

Suplementacja omega-3 wpływa na ekspresję genów i reakcje przeciwzapalne u ludzi

The supplementation of omega-3 influences on the expression of genes and anti-inflammatory reactions in human

prof. dr hab. med. prof. h.c. Paulin Moszczyński

Tarnowska Szkoła Wyższa w Tarnowie

■ **Słowa kluczowe:** kwas eikozapentaenowy, kwas dokozaheksaenowy, rozwój mózgu, geny, mikrobiom jelitowy, procesy zapalne, choroby sercowo-naczyniowe, raki.

■ **Keywords:** eicosapentaenoic acid, docosahexaenoic acid, brain development, genes, gut microbiota, inflammatory processes, cardiovascular diseases, cancers.

■ **Abstract:** Polyunsaturated fatty acids omega-3 are essential component of the membrane phospholipids of brain cells and nerve fibers and they can affect the development and functioning of the brain, especially in sight process, cognitive and intellectual abilities. The mechanisms of action of PUFAs are still not completely understood, but it is known that PUFA can influence the expression of a broad set of human genes. High eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid dosages may change the expression of 1040 genes of mononuclear cells in human blood to a more antiinflammatory and antiatherogenic status. Evidence suggests that single nucleotide polymorphisms in the fatty acid desaturase 1 and 2 may influence an individual's response to fish oil supplements. Participants had significantly reduced levels of blood triglycerides and glucose. The experimental and clinical studies have highlighted the ability of omega-3 PUFA to influence on the gut-brain axis, acting through gut microbiota composition. In summary, based on conducted studies, the omega-3 PUFA should be considered as prebiotics. The supplementation of acid omega-3 reduce risk of metabolic diseases and myocardial infarction, total coronary heart disease, Alzheimer's disease, and dementia. Evidence from several observational studies suggests that higher intakes omega-3 are associated with a lower risk of breast, colorectal and prostate cancers.

■ Wprowadzenie

Nutrigenetyka i nutrigenomika pozwalają lepiej zrozumieć relacje pomiędzy żywieniem i ekspresją genów w profilaktyce i leczeniu przewlekłych patologii, zwłaszcza chorób cywilizacyjnych [25]. Tempo metabolizmu kofeiny w wątrobie ma wpływ na parametry hemodynamiczne układu sercowo-naczyniowego [29]. Osoby homozygotyczne z allelem CYP1A2*1A

metabolizują kofeinę „szybko”, natomiast nosiciele wariantu CYP1A2*1F czynią to znacznie wolniej [22]. Suplementacja olejem rybim powodowała polimorfizm genu c-Src kinazy tyrozynowej (CSK) w zakresie jednego nukleotydu [2]. Skuteczność terapeutyczna Ω -3 w depresjach wiąże się ze zmianami genetycznymi FADS w erytrocytach [9]. Geny kodujące metabolizm alkoholu to kodujący dehydro-

genazę aldehydową gen ALDH2 i dehydrogenazę alkoholową – geny ADH1B i ADH1C. Allele ADH1B*2, ADH1B*3, ADH1C*1 i ALDH2* determinują częstość uzależnienia alkoholowego w zależności od grupy etnicznej [28]. Suplementy diety i produkty spożywcze działają przynajmniej na dwóch poziomach ekspresji genów:

- jako czynniki regulujące aktywację lub inhibicję transkrypcji;
- jako czynniki regulujące bezpośrednio aktywność receptorów jądrowych i pośrednio na geny transkrypcji genów kontrolowanych przez receptory, które działają jako czynniki transkrypcyjne. Istnieje także wiele danych świadczących o wpływie bioaktywnych składników diety na efektywność procesów naprawy DNA i stabilność genomu.

■ Biomedyczne aspekty suplementacji omega-3

Kwasy Ω -3 pełnią kluczową rolę w regulacji takich procesów jak acylacja i sortowanie białek, aktywacja enzymów i receptorów błonowych, proliferacja i różnicowanie komórek oraz inicjacja i modulacja odpowiedzi immunologicznej.

Kwasy Ω -3 należą do grupy LC-PUFA (ang. *long chain poly-unsaturated fatty acids*) – długociąńcowych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych, tzw. niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych (NNKT). Niezbędnych, a więc takich, których organizm człowieka nie jest w stanie sam wytwarzać, w związku z czym muszą być dostarczane w żywności. Najbardziej znane kwasy Ω -3 to kwas eikozapentaenowy (EPA) i kwas dokozoheksaenowy (DHA), których źródłem są tłuste ryby morskie. Nieco mniej znany z rodziny kwasów Ω -3, choć spożywany w znacznie większych ilościach, jest kwas α -linolenowy (ALA). Jego najbogatsze źródła to oleje roślinne, siemię lniane i orzechy włoskie. Kwasy Ω -3 są podatne na utlenianie. Organizmy słonowodne pozyskują EPA i DHA z roślin morskich, takich jak algi czy glony.

NNKT stanowią budulec błon komórkowych, m.in. komórek ośrodkowego układu nerwowego

i siatkówki oka, mają wpływ na procesy krzepnięcia krwi, działanie układu odpornościowego oraz funkcję śródbłonna naczyniowego.

Badania kliniczne i eksperymentalne udowodniły wpływ suplementów Ω -3 na funkcjonowanie układu jelita-mózg w wyniku korzystnego działania na mikrobiom jelitowy. 60% bakterii jelitowych dorosłego człowieka to *Bacteroidetes* i *Firmicutes phyla*, a wśród nich *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Bacteroides*, *Clostridium*, *Escherichia*, *Streptococcus* i *Ruminococcus* [15]. Mikrobiom jelitowy człowieka posiada 150 razy więcej genów od genomu człowieka. Szereg czynników zmienia jego skład, m.in. fenotyp gospodarza, styl życia, reakcje immunologiczne gospodarza, stosowane leki oraz dieta. Ω -3 mają wpływ na kompozycję flory bakteryjnej jelit w takim stopniu, że można je uważać za prebiotyk korzystnie działający np. w stanach lękowych i depresji [8]. Brak kwasu DHA w diecie powoduje dysfunkcję sieci połączeń synaptycznych w mózgu i upośledzenie inteligencji [16,17].

Crawford zdefiniował nową predykcyjną teorię ewolucji, według której sprawczą i decydującą siłą w ewolucji jest obecność i dostępność substancji odżywczych w środowisku. Według tej teorii kwasy Ω -3 i Ω -6 przyczyniły się do ukształtowania mózgu człowieka z całą jego złożonością i niezwykłością. Człowiek jest w sposób istotny uzależniony od właściwego żywienia matki przed- i w czasie ciąży, a kwasy Ω -3 i Ω -6 spożywane w proporcjach zrównoważonych odgrywają fundamentalną rolę w tym procesie. Z tego względu badania i wprowadzanie ich rezultatów do właściwego żywienia może mieć zasadnicze znaczenie dla zdrowia przyszłych pokoleń.

Udowodniono i opisano szereg mechanizmów kardiologicznego działania Ω -3 [1]. Należy do nich m.in. dobrze udokumentowana aktywność przeciwagregacyjna płytek krwi oraz korzystne działanie na gospodarkę lipidową [3].

Efekt antyarytmiczny Ω -3 tłumaczony jest ich działaniem na prądy jonowe i kanały sodowe w błonie komórkowej kardiomiocytów. Wpływ na kanały sodowe powoduje przesunięcie stanu dynamicznej równowagi inaktywacji w kierunku potencjałów hi-

perspolaryzowanych. W konsekwencji kardiomiocyty stają się mniej podatne na pobudzenie.

Wyniki badań sugerują, że długołańcuchowe omega-3 mogą silnie oddziaływać na ekspresję wielu genów związanych z metabolizmem lipidów i stanem zapalnym. Szczegółowe porównanie tempa ekspresji po zmianie diety, polegającej np. na suplementacji Ω -3, pozwala zidentyfikować sieci takich genów oraz szlaki przekazywania sygnału.

■ Wpływ Ω -3 na ekspresję genów

Kwasy Ω -3 wpływają na funkcjonowanie komórek i tkanek poprzez regulację ekspresji genów [6,11]. Suplementacja diety kwasami Ω -3 zmienia ekspresję ponad 1040 genów w genomie jednojądrzastych komórek we krwi człowieka [5].

Poznanie polimorfizmu genów FADS pozwala lepiej zrozumieć występowanie różnych stężeń kwasów tłuszczowych we krwi oraz w innych tkankach i narządach. Wśród klastra genów FADS (*fatty acid desaturase*) zlokalizowanego na chromosomie 11 wyróżniamy trzy geny: FADS1, FADS2 i FADS3. Kodują one desaturazy odpowiedzialne za przekształcanie długołańcuchowych kwasów tłuszczowych do Ω -3 i Ω -6. Gen FADS 2 koduje białko odpowiadające za aktywność Δ -6 desaturazy, która powoduje konwersję kwasów tłuszczowych do DHA i EPA. Zmiana pojedynczego nukleotydu w genach FADS ma istotny związek z metabolizmem kwasów tłuszczowych. U naszych przodków prowadzących łowiecko-zbieraczy tryb życia dominował allel C, związany z niższą aktywnością desaturazy. Wraz z rozpoczęciem hodowli wykształcił się u hodowców allel T kodujący większą aktywność Δ -6 desaturazy.

Do czynników hamujących aktywność Δ -6-desaturazy należą: alkohol, kofeina, palenie tytoniu, niedobory witamin lub minerałów (magnez, cynk, chrom), wysoki poziom cholesterolu, nasyconych i nienasyconych kwasów tłuszczowych oraz testosteronu.

U osób z genotypem FADS1 rs 174550 suplementacja Ω -3 bogata w LA miała wpływ na stężenie lipidów i CRP w krwi [20].

Suplementacja diety olejem rybim wpływa na polimorfizm genu kodującego desaturazę 1 i 2. U uczestników badania stwierdzono istotną redukcję stężenia triglicerydów w krwi o 13% i glukozy o 11%. LA/ALA mogą redukować stężenie EPA we krwi u kobiet w ciąży, nosicielek allelu rs 174575 [24].

Nawet nieznaczne zmiany genetyczne mają wpływ na zmienne zapotrzebowanie organizmu na kwasy Ω -3 i Ω -6. W ciągu pokoleń i zmian w sposobie odżywiania zwiększyła się częstotliwość występowania mutacji w genie FADS, która zmieniła ekspresję FADS1 i FADS2 oraz aktywność kodowanych przez nie enzymów. Co więcej, częstość występowania tych mutacji różni się w zależności od populacji i stosowanej diety. Przykładowo mutacja polegająca na insercji (wstawieniu dodatkowej sekwencji) jest częstsza w populacjach, których dieta jest uboga w wielonienasycone kwasy tłuszczowe pochodzące z produktów zwierzęcych, zwłaszcza ryb.

Natomiast delecja – czyli usunięcie tej samej sekwencji DNA – występuje w przypadku populacji żywiących się głównie rybami. U Inuitów kanadyjskich częste są mutacje genów CPT1A, CPT1B, CPT1C, CPT2, CRAT i CROT, kodujących białka aktywujące utlenianie kwasów tłuszczowych i metabolizm karnityny [30].

Ostatnie badania wykazały związek FADS 1 (rs174550) z poziomem glukozy na czczo, opornością na insulinę, funkcją komórek β trzustki i występowaniem cukrzycy typu 2 w populacji kaukaskiej.

Suplementacja EPA i DHA redukuje ryzyko raka sutka w cyklu inhibicji syntezy NF- κ B i EGFR (*epidermal growth factor receptor*) – receptor nabłonkowego czynnika wzrostu [12]. NF- κ B (NF kappa B, jądrowy czynnik transkrypcyjny aktywujący komórki B; *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*) jest kompleksem białkowym działającym jako czynnik transkrypcyjny, który bierze udział w odpowiedzi komórki na stres, cytokiny, wolne rodniki, UF, czy antygeny.

Transkrypcja jest procesem enzymatycznym katalizowanym przez polimerazę RNA. Najważniejsza kontrola ekspresji genu ma miejsce na poziomie transkrypcji (inicjacja). Podczas tego procesu sekwencja DNA jest kopiowana na RNA. W genomie występują geny nadrzędne określające mianem czynników transkrypcyjnych, z których każdy reguluje aktywność (transkrypcję) wielu „podlegających” im genów.

Chociaż badania kliniczne i epidemiologiczne wykazały antynowotworowe działanie Ω -3, to mechanizmy tego działania są niejasne. Oceniano wpływ DHA i EPA na komórki raka żołądka. Stwierdzono, że hamują one apoptozę na drodze aktywacji genu ADORA-1 po przez stymulację jednego z podtypów receptorów adenyzynowych [14]. Receptory adenyzynowe (*adenosine receptors*; ARs) należą do rodziny receptorów sprzężonych z białkami G (*G protein-coupled receptor*; GPCR) [4]. Istnieją cztery podtypy ARs, zwane A1AR, A2AAR, A2BAR i A3AR, które kodowane są odpowiednio przez geny ADORA1, ADORA2A, ADORA2B i ADORA3. Odgrywają one istotną rolę w regulacji homeostazy energetycznej i procesów związanych z odpornością. Ω -3 mają istotny wpływ na regulację aktywności i liczebność czynników transkrypcyjnych należących do rodziny jądrowych receptorów hormonów PPAR (*peroxisome proliferator-activated receptors*):

1. aktywowanego proliferatorami peroksygenów receptora (PPAR, α , β i γ);
2. hepatocytowego czynnika jądrowego 4 α (HNF4 α);
3. wątrobowego receptora L (LXRs; α i β)
4. α i sterolowego regulatora wiązania protein (SREBPs; 1 i 2).

Czynniki te odgrywają rolę w wątrobowym metabolizmie węglowodanów i regulują transkrypcję genów.

■ Działanie przeciwzapalne Ω -3

Środowisko i styl życia mogą powodować, że obrona immunologiczna nie jest skuteczna, bowiem ostry i krótkotrwały stan zapal-

ny ewoluuje w przewlekły [23]. Uważa się, że Ω -3 mogą wywierać wpływ na ekspresję genów odpowiedzialnych za stan zapalny na drodze bezpośredniego działania na wewnątrzkomórkowe szlaki sygnałowe, które prowadzą do aktywacji jednego lub więcej czynników transkrypcyjnych, jak np. PPAR- α czy NF- κ B. NF- κ B należy do rodziny białek NF- κ B, w której obecne są białka zaangażowane m.in. w proces regulacji transkrypcji wielu ważnych genów. Dotychczas zidentyfikowano u ssaków pięć czynników transkrypcyjnych: p50/p105 (NF- κ B1), p52/p100 (NF- κ B2), p65 (RelA), RelB i c-Rel.

Czynnik transkrypcyjny NF- κ B występuje w cytoplazmie większości komórek, w postaci nieaktywnego dimeru utworzonego z białek p50/p65, połączonego z inhibitorami κ B (I κ B). W odpowiedzi na różnorodne bodźce prozapalne nieaktywny dimer p50/p65 ulega aktywacji i translokacji do jądra komórkowego, gdzie reguluje transkrypcję docelowych genów.

Jądrowy czynnik transkrypcyjny NF- κ B kontroluje ekspresję genów, których produkty białkowe działają na szereg ważnych procesów komórkowych, takich jak: proliferacja i wzrost komórek, apoptoza, czy też reakcje immunologiczne i odpowiedź komórki na stres wywołany różnymi czynnikami. Zaburzenia w regulacji NF- κ B są powiązane z zapaleniami, wstrząsem septycznym, nowotworami oraz chorobami autoimmunologicznymi. NF- κ B bierze także udział w procesach związanych z plastycznością synaptyczną oraz pamięcią.

Suplementacja Ω -3 aktywuje wczesne i późne reakcje przeciwzapalne limfocytów T. Zjawisko to jest prawdopodobnie wynikiem inkorporacji Ω -3 do błon komórkowych tych komórek [19]. Komórki posiadają w swojej błonie receptor GPR120 swoisty dla DHA. DHA łącząc się z tym receptorem, uruchamia kaskadę enzymatyczną, która przekazuje sygnał hamujący aktywność NF- κ B i w ten sposób osłabia intensywność procesu zapalnego [23].

Zwiększone spożycie kwasów Ω -3 w stosunku do kwasów Ω -6, a tym samym wzrost stęże-

nia EPA i DHA w organizmie, zmniejsza częstość występowania wielu przewlekłych chorób o podłożu zapalnym [7,19].

Ω -3 zwiększają produkcję przeciwzapalnych krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFA). SCFA stanowią rodzaj komunikatorów między mikrobiomem i układem odpornościowym. W ten sposób odpowiadają za utrzymanie równowagi reakcji przeciw- i prozapalnych, m.in. przez przekazywanie sygnału za pomocą zespołu receptorów wolnych kwasów tłuszczowych (GPR). Specyficzną cechą SCFA jest indukcja komórek T-regulatorowych (Treg), odbywająca się przez inhibicję deacetylazy histonowej. Największym potencjałem inhibicji charakteryzuje się kwas masłowy, wywołujący proliferację i zwiększenie funkcjonalnych możliwości komórek Treg [10].

Działanie przeciwzapalne Ω -3 obserwowano u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, chorobą Crohna, toczeniem rumieniowatym, łuszczycą czy migrenowym bólem głowy.

Korzyści ze stosowania kwasów Ω -3 wykazano w leczeniu dzieci chorych na młodzieńcze idiopatyczne zapalenia stawów (*juvenile idiopathic arthritis*). W patogenezie powyższej choroby ważną rolę odgrywają prozapalne cytokiny, takie jak IL-1 i TNF- α . Dieta bogata w kwasy Ω -3 łagodzi objawy choroby i obniża stężenia wymienionych cytokin we krwi [13].

Badania pooperacyjne tkanek u chorych z rakiem jelita grubego otrzymujących suplementację Ω -3 przez 7 dni przed zabiegiem wykazały szybką inkorporację EPA do śluzówki i mięśniówki jelita. Badacze są zadania, że powyższa suplementacja jest korzystna dla miejscowej odporności [26]. Doustna suplementacja w formie nutridrinku 2,0 g EPA i 1,0 g DHA przez 7 dni przed zabiegiem zmniejszyła u chorych operowanych z powodu raka jelita grubego intensywność pooperacyjnych reakcji zapalnych. Obserwowano bowiem wzrost syntezy leukotrienu B5 i kwasu hydroksy-eikozapentaenowego

(5-HEPE) oraz spadek leukotrienu B4 i 5-HEPE w neutrofilach [27].

W ostatnich latach pojawiła się teoria, która obecnie została potwierdzona naukowo, że otyłości towarzyszy chroniczny stan zapalny. Zapalenie przewlekłe w odróżnieniu od krótkotrwałego zapalenia ostrego jest reakcją powodującą niszczenie własnych tkanek. U osób otyłych charakter zapalenia przewlekłego określa się jako zapalenie niskiego stopnia. Jedną z najczęściej badanych zmienności genetycznych z uwzględnieniem suplementacji Ω -3 jest zmienność genu kodującego PPAR- α . W obrębie tego genu opisano kilka polimorfizmów, m.in. L162V. W licznych doświadczeniach wykazano, że polimorfizm PPAR- α L162V jest związany z otyłością oraz zmianą wielu parametrów metabolicznych. Wpływ polimorfizmu L162V na stężenie triglicerydów i apo C3 w osoczu zależy od dawki suplementów Ω -3. Duże dawki powodowały obniżenie poziomu TG u osobników z allelem V162-PPAR- α .

■ Podsumowanie

Kwasy Ω -3 należące do grupy LC-PUFA (ang. *long chain poly-unsaturated fatty acids*) – długołańcuchowe wielonienasycone kwasy tłuszczowe (niezbędne nienasycone kwasy tłuszczowe, NNKT) nie mogą być wytwarzane endogennie przez organizm człowieka, w związku z czym muszą być dostarczane w żywności. Tego typu suplementacja diety znajduje szerokie zastosowanie w zapobieganiu i pomocniczym leczeniu wielu schorzeń, w tym o patogenezie zapalnej.

Mechanizmy działania PUFA nadal nie są dostatecznie wyjaśnione, ale wiadomo, że powodują ekspresję ludzkich genów na co najmniej dwóch poziomach – np. mogą zmieniać ekspresję 1040 genów w komórkach jednojądrzastych krwi człowieka, zwiększając ich właściwości przeciwzapalne i przeciwmiażdżycowe, a wpływając znacząco na redukcję poziomu triglicerydów i cholesterolu, obniżają ryzyko występowania m.in. chorób metabolicznych, choroby niedokrwiennej serca.

Kwasy Ω -3 są istotnym składnikiem fosfolipidów błon komórek mózgowych oraz włókien nerwowych, które mogą wpływać na rozwój oraz funkcje mózgu, szczególnie procesów wizualnych, poznawczych i intelektualnych, a także wykazują zdolność oddziaływania PUFA na oś jelita-mózg za pośrednictwem składu mikrobiomu jelitowego, co może przyczynić się do zmniejszenia ryzyka występowania choroby Alzheimera i demencji.

Kilka badań obserwacyjnych sugeruje, że duże dawki Ω -3 zmniejszają ryzyko raka piersi, jelita grubego i prostaty.

Istnieje także wiele danych świadczących o wpływie bioaktywnych składników diety na efektywność procesów naprawy DNA i stabilność genomu. © P

prof. Paulin Moszczyński
paaaulin@wp.pl

Nadesłano: 18-07-2021

Piśmiennictwo (podstawowe, ogółem 52 pozycje u autora):

Piśmiennictwo:

1. Abdelhamid AS, *et al.* Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018(18);7:CD003177. doi: 10.1002/14651858.
2. AlSaleh A, *et al.* Interaction between a CSK gene variant and fish oil intake influences blood pressure in healthy adults. *J Nutr.* 2014;144:267-72.
3. Banning M. The role of omega-3-fatty acids in the prevention of cardiac events. *Br J Nurs.* 2005;14:503-508.
4. Borea PA, *et al.* Adenosine as a Multi-Signalling Guardian Angel in Human Diseases: When, Where and How Does it Exert its Protective Effects? *Trends Pharmacol Sci.* 2016;37:419-434.
5. Bouwens M, *et al.* Fish-oil supplementation induces antiinflammatory gene expression profiles in human blood mononuclear cells. *Am J Clin Nutr.* 2009;90:415-24.
6. Calder PC. Very long-chain n-3 fatty acids and human health: Fact, fiction and the future. *Proc Nutr Soc.* 2018;77:52-72.
7. Calder PC. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: nutrition or pharmacology? *Br J Clin Pharmacol.* 2013;75: 645-62.
8. Costantini L, *et al.* Impact of Omega-3 Fatty Acids on the Gut Microbiota. *Int J Mol Sci.* 2017 Dec; 18(12):2645. doi: 10.3390/ijms18122645.
9. Cribb L, *et al.* Erythrocyte polyunsaturated fatty acid composition is associated with depression and FADS genotype in Caucasians *Nutr Neurosci.* 2018;21:589-601.
10. Czajkowska A, Szponar B. Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (SCFA) jako produkty metabolizmu bakterii jelitowych oraz ich znaczenie dla organizmu gospodarza. *Postępy Hig Med Dośw (online).* 2018; 72: 131-142.
11. Deckelbaum RJ, Worgall TS, Seo T. N-3 fatty acids and gene expression. *Am J Clin Nutr.* 2006;83:S1520-S1525.
12. Fabian CJ, *et al.* Omega-3 fatty acids for breast cancer prevention and survivorship. *Breast Cancer Res.* 2015 May 4;17(1):62. doi: 10.1186/s13058-015-0571-6.
13. Gheita T, *et al.* Omega-3 fatty acids in juvenile idiopathic arthritis: effect on cytokines (IL-1 and TNF- α), disease activity and response criteria. *Clin Rheumatol.* 2012;31:363-366.
14. Hong S, *et al.* Omega-3 PUFAs induce apoptosis of gastric cancer cells via ADORA1. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2014;19:854-61.
15. Human Microbiome Project Consortium Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature.* 2012;486:207-214.
16. Innis SM. Dietary (n-3) fatty acids and brain development. *J Nutr.* 2007;137:855-85.
17. Innis SM. Dietary omega 3 fatty acids and the developing brain. *Brain Res.* 2008;1237:35-430.
18. Jump DB. Dietary polyunsaturated fatty acids and regulation of gene transcription. *Curr Opin Lipidol.* 2002;13:155-64.
19. Khan NA. Polyunsaturated fatty acids in the modulation of T-cell signal. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2010;82:179-87.
20. Lankinen M, *et al.* Genes and Dietary Fatty Acids in Regulation of Fatty

- Acid Composition of Plasma and Erythrocyte Membranes. *Nutrients.* 2018 Nov; 10(11):1785. Published online 2018 Nov 16.
21. Michalik L, *et al.* Peroxisome proliferator-activated receptors. *Pharmacol. Rev.* 2006;58:726-741.
 22. Moszczyński P. Wpływ kofeiny i kawy na zdrowie: przegląd medycznych faktów i metaanaliz licznych wyników. *Lek w Polsce;*2019,29: 36-42.
 23. Oh DY, *et al.* GPR120 is an omega-3 fatty acid receptor mediating potent anti-inflammatory and insulin-sensitizing effects. *Cell.* 2010;142:687-698.
 24. Pereira-Santos M, *et al.* Maternal polymorphisms in the FADS1 and FADS2 genes modify the association between PUFA ingestion and plasma concentrations of omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2019;150:38-46.
 25. Ramos-Lopez O, *et al.* Guide for Current Nutrigenetic, Nutrigenomic, and Nutriepigenetic Approaches for Precision Nutrition Involving the Prevention and Management of Chronic Diseases Associated with Obesity. *J Nutrigenet Nutrigenomics.* 2017;10:43-62.
 26. Sorensen LS, *et al.* Rapid incorporation of ω -3 fatty acids into colonic tissue after oral supplementation in patients with colorectal cancer: a randomized, placebo-controlled intervention trial. *J Parenter Enteral Nutr.* 2014;38:617-24.
 27. Sorensen S, *et al.* Effects of perioperative supplementation with omega-3 fatty acids on leukotriene B₂ and leukotriene B₅ production by stimulated neutrophils in patients with colorectal cancer: a randomized, placebo-controlled intervention trial. *Nutrients.* 2014;6:4043-57.
 28. Wall TL, *et al.* Biology, Genetics, and Environment: Underlying Factors Influencing Alcohol Metabolism. *Alcohol Res.* 2016;38:59-68.
 29. Yoshihara T, *et al.* Influence of genetic polymorphisms and habitual caffeine intake on the changes in blood pressure, pulse rate, and calculation speed after caffeine intake: A prospective, double blind, randomized trial in healthy volunteers. *J Pharmacol Sci.* 2019;139:209-21.
 30. Zhou S, *et al.* Increased missense mutation burden of Fatty Acid metabolism related genes in nunavik inuit population. *Clinical Trial PLoSONe.* 2015 May 26;10(5):e0128255. doi: 10.1371/journal.pone.0128255. eCollection 2015.