

## KWASY TŁUSZCZOWE - CZYNNIKI MODYFIKUJĄCE PROCESY NOWOTWOROWE

Małgorzata Jelińska

Katedra i Zakład Bromatologii, Wydział Farmaceutyczny Akademii Medycznej w Warszawie  
ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa

tel./fax: (22) 5720 785; e-mail: [jelinska@farm.amwaw.edu.pl](mailto:jelinska@farm.amwaw.edu.pl)

Otrzymany 2.02.2005; zaakceptowany 15.03.2005; zamieszczony 28.04.2005

### STRESZCZENIE

Wiele badań epidemiologicznych i eksperymentalnych wykazało, że obecne w żywności wielonienasycone kwasy tłuszczowe (WNKT) mogą modyfikować ryzyko wystąpienia nowotworów, zwłaszcza piersi, okrężnicy i prostaty. Właściwość ta jest wiązana z relacjami w diecie WNKT z rodziny n-6 i n-3, których stosunek powinien wynosić 4-5:1. Zbyt wysoki stosunek n-6:n-3 WNKT sprzyja powstawaniu nowotworów. Kwasom należącym do rodziny n-3 przypisuje się w tych badaniach działanie ochronne.

**SŁOWA KLUCZOWE:** wielonienasycone kwasy tłuszczowe, nowotwory, eikozanoidy, dieta

### ABSTRACT

FATTY ACIDS - CARCINOGENESIS MODIFYING FACTORS

There is both epidemiological and experimental evidence, that dietary polyunsaturated fatty acids (PUFA), modify the risk of breast, colon and prostate cancer incidence. This is related to the n-6:n-3 PUFA ratio which should be as 4-5:1. Higher n-6:n-3 PUFA ratio is thought to promote carcinogenesis. PUFAs n-3 appear to protect from tumour incidence.

**KEYWORDS:** polyunsaturated fatty acids, cancer, eicosanoids, diet

### Wstęp

Pierwsze wzmianki o wpływie żywności na choroby nowotworowe pojawiły się na początku XX w., kiedy to rak i choroby układu krążenia zaczęły zajmować miejsce infekcji jako najważniejsze przyczyny wczesnej śmiertelności. Już w 1908 r. R. W. Williams w rozprawie naukowej poświęconej rakowi stwierdzał istotne oddziaływanie diety na tę chorobę [1]. Od tego czasu nieustannie prowadzone są badania dotyczące tej zależności. Uważa się, że około 35 - 45% zachorowań na chorobę nowotworową, zwłaszcza w krajach dobrze rozwiniętych, jest związanych z dietą [2], a tłuszcz w niej zawarty i tworzące go kwasy tłuszczowe zaliczane są do głównych czynników ryzyka wystąpienia nowotworów piersi, okrężnicy i prostaty [3,4,5,6,7]. Szczególną rolę w tych procesach przypisuje się wielonienasyconym kwasom tłuszczowym (WNKT; ang. *polyunsaturated fatty acids*, PUFA).

Karcinogeneza jest długotrwałym procesem, zachodzącym w wyniku niekontrolowanego namnażania się komórek, zahamowanego różnicowania i spowolnionej apoptozy. Wyróżnia się w nim trzy etapy: inicjację, w czasie której karcinogen wnika do komórki i łączy się z DNA, co prowadzi do zmiany genotypu, promocję, w której następuje proliferacja zmienionych komórek stymulowana działaniem promotora (na tym etapie możliwe jest jeszcze zatrzymanie procesu karcinogenezy i dzieje się tak w większości przypadków). Trzecią fazą jest progresja nowotworu charakteryzująca się powstaniem guza nowotworowego i tendencją do przerzutów. Uważa się, że kwasy tłuszczowe

mogą pośrednio lub bezpośrednio wpływać zwłaszcza na dwie pierwsze fazy.

### Biosynteza kwasów tłuszczowych

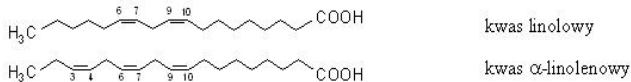
Kwasy tłuszczowe występujące w przyrodzie mają łańcuchy o parzystej liczbie atomów węgla, o długości od 4 (kwasy tłuszczowe tłuszczu mleka) do 26 atomów. Wśród nich wyróżnia się nasycone, jednonienasycone i wielonienasycone kwasy tłuszczowe.

Nasycone i niektóre nienasycone kwasy tłuszczowe mogą być syntetyzowane *de novo* w organizmach zwierząt. Lipogeneza zachodzi w cytozolu komórek wielu tkanek, zwłaszcza w wątrobie, nerkach, mózgu, płucach, gruczole sutkowym i tkance tłuszczowej. Substratem do syntezy kwasów tłuszczowych jest acetylo-CoA pochodzący z przemian węglowodanów i białek, zaś jej końcowym produktem - kwas palmitynowy (C16:0), który może być wydłużany do kwasu stearynowego (C18:0) i dalej do kwasów 20-, 22- i 24-węglowych. Do utrzymania odpowiedniej struktury, a przez to funkcji i płynności błon komórkowych niezbędne są jednak również nienasycone kwasy tłuszczowe.

Zarówno w tkankach roślinnych jak i zwierzęcych obecny jest enzym  $\Delta 9$ -desaturaza, która katalizuje wprowadzenie podwójnego wiązania między 9 i 10 atomem węgla kwasu nasyconego. Z kwasu palmitynowego powstaje w ten sposób kwas palmitooleinowy (C16:1 n-7), zaś ze stearynowego - kwas oleinowy (C18:1 n-9). W tkankach roślinnych występują również enzymy umożliwiające wprowadzenie podwójnego wiązania między istniejące już

wiązanie podwójne przy C9, a węgiel  $\omega$  (lub n) na metylo-  
wym końcu łańcucha. W wyniku działania  $\Delta 12$ -desaturazy z  
kwasu oleinowego powstaje kwas linolowy (C18:2 n-6, LA),  
przekształcany dalej przez  $\Delta 15$ -desaturazę do kwasu  $\alpha$ -  
linolenowego (C18:3 n-3, ALA).

W tkankach zwierzęcych podwójne wiązania mogą  
być wprowadzone jedynie między istniejące już wiązanie  
podwójne a grupę karboksylową z powodu braku odpo-  
wiednich desaturaz. Nie zachodzi więc synteza kwasów  
linolowego i  $\alpha$ -linolenowego (Ryc. 1). Muszą być one do-  
starzczone w diecie i dlatego określa się je mianem nie-  
zbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych (NNKT; ang.  
*essential fatty acids*, EFA).



Ryc. 1. Wzory kwasów linolowego i  $\alpha$ -linolenowego.

Kwasy linolowy i linolenowy dają początek rodzinom  
kwasów odpowiednio n-6 i n-3. Są one bowiem przekształ-  
cane w wielonienasycone kwasy tłuszczowe WNK (ang.  
*polyunsaturated fatty acids*, PUFA) w wyniku zachodzących  
w retikulum plazmatycznym procesów desaturacji i elonga-  
cji łańcucha (Ryc. 2). Tak więc z LA w procesie desaturacji  
powstaje kwas  $\gamma$ -linolenowy (C18:3 n-6, GLA), który jest  
wydłużany do kwasu dihomo- $\gamma$ -linolenowego (C20:3 n-6,  
DGLA). Ten zaś jest konwertowany przez  $\Delta 5$ -desaturazę do  
kwasu arachidonowego (C20:4 n-6, AA). Te same enzymy  
powodują przekształcenie kwasu  $\alpha$ -linolenowego do kwasu  
eikozapentaenowego (C20:5 n-3, EPA), z którego następnie  
powstaje kwas dokozaheksaenowy (C22:6 n-3, DHA).

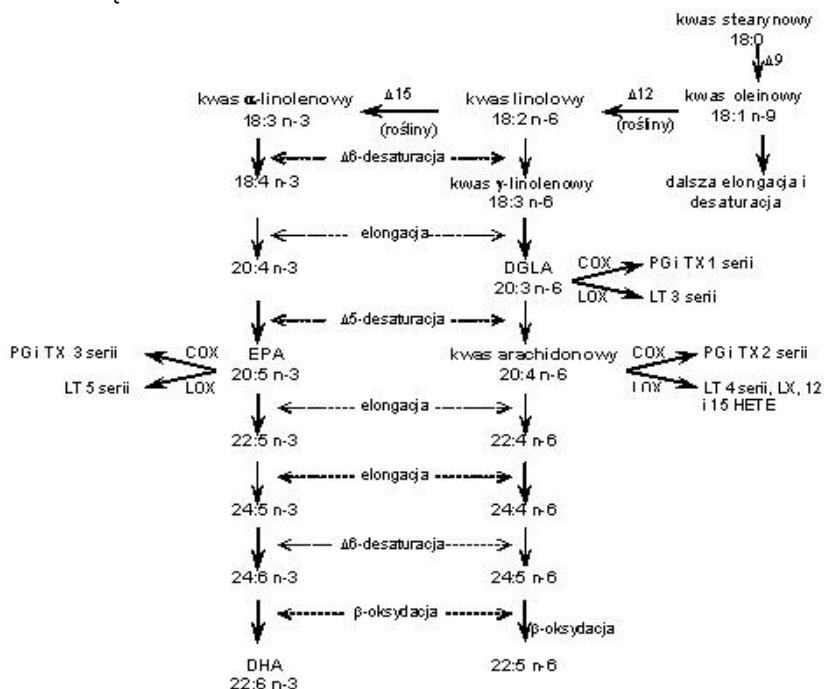
Kwasy tłuszczowe z rodzin n-6 i n-3 współzawodniczą  
więc o te same enzymy biorące udział w syntezie metaboli-  
tów LA i ALA. W związku z tym spożywanie diety zawiera-  
jącej znaczne ilości LA powoduje zahamowanie syntezy  
EPA i DHA z ALA i nasilenie produkcji AA. Podobnie duże  
ilości ALA przyjmowanego z dietą sprzyjają syntezie EPA i  
DHA, a osłabiają tworzenie się AA.

W przypadku niedoboru zarówno LA jak i ALA prze-  
mianom katalizowanym przez elongazę oraz  $\Delta 5$ - i  $\Delta 6$ -  
desaturazę ulega kwas oleinowy. Wysoki poziom w tkan-  
kach jego metabolitu, kwasu eikozatrienowego (C20:3, n-  
9), występującego normalnie w śladowych ilościach, infor-  
muje o niedoborze niezbędnych kwasów tłuszczowych  
[8,9].

### Źródła kwasów tłuszczowych

W warunkach fizjologicznych biosynteza nasyconych  
kwasów tłuszczowych w wielu typach komórek jest ograni-  
czona, ponieważ zapotrzebowanie na nie organizmu po-  
krywa dieta. Głównym nasyconym kwasem tłuszczowym  
diety jest kwas palmitynowy, szczególnie obficie występu-  
jący w maśle, mleku, serach żółtych, mięsie, oleju palmo-  
wym oraz we wszystkich tłuszczach i olejach jadalnych.  
Obok niego obecne są kwasy stearynowy - wykrywany w  
stosowanym do wyrobu czekolady maśle kakaowym i tłusz-  
czach zwierzęcych, mirystynowy (C14:0) i laurynowy  
(C12:0) - w tłuszczu zwierzęcym. Głównym jednonienasy-  
conym kwasem tłuszczowym w diecie człowieka jest kwas  
oleinowy, znajdujący się we wszystkich tłuszczach i ole-  
jach jadalnych, ale charakterystyczny zwłaszcza dla oliwy i  
oleju rzepakowego (Tabela 1).

Kwas linolowy jest dostarczany przez oleje roślinne -  
słonecznikowy (63%), sojowy (55%), kukurydziany (47%) i  
nie używany w Polsce olej krokoszowy (72%). Obecny w  
diecie człowieka LA uważany jest za główne źródło kwasu  
arachidonowego, chociaż ten ostatni spożywany jest także  
bezpośrednio w mięsie. Kwas  $\alpha$ -linolenowy występuje  
w oleju lnianym i rzepakowym, natomiast długołańcuchowe  
kwasy z rodziny n-3 są obecne w algach i fitoplanktonie  
morskim syntetyzującym je w dużych ilościach, a poprzez  
łańcuch pokarmowy w rybach żyjących w wodach zimnych  
(łosoś, tuńczyk, śledź, makrela, sardynka) lub ciepłych  
(dorsz) [3]. Bogate w n-3 WNK jest również mięso fok i  
waleni.

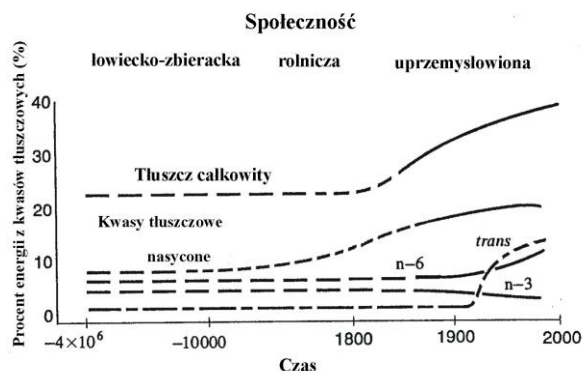


Ryc. 2. Metabolizm wielonienasyconych kwasów tłuszczowych.

Tabela 1. Skład procentowy kwasów tłuszczowych w wybranych tłuszczach.

Kwasy tłuszczowe	Oliwa	Olej rzepakowy	Olej sojowy	Olej słonecznikowy	Olej kukurydziany	Olej z pestek winogron	Olej rybny (śledź)	Olej lniany
14 : 0	0	0	0,11	0,08	0	0	7,4	0
16 : 0	11,46	4,68	10,62	6,66	10,1	6,79	13,9	5,06
16 : 1	0,96	0	0,09	0,08	0	0,10	13,1	0
18 : 0	2,20	2,36	3,76	4,27	1,6	3,63	2,7	3,73
18 : 1 n-9	68,76	57,14	21,67	24,20	31,4	17,80	11,6	19,68
18 : 1 n-7	0	3,40	1,61	0,58	0	0	2,0	0,68
18 : 2 n-6	10,51	21,16	55,07	63,65	56,3	65,90	12,37	16,21
18 : 3 n-3	0,67	11,25	6,89	0,19	0,4	0,38	2,1	54,52
20 : 1	0	0	0,28	0,28	0	0,29	1,5	0,12
20 : 5 n-3	0	0	0	0	0	0	17,2	0
22 : 6 n-3	0	0	0	0	0	0	9,0	0
n-6 / n-3	15,69	1,88	7,99	335,00	140,75	173,42	0,44	0,30

Skład kwasów tłuszczowych w typowej diecie człowieka zmieniał się na przestrzeni dziejów. Dieta żyjących w paleolicie przodków zawierała nie tylko znacznie mniejsze ilości nasyconych kwasów tłuszczowych, w porównaniu z dietą obecną [10], ale zawartości WNKT z rodzin n-6 i n-3 były prawie równoważne ( $n-6 : n-3 \approx 1-2 : 1$ ) [11]. W ciągu ostatnich 100 - 150 lat nastąpiło znaczne zwiększenie spożycia WNKT z rodziny n-6 (Ryc. 3), spowodowane częstszą obecnością w diecie olejów roślinnych: kukurydzianego, słonecznikowego, krokoszewego, czy sojowego. Dzisiejsza "zachodnia" dieta jest niezwykle bogata w kwasy z rodziny n-6, a stosunek n-6 do n-3 wynosi około 20-30:1 [11]. Jest to również związane z ograniczeniem spożycia ryb w diecie oraz z przemysłową produkcją pasz zwierzęcych bogatych w ziarna zawierające kwasy n-6. Prowadzi to do uzyskania mięsa, w którym przeważają kwasy z rodziny n-6, a n-3 WNKT występują w niewielkich ilościach. Ta zmiana proporcji między n-6 i n-3 WNKT jest wiązana ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia wielu chorób m.in. nowotworów.



Ryc. 3. Hipotetyczna zawartość tłuszczu i różnych rodzajów kwasów tłuszczowych w diecie człowieka na przestrzeni dziejów [11].

#### Fizjologiczne funkcje kwasów tłuszczowych

Kwasy tłuszczowe są ważnymi składnikami strukturalnymi błon komórkowych, wpływającymi na ich strukturę i funkcje. W przeciwieństwie do kwasów nasyconych, tworzących proste, "sztywne" łańcuchy w warstwie lipidowej,

WNKT z rodzin n-6 i n-3 powodują rozluźnienie struktury błony - w miejscu podwójnego wiązania następuje odgięcie łańcucha kwasu. Im więcej jest zatem wiązań nienasyconych, tym mniej gęsto upakowane są fosfolipidy w błonach komórkowych. Wzrasta zarazem płynność i przepuszczalność błon. Profil kwasów tłuszczowych w błonach komórkowych podlega modyfikacji diety i odzwierciedla ich skład w spożywanych tłuszczach.

#### Eikozanoidy pochodne WNKT

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe są prekursorami eikozanoidów określanymi jako hormony tkankowe. Związki te są bardzo nietrwałe, szybko rozkładają się, mogą więc działać w miejscu powstania. Należą do nich prostaglandyny (PG), prostacykliny (PGI) i tromboksany (TX) określane razem jako prostanoidy oraz leukotrieny (LT). Związki te są produkowane w tkankach i płynach ustrojowych zwierząt i człowieka. Podstawą budowy PG, PGI i TX jest pierścień cyklopentanowy, który w TX jest przerwany atomem tlenu. W zależności od podstawników przyłączonych do pierścienia rozróżnia się grupy oznaczone kolejnymi literami alfabety od A do J. Każda z nich składa się z 1, 2 lub 3 serii, zależnie od ilości podwójnych wiązań w łańcuchach bocznych.

Prekursorami eikozanoidów są DGLA, AA i EPA (Ryc. 2). W wyniku działania fosfolipazy A<sub>2</sub> zostają one uwolnione z fosfolipidów błon komórkowych. Następnie pod wpływem cyklooksygenazy (COX) powstają związki cykliczne - PG, PGI i TX, natomiast lipoksygenazy katalizują syntezę związków niecyklicznych - LT, kwasów hydroperoksyekoza-tetraenowego (HPETE) i hydroksyeikoza-tetraenowego (HETE). DGLA ulega przemianie do PG, PGI i TX monoenurowych (PGE<sub>1</sub>, TXA<sub>1</sub>), AA - do związków dienowych (PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>, TXA<sub>2</sub>), a EPA - do trienowych (PGE<sub>3</sub>, PGI<sub>3</sub>, TXA<sub>3</sub>). AA jest również prekursorem leukotrienów A<sub>4</sub>, B<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub> i E<sub>4</sub>, a EPA - leukotrienów A<sub>5</sub>, B<sub>5</sub>, C<sub>5</sub>, D<sub>5</sub> i E<sub>5</sub>.

Typ, a także ilość syntetyzowanych eikozanoidów jest uzależniona od dostępności prekursora, aktywności fosfolipazy A<sub>2</sub> i fosfolipazy C oraz cyklooksygenaz i lipoksygenaz.

Tabela 2. Biologiczne funkcje eikozanoidów [12].

Eikozanoidy	Miejsce syntezy	Funkcje
PG	Większość tkanek	<b>PGE<sub>2</sub></b> - działanie prozapalne, pronowotworowe <b>PGE<sub>3</sub></b> - działanie prozapalne, ale synteza zachodzi z bardzo niską wydajnością lub nie zachodzi wcale
PGI	Śródbłonek naczyń	<b>PGI<sub>2</sub></b> , <b>PGI<sub>3</sub></b> - działanie antyagregacyjne (jednakowa aktywność PGI <sub>2</sub> i PGI <sub>3</sub> ), wazodylatacyjne, zwiększenie poziomu cAMP (wpływa na rozluźnienie mięśni naczyń)
TX	Płytki krwi	<b>TXA<sub>2</sub></b> - bardzo silne działanie proagregacyjne, wazokonstrykcyjne, zwiększa napływ Ca <sup>2+</sup> do komórek naczyń i serca, co nasila ich kurczliwość <b>TXA<sub>3</sub></b> - słabe działanie proagregacyjne i wazokonstrykcyjne
LT	Leukocyty	<b>LTB<sub>4</sub></b> - silne działanie chemotaktyczne i aktywacja neurofilów, mediator procesów zapalnych i reakcji anafilaktycznych, nasila napływ Ca <sup>2+</sup> do naczyń i serca <b>LTB<sub>5</sub></b> - bardzo słabe działanie zapalne

Najczęściej prekursorem jest kwas arachidonowy, a eikozanoidy będące jego pochodnymi charakteryzują się znacznie wyższą aktywnością biologiczną niż pochodne DGLA i EPA, nawet w bardzo małych ilościach. Stymulują one postępowanie zmian miażdżycowych, tworzenie zakrzepów, silne reakcje zapalne i alergiczne, a także proliferację komórek i rozrost tkanki nowotworowej, zwłaszcza w gruczole sutkowym, jelicie grubym i prostatie. Biologiczne funkcje eikozanoidów przedstawia Tabela 2.

EPA współzawodniczy o cyklooksigenazy i 5-lipooksygenazę. Jego duże ilości przyjmowane z dietą częściowo zastępują AA w błonach komórkowych. W konsekwencji dochodzi do ograniczenia syntezy eikozanoidów, których prekursorem jest AA, a zwiększa się ilość pochodnych EPA [13]. Działają one antyagregacyjnie, przeciwzapalnie, zmniejszają nadmierną kurczliwość naczyń krwionośnych, przyczyniają się też do zahamowania karcinogenezy [13,14].

#### Tłuszcze, kwasy tłuszczowe i nowotwory

Badania epidemiologiczne oraz eksperymenty na zwierzętach i hodowlach tkankowych udowodniły, że istnieje związek między spożyciem tłuszczów a zapadalnością na nowotwory [15,16,17]. Wzrost zachorowalności zaobserwowano w populacjach od niedawna spożywających tzw. "dietę zachodnią", bogatą w WNKT z rodziny n-6. W Japonii, która charakteryzuje się jedną z najniższych w świecie ilością zgonów z powodu raka piersi liczba ta wzrasta powoli od roku 1960, czemu towarzyszy wzmożone spożycie tłuszczu. Jednocześnie zwiększa się spożycie olejów roślinnych, bogatych w kwasy z rodziny n-6, co powoduje obniżenie stosunku kwasów z rodziny n-3 do n-6 [4]. Badania przeprowadzone na populacji japońskich emigrantów, którzy osiedlili się na Hawajach, wykazały wzrost zachorowalności na nowotwory piersi, prostaty i okrężnicy, typowe dla nowej ojczyzny [18], przy czym ryzyko jest większe w przypadku trzeciego i drugiego pokolenia Japończyków.

Obserwacje prowadzone na populacjach Eskimosów zamieszkujących Grenlandię czy Alaskę wykazały natomiast niewielką zapadalność na raka sutka, mimo spożywania bogatotłuszczowej diety. Jest ona oparta głównie na rybach i tłuszczu ssaków morskich i zawiera znaczne ilości n-3 WNKT [19,20]. Wydaje się więc, że stosunek n-6:n-3 w diecie odgrywa istotną rolę w procesie karcinogenezy [20,21].

W Grecji, gdzie aż 42% energii pochodzi z tłuszczu, zwłaszcza z oliwy bogatej w kwas oleinowy (C18:1 n-9), zapadalność na nowotwory sutka jest znacznie niższa niż w USA, gdzie tłuszcz dostarcza około 35% energii [22]. Jest to prawdopodobnie związane nie tyle z przeciwnowotworowym działaniem kwasu oleinowego, ile raczej z ograniczeniem spożycia tłuszczów, zawierających kwasy z rodziny n-6, zwłaszcza kwas linolowy.

Eksperymenty na zwierzętach doświadczalnych potwierdzają istnienie zależności między spożyciem tłuszczu a procesem karcinogenezy [17]. Wykazano, że zwiększona ilość tłuszczu w diecie pozytywnie wpływa na rozwijanie się nowotworów u szczurów lub myszy [23]. Niewielkie ograniczenie dziennych porcji żywności (12% mniej niż ad libitum) sprzyja zmniejszeniu zapadalności na nowotwory. U szczurów żywionych dietą zawierającą 20 lub 10% oleju słonecznikowego zaobserwowano wzmożoną zapadalność na indukowane 7,12-dimetylobenzantracenenem (DMBA) nowotwory sutka, w porównaniu z grupą otrzymującą dietę z 3% oleju. Jednakże ograniczenie zawartości tłuszczu w diecie o połowę (z 20 do 10%) nie spowodowało istotnego zmniejszenia rozwoju nowotworów [24].

Wysoki poziom tłuszczu w diecie nie jest jedynym czynnikiem sprzyjającym indukowaniu nowotworów. Proces karcinogenezy wydaje się być uzależniony od rodzaju kwasów tłuszczowych zawartych w spożywanym w diecie tłuszczu [25,26]. Wiele badań potwierdziło, że wysoki poziom nasyconych kwasów tłuszczowych pochodzenia zwierzęcego (smalec, łój wołowy) lub roślinnego (olej palmy, olej orzecha kokosowego) hamuje rozwój nowotworów w porównaniu do analogicznych ilości WNKT pochodzących z olejów roślinnych [26,27,28]. Suplementowanie tłuszczów bogatych w nasycone kwasy tłuszczowe, a zawierających mało kwasów niezbędnych, niewielkimi ilościami WNKT zmniejszyło hamujące karcinogenezę działanie kwasów nasyconych. Liczba nowotworów w grupie szczurów otrzymujących 20% oleju słonecznikowego okazała się porównywalna z wynikami uzyskanymi na szczurach karmionych dietami zawierającymi 17% oleju kokosowego i 3% estru etylowego kwasu linolowego, natomiast w grupie z samym olejem kokosowym zapadalność była mniejsza [27]. Na podstawie tych badań sformułowano opinię o szczególnym prokarcinogennym znaczeniu kwasu linolowego [29]. I p i wsp. wykazali stopniowo postępujący wzrost częstości występowania nowotworów sutka u szczurów wraz ze zwiększaniem zawartości kwasu linolowego w diecie od 0,5% do 4,4%.

Dalsze zwiększanie poziomu LA nie wpłynęło istotnie na szybkość procesów karcinogenezy [29].

Liczne eksperymenty z udziałem zwierząt potwierdziły obserwacje dokonane na populacjach ludzkich dotyczące hamującego wpływu n-3 WNKT w procesach karcinogenezy. Karmali [30] zaobserwował zahamowanie wzrostu transplantowanych nowotworów sutka u szczurów, które wcześniej otrzymywały preparat zawierający długotańcuchowe kwasy z rodziny n-3 - EPA i DHA. Porównując wpływ olejów kukurydzianego, słonecznikowego i rybnego na eksperymentalną karcinogenezę gruczolę sutkową u szczurów stwierdzono hamujące działanie oleju rybnego, a wśród powstałych guzów mniej było złośliwych [24,31,32]. Jednocześnie wydłużył się okres utajenia nowotworu, a jego wielkość i masa były mniejsze.

Podobnie "doustne" podawanie EPA (2,0 g/kg m.c.) myszom z nowotworami jelita grubego, u których wystąpił spadek masy ciała zapobiegło dalszej utracie wagi, a wzrost guzów został opóźniony przez wydłużenie cyklu komórkowego w powyższej grupie [33]. To antyproliferacyjne działanie EPA było znoszone po podaniu LA (1,9 g/kg m.c.), który powodował wzrost nowotworów. Towarzyszył temu zwolniony rozpad ich komórek. Jednocześnie nie wystąpiły różnice we wbudowywaniu się EPA do komórek nowotworów w grupie otrzymującej sam EPA i mieszaninę EPA i LA. Sugeruje to, że antyproliferacyjne działanie EPA może wynikać z blokowania katabolicznego oddziaływania guza na tkankę tłuszczową gospodarza, która normalnie jest źródłem kwasów tłuszczowych niezbędnych dla wzrostu nowotworu. LA wydaje się więc koniecznym kwasem do zapobieżenia rozpadowi komórek pewnych rodzajów nowotworów, a katabolizm tkanki tłuszczowej dostarcza ten kwas do nowotworu [33].

Zaobserwowano także zmniejszoną zapadalność na nowotwory sutka wśród myszy, których dieta zawierała obniżoną ilość LA oraz dodatkowo kwas dokozaheksaenowy. Im wyższy był udział DHA w diecie, tym wolniejsze tempo wzrostu i szybszą apoptozę wykazywały komórki nowotworowe [34].

### Mechanizmy przeciwnowotworowego działania kwasów tłuszczowych

Uważa się, iż długotrwałe spożywanie n-3 WNKT może zwiększać poziom EPA i DHA w tkankach, przy jednoczesnym obniżeniu zawartości AA. EPA i DHA zastępują AA w lipidach tkanek, surowicy i błonach płytek krwi [30]. W efekcie maleje również synteza eikozanoidów pochodnych tego kwasu, które wykazują właściwości immunosupresyjne. Przypuszcza się, że są one związane z procesem karcinogenezy. Zaobserwowano bowiem większą aktywność syntetazy prostaglandynowej oraz podwyższone stężenie PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub> i TXB<sub>2</sub> w tkance nowotworowej pochodzącej z sutka w porównaniu ze zdrową tkanką [30,35]. Wysoka zawartość PGE<sub>2</sub> i LTB<sub>4</sub> w tkance nowotworowej była związana ze wzmożonym wzrostem nowotworów u szczurów otrzymujących dietę bogatą w LA [31], natomiast u zwierząt karmionych dietą, w której stosunek n-3 : n-6 wynosił 1:2 odnotowano zmniejszenie syntezy tych eikozanoidów w nowotworach oraz ograniczenie procesu karcinogenezy [36].

Nowotwory są wrażliwe na działanie efektorowych komórek układu immunologicznego, takich jak komórki

cytotoksyczne aktywowane limfokiną (*lymphokine-activated killer*, LAK), makrofagi i limfocyty T cytotoksyczne (*cytotoxic T lymphocyte*, CTL) specyficzne dla nowotworów [37]. Odpowiedź immunologiczna na pojawienie się nowotworów jest zatem ważnym czynnikiem utrzymania stanu jego uśpienia w czasie remisji [38]. Mimo podatności tkanki nowotworowej na uszkodzenia będące wynikiem działania sił obronnych organizmu, jej wzrost indukuje ilościowe i jakościowe zmiany w odpowiedzi komórkowej. Najczęściej prowadzą one do osłabienia przeciwnowotworowej obrony organizmu gospodarza. Istnieje kilka mechanizmów przyczyniających się do niewrażliwości chorych na działanie układu immunologicznego. Należy do nich bezpośrednie tłumienie układu immunologicznego przez czynniki produkowane przez nowotwór. Jedną z najlepiej poznanych substancji o właściwościach immunosupresyjnych jest PGE<sub>2</sub>. Prostaglandyna ta jest produkowana przez wiele rodzajów nowotworów, m. in. przez nowotwory sutka, głowy i szyi oraz okrężnicy [37]. Jej poziom w tkance nowotworowej usuniętej z przewodu pokarmowego był wyższy niż w otaczającej ją błonie śluzowej jelit [39]. Zauważono także, że stężenie PGE<sub>2</sub> we krwi opuszczającej nowotwór było istotnie wyższe niż we krwi tętniczej dopływającej do niego i wzrastało wraz z jego powiększaniem się [40]. Poziom PGE<sub>2</sub> odzwierciedlał również skuteczność chirurgicznego usunięcia niezwykle agresywnych nowotworów głowy i szyi. Wartość ta ulegała obniżeniu po resekcji, a następnie wzrastała w czasie nawrotu choroby [41]. Produkując PGE<sub>2</sub> komórki nowotworu chronią się przed niszczeniem je działaniem limfocytów T, makrofagów i tzw. *natural killers* (NK) [37]. Z tego powodu niektórzy badacze uważają, że przeciwnowotworowe działanie n-3 WNKT wynika przede wszystkim z redukcji proliferacji komórek nowotworowych na skutek zmniejszenia poziomu PGE<sub>2</sub> [42].

Wykazano również, że długotańcuchowe n-3 WNKT są dobrze wchłaniane do szybko rosnących komórek, gdzie mogą wpływać na fizykochemiczne właściwości błon komórkowych [43,44]. Kwasy te, a zwłaszcza DHA, w istotny sposób zmieniają strukturę i funkcję błon zwiększając ich płynność i przepuszczalność [45]. Błony komórkowe nowotworów stają się wówczas bardziej przepuszczalne dla niektórych leków przeciwnowotworowych, takich jak dokсорubicyna, metotreksat czy mitoksantron [46].

Calviello i wsp. [47], którzy badali wpływ niskich dawek wysoko oczyszczonych EPA i DHA na rozwój wszczepionych szczurom nowotworów także potwierdzili przeciwnowotworowe działanie tych kwasów, chociaż uważają, że jest ono związane z odmiennymi mechanizmami działania. EPA hamuje przede wszystkim proliferację komórek, natomiast DHA stymuluje ich apoptozę.

Wiele badań wykazało, że komórki nowotworowe, w porównaniu ze zdrowymi, są odporne na utlenianie lipidów [48]. Przypuszcza się, że może być to spowodowane niską zawartością w nich WNKT, obniżonym poziomem cytochromu P-450, który uczestniczy w rozpoczęciu procesu utleniania lipidów, niskim stężeniem NADPH w nowotworach oraz podwyższoną aktywnością antyoksydacyjną. Jednakże za najważniejszy z czynników uważa się stosunek ilościowy antyoksydantów do WNKT. W komórkach nowotworowych jest on znacznie wyższy niż w zdrowych [48,49]. Jednocześnie zaobserwowano, że dodanie wielo-

nienasyconych kwasów tłuszczowych do hodowli komórek nowotworowych może spowodować ich cytolizę [50,51]. To samo działanie nie powoduje uszkodzenia komórek zdrowych. Wykazano także, że nie wszystkie WNKT wykazują jednakową zdolność zabijania komórek nowotworowych. Najbardziej skutecznym działaniem odznaczały się GLA, AA, EPA i DGLA, podczas gdy DHA był najmniej aktywny [50]. W stężeniach 10 - 30  $\mu\text{g}/\text{cm}^3$  kwasy te wywoływały śmierć komórek ludzkich nowotworów sutka, płuc i prostaty. Normalne komórki nie były zabijane, lecz wykazywały zwolnione tempo podziałów. Komórki nowotworowe są zatem bardziej wrażliwe na cytotoksyczne działanie WNKT [52]. Niektórzy badacze uważają, że jest ono związane z nagromadzeniem w komórkach nowotworowych cytotoksycznych lub cytolitycznych produktów utleniania lipidów. Najskuteczniejsze w zabijaniu komórek nowotworowych WNKT, GLA i AA, wytwarzały największą ilość wtórnych produktów utleniania (wolnych rodników i produktów degradacji wodoronadtlenków), określanych jako substancje reagujące z kwasem tiobarbiturowym (*thiobarbituric acid reactive substances*, TBARS) [53,54]. Dodanie żelaza ( $\text{FeCl}_2$ ) lub miedzi ( $\text{CuSO}_4$ ) do hodowli komórek rakowych suplementowanych GLA spowodowało nasilenie ich rozpadu, natomiast przeciwutleniacze - witamina E, butylohydroksytoluen (BHT) i butylohydroksyanizol (BHA) oraz enzymy hamujące utlenianie lipidów - dysmutaza ponadadtlenkowa, peroksydaza glutationowa - wywierają działanie przeciwnie, zwiększając ilość przeżywających komórek rakowych. Ci sami badacze zauważyli, że dodanie inhibitorów syntezy eikozanoidów obok GLA do hodowli komórek nowotworowych nie spowodowało osłabienia cytolizy ani zmniejszenia stężenia TBARS [53]. Palozza i wsp. [55] badając wpływ EPA i  $\beta$ -karotenu na wzrost komórek nowotworowych także potwierdzili rolę produktów peroksydacji w tym procesie. Zaobserwowali, że hamujące wzrost komórek działanie EPA jest uzależnione od jego stężenia (im wyższe stężenie EPA tym wolniejszy wzrost komórek). Odzwierciedla się to w poziomie malondialdehydu (MDA), którego najwyższą ilość wykryto przy zastosowaniu najwyższego stężenia EPA.  $\beta$ -Karoten zaś powodował istotne obniżenie jego stężenia [56].

Podobne wyniki odnotowano w eksperymentach z udziałem zwierząt. U myszy z wszczepionym ludzkim nowotworem sutka i karmionych 20 % dietą tłuszczową, w skład której wchodził olej kukurydziany lub jego mieszaniny z różnymi ilościami oleju rybnego, zaobserwowano hamowanie wzrostu nowotworów wśród zwierząt żywionych olejem rybnym [57]. Im większy był jego udział, tym silniej tłumiony był rozrost guzów. Jednocześnie w grupach suplementowanych olejem rybnym odnotowano wyższy poziom TBARS w tkance nowotworowej. Guzy o najwyższym stężeniu TBARS charakteryzowały się najwolniejszym tempem wzrostu. Dodanie przeciwutleniaczy do diety wzbogaconej olejem rybnym znacznie obniżyło poziom TBARS w tkance nowotworowej, przyspieszając jednocześnie jej rozrost [57,58]. Sugerowałyby to ochronną rolę utlenionych WNKT w późniejszych stadiach karcinogenezy.

Mechanizm, w wyniku którego wtórne produkty peroksydacji lipidów opóźniają lub hamują proces wzrostu nowotworów *in vitro* lub *in vivo* nie jest ciągle do końca poznany. Produkty utleniania lipidów mogą zmniejszać proliferację komórek przez uszkodzenia błon komórkowych

wywołane zmianami w składzie komórki. Modyfikacje te mogą prowadzić do hamowania transportu przez błony oraz inaktywację enzymów związanych z błonami [17], co z kolei może negatywnie wpływać na inicjację cyklu komórkowego.

Duże zainteresowanie budzi także należący do rodziny n-6 kwas  $\gamma$ -linolenowy (GLA, 18:3), którego bogate źródła stanowią nasiona ogórecznika (20 - 25%), czarnej porzeczki (15 - 20%) i wiesiołka (5 - 10%). W badaniach *in vitro* odznaczał się on największą cytotoksycznością w stosunku do komórek nowotworowych spośród WNKT. GLA hamuje proliferację komórek nowotworowych, przy czym najsilniejsze działanie uzyskano, gdy był on podawany w dużych ilościach i nie został przekształcony do metabolitów. Wysokie stężenia GLA mogą bowiem hamować jego metabolizm. Przeciwnowotworowe działanie GLA można również tłumaczyć jego hamującym wpływem na aktywność urokinazy, będącej aktywatorem plazminogenu. Jej zwiększony poziom i aktywność zaobserwowano w różnych rodzajach nowotworów. Wpływa to prawdopodobnie na ich inwazyjność i przerzuty. Urokinaza powoduje także proteolizę lipoksygenazy biorącej udział w utlenianiu kwasów tłuszczowych, co wiąże się ze zmniejszoną śmiertelnością komórek nowotworowych [60]. GLA zwiększa także ekspresję genu nm-23 w komórkach nowotworowych, co przyczynia się do zahamowania ich inwazji *in vitro* [61].

GLA wykazywał również niezwykle korzystne działanie kiedy podawany był chorym na nowotwory (kości, wątroby, mózgu) we wlewie, bezpośrednio do tkanki nowotworowej lub w jej pobliżu. Zaobserwowano całkowite zamknięcie naczyń krwionośnych odżywiających nowotwór, często już w trakcie trwania infuzji. Jednocześnie, wbrew przypuszczeniom, nie powstały nowe naczynia z najbliższych tętnic, co wskazywałoby na antyangiogenne właściwości GLA. Zastosowana terapia znaczenie przedłużyła życie chorym [62,63].

Wiele badań poświęconych wielonienasyconym kwasom tłuszczowym wykazało, że niektóre z nich - GLA, DHA, EPA i ALA - nasilają cytotoksyczne działanie leków przeciwnowotworowych. Mechanizm tego zjawiska nie jest jeszcze ostatecznie poznany. Przypuszcza się, że istotną rolę może tu odgrywać zmiana struktury błon komórkowych, która wpływa na ich zwiększoną przepuszczalność. Niektórzy badacze łączą działanie kwasów tłuszczowych z tworzeniem się produktów ich utleniania [64,65,66].

Rosnącym zainteresowaniem ze względu na potencjalne właściwości ochronne w stosunku do nowotworów cieszy się skoniugowany kwas linolowy (*ang. conjugated linoleic acid*, CLA). Jest on mieszaniną pozycyjnych i geometrycznych izomerów kwasu linolowego, w których podwójne wiązania znajdują się przy węglach 7,9; 8,10; 9,11; 10,12; lub 11,13 i mogą występować w konfiguracji *cis* lub *trans*. Aktywność biologiczną wykazują dwa izomery - 9-*cis*, 11-*trans* i 10-*trans*, 12-*cis* [67].

Biosynteza CLA zachodzi w przewodzie pokarmowym przeżuwaczy w wyniku mikrobiologicznej izomeryzacji obecnego w pokarmie kwasu linolowego. Jego źródłem jest więc mięso, zwłaszcza wołowe, jagnięce, cielęce, mleko, produkty mleczne, masło. Badania na zwierzętach wykazały, że CLA hamuje rozwój chemicznie indukowanych nowotworów skóry, sutka, jelita grubego, żołądka i prostaty zarówno w fazie inicjacji jak i promocji. Powstające nowo-

twory są znacznie mniejsze. Ograniczone lub całkiem zahamowane jest też tworzenie się przerzutów. Przeciwnowotworowe działanie CLA wydaje się być najsilniejsze, gdy jego zawartość w diecie wynosi około 1%. Zwiększenie stężenia, choć odzwierciedlone w podwyższonej kumulacji w lipidach, nie pociąga za sobą silniejszego hamowania karcinogenezy [68]. Sugeruje to potencjalne działanie CLA za pośrednictwem aktywnych metabolitów, które mogłyby współzawodniczyć z kwasem arachidonowym o cyklooksygenazy i lipoksygenazy, zmieniając w ten sposób biosyntezę eikozanoidów [68]. Przeciwnowotworowa aktywność CLA może być także spowodowana hamowaniem proliferacji i stymulacją apoptozy komórek [69].

Prowadzone od wielu lat badania wykazały, że zawarte w codziennej diecie tłuszcze i wchodzące w ich skład kwasy tłuszczowe, zwłaszcza te wielonienasycone, odgrywają istotną rolę w procesach nowotworowych i ich terapii. Należące do rodziny n-3 kwasy eikozapentaenowy i dokozaheksaenowy oraz  $\gamma$ -linolenowy i dihomo- $\gamma$ -linolenowy z rodziny n-6, a także skoniugowany kwas linolowy odznaczają się potencjalnymi właściwościami przeciwnowotworowymi. Ciągłe jednak istnieje wiele wymagających dalszych badań zagadnień, dotyczących zwłaszcza mechanizmów przeciwnowotworowego działania WNKT.

#### WYKAZ SKRÓTÓW

AA	- kwas arachidonowy
ALA	- kwas $\alpha$ -linolenowy
BHA	- butylohydroksyanizol
BHT	- butylohydroksytoluen
CLA	- skoniugowany kwas linolowy
COX	- cyklooksygenaza
DGLA	- kwas dihomo- $\gamma$ -linolenowy
DHA	- kwas dokozaheksaenowy
EPA	- kwas eikozapentaenowy
GLA	- kwas $\gamma$ -linolenowy
HETE	- kwas hydroksyeikozatetraenowy
HPETE	- kwas hydroperoksyekozatetraenowy
LA	- kwas linolowy
LOX	- lipoksygenaza
LT	- leukotrieny
LX	- lipoksyny
MDA	- aldehyd dimalonowy
NADPH	- zredukowany fosforan dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego
PG	- prostaglandyny
PGE <sub>2</sub>	- prostaglandyna E <sub>2</sub>
PGI	- prostacykliny
PUFA	- <i>polyunsaturated fatty acids</i>
TBARS	- substancje reagujące z kwasem tiobarbiturowym ( <i>thiobarbituric acid reactive substances</i> )
TX	- tromboksany
WNKT	- wielonienasycone kwasy tłuszczowe

#### BIBLIOGRAFIA

- G. M. Williams: *Food: its role in the etiology of cancer*. K. W. Waldron, I. T. Johnson, G. R. Fenwick: Food and cancer prevention: chemical and biological aspects. The Royal Society of Chemistry 1993, 3 - 11.
- R. Doll, R. Peto: *The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United State today*. Journal of National Cancer Institute 66, 1191 - 1308, 1981.
- H. Bartsch, J. Nair, R. W. Owen: *Dietary polyunsaturated fatty acids and cancers of the breast and colorectum: emerging evidence for their role as risk modifiers*. Carcinogenesis 20, 2209 - 2218, 1999.
- D. P. Rose: *Dietary fatty acids and cancer*. American Journal of Clinical Nutrition 66, 998S - 1003S, 1997.
- E. L. Wynder, B.S. Reddy, J. H. Weisburger: *Environmental dietary factors in colorectal cancer: some unresolved tissues*. Cancer 70 (suppl. 5), 1222 - 1228, 1992.
- R. A. Woutersen, M. J. Appel, A. Ven Garderen-Hoetmer, M. V. W. Wijnands: *Dietary fat and carcinogenesis*. Mutation Research 443, 111 - 127, 1999.
- Y. E. M. Dommels, G. M. Alink, P. J. van Bladeren, B. van Ommen: *Dietary n-6 and n-3 fatty acids and colorectal carcinogenesis: results from cultured colon cells, animal models and human studies*. Environmental Toxicology and Pharmacology 12, 233 - 244, 2002.
- R. Holman:  $\omega$ -3 and  $\omega$ -6 essential fatty acid status in human health and disease. Handbook of Essential Fatty Acid Biology: Biochemistry, Physiology, and Behavioral Neurology (red. S. Yehuda, D. I. Mostofsky) Humane Press Inc., Totowa, New Jersey, 1997, 139 - 182.
- W. E. M. Lands, A. Morris, B. Libelt: *Quantitative effects of dietary polyunsaturated fats on the composition of fatty acids in rat tissues*. Lipids 25, 505 - 615, 1990.
- S. B. Eaton, M. Konner: *Paleolithic nutrition. A consideration of its nature and current implications*. New England Journal of Medicine 312, 283 - 289, 1985.
- A. P. Simopoulos: *Essential fatty acids in health and chronic disease*. American Journal of Clinical Nutrition 70, 560S - 569S, 1999.
- M. J. James, R. A. Gibson, L. G. Cleland: *Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production*. American Journal of Clinical Nutrition 71 (suppl.), 343S - 348S, 2000.
- E. Mantzioris, L. G. Cleland, R. A. Gibson, M. A. Neumann, M. Demasi, M. J. James: *Biochemical effects of a diet containing foods enriched with n-3 fatty acids*. American Journal of Clinical Nutrition 72, 42 - 48, 2000.
- J. Dyerberg, H. O. Bang, E. Stofferson, S. Moncada, J. R. Vane: *Eicosapentaenoic acid and prevention of thrombosis and arteriosclerosis*. Lancet 2 (8081), 117 - 119, 1978.
- S. D. Hursting, M. Thornquist, M. M. Henderson: *Types of dietary fat and the incidence of cancer at five sites*. Preventive Medicine 19, 242 - 263, 1990.
- C. P. J. Caygill, A. Charlett, M. J. Hill: *Fat, fish, fish oil and cancer*. British Journal of Cancer 74, 159 - 164, 1996.
- C. W. Welsch: *Review of the effect of dietary fat on experimental mammary gland tumorigenesis: role of lipid peroxidation*. Free Radical Biology and Medicine 18, 757 - 773, 1995.
- R. G. Ziegler, R. N. Hoover, M. C. Pike i wsp.: *Migration patterns and breast cancer risk in Asian-American women*. Journal of the National Cancer Institute 85, 1819 - 1827, 1993.
- W. J. Blot, A. Lanier, J. F. Fraumeni, T. R. Bender: *Cancer mortality among Alaskan natives, 1960 - 69*. Journal of the National Cancer Institute 55, 547 - 554, 1975.
- H. O. Bang, J. Dyerberg, N. Hjerne: *The composition of food consumed by Greenland Eskimos*. Acta Med. Scand. 200, 69 - 73, 1976.
- N. Simonsen, P. van't Veer, J. J. Strain i wsp.: *Adipose tissue omega-3 and omega-6 fatty acid content and breast cancer in the EURAMIC study*. American Journal of Epidemiology 147, 342 - 352, 1998.
- G. Assmann, G. De Backer, S. Bagnara, J. Betteridge, G. Crepaldi, A. Fernandez-Cruz, J. Godtfredsen, B. Jacoto, R. Paoletti, S. Renaud, G. Ricci, E. Rocha, E. Trautwein, G. C. Urbinati, G. Varelly, C. Williams: *International consensus statement on olive oil and the Mediterranean diet: implications for health in Europe*. European Journal of Cancer Prevention 6, 418 - 421, 1997.
- C. W. Welsch, J. L. House, B. L. Herr, S. J. Eliasberg, M. A. Welsch: *Enhancement of mammary carcinogenesis by high levels of dietary fat: a phenomenon dependent on ad libitum feeding*. Journal of the National Cancer Institute 82, 1615 - 1620, 1990.
- L. M. Braden, K. K. Carroll: *Dietary polyunsaturated fat in relation to mammary carcinogenesis in rats*. Lipids 21, 285 - 288, 1986.



25. D.-Y. Kim, K.-H. Chung, J.-H. Lee: *Stimulatory effects of high-fat diets on colon cell proliferation depend on the type of dietary fat and site of the colon*. Nutrition and Cancer 30, 118 - 123, 1998.
26. V. L. Imrhan, A. M. Hsueh: *Effects of type and level of dietary fat during the preinitiation phase of mammary carcinogenesis in rats*. Nutrition Research 18, 543 - 555, 1998.
27. G. J. Hopkins, T. G. Kennedy, K. K. Carroll: *Polyunsaturated fatty acids as promoters of mammary carcinogenesis induced in Sprague-Dawley rats by 7, 12-dimethylbenzanthracene*. Journal of the National Cancer Institute 66m 517 - 522, 1981.
28. K. K. Carroll, G. J. Hopkins: *Dietary Polyunsaturated fat versus saturated fat in relation to mammary carcinogenesis*. Lipids 14, 155 - 158, 1979.
29. C. Ip, C. A. Carter, M. M. Ip: *Requirement of essential fatty acid for mammary tumorigenesis in the rat*. Cancer Research 45, 1997 - 2001, 1985.
30. R. A. Karmali, J. Marsh, Ch. Fuchs: *Effect of omega-3 fatty acids on growth of a rat mammary tumor*. Journal of the National Cancer Institute 73, 457 - 461, 1984.
31. S. H. Abou-El-Ela, K. W. Prasse, R. Carroll, A. E. Wade, S. Dharwadkar, O. R. Bunce: *Eicosanoid synthesis in 7, 12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary carcinomas in Sprague-Dawley rats fed primrose oil, menhaden oil or corn oil diet*. Lipids 23, 948 - 954, 1988.
32. J. J. Jurkowski, W. T. Cave: *Dietary effects of menhaden oil on the growth and membrane lipid composition on rat mammary tumors*. Journal of the National Cancer Institute 74, 1145 - 1150, 1985.
33. E. A. Hudson, S. A. Beck, M. J. Tisdale: *Kinetics of the inhibition of tumor growth in mice by eicosapentaenoic acid-reversal by linoleic acid*. Biochemical Pharmacology 45, 2189 - 2194, 2003.
34. J. M. Connolly, E. M. Gilhooly, D. P. Rose: *Effect of reduced dietary linoleic acid intake, alone or combined with algal sources of docosahexaenoic acid, on MDA-MB-231 breast cancer cell growth and apoptosis in nude mice*. Nutrition and Cancer 35, 44 - 49, 1999.
35. R. A. Karmali, H. T. Thaler, L. A. Cohen: *Prostaglandin concentrations and prostaglandin synthetase activity in N-nitrosomethylurea-induced mammary adenocarcinoma*. European Journal of Cancer Clinical Oncology 19, 817 - 823, 1983.
36. S. H. Abou-El-Ela, K. W. Prasse, R. L. Farrell, R. W. Carroll, A. E. Wade, O. R. Bunce: *Effects of D,L-2-difluoromethylornithine and indomethacin on mammary tumor promotion in rats fed high n-3 and/or n-6 fat diets*. Cancer Research 49, 1434 - 1440, 1989.
37. M. R. I. Young: *Eicosanoids and the immunology of cancer*. Cancer and Metastasis Reviews 13, 337 - 348, 1994.
38. T. H. Stewart, A. C. Hollinshead, S. Raman: *Tumour dormancy; initiation, maintenance and termination in animals and humans*. Cancer Journal of Surgery 34, 321 - 325, 1991.
39. A. Beunett, M. Del Tacca, I. F. Stamford, T. Zebro: *Prostaglandins from tumours of human large bowel*. British Journal of Cancer 35, 881 - 884, 1977.
40. T. Narisawa, H. Kusaka, Y. Yamazaki, M. Takahashi, H. Koyama i wsp.: *Relationship between blood plasma prostaglandin E<sub>2</sub> and liver link metastases in colorectal cancer*. Diseases of Colon and Rectum 33, 840 - 845, 1990.
41. I. Klapac, V. Katic, F. Culo, D. Sabolovic, V. Cuk, K. Fumic, S. Simovic: *Lipid-bound sialic acid, prostaglandin E and histamine in head and neck cancer*. European Journal of Cancer 29A, 839 - 845, 1993.
42. Ch. A. Gogos, A. Skoutelis, F. Kalfarentzos: *The effect of lipids on the immune response of patients with cancer*. The Journal of Nutrition, Health and Ageing 4, 172 - 175, 2000.
43. J. L. Jensi, L. K. Sturdevant, W. D. Ehringer, W. Stillwell: *Omega-3 fatty acid modifications of membrane structure and function: I. Dietary manipulation of tumor cell susceptibility to cell and complement-mediated lysis*. Nutrition and Cancer 19, 135 - 146, 1993.
44. W. Pascale, W. D. Ehringer, W. Stillwell, L. K. Sturdevant, L. J. Jensi: *Omega-3 fatty acid modification of membrane structure and function: II. Alteration by docosahexaenoic acid of tumor cell sensitivity to immune cytotoxicity*. Nutrition and Cancer 19, 147 - 157, 1993.
45. W. Stillwell, W. Ehringer, L. J. Jensi: *Docosahexaenoic acid increases permeability of lipid bilayers and tumour cells*. Lipids 28, 103 - 108, 1993.
46. C. P. Burns, A. A. Spector: *Effects of lipids on cancer therapy*. Nutrition Reviews 48, 233 - 240, 1990.
47. G. Calviello, P. Palozza, E. Piccioni, N. Maggiano, A. Frattucci, P. Franceschelli, G. M. Bartoli: *Dietary supplementation with eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid inhibits growth of Morris hepatocarcinoma 3924A in rats: effects of proliferation and apoptosis*. International Journal of Cancer 75, 699 - 705, 1998.
48. L. Masotti, E. Casali, T. Galeotti: *Lipid peroxidation in tumor cells*. Free Radical Biology and Medicine 4, 377 - 386, 1988.
49. R. Kumaraguruparan, R. Sybapriya, P. Viswanathan, S. Nagini: *Tissue lipid peroxidation and antioxidant status in patients with adenocarcinoma of the breast*. Clinica Chimica Acta 325, 165 - 170, 2002.
50. M. E. Bégin, G. Ells, U. N. Das, D. F. Horrobin: *Differential killing of human carcinoma cells supplemented with n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids*. Journal of the National Cancer Institute 77, 1053 - 1062, 1986.
51. A. Colquhoun, R. I. Schumacher: *γ-Linolenic acid and eicosapentaenoic acid induce modifications in mitochondrial metabolism, reactive oxygen species generation, lipid peroxidation and apoptosis in Walker 256 rat carcinoma cells*. Biochimica et Biophysica Acta 1533, 207 - 219, 2001.
52. M. E. Bégin, S. Sircar, J. M. Weber: *Differential sensitivity of tumorigenic and genetically related non-tumorigenic cells to cytotoxic polyunsaturated fatty acids*. Anticancer Research 9, 1049 - 1052, 1989.
53. M. E. Bégin, G. Ells, D. Horrobin: *Polyunsaturated fatty acid-induced cytotoxicity against tumor cells and its relationship to lipid peroxidation*. Journal of the National Cancer Institute 80, 188 - 194, 1988.
54. S. Vartak, R. McCaw, C. S. Davis, M. E. C. Robbins, A. A. Spector: *γ-Linolenic acid (GLA) is cytotoxic to 36B10 malignant rat astrocytoma cells but not to "normal" rat astrocytes*. British Journal of Cancer 77, 1612 - 1620, 1998.
55. P. Palozza, G. Calviello, N. Maggiano, P. Lanza, F. O. Ranelletti, G. M. Bartoli: *Beta-carotene antagonizes the effects of eicosapentaenoic acid on cell growth and lipid peroxidation in WiDr adenocarcinoma cells*. Free Radical Biology and Medicine 28, 228 - 234, 2000.
56. H. A. Leaver, S. B. Wharton, H. S. Bell, I. M. M. Leaver-Yap, I. R. Whittle: *Highly unsaturated fatty acid induced tumour regression in glioma pharmacodynamics and bioavailability of gamma linolenic acid in an implantation glioma model: effect on tumour biomass, apoptosis and neuronal tissue histology*. Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids 67, 283 - 292, 2002.
57. M. J. Gonzalez, R. A. Schemme, L. Dugan, J. I. Gray, C. W. Welsch: *Dietary fish oil inhibits human breast carcinoma growth: a function of increased lipid peroxidation*. Lipids 28, 827 - 832, 1993.
58. C. Lhuillery, S. Cognault, E. Germain, M. L. Jourdan, P. Bounoux: *Suppression of the promoter effect of polyunsaturated fatty acids by the absence of dietary vitamin E in experimental mammary carcinoma*. Cancer Letters 114, 233 - 234, 1997.
59. S. Hrelia, A. Bordoni, P. L. Biagi, C. A. Rossi, L. Bernardi, D. F. Horrobin, A. Pession: *γ-Linolenic acid supplementation can affect cancer cell proliferation via modification of fatty acid composition*. Biochemical and Biophysical Research Communications 225, 441 - 447, 1996.
60. C. H. Van Aswegen, D. J. du Plessis: *Can linoleic acid and gamma-linolenic acid be important in cancer treatment? Medical Hypotheses 43, 415 - 417, 1994.*
61. W. G. Jiang, S. Hiscox, R. P. Bryce, D. F. Horrobin, R. E. Mansel: *The effects of n-6 polyunsaturated fatty acids on the expression of nm-23 in human cancer cells*. British Journal of Cancer 77, 731 - 738, 1998.
62. U. N. Das: *Abrupt and complete occlusion of tumor-feeding vessels by γ-linolenic acid*. Nutrition 18, 662 - 664, 2002.
63. A. Bakshi, D. Mukherjee, A. Bakshi, A. K. Banerji, U. N. Das: *γ-linolenic acid therapy of human gliomas*. Nutrition 19, 305 - 309, 2003.
64. E. Germain, V. Chajes, S. Cognault, C. Lhuillery, P. Bounoux: *Enhancement of doxorubicin cytotoxicity by polyunsaturated fatty acids in the human breast tumor cell line MDA-MB-231: relationship to lipid peroxidation*. International Journal of Cancer 75, 578 - 583, 1998.



65. J. A. Menéndez, M. del Mar Barbacid, S. Montero, E. Sevilla, E. Escrich, M. Solanas, H. Cortés-Funes, R. Colomer: *Effects of gamma-linolenic acid and oleic acid on paclitaxel cytotoxicity in human breast cancer cells*. European Journal of Cancer 37, 402 - 413, 2001.
66. C. L. Davies, M. Laizidou, A. J. Cooper, I Taylor: *Effect of gamma-linolenic acid on cellular uptake of structurally related anthracyclines in human drug sensitive and multidrug resistant bladder and breast cancer cell lines*. European Journal of Cancer 35, 1534 - 1540, 1999.
67. M. W. Pariza, Y. Park, M. E. Cook: *The biological active isomers of conjugated linoleic acid*. Progress in Lipid Research, 40, 283 - 298, 2001.
68. C. Ip, J. A. Scimeca: *Conjugated linoleic acid and linoleic acid are distinctive modulators of mammary carcinogenesis*. Nutrition and Cancer 27, 131 - 135, 1997.
69. M. Ip, P. A. Masso-Welch, S. F. Shoemaker, K. W. Shea, C. Ip: *Conjugated linoleic acid inhibits proliferation and induce apoptosis of normal rat mammary epithelial cells in primary culture*. Experimental Cell Research 250, 22 - 34, 1999.