocytozę. Tym samym zwiększała ona przeżycie zwierząt z wywołaną sepsą.

Resolwiny wydają się mieć również działanie przeciwmiążdżycowe (11). Uważa się, że u podstaw miażdżycy leży stan zapalny naczyń krwionośnych, w czasie którego komórki śródbłonka naczyń wydzielają prozapalne mediatory i komórki adhezyjne ułatwiające przyleganie do nich leukocytów. Zaobserwowano, że RvD1 powoduje znaczne hamowanie uwalniania chemokin neutrofilów z ludzkich komórek śródbłonka aorty, w tym IL-8 i białka chemotaktycznego dla monocytów (MCP-1), które przyciąga monocyty, limfocyty T, eozynofile, komórki tuczne i bazofile do miejsca zapalnego i jest zaliczane do białek warunkujących rozwój zapalenia i formowania się płytki miażdżycowej (11).

Resolwiny mogą wykazywać ochronne działanie w stanach zapalnych płuc, co potwierdzają badania na modelu ostrego uszkodzenia płuc u myszy (12). Podawanie zwierzętom syntetyzowanej pod wpływem aspiryny resolwiny D1 (AT-RvD1, 0,5 – 5  $\mu$ g/kg) zmniejszało stan zapalny, w tym aż o 75% liczbę neutrofilów w płynie z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego. Jednocześnie zaobserwowano poprawę integralności nabłonka i śródbłonka i zmniejszenie oporu dróg oddechowych. AT-RvD1 hamowała także interakcje neutrofilów z płytkami krwi blokując selektynę P i jej ligand CD24. Powodowała również zmniejszenie stężenia prozapalnych cyto-

kin, m.in. IL-1 $\beta$ , IL-6 i TNF- $\alpha$  w płynie z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego, co potwierdza opisane wyżej badania (12).

RvD1 i AT-RvD1 odgrywają również istotną rolę w cofaniu się stanów zapalnych dróg oddechowych o podłożu alergicznym, w tym astmy (13). RvD1 podawana myszom uczulonym alergenem istotnie zmniejszała rozwój odpowiedzi alergicznej ze strony dróg oddechowych i szybko wyhamowywała stan zapalny płuc (14). Podobne, choć znaczenie silniejsze działanie wywołała dożylna iniekcja 100 ng AT-RvD1, co przełożyło się na niższe stężenia eozynofiliów i leukocytów w płynie z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego w porównaniu do RvD1. AT-RvD1 działała także korzystnie w stanach zapalnych płuc i metaplazji błon śluzowych dróg oddechowych (14).

Badania na myszach karmionych bogatotłuszczową dietą, mającą na celu wywołanie otyłości wykazały, że podawanie DHA – prekursora resolwin (4  $\mu$ g/g m.c.) zmniejsza charakterystyczne dla otyłości zmiany zapalne w tkance tłuszczowej oraz poprawia uwrażliwienie na insulinę. Działanie to tłumaczone jest obecnością RvD1 w tkance tłuszczowej myszy (15). Potwierdzają to eksperymenty, w których syntetyczną RvD1 (2  $\mu$ g/g m.c.) podawano myszom z niedoborem receptora dla leptyny. (U zwierząt tych rozwija się ciężka insulinooporność, hiperglikemia i otyłość. Są one wykorzystywane jako model otyłości). Zaobserwowano poprawę tolerancji glukozy i obniżenie jej stężenia na czczo, a także zmniejszenie liczby prozapalnych makrofagów, których zawartość jest podwyższona w tkance tłuszczowej ze stanem zapalnym (15, 16, 17). RvD1 przeciwdziałała również produkcji adipokin i gromadzeniu się monocytów w spowodowanej otyłością tkance tłuszczowej (15, 16, 17). Przypuszcza się więc, że stymulowanie „wygaszania” stanu zapalnego przez resolwiny z rodziny D może okazać się nową strategią w leczeniu cukrzycy wywołanej otyłością.

Resolwiny z rodziny D wykazywały działanie cytoprotekcyjne w ostrym uszkodzeniu nerek u myszy. Podane myszom w ilości 5  $\mu$ g przed lub po niedokrwieniu nerek blokowały przenikanie leukocytów i aktywację makrofagów, ograniczając w ten sposób zmiany morfologiczne i funkcyjne nerek (18).

Zaobserwowano także, że resolwiny z rodziny D mogą zapobiegać retinopatii. Podawane myszom przez 17 dni w ilości 10 ng/dzień zmniejszały zatory i tworzenie się nowych naczyń w siatkówce (19).

Badania na modelach zwierzęcych wykazały, że AT-RvD1, RvD2 i 17R-HDHA zapobiegają zapaleniu okrężnicy (20). Podawane w ilościach 1  $\mu$ g dziennie przeciwdziałały utracie masy ciała, mikro- i makroskopowym uszkodzeniom jelita, zwiększając jednocześnie ich długość i generalnie wydłużając przeżywalność zwierząt. Korzystne działania resolwin były związane z ich zdolnością do hamowania wydzielania prozapalnych cytokin i chemokin oraz niektórych cząsteczek adhezyjnych. Eksperymenty te sugerują, że pochodne DHA mogłyby zostać wykorzystane w leczeniu zapalenia jelit u ludzi (20).

Metabolity DHA mogą wspomagać skuteczność antybiotykoterapii (21). RvD1, RvD5 oraz protektyna D1 podawane (50 ng) razem z ciprofloksacyną (25  $\mu$ g) myszom zakażonym *Escherichia coli* skracały czas rozpoczęcia się „wygaszania” stanu zapalnego oraz zmniejszały liczbę bakterii we krwi i w wysięku w porównaniu do samej ciprofloksacyny. Jednoczesne podanie antybiotyku i resolwiny bądź pro-

tektyny istotnie nasilało fagocytozę bakterii, czego nie zaobserwowano przy osobnym podawaniu wyżej wymienionych związków (21). Wspomagały one również działanie wankomycyny w spowodowanych przez *Staphylococcus aureus* stanach zapalnych grzbietowych torebek powietrznych myszy. Resolwiny lub wankomycyna zaaplikowane zwierzętom odrębnie wywoływały ok. 10-krotną redukcję liczby bakterii w wysięku, natomiast zastosowane razem – nawet 100-krotne zmniejszenie ilości bakterii (21). Badania te sugerują, że stosowanie antybiotyków razem z metabolitami DHA umożliwiłoby obniżenie terapeutycznej dawki leku, co miałoby niebagatelne znaczenie przy wzrastającej oporności bakterii na antybiotyki.

Podobnymi właściwościami, prowadzącymi do likwidowania stanu zapalnego, odznacza się protektyna D1. W badaniach *in vitro* zaobserwowano, że syntetyczna protektyna w stężeniu 10 nM zmniejszała o ok. 50% migrację ludzkich neutrofilów (2, 5, 22). Takiego działania nie wykazywał jej izomer –  $\Delta$ 15-transPD1. W ostrym stanie zapalnym otrzewnej u myszy PD1 w ilości nawet 1 ng/mysz hamowała przenikanie leukocytów o ok. 40% (22). Znacznie niższe stężenia PD1 oraz 17S-HDHA wykryto w kondensatach wydychanego powietrza osób chorych na astmę w porównaniu z ludźmi zdrowymi, co może wskazywać na regulacyjną rolę metabolitów DHA w stanach zapalnych dróg oddechowych (23). Protektyna była też obecna w płucach mysich. Zaaplikowana dożylnie (2–200 ng) zwierzętom uczulonym na alergen, tuż przed jego podaniem w postaci aerozolu chroniła je przed rozwojem nadreaktywności oskrzeli oraz stanu zapalnego (23). W płynie z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego zaobserwowano obniżoną liczbę leukocytów i eozynofili pod wpływem PD1. Hamowała również wzrost stężenia prozapalnych mediatorów – interleukiny-13 (IL-13), leukotrienów cysteinylowych (CysLT) i prostaglandyny D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>) (24). Ochronną rolę protektyny D1 zaobserwowano także w nerkach, gdzie po przeszczepie często zdarzają się uszkodzenia niedokrwiennie-reperfuzyjne, z którymi związana jest ostra odpowiedź zapalna. Jej mediatorami są neutrofile. W odpowiedzi na uszkodzenie niedokrwiennie-reperfuzyjne nerki mysie produkowały PD1, co wskazuje na jej endogenną syntezę w sytuacji zmian zapalnych (18).

Znacznie niższe stężenia DHA i NPD1 w porównaniu do zdrowej tkanki wykryto w hipokampie w chorobie Alzheimerera (25). Towarzyszyła temu zmieniona ekspresja enzymów biorących udział w biosyntezie NPD1 – fosfolipazy A<sub>2</sub> i 15-LOX. W badaniach *in vitro* zauważono, że DHA wprowadzony do hodowli komórek nerwowych ograniczał tworzenie się nierozpuszczalnych złogów  $\beta$ -amyloidu-42 i  $\beta$ -amyloidu-40 indukujących procesy zapalne prowadzące do dysfunkcji i śmierci sąsiednich komórek nerwowych. Jednocześnie wzrastało stężenie NPD1, która hamowała zainicjowaną przez  $\beta$ -amyloid apoptozę zwiększając ekspresję antyapoptycznych białek Bcl-2, Bcl-xl i Bfl-1 (25). Syntezę NPD1 z DHA stymulowało również białko prekursorowe rozpuszczalnego amyloidu (sAPP $\alpha$ ). NPD1 zmniejszała uszkodzenia mózgu spowodowane udarem przez ograniczanie przechodzenia leukocytów do miejsca udaru (24).

Niedawno odkryte metabolity należących do rodziny n-3 EPA i DHA – wydają się być obiecującą grupą związków. Ich właściwości wygaszania stanów zapalnych przekładają się na korzystne działanie w wielu procesach, u podstaw których leży zapalenie – m.in. w chorobach skóry, dróg oddechowych, astmie, w ostrych uszkodzeniach narządów, miażdżycy, chorobie Alzheimerera, zmianach zapalnych jelit, czy

w związanych ze stanem zapalnym chorobach nowotworowych – jelita grubego i trzustki. Nasilają również działanie antybiotyków, co być może umożliwiłoby obniżanie terapeutycznej dawki leku podawanego razem z resolwiną. Przypuszcza się, że przekształcenie DHA do resolwin i PD1 może wyjaśniać mechanizm korzystnego działania diety bogatej w wielonienasycone kwasy tłuszczowe z rodziny n-3. Podejmowane są również próby zaprojektowania stabilnych analogów tych naturalnie występujących związków. Mogłyby być stosowane w terapii chorób, u podstawy których leży zapalenie.

M. Jelińska, A. Tokarz

NEW FACES OF OLD FRIENDS – N-3 PUFA ANTI-INFLAMMATORY METABOLITES  
PART II. DHA DERIVATIVES

PIŚMIENNICTWO

1. *Serhan C.N., Clish C.B., Brannon J., Cologan 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-nonsteroidal anti-inflammatory drugs and transcellular processing, *J. Exp. Med.* 2000; 192: 1197-1204. – 2. *Serhan C.N., Hong S., Gronert K., Cologan 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. – 3. *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. – 4. *Bannenberg G., Serhan C.N.*: Specialized pro-resolving lipid mediators in the inflammatory response: an update, *Biochim. Biophys. Acta* 2010; 1801: 1260-1273. – 5. *Hong S., Gronert K., Devchand P.R., Moussignac R.-L., Serhan C.N.*: Novel docosatrienes and 17S resolvins generated from docosahexaenoic acid in murine brain, human blood and glial cells, *J. Biol. Chem.* 2003; 278: 14677-14687. – 6. *Stables M.J., Gilroy D.W.*: Old and new generation lipid mediators in acute inflammation and resolution, *Prog. Lipid Res.* 2011; 50: 35-51. – 7. *Golqab J., Jakóbisziak M., Lasek W.*: Immunologia, PWN, Warszawa 2002, 204-208. – 8. *Krishnamoorthy S., Recchiuti A., Chiang N., Yacoubian S., Lee Ch.-H., Yang R., Petasis N.A., Serhan C.N.*: Resolvin D1 binds human phagocytes with evidence for proresolving receptors, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2010; 107: 1660-1665. – 9. *Kasuga K., Yang R., Porter T.F., Agrawal N., Petasis N.A., Irimia D., Toner M., Serhan C.N.*: Rapid appearance of resolving precursors in inflammatory exudates: novel mechanisms in resolution, *J. Immunol.* 2008; 181: 8677-8687. – 10. *Spite M., Norling L.V., Summers L., Yang R., Cooper D., Petasis N.A., Flower R.J., Perretti M., Serhan C.N.*: Resolvin D2 is a potent regulator of leukocytes and controls microbial sepsis, *Nature* 2009; 461: 1287-1292.
11. *Merched A.J., Ko K., Gotlinger K.H., Serhan C.N.*: Atherosclerosis: evidence for impairment of resolution of vascular inflammation governed by specific lipid mediators, *FASEB*; 2008: 3595-3606. – 12. *Eickmeier O., Seki H., Haworth O., Hilberath J.N., gao F., Uddin M., Croze R.H., Carlo T., Pfeiffer M.A., Levy B.D.*: Aspirin-triggered resolving D1 reduces mucosal inflammation and promotes resolution in a murine model of acute lung injury, *Mucosal Immunology* 2012; streszczenie dostępne w internecie w dniu 11.07.2012 (doi:10.1038/mi.2012.66). – 13. *Levy B.D.*: Resolvin D1 and resolvin E1 promote the resolution of allergic airway inflammation via shared and distinct molecular counter-regulatory pathways. *Front Immunol* 2012; 3: artykuł dostępny w internecie w dniu 28.12.2012 (doi: 10.3389/fimmu.2012.00390). – 14. *Rogerio A.P., Haworth O., Croze R., Oh S.F., Uddin M., Carlo T., Pfeiffer M.A., Priluck R., Serhan C.N., Levy B.D.*: Resolvin D1 and aspirin-triggered resolving D1 promote resolution of allergic airways responses. *J. Immunol.* 2012; 187: 1983-1991. – 15. *Titos E., Rius B., González-Pérez A., López-Vicario C., Morán-Salvador E., Martínez-Clemente M., Arroyo V., Clària J.*: Resolvin D1 and its precursor docosahexaenoic acid promote resolution of adipose tissue inflammation by eliciting macrophage polarization toward an M2-like phenotype, *J. Immunol.* 2011; 187: 5408-5418. – 16. *Hellmann J., Tang Y., Kosuri M.*,



*Bhatnagar A., Spite M.*: Resolvin D1 decreases adipose tissue macrophage accumulation and improves insulin sensitivity in obese-diabetic mice, *FASEB J.* 2011; 25: 2399-2407. – 17. *Claria J., Dalli J., Yacoubian S., Gao F., Serhan C.N.*: Resolvin D1 and resolvin D2 govern local inflammatory tone in obese fat, *J. Immunol.* 2012; 189: 2597-2605. – 18. *Duffield J.S., Hong S., Vaidya V.S., 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. – 19. *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. Jr, Serhan C.N., Smith L.E.H.*: Increased dietary intake of  $\omega$ -3-polyunsaturated fatty acids reduces pathological retinal angiogenesis, *Nat. Med.* 2007; 13: 868-873. – 20. *Bento A.F., Claudino R.F., Dutra R.C., Marcon R., Calixto J.B.*: Omega-3 fatty acid-derived mediators 17(R)-hydroxy docosahexaenoic acid, aspirin-triggered resolvin D1 and resolvin D2 prevent experimental colitis in mice, *J. Immunol.* 2011; 187: 1957-1969.

21. *Chiang N., Fredman G., Backhed F., Oh S.F., Vickery T., Schmidt B.A., Serhan C.N.*: Infection regulates pro-resolving mediators that lower antibiotic requirements, *Nature* 2012; 484: 524-529. – 22. *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. – 23. *Levy B.D., Kohli P., Gotlinger K., Haworth O., Hong S., Kazani S., Israel E., Haley K.J., Serhan C.N.*: Protectin D1 is generated in asthma and dampens airway inflammation and hyperresponsiveness, *J. Immunol.* 2007; 178: 496-502. – 24. *Marcheselli V.L., Hong S., Lukiw W.J., Hua Tian X., Gronert K., Musto A., Hardy M., Gimenez J.M., Chiang N., Serhan C.H., Bazan N.G.*: Novel docosanoids inhibit brain ischemia-reperfusion-mediated leukocyte infiltration and proinflammatory gene expression, *J. Biol. Chem.* 2003; 278: 43807-43817. – 25. *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.

Adres: 02-097 Warszawa, ul. Banacha 1.