

# Kronik Hastalıklarda İnflamasyonun Rolü, Omega-3 Yağ Asitleri ve Epigenetik Yolaklar

## *The Role of Inflammation in Chronic Diseases, Omega-3 Fatty Acids and Epigenetic Pathways*

Ayşen Yıldırım<sup>1</sup>, Sema Erge<sup>2</sup>

Geliş tarihi/Received: 06.09.2021 • Kabul tarihi/Accepted: 10.12.2021

### ÖZET

Diyet bileşenlerinin epigenomu etkileyerek kronik hastalıklar üzerinde etkilerinin olduğu bilinmektedir. Bu bilgilerin ışığında, beslenme ve epigenetik arasındaki ilişkileri inceleyen bir bilim dalı olan nutriepigenomik kronik hastalıkların tedavisinde umut verici bir alan olmuştur. Epigenom üzerinde etkileri olduğu bilinen omega-3 yağ asitleri, sadece önemli bir enerji kaynağı değil, aynı zamanda transkripsiyon faktörlerinin ligandları olarak hareket edebilmekte, böylelikle metabolik düzenleyiciler olarak da görev yapmaktadır. Yapılan araştırmalar omega-3 yağ asitlerinin, çeşitli mekanizmalarla gen ekspresyonunu değiştirebileceğini, böylelikle birçok kronik hastalığın patogenezeine katkıda bulunan kronik inflamasyon üzerinde olumlu etkilerinin olabileceğini göstermektedir. Özellikle eikozapentaenoik asit ve dokosaheksaenoik asit gibi omega-3 yağ asitlerinin bazı önemli moleküler hücre mekanizmalarını kontrol ettiği, böylelikle inflamasyonla ilişkili hastalıklarda anti-inflamatuvar etki oluşturabileceği bildirilmiştir. Aynı zamanda, bu yağ asitlerinin DNA metilasyonu gibi epigenetik belirteçlerde değişikliklere yol açarak da bahsi geçen olumlu etkileri sağlayabileceği belirtilmektedir. Literatür, omega-3 yağ asitlerinin, çeşitli nükleer reseptör ve transkripsiyon faktörleri ile etkileşime girerek bazı pro-inflamatuvar genlerin ekspresyonunu modüle edebileceği, böylelikle aktivasyonlarında değişikliklere yol açabileceğini göstermektedir. Genel olarak omega-3 yağ asitlerinin, inflamasyon üzerinde etkin rol oynayan nükleer faktör  $\kappa$ B (NF $\kappa$ B), PPAR-  $\gamma$  (PPARG) ve G proteinine bağlı reseptör (GPR120) ile etkileşime girerek anti-inflamatuvar etki yaratabileceği bilinmektedir. Bu mekanizmalar karmaşıktır. Bu derlemenin amacı, omega-3 yağ asitlerinin inflamatuvar süreçleri etkilediği epigenetik mekanizmaları açıklamaktır.

*Anahtar kelimeler: Omega-3 yağ asitleri, inflamasyon, epigenetik*

### ABSTRACT

Dietary components are known to have effects on chronic non-communicable diseases by influencing the epigenome. Nutriepigenomics, which is a science that examines the relationships between nutrition and epigenetics, has become a promising field in the treatment of chronic diseases within this context. Known to have effects on the epigenome, omega-3 fatty acids are not only significant source of energy, but also act as ligands of transcription factors, thus acting as metabolic regulators. Studies show that omega-3 fatty acids can change gene expression by various mechanisms, thus having positive effects on chronic inflammation that contributes to the pathogenesis of many chronic diseases. It has been reported that omega-3 fatty acids, especially eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid, control some important molecular cell mechanisms, by generating an anti-inflammatory effect in inflammation-related diseases. It is also stated that these fatty acids can provide these positive effects by altering epigenetic markers such as DNA methylation. The literature shows that

1. **İletişim/Correspondence:** Doğu Akdeniz Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü Gazimağusa, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti  
E-posta: aysen.yildirim@emu.edu.tr • <https://orcid.org/0000-0003-0732-1088>

2. Doğu Akdeniz Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü Gazimağusa, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti  
<https://orcid.org/0000-0001-6674-7420>

omega-3 fatty acids can modulate the expression of several pro-inflammatory genes by interacting with various nuclear receptors and transcription factors, thus leading to changes in the activation of these genes. In general, it is known that omega-3 fatty acids can generate an anti-inflammatory effect by interacting with nuclear factor  $\kappa$ B (NF $\kappa$ B), PPAR-  $\gamma$  (PPARG) and G protein-coupled receptor (GPR120), which play an active role in inflammation. These mechanisms are complex. The purpose of this review is to explain the epigenetic mechanisms by which omega-3 fatty acids affect inflammatory processes.

*Keywords: Omega-3 fatty acids, inflammation, epigenetics*

## GİRİŞ

Kronik inflamasyonun diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve otoimmün hastalıklar gibi birçok kronik hastalığın patogeneze katkıda bulunabileceği bilinmektedir (1). Eldeki kanıtlar diyet bileşenlerinin, yararlı veya zararlı fizyolojik etki göstererek, gen ekspresyonunu değiştirebileceği, bu sayede kronik hastalıklar üzerinde olumlu etkilerinin olabileceğini göstermektedir (2). Bu diyet bileşenlerinden biri de omega-3 yağ asitleridir. Omega-3 yağ asitleri açısından zengin bir diyetle sahip popülasyonlarda kronik hastalık insidansının daha düşük olduğu görülmüştür. Yapılan çalışmalarda, eikosapentaenoik asit (EPA) ve dokosaheksaenoik asit (DHA) gibi omega-3 yağ asitlerinin inflamasyonu modüle etme yeteneklerine ilişkin kanıtlar elde edilmiştir. (3,4) Omega-3 yağ asitlerinin, çeşitli mekanizmalarla gen ekspresyonunu değiştirebileceği, böylelikle birçok kronik hastalığın patogeneze katkıda bulunan kronik inflamasyon üzerinde olumlu etkilerinin olabileceği bildirilmiştir. Bu mekanizmalar oldukça karmaşıktır (5). Omega-3 yağ asitlerinin, inflamasyon üzerinde etkin rol oynayan nükleer faktör  $\kappa$ B (NF $\kappa$ B) aktivitesini inhibe ederek, PPAR-  $\gamma$  (PPARG) ve G proteinine bağlı reseptör (GPR120) aktivitelerini ise arttırarak anti-inflamatuvar etki yaratabileceği bilinmektedir (3). Altta yatan bu mekanizmaların anlaşılması, hem beslenme önerilerinin şekillenmesi hem de özellikle inflamasyonla ilişkili hastalıkların önlenmesi veya tedavi edilmesi açısından önemlidir. Bu derleme makalenin amacı, kronik hastalıkların etiolojisinde inflamasyonun rolüne genel bir bakış sağlamak, ayrıca omega-3 yağ asitlerinin inflamatuvar süreçleri etkilediği epigenetik mekanizmaları tartışmaktır.

## Kronik İnflamasyon

İnflamasyon, bağışıklık sisteminin zararlı ve yabancı uyaranları tanıyıp ortadan kaldırarak iyileşme sürecini başlattığı akut veya kronik seyirli bir süreçtir (6). İnflamasyon normal bir yanıt olmasına rağmen, ya bağışıklık sisteminde oluşan bir düzensizlik nedeniyle ya da inflamasyonu tetikleyen neden ortadan kalkmadığında uzayıp kontrolden çıkarak, konak dokulara zarar verebilmektedir. Bu durum kronik (düşük seviyeli, uzun süreli) inflamasyon olarak tanımlanmaktadır (1). Yaş, obezite, beslenme, sigara kullanımı, stres ve uyku bozuklukları gibi faktörlerin kronik inflamasyondan sorumlu olabileceği bildirilmiştir (6). Kronik inflamasyonun kardiyovasküler hastalık, diyabet ve insülin direnci, kanser, otoimmün hastalıklar, astım ve alerji gibi aşırı duyarlılık bozuklukları, kronik eklem hastalığı, deri ve sindirim bozuklukları, demans ve Alzheimer hastalığı dahil olmak üzere çeşitli hastalıkların patogeneze katkıda bulunabileceği bilinmektedir (1).

Sitokinler ise, inflamatuvar yanıtlarda önemli rollere sahip hemen hemen her hücre tarafından üretilen pleiotropik moleküllerdir. Hücreler arası iletişimi düzenler ve bağışıklık sistemindeki bir dizi fizyolojik işleve aracılık ederler. Bazı sitokinler inflamatuvar süreci güçlendirip inflamasyonu arttırırken (pro-inflamatuvar), bazıları ise inflamatuvar yanıtı negatif olarak modüle ederek iyileşmeyi (anti-inflamatuvar) desteklemeye yardımcı olmaktadır (7).

## Kronik İnflamasyonun Hastalıkların Etiyolojisindeki Rolü

Özellikle, interlökin 1-beta (IL-1 $\beta$ ), interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) gibi bazı pro-inflamatuvar sitokinler, immün hücrelerin

aktivasyonuna ve üretimine, ayrıca başka sitokinlerin salınmasına yol açarak inflamatuvar reaksiyonların artışında rol oynamaktadır (8). Bu sitokinlerin, obezite ve Tip 2 diyabet (T2DM), arteriyel hipertansiyon ve metabolik bozukluklar gibi çeşitli hastalıkların gelişimini önemli ölçüde etkileyebileceği bildirilmektedir. Rollerini kesin olarak tanımlanamasa da hastalığı veya hastalığın ilerlemesini belirlemek ve izlemek için biyobelirteç olarak kullanılacakları gösterilmiştir (9).

Yine koroner kalp hastalığı, aterosklerotik kalp hastalığı gibi farklı tip kalp hastalıklarının da, interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), IL-1 $\beta$ , IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin artan seviyeleri ile ilişkili olduğu, bu sitokinlerin, aterosklerotik plak oluşumunda önemli rol oynadığı belirtilmiştir (10). TNF- $\alpha$ , IL-6 ve interleukin-1 (IL-1) dahil olmak üzere pro-inflamatuvar sitokinlerin artan salınımının, pro-aterojenik gen ekspresyonunu arttırdığı, aynı zamanda bu inflamatuvar moleküllerin plazma seviyelerinin, kardiyak performansın bozulmasıyla doğru orantılı olarak arttığı bildirilmiştir (11).

Sitokinler farklılaşmayı, proliferasyonu, hücre göçünü, hücre ölümünü ve immün hücre aktivasyonunu düzenlemektedir. Pro-inflamatuvar sitokinlerin kanser oluşumunda etkileri çeşitli mekanizmalarla açıklanmaktadır. TNF- $\alpha$  ve IL-6 karsinogeneze katkı veren sitokinlerdir. Bu sitokinlerin, belirli genlerin uyarılması yoluyla anti-apoptotik mekanizmaları teşvik ederek tümör hücresinin hayatta kalmasını sağladığı belirtilmektedir. Ayrıca TNF- $\alpha$ 'nın Reaktif Oksijen Türleri (ROS) ve Nitrik Oksit gibi çeşitli genotoksik moleküllerin üretimini tetiklediği, bunun da DNA hasarına ve tümör oluşumuna yol açabileceği vurgulanmaktadır (12).

Pro-inflamatuvar sitokin düzeylerinin T2DM riskinin belirlenmesinde biyomarker olarak kullanılabilmesine dair kanıtlar mevcuttur (13,14). On dokuz çalışmanın dahil edildiği bir meta-analiz çalışmasının sonuçları, T2DM riskinin, yüksek pro-inflamatuvar sitokin seviyeleri (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-18), C-reaktif protein (CRP), TNF- $\alpha$  ve düşük

adiponektin seviyeleri ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu göstermektedir (13). Başlangıçta T2DM'i olmayan katılımcılarla yürütülen 2 yıllık retrospektif çalışmada da benzer bulgular elde edilmiştir. İki yıllık değerlendirilmenin ardından, yüksek başlangıç CRP düzeylerinin T2DM gelişme riskini 4.20 kat arttırdığı, özellikle IL-6 ile birlikte değerlendirildiğinde hastalık gelişme riskinin önemli ölçüde arttığı sonucuna varılmıştır (OR:5.96). Ayrıca bir yıllık TNF- $\alpha$  düzeyindeki artışların, başlangıç seviyelerinden bağımsız olarak T2DM gelişimini yaklaşık 5 kat arttırdığı görülmüştür (14). Bu sonuçlar, T2DM patogenezinde pro-inflamatuvar belirteçlerin rolünü büyük ölçüde desteklemektedir.

### **Omega-3 Yağ Asitleri ve İnflamasyonla İlgili Epigenetik Mekanizmalar**

Nutriepigonomik, beslenme ve epigenetik arasındaki ilişkilerini inceleyen, gelişmekte olan bir bilimsel alandır. Diyet bileşenlerinin, yararlı veya zararlı fizyolojik etki göstererek, doğrudan veya dolaylı olarak gen ekspresyonunu değiştirebileceği bilinmektedir. Son yıllarda, gen ekspresyonunu ve metabolik tepkileri modüle ederek epigenetik süreçleri değiştirmeye katkıda bulunabilecek farklı diyet bileşenlerinin tanımlanmasına odaklanılmıştır (2).

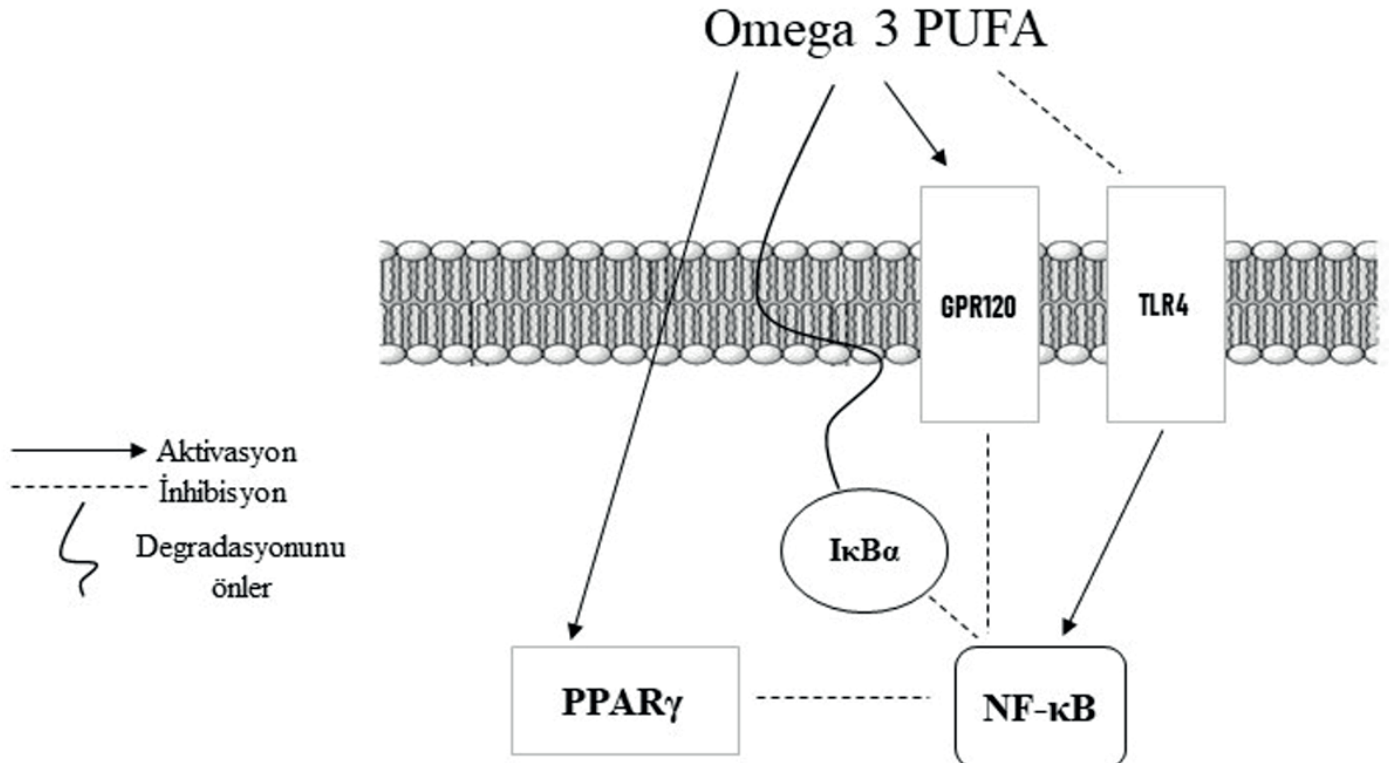
Omega-3 yağ asitlerinin transkripsiyon faktörlerinin ligandları olarak hareket edebildiğinin keşfi, bu yağ asitlerinin sadece enerji sağlayan pasif moleküller olmadıklarını, aynı zamanda metabolik düzenleyiciler olarak da görev yaptıklarını göstermektedir. Özellikle EPA ve DHA gibi omega-3 ailesine ait çoklu doymamış yağ asitlerinin bazı önemli moleküler hücre mekanizmalarını kontrol ettiği ve böylece inflamasyonla ilişkili hastalıklarda anti-inflamatuvar etki göstererek yararlı bir rolü olabileceği bildirilmiştir. Aynı zamanda omega-3 yağ asitlerinin bu olumlu etkileri, DNA metilasyonu gibi epigenetik belirteçlerde değişikliklere yol açarak sağlayabileceği belirtilmektedir. Literatür, omega-3 yağ asitlerinin, çeşitli nükleer reseptör ve transkripsiyon faktörleri ile etkileşime girerek birkaç pro-inflamatuvar gen ve sitokinin (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ) ekspresyonunu

modüle edebileceğini, böylelikle aktivasyonlarında değişikliklere yol açabileceğini göstermektedir (15,16). Genel olarak omega-3 yağ asitlerinin inflamasyon üzerinde etkin rol oynayan nükleer faktör  $\kappa$ B (NF $\kappa$ B), PPAR-  $\gamma$  (PPARG) ve G proteinine bağlı reseptör (GPR120) ile etkileşime girerek anti-inflamatuvar etki yaratabileceği bilinmektedir (Şekil 1) (17).

### Omega-3 Yağ Asitlerinin NF- $\kappa$ B Aracılı İnflamatuvar Sinyalleşme Üzerindeki Etkileri

NF- $\kappa$ B, omega-3 yağ asitleriyle regüle edilen temel transkripsiyon faktörlerindedir. Nükleer faktör NF- $\kappa$ B yolu, uzun zamandır prototip bir pro-inflamatuvar sinyal yolu olarak kabul edilmiştir (16). Transkripsiyon faktörü NF- $\kappa$ B, inhibitör protein I kappa B (I $\kappa$ B) bağlı halde sitozolde bulunmaktadır. Uyarılma üzerine çekirdeğe translokasyon yaparak transkripsiyon faktörü olarak işlev görmektedir. IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin ve genlerin ekspresyonu, aktive edilmiş NF- $\kappa$ B tarafından düzenlenmektedir (15,17). NF- $\kappa$ B'nin aktivasyonu, NF- $\kappa$ B inhibitörü olarak işlev gören hücre protein

I kappa B alfa (I $\kappa$ B $\alpha$ )'nın degradasyonu sonucu gerçekleşmektedir. Omega-3 yağ asidinin I $\kappa$ B $\alpha$ 'nın degradasyonunu önleyerek NF- $\kappa$ B aktivitesini inhibe ettiği bildirilmiştir (15). Bu mekanizmanın yanında, omega-3 yağ asitlerinin inflamatuvar süreci başlatmaktan sorumlu Toll benzeri reseptör ailesinin bir üyesi olan Toll benzeri reseptör 4 (TLR4) ve NF- $\kappa$ B sinyal yolağını inhibe ettiği bildirilmiştir. Konuyla ilgili yapılan in-vivo çalışmada, omurilik travması olan ratlara 250 nmol/kg'lık bir dozda DHA enjekte edilmiştir. Çalışmanın sonunda, DHA tedavisinin TLR4/ NF- $\kappa$ B sinyal yolu ile ilişkili proteinlerin ekspresyonunu inhibe ettiği, NF- $\kappa$ B p65 ekspresyonunu önemli ölçüde azalttığı, I $\kappa$ B'nin degradasyonunu önleyerek NF- $\kappa$ B'nin aktivasyonunu inhibe ettiği ve pro-inflamatuvar sitokin ekspresyonunu (TNF- $\alpha$ ) azalttığı saptanmıştır (18). Yine travmatik beyin hasarı olan ratlarda 250 nmol/kg dozda omega-3 yağ asidi enjeksiyonunun mikrogial aktivasyonu ve inflamatuvar faktörlerin (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 ve IFN- $\gamma$ ) ekspresyonunu inhibe ettiği saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada, omega-3 yağ asidi



Şekil 1. Omega-3 Yağ Asidinin İnflamasyonla İlgili Epigenetik Mekanizmalar Üzerindeki Etkisi (17)



desteğinin, NF- $\kappa$ B'nin bir alt üyesi olan NF- $\kappa$ B p65'in sitozolden çekirdeğe translokasyonunu inhibe ettiği ve NF- $\kappa$ B p65 ekspresyonunu azalttığı bildirilmiştir (19). Yine ratlarda yapılan bir başka çalışmada, EPA ile araşidonik asidin (AA, omega-6 yağ asidi) pro-inflamatuvar adipokin olan anjiyotensinojen (AGT), IL-6 ve inflamasyonun önemli göstergelerinden kemokinlerin bir üyesi olan monosit kemoatraktan protein 1 (MCP-1) ekspresyonu ve salgılanması üzerindeki farklı etkileri belirlenmiştir. On bir hafta süren çalışmanın sonunda, NF- $\kappa$ B aktivasyonunun AA tarafından önemli ölçüde arttırıldığı, ancak EPA tarafından indüklendiği tespit edilmiştir. NF- $\kappa$ B aktivasyonu bastırıldığında, MCP-1 sekresyonunun da önemli ölçüde azaldığı saptanmıştır. Tüm bu sonuçlara ek olarak, Agt II ve IL-6 seviyelerini önemli ölçüde düşürdüğü görülmüştür (20). Uyarılmamış insan THP-1 makrofajlarında yapılan in vitro bir çalışmada, EPA, DHA ve EPA+DHA karışımının inflamasyon ile ilgili genlerin ekspresyonu üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Hücrelere 24 saat boyunca farklı dozlarda EPA+DHA inkübe edilmiştir. Çalışmanın sonunda NF- $\kappa$ B yolağında yer alan genlerin ekspresyonunun azaldığı veya seviyelerini düşüştüğü, 50  $\mu$ M'lik konsantrasyondaki müdahalelerin 10  $\mu$ M'a göre ve EPA'nın, DHA'ya göre daha etkili olduğu tespit edilmiştir (21). Ayrıca bu çalışmanın sonuçları, omega-3 yağ asitlerinin inflamasyon üzerindeki etkilerini incelerken, doğru gözlem yapabilmek için konsantrasyonların dikkatlice ayarlanması gerektiğinin önemini de göstermektedir.

Konuyla ilgili yapılan insan çalışmaları sınırlı olmakla birlikte, sonuçlar in-vitro çalışmaları destekler niteliktedir. Vedin ve ark.'ın (22) Alzheimer hastası yaşlılar üzerinde yapmış oldukları plasebo kontrollü çalışmada, hastalar 6 ay süre ile ya 1.7 g DHA+0.6 g EPA ile ya da izokalorik plasebo yağı (1 g mısır yağı, 0.6 g linoleik asit) ile tedavi edilmiştir. Çalışmanın sonunda omega-3 tedavisinin NF- $\kappa$ B sinyalizasyonunu aktive edebilecek genlerin ekspresyonunu azaltarak inflamatuvar süreçleri düzenlediği görülmüştür.

Rodríguez-Cruz ve ark.'ın (23) yürütmüş oldukları bir çalışmada, kronik inflamasyon ve kademeli kas güçsüzlüğü ile seyirli nöromusküler bir hastalık olan Duchenne Musküler Distrofi (DMD)'si olan erkek çocuklarda omega-3 yağ asidi alımının, gen ekspresyonu ve inflamatuvar belirteçler üzerindeki etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışma kapsamında çocuklara 6 aylık bir süre boyunca supleman olarak 2.9 g/gün omega-3 yağ asidi veya ayçiçek yağı verilmiştir. Çalışmanın sonunda omega-3 takviyesinin pro-inflamatuvar sitokinlerden IL-1 $\beta$  ve IL-6'nın serum düzeyini düşürdüğü, anti-inflamatuvar sitokin olan IL-10'un serum düzeyini arttırdığı, ayrıca lökositlerde NF- $\kappa$ B'nin Messenger RNA'sını (mRNA) önemli ölçüde aşağı regüle ettiği saptanmıştır.

Genel olarak eldeki veriler, özellikle omega-3 yağ asitlerinin, I $\kappa$ B'nin degradasyonunu önleyip NF- $\kappa$ B yolağını inhibe ettiği, dolayısıyla pro-inflamatuvar genlerin ekspresyonunu azaltarak anti-inflamatuvar etki yarattığını gösterse de etkisiz olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (24). Porebo ve ark.'ın (24) aterosklerotik vasküler hastalığı ve T2DM'i olan bireylerde yapmış oldukları çalışmada 3 ay süre ile 2 g/gün omega-3 yağ asidi (1 g EPA+ 1 g DHA) takviyesinin, sistemik inflamasyon belirteçlerini (hsCRP, IL-6, TNF- $\alpha$ , ICAM-1 VCAM-1 ve miyeloperoksidaz) iyileştirmediği görülmüştür.

Çalışmaların sonuçlarındaki bu farklılıkların birkaç nedenden kaynaklandığı düşünülmektedir. Öncelikle, omega-3 yağ asitlerinin insanlarda anti-inflamatuvar bir etki yaratması için gereken doz ve epigenetik değişikliklerin meydana gelmesi için gereken zaman çerçevesi konusunda henüz bir fikir birliği yoktur. Ayrıca, ratlarla yapılan çalışmalarda diyet tamamen araştırmacının kontrolü altındayken, insan diyeti daha karmaşık ve heterojendir (25). Artan kanıtlar, epigenetik mekanizmaların beslenme alışkanlıklarına ek olarak, obezite, fiziksel aktivite, tütün kullanımı, alkol tüketimi, endokrin bozucu kimyasallara maruziyet ve stres gibi çeşitli çevresel faktörlerden de etkilenebileceğini göstermektedir (26).

### **Omega-3 Yağ Asitlerinin Anti-İnflamatuvar Transkripsiyon Faktörü olan PPAR- $\gamma$ Üzerindeki Etkileri**

PPAR- $\gamma$ , PPAR transkripsiyon faktör ailesinin bir üyesidir. Hemen hemen her hücre tipinde yaygın olarak bulunan PPAR- $\gamma$ , glukoz ve lipid metabolizmasının düzenlenmesinden, beyin, kas, bağışıklık ve kardiyovasküler sistemlere kadar birçok sistemde geniş bir işleve sahiptir. Metabolik süreçlerde yer alan bir dizi genin transkripsiyonel regülasyonunun düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır (27).

Anti-inflamatuvar özellik gösteren PPAR- $\gamma$ 'nın inflamasyonu modüle ettiği mekanizmalardan biri, inflamatuvar yanıtının temel düzenleyicisi olan aktive NF- $\kappa$ B ile etkileşimdir. Literatüre göre, PPAR- $\gamma$ 'nın ligand bağlama alanı, NF- $\kappa$ B sinyali için gerekli olan p65 ile etkileşime girerek NF- $\kappa$ B aktivasyonunu inhibe etmektedir. Ayrıca PPAR $\gamma$ , NF- $\kappa$ B'yi inhibe eden hücrel bir protein olan I $\kappa$ B $\alpha$ 'nın ekspresyonunu arttırarak, anti-inflamatuvar süreci desteklemektedir (28). Bunlara ek olarak, PPAR- $\gamma$  katalaz, süperoksit dismutaz gibi antioksidan enzimlerin ekspresyonunu indükleyerek, inflamatuvar reaksiyonlarla ilişkili reaktifoksijen türlerinin (ROS) üretimini azaltmaktadır (27,28). PPAR- $\gamma$  agonistlerinin, monositlerin ve makrofajların negatif düzenleyicileri olarak hareket ettikleri ve insan monositlerinde TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve IL-6 gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin üretimini doza bağlı olarak inhibe ettikleri bildirilmiştir (29).

Özellikle EPA ve DHA'nın, PPAR- $\gamma$  agonisti olduğu, PPAR- $\gamma$ 'ya bağlanarak aktivasyonunu arttırdığı bilinmektedir. İnsan böbrek tübüler epitel hücrelerinde yapılan bir çalışmada, 10  $\mu$ mol/L ve 100  $\mu$ mol/L konsantrasyonlarında EPA veya DHA tedavisinin, PPAR- $\gamma$  mRNA'sını ve aktivitesini 2-3 kat arttırdığı, PPAR- $\gamma$  bağımlı bir yol aracılığıyla lipopolisakkarit ile indüklenen NF- $\kappa$ B aktivasyonunu azalttığı rapor edilmiştir (30). Yakın tarihli bir çalışmada da benzer şekilde DHA ve EPA'nın PPAR- $\gamma$  seviyelerini önemli ölçüde arttırdığını ve ardından NF- $\kappa$ B yolunu inhibe ettiği gösterilmiştir

(31). İnflamasyonla ilişkili hastalıklar üzerinde yapılan insan çalışmaları da omega-3 takviyesinin PPAR- $\gamma$  ekspresyonunu arttırarak anti-inflamatuvar etki gösterebileceğini desteklemektedir (32,33). Polikistik over sendromu olan kadınlar üzerinde yapılan çalışmada 12 hafta boyunca günde 1000 mg omega-3 takviyesinin PPAR- $\gamma$  ekspresyonunu arttırdığı, ek olarak IL-8 ve TNF- $\alpha$  ekspresyonunu ise azalttığı gösterilmiştir (32). Hashamzadeh ve ark.'ın (34) T2DM ve koroner kalp hastalığı olan obez katılımcılarla yürüttükleri plasebo kontrollü çalışmada, keten tohumu yağı uygulamasının insülin, lipid ve inflamasyon ile ilgili gen ekspresyon düzeyleri üzerindeki etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Katılımcılar, 12 hafta süreyle günde iki kez 400 mg  $\alpha$ -linolenik asit (ALA-18:3 omega-3) içeren 1000 mg keten tohumu yağı takviyesi veya plasebo almak üzere rastgele iki gruba ayrılmıştır. Çalışmanın sonunda keten tohumu yağı takviyesinin PPAR- $\gamma$  gen ekspresyonunu arttırabileceği; lipoprotein (a), IL-1 ve TNF- $\alpha$  ekspresyonunu ise iyileştirebileceği saptanmıştır.

Sonuç olarak literatür verileri, özellikle omega-3 yağ asitlerinin PPAR- $\gamma$  agonisti olduğu ve PPAR- $\gamma$  aktivasyonunu düzenleyebileceğini göstermektedir. PPAR- $\gamma$  aktivasyonunun pro-inflamatuvar sitokin ekspresyonunun düzenlenmesinde önemli bir faktör olduğu ve PPAR- $\gamma$ 'nın birçok hastalık üzerinde anti-inflamatuvar etkiler yaratabileceği bildirilmektedir (32). Ancak omega-3 yağ asitlerinin bahsedilen bu etkileri gösterebilmesi için gereken doz ve süre konusunda henüz fikir birliği yoktur.

### **Omega-3 Yağ Asitlerinin G Proteinine Bağlı Reseptör GPR120 Üzerindeki Etkileri**

Omega-3 yağ asitlerinin anti-inflamatuvar etkilerini açıklayan bir diğer faktör, omega-3 yağ asidi reseptörü/ sensörü olarak işlev gördüğü bildirilen G-protein-bağılı reseptör 120'dir (GPR120). Serbest yağ asidi reseptörü (FFAR4) olarak da adlandırılan GPR120, bağırsak, adrenal bezler, akciğer, yağ dokusu ve makrofajlar olmak üzere birçok hücrede yüksek oranda eksprese edilmektedir. GPR120 başta anti-

inflamatuvar etki, insülin duyarlılığı gibi çeşitli süreçlerde rol oynadığından metabolik hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde potansiyel bir öneme sahip olduğu bildirilmektedir (35). GPR120'nin anti-inflamatuvar etkileri birkaç mekanizma ile açıklanmaktadır. Omega-3 yağ asidi ile uyarılan GPR120'nin, makrofajlarda TNF- $\alpha$  sinyalini inhibe ettiği, ayrıca NF- $\kappa$ B'yi baskılayabileceği bildirilmiştir. Ek olarak EPA'nın GPR120 aktivasyonu yoluyla Agt, IL-6 ve MCP-1 sekresyonunu azaltmasının mümkün olabileceği düşünülmektedir (20).

Konuyla ilgili yapılan çalışmalar çelişkili sonuçlar vermektedir. Yapılan bazı çalışmalar, omega-3 yağ asitlerinin anti-inflamatuvar etkileri için GPR120 gerekli olmadığını göstermektedir (36,37). Bunun aksine yapılan bir çalışmada, omega-3 tedavisinin obez ratlarda inflamasyonu inhibe ettiği, GPR120 geni çıkarılmış ratlarda ise bu etkinin görülmediği saptanmıştır. Aynı zamanda aktive edilmiş GPR120'nin TNF- $\alpha$  ve TLR4 aracılı inflamatuvar sinyal yollarına müdahale ederek inflamasyonu azaltabileceği bildirilmiştir (38). Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı olan çocuklarda yapılan bir çalışmada ise DHA tedavisinin hepatositlerde GPR120 ekspresyonunu arttırdığı, hepatositlerde ve karaciğer makrofajlarında nükleer NF $\kappa$ B translokasyonunu azaltarak inflamasyonu iyileştirdiği görülmüştür (39).

## SONUÇ

Sonuç olarak özellikle omega-3 yağ asitlerinin sitokinleri ve inflamasyonla ilişkili proteinleri azaltmadaki yararlı etkileri, inflamatuvar hücrelerde gen ekspresyonunu düzenleyen sinyal yollarını etkileme yeteneklerine bağlanmaktadır. Ancak bu etkilerin oluşması için gerekli doz ve kullanım süresi konusunda henüz fikir birliği yoktur. Bu nedenle konuyla ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Amerikan Kalp Derneği, tüm yetişkinler için haftada en az iki kez EPA ve DHA'nın önemli kaynakları olan yağlı balık tüketimini önermektedir. Koroner kalp hastalığına sahip bireylere, tercihen yağlı balık tüketimiyle veya supleman

olarak 1 g/gün EPA ve DHA, hipertrigliseridemi varlığında ise 2-4 g/gün EPA ve DHA önerilmektedir. Supleman olarak kullanımının doktora danışılarak yapılması gerektiği vurgulanmaktadır (40). Bu tür yağ asitlerinin epigenetik etkilerini anlamının hem beslenme önerilerinin şekillenmesi hem de özellikle inflamasyonla ilişkili hastalıklarla mücadele etmek açısından yeni yaklaşımların oluşmasına ışık olacağı düşünülmektedir.

**Yazarlık katkısı • Author contributions:** Çalışmanın tasarımı: AY, SE; İlgili literatürün taranması: AY; Makale taslağının oluşturulması: AY, SE; İçerik için eleştirel gözden geçirme: SE; Yayınlanacak versiyonun son onayı: SE • Study design: AY, SE; Literature review: AY; Draft preparation: SE; Critical review for content: AY; Final approval of the version to be published: SE.

**Çıkar çatışması • Conflict of interest:** Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan ederler. • The authors declare that they have no conflict of interest.

## KAYNAKLAR

1. Pahwa R, Goyal A, Bansal P, Jialal I. Chronic inflammation. StatPearls. 2018. PMID: 29630225.
2. González-Becerra K, Ramos-Lopez O, Barrón-Cabrera E, Riezu-Boj JI, Milagro FI, Martínez-López E, et al. Fatty acids, epigenetic mechanisms and chronic diseases: a systematic review. Lipids Health Dis. 2019;18(1):1-18.
3. Hussey B, Lindley MR, Mastana SS. Omega 3 fatty acids, inflammation and DNA methylation: an overview. Clin Lipidol. 2017;2(1):24-32.
4. Itaru BK, Zeyda M, Hochbrugger EE, Neuhofer A, Prager G, Schindler K, et al. Long-chain n-3 PUFAs reduce adipose tissue and systemic inflammation in severely obese nondiabetic patients: a randomized controlled trial. Am J Clin Nutr. 2012;96(5):1137-49.
5. Rodríguez-Cruz M, Serna DS. Nutrigenomics of  $\omega$ -3 fatty acids: Regulators of the master transcription factors. Nutrition. 2017;41:90-6.
6. Chilton FH, Dutta R, Reynolds LM, Sergeant S, Mathias RA, Seeds MC. Precision nutrition and omega-3 polyunsaturated fatty acids: A case for personalized supplementation approaches for the prevention and management of human diseases. Nutrients. 2017;9(11):1165.
7. Kim YK, Na KS, Myint AM, Leonard BE. The role of pro-inflammatory cytokines in neuroinflammation, neurogenesis and the neuroendocrine system in

- major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2016;64:277-84.
8. Zhang JM, An J. Cytokines, inflammation and pain. *Int Anesthesiol Clin*. 2007;45(2):27.
  9. Kany S, Vollrath JT, Relja B. Cytokines in inflammatory disease. *Int J Mol Sci*. 2019;20(23):6008.
  10. Tian R, Hou G, Li D, Yuan TF. A possible change process of inflammatory cytokines in the prolonged chronic stress and its ultimate implications for health. *Sci World J*. 2014;2014:780616.
  11. Gullestad L, Ueland T, Vinge LE, Finsen A, Yndestad A, Aukrust, P. Inflammatory cytokines in heart failure: mediators and markers. *Cardiology*. 2012;122(1):23-35.
  12. Amin MN, Siddiqui SA, Ibrahim M, Hakim ML, Ahammed MS, Kabir A, et al. Inflammatory cytokines in the pathogenesis of cardiovascular disease and cancer. *SAGE Open Med*. 2020;8:1-12.
  13. Liu C, Feng X, Li Q, Wang Y, Li Q, Hua M. Adiponectin, TNF- $\alpha$  and inflammatory cytokines and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Cytokine*. 2016;86:100-9.
  14. Lainampetch J, Panprathip P, Phosat C, Chumpathat N, Prangthip P, Soonthornworasiri N, et al. Association of tumor necrosis factor alpha, interleukin 6, and C-reactive protein with the risk of developing type 2 diabetes: A Retrospective Cohort Study of Rural Thais. *J Diabetes Res*. 2019:9051929.
  15. Lawrence T. The nuclear factor NF- $\kappa$ B pathway in inflammation. *Cold Spring Harb Perspect*. 2009;1(6):a001651.
  16. Rocha DM, Bressan J, Hermsdorff HH. The role of dietary fatty acid intake in inflammatory gene expression: a critical review. *Sao Paulo Med J*. 2017;135(2):157-68.
  17. Marion-Letellier R, Savoye G, Ghosh S. Polyunsaturated fatty acids and inflammation. *IUBMB life*. 2015;67(9):659-67.
  18. Paterniti I, Impellizzeri D, Di Paola R, Esposito E, Gladman S, Yip P, et al. Docosahexaenoic acid attenuates the early inflammatory response following spinal cord injury in mice: in-vivo and in-vitro studies. *J Neuroinflammation*. 2014;11(1):1-18.
  19. Chen X, Wu S, Chen C, Xie B, Fang Z, Hu W, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation attenuates microglial-induced inflammation by inhibiting the HMGB1/TLR4/NF- $\kappa$ B pathway following experimental traumatic brain. *J Neuroinflammation*. 2017;14(1):1-12.
  20. Siriwardhana N, Kalupahana NS, Fletcher S, Xin W, Claycombe KJ, Quignard-Boulangé A, et al. n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids differentially regulate adipose angiotensinogen and other inflammatory adipokines in part via NF- $\kappa$ B-dependent mechanisms. *J Nutr Biochem*. 2012;23(12):1661-7.
  21. Allam-Ndoul B, Guénard F, Barbier O, Vohl MC. Effect of n-3 fatty acids on the expression of inflammatory genes in THP-1 macrophages. *Lipids Health Dis*. 2016;15(1):1-7.
  22. Vedin I, Cederholm T, Freund-Levi Y, Basun H, Garlind A, Irving GF, et al. Effects of DHA-rich n-3 fatty acid supplementation on gene expression in blood mononuclear leukocytes: the OmegAD study. *PloS One*, 2012;7(4):e35425.
  23. Rodríguez-Cruz M, del Rocío Cruz-Guzmán O, Almeida-Becerril T, Solís-Serna AD, Atilano-Miguel S, Sánchez-González JR, et al. Potential therapeutic impact of omega-3 long chain-polyunsaturated fatty acids on inflammation markers in Duchenne muscular dystrophy: A double-blind, controlled randomized trial. *Clin Nutr*. 2018;37(6):1840-51.
  24. Poreba M, Mostowik M, Siniarski A, Golebiowska-Wiatrak R, Malinowski KP, Haberka M, et al. Treatment with high-dose n-3 PUFAs has no effect on platelet function, coagulation, metabolic status or inflammation in patients with atherosclerosis and type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):1-11.
  25. Gutiérrez S, Svahn SL, Johansson ME. Effects of omega-3 fatty acids on immune cells. *Int J Mol Sci*. 2019;20(20):5028.
  26. Alegría-Torres JA, Baccarelli A, Bollati V. Epigenetics and lifestyle. *Epigenomics*. 2011;3(3):267-77.
  27. Han L, Shen WJ, Bittner S, Kraemer FB, Azhar S. PPARs: regulators of metabolism and as therapeutic targets in cardiovascular disease. Part II: PPAR- $\beta$ / $\delta$  and PPAR- $\gamma$ . *Future Cardiol*. 2017;13(3):279-96.
  28. Korbecki J, Bobiński R, Dutka M. Self-regulation of the inflammatory response by peroxisome proliferator-activated receptors. *J Inflamm Res*. 2019;68(6):443-58.
  29. Heming M, Gran S, Jauch SL, Fischer-Riepe L, Russo A, Klotz L, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  modulates the response of macrophages to lipopolysaccharide and glucocorticoids. *Front Immunol*. 2018;9:893.
  30. Li H, Ruan XZ, Powis SH, Fernando R, Mon WY, Wheeler DC, et al. EPA and DHA reduce LPS-induced inflammation responses in HK-2 cells: Evidence for a PPAR- $\gamma$ -dependent mechanism. *Kidney Int*. 2005;67(3):867-74.
  31. Liu Y, Tian Y, Cai W, Guo Y, Xue C, Wang J. DHA/EPA-enriched phosphatidylcholine suppresses tumor growth and metastasis via activating peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  in lewis lung cancer mice. *J Agric Food Chem*. 2021;69(2):676-85.
  32. Mirza AZ, Althagafi II, Shamshad H. Role of PPAR receptor in different diseases and their ligands: Physiological importance and clinical implications. *Eur J Med Chem*. 2019;166:502-13.
  33. Nasri K, Hantoushzadeh S, Aghadavod E, Taghizadeh M, Asemi Z. The effects of omega-3 fatty acids



- supplementation on gene expression involved in the insulin and lipid signaling pathway in patients with polycystic ovary syndrome. *Horm Metab Res.* 2017;49(06):446-51.
34. Hashemzadeh AA, Nasoohi N, Raygan F, Aghadavod E, Akbari E, Taghizadeh M, et al. Flaxseed oil supplementation improve gene expression levels of PPAR- $\gamma$ , LP (a), IL-1 and TNF- $\alpha$  in type 2 diabetic patients with coronary heart disease. *Lipids.* 2017;52(11):907-15.
  35. Shewale SV, Brown AL, Bi X, Boudyguina E, Sawyer JK, Alexander-Miller MA. In vivo activation of leukocyte GPR120/FFAR4 by PUFAs has minimal impact on atherosclerosis in LDL receptor knockout mice. *J Lipid Res.* 2017;58(1):236-46.
  36. Bjursell M, Xu X, Admyre T, Böttcher G, Lundin S, Nilsson R, et al. The beneficial effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on diet induced obesity and impaired glucose control do not require Gpr120. *PloS One.* 2010;9(12):e1149.
  37. Pærregaard SI, Agerholm M, Serup AK, Ma T, Kiens B, Madsen L, et al. FFAR4 (GPR120) signaling is not required for anti-inflammatory and insulin-sensitizing effects of omega-3 fatty acids. *Mediators Inflamm.* 2016; 2016:1536047.
  38. Talukdar S, Bae EJ, Imamura T, Morinaga H, Fan W, Li P, et al. GPR120 is an omega-3 fatty acid receptor mediating potent anti-inflammatory and insulin-sensitizing effects. *Cell.* 2010;142(5):687-98.
  39. Nobili V, Carpino G, Alisi A, De Vito R, Franchitto A, Alpini G, et al. Role of docosahexaenoic acid treatment in improving liver histology in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *PloS One.* 2010;9(2):e88005.
  40. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: new recommendations from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc.* 2003;23(2):151-2.