

# Apoptotic Effects of Alpha-Linolenic Acid

## Alfa-Linolenik Asitin Apoptotik Etkileri

Perçin Pazarcı<sup>1\*</sup>

### ABSTRACT

### Öz

In recent years, alpha-linolenic acid (ALA), a crucial omega-3 fatty acid, has become the focus of research due to its potential effects on apoptosis. This review aimed to provide an in-depth look at the relationship between ALA and apoptotic pathways and to shed light on the molecular mechanisms that support this interaction. Our study reviewed the effect of ALA on apoptosis, examining its effects in various physiological and pathological contexts. It particularly highlighted the promising role of ALA in cancer therapy, neurodegenerative disease management, immune system regulation, and incorporation into personalized nutritional strategies. In this review, we aimed to guide future research while outlining the diverse applications of ALA in healthcare, emphasizing the importance of conducting comprehensive studies, including animal models and clinical trials, to confirm in vitro findings and uncover the complex molecular mechanisms behind apoptotic modulation of ALA. In conclusion, this study was designed to explain the versatile nature of ALA as a bioactive compound and its potential for health due to its effect on apoptosis. The study had the purpose to provide a comprehensive overview of the current state of knowledge in this field, encouraging further interdisciplinary research and further exploiting the therapeutic potential of ALA's apoptotic effects.

Son yıllarda, önemli bir omega-3 yağ asidi olan alfa-linolenik asit (ALA), apoptoz üzerindeki potansiyel etkileri nedeniyle araştırmaların odak noktası olmaya başlamıştır. Bu derleme, ALA ile apoptotik yollar arasındaki ilişkiyi derinlemesine bir bakış sunarak, bu etkileşimi destekleyen moleküler mekanizmalara ışık tutmayı amaçlamaktadır. Çalışmamız, ALA'nın apoptoz üzerindeki etkisini gözden geçirerek bunun çeşitli fizyolojik ve patolojik bağlamlardaki etkilerini incelemektedir. Özellikle ALA'nın kanser terapisinde, nörodejeneratif hastalık yönetiminde, bağışıklık sistemi düzenlemesinde ve kişiselleştirilmiş beslenme stratejilerine dahil edilmesinde umut verici rolünü vurgulamaktadır. Derlememizde, ALA'nın sağlık alanındaki çeşitli uygulamalarının ana hatlarını çizerken, in vitro bulguları doğrulamak ve ALA'nın apoptotik modülasyonunun ardındaki karmaşık moleküler mekanizmaları ortaya çıkarmak için hayvan modelleri ve klinik deneyler de dahil olmak üzere kapsamlı çalışmalar yürütmenin önemini vurgulayarak gelecekteki araştırmalara yol göstermeyi hedefliyoruz. Sonuç olarak, bu çalışma ALA'nın biyoaktif bir bileşik olarak çok yönlü doğasını ve apoptoz üzerindeki etkisi dolayısıyla sağlık üzerindeki potansiyelini anlatmayı amaçlamaktadır. Derlememiz bu alandaki mevcut bilgi durumuna kapsamlı bir genel bakış sunarak, daha fazla disiplinlerarası araştırmaya teşvik etmeyi ve ALA'nın apoptotik etkilerinin terapötik potansiyelinden daha fazla yararlanmayı amaçlamaktadır.

Key Words: Alpha-Linolenic Acid, Apoptosis, Cancer, Neurodegenerative diseases, Phytotherapy

Anahtar Kelimeler: Alfa-Linolenik Asit, Apoptoz, Kanser, Nörodejeneratif hastalıklar, Fitoterapi

1. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Adana-Türkiye

Gönderilme Tarihi: 07/09/2023

Kabul Tarihi: 26/11/2023

Yayınlanma Tarihi: 29/02/2024

\*Corresponding Author

Perçin Pazarcı

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Sarıçam, 01330, Adana-Türkiye

Phone: +90 322 338 60 60 / 3498, E-mail: percinpazarci@gmail.com

ORCID: 0000-0002-3708-0054

Cite this article: Pazarcı P. Apoptotic Effects of alpha-linolenic Acid. Ağrı Med J. 2024; 2(1): 46-49

## Giriş

Esansiyel bir omega-3 yağ asidi olan alfa-linolenik asit (ALA), potansiyel sağlık yararları nedeniyle büyük ilgi görmüştür. Kardiyovasküler sağlık alanındaki iyi bilinen rolünün yanı sıra, son araştırmalarda doku homeostazisinin korunmasında ve hasarlı veya istenmeyen hücrelerin ortadan kaldırılmasında önemli bir rol oynayan apoptoz gibi hücreSEL süreçler üzerindeki etkisi vurgulanmıştır (1-3). Bu derleme, ALA'nın apoptotik yolları nasıl etkilediğine dair yeni bulguları ortaya koymayı, mekanizmalarına ve çeşitli fizyolojik ve patolojik durumlar için potansiyel etkilerine ışık tutmayı amaçlamaktadır.

ALA'yı, besin kaynaklarını ve hücreSEL sağlıktaki rolünü kısaca tanıtarak başlayacağız. Daha sonra apoptotik yolların karmaşık ağını ve bunların çeşitli fizyolojik süreçlerde oynadıkları önemli rolü inceleyeceğiz. Daha sonra ALA'nın bu yollar üzerindeki etkisini araştıran literatürü inceleyeceğiz ve hem in vitro hem de in vivo çalışmalardan elde edilen deneysel kanıtları tartışacağız. Ayrıca, ALA'nın membran lipitleriyle etkileşimi, sinyalleme basamaklarının modülasyonu ve diğer biyoaktif bileşiklerle etkileşimi çerçevesinde apoptotik etkilerinin altında yatan potansiyel moleküler mekanizmaları ele alacağız. Ek olarak, ALA kaynaklı apoptozun farklı bağlamlardaki etkilerini araştıracaktır. Bunun yanı sıra, kanser terapisi, nörodejeneratif bozukluklar, bağışıklık modülasyonu ve genel hücreSEL sağlıktaki potansiyel uygulamalarından bahsedeceğiz. Ayrıca araştırmacıların ALA'nın apoptotik etkilerini incelerken karşılaştıkları zorlukları ve sınırlamaları tartışacağız ve gelecekteki araştırmalar için yolları vurgulayacağız.

Sonuç olarak bu derleme, ALA'nın apoptotik etkilerine ilişkin mevcut bilgilerin kapsamlı bir sentezini sağlamayı amaçlamaktadır. Bu esansiyel yağ asidi ile hücreSEL apoptoz arasındaki karmaşık etkileşimi inceleyerek, potansiyel terapötik uygulamalarının daha derinlemesine anlaşılmasına katkıda bulunmayı ve bu alanda daha ileri araştırmalara fikir vermeyi amaçlıyoruz.

## ALA'nın HücreSEL Sağlıktaki Rolü

ALA'nın apoptotik etkilerine girmeden önce hücreSEL sağlıktaki rolünü anlamak önemlidir. ALA, omega-3 ailesine ait temel bir çoklu doymamış yağ asididir. Eikosapentaenoik asit (EPA) ve dokosaheksaenoik asit (DHA) gibi daha uzun zincirli omega-3 yağ asitlerinin prekürsörüdür (4). Bu yağ asitleri hücre zarlarının ayrılmaz bileşenleridir ve zar akışkanlığının, geçirgenliğinin korunmasında ve sinyal iletimde çok önemli bir rol oynarlar (5). Ayrıca ALA, hücrelerde antiinflamatuvar ve antioksidan etkiler göstererek hücreSEL stresi ve inflamasyon ile oksidatif stresin neden olduğu hasarı azaltır. Gen ekspresyonunu modüle ederek inflamasyon, hücre büyümesi ve metabolizma gibi süreçleri etkiler. Ek olarak ALA varlığı nörolojik sağlık için hayati öneme sahiptir, beyin hücresi fonksiyonunu ve nöroprotektif mekanizmaları destekler (6). ALA genel olarak keten tohumu yağı, chia tohumu, ceviz ve bazı bitkisel yağlar dahil olmak üzere tüketilen besinlerden elde edilir.

ALA ve diğer Omega-3 yağ asitleri, özellikle kardiyovasküler sağlık bağlamında yararları açısından kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Antiinflamatuvar etkiler gösterdikleri, lipid metabolizmasını modüle ettikleri ve kardiyovasküler hastalıkların önlenmesine katkıda buldukları bilinmektedir (7,8). Bununla birlikte, son araştırmalar omega-3 yağ asitleri hakkındaki anlayışımızı kardiyovasküler sağlığın ötesine taşıyarak, bunların apoptoz gibi hücreSEL süreçlerdeki rollerini ortaya çıkarmıştır.

Programlanmış hücre ölümü olarak adlandırılan apoptoz, doku bütünlüğünün, embriyonik gelişimin ve bağışıklık tepkilerinin korunması için çok önemli olan, sıkı bir şekilde düzenlenen ve denetlenen bir süreçtir. Apoptotik yolların düzensizliği kanser,

otoimmün bozukluklar ve nörodejeneratif durumlar dahil olmak üzere çeşitli hastalıklara yol açabilir (9). Apoptozun iki ana yolu vardır: ölüm reseptörlerine bağlanan dış ölüm ligandları tarafından başlatılan dış ölüm yolu ve DNA hasarı, oksidatif stres ve mitokondriyal fonksiyon bozukluğu gibi hücre içi stres etkenleri tarafından tetiklenen içsel ölüm yolu (10).

İçsel yolun merkezinde, sitokrom c gibi proapoptotik faktörleri sitoplazmaya salınan mitokondri bulunur. Bu olay, sonuçta hücrenin parçalanmasına yol açan bir dizi kaspaz enzimini aktive eder. Bcl-2 protein ailesi, mitokondriyal geçirgenliğin ve apoptotik duyarlılığın düzenlenmesinde kritik bir rol oynar. Bcl-2 ailesi üyeleri, anti-apoptotik proteinleri (Bcl-2, Bcl-xL vb.) ve pro-apoptotik proteinleri (Bax, Bak vb.) içerir. Bu proteinler arasındaki denge hücrenin apoptoza duyarlılığını belirler (10).

## ALA'nın Apoptoz Üzerindeki Etkisi

Güncel çalışmalar ALA'nın apoptotik yolları modüle edebileceğini ve bu nedenle potansiyel sağlık faydalarına katkıda bulunabileceğini öne sürmektedir. Birçok in vitro çalışma, ALA uygulamasının çeşitli kanser hücre hatlarında apoptozu tetikleyebileceğini göstermiştir (11-13). Örneğin, ALA'nın pro-apoptotik Bax ekspresyonunu artırırken anti-apoptotik Bcl-2 ekspresyonunu azaltarak dengenin apoptoza doğru kaymasına neden olduğu gösterilmiştir (14). ALA'nın apoptotik etkileri genellikle mitokondriyal membran potansiyelindeki değişiklikler, sitokrom c salınımı ve kaspazların aktivasyonu ile ilişkilidir (10).

Kanser hücrelerine ek olarak ALA'nın diğer hücre tiplerinde de apoptotik etkiler sergilediği görülmüştür. Oksidatif strese maruz kalan nöron hücrelerinde, ALA varlığında, apoptozun arttığı çalışmalarda gösterilmiştir ve bu da ALA'nın potansiyel nöroprotektif rolünü ortaya koymaktadır (15). Ayrıca, ALA'nın bağışıklık hücresi apoptozuyla ilişkilendirildiği ve bağışıklık tepkilerini ve inflamasyonu etkileyebileceği belirtilmiştir (16).

## Apoptotik Etkilerin Altında Yatan Mekanizmalar

ALA'nın apoptotik etkilerini gerçekleştirdiği mekanizmalar karmaşık ve çok yönlüdür. Önerilen mekanizmalardan biri, ALA'nın hücre membranlarına dahil edilmesinin bu membranların bileşimini ve akıcılığını değiştirdiğini öne sürmektedir (17). Bunun sonucu olarak da, ALA'nın ölüm reseptörleri ve sinyal molekülleri gibi apoptozda yer alan membranla ilişkili proteinlerin aktivitesini etkileyebileceği düşünülmektedir (17). ALA'nın hücre içi sinyal yollarıyla etkileşimi de apoptotik etkilerine katkıda bulunur. Hücrenin hayatta kalması ve çoğalması için çok önemli olan PI3K/AKT yolu ve MAPK yolu dahil olmak üzere çeşitli sinyalleşme basamaklarını modüle edebilir (1,18). ALA'nın bu yolları düzenleme yeteneği, hücrenin kaderini etkileyebilir ve belirli koşullar altında potansiyel olarak apoptozu teşvik edebilir. Ek olarak, alfa-linolenik asit izole çalışan bir besin maddesi değildir ve daha ziyade birçok biyoaktif bileşikten oluşan bir yağ ile etkileşime girer. Diğer omega-3 yağ asitleri, antioksidanlar ve fitokimyasallar ile olan etkileşimi, apoptotik etkilerini artırabilir veya modüle edebilir.

## Uygulamalar ve Potansiyel Terapötik Hedefler

### Kanser Tedavisi

ALA'nın kanser hücrelerinde apoptozu indüklemeye yeteneği büyük ilgi görmüştür. Klinik öncesi çalışmalar, ALA'nın kanser hücrelerini kemoterapi ve radyasyon gibi geleneksel tedavilere karşı duyarlı hale getirme potansiyelini göstermiştir (19,20). Örneğin meme kanseri araştırmalarında, ALA'nın tümör

hücrelerinin tedaviye apoptotik yanıtını artırmada umut vadettiği görülmüştür (21). ALA'nın standart kanser tedavileriyle birleştirilmesi sinerjistik etkilere yol açarak daha düşük ilaç dozlarına ve yan etkilerin azalmasına olanak sağlayabilir. Ayrıca, ALA'nın anti-inflamatuar özellikleri, tümörün agresif yapısını yavaşlatarak kanserin ilerlemesini engellemeye katkı sunabilir.

### Nörodejeneratif hastalıklar

Alzheimer ve Parkinson hastalığı da dahil olmak üzere birçok nörodejeneratif hastalık, aşırı nöronal apoptoz ile karakterizedir. ALA'nın nöroprotektif özellikleri ve apoptozun düzenlenmesi üzerindeki etkileri, nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde alternatif olarak veya geleneksel tedavilerle birlikte kullanılması yönünde çalışmalar teşvik etmiştir. ALA takviyesinin nöronal fonksiyonu koruduğu ve nöroinflamasyonu azalttığı çeşitli hayvan çalışmalarında gösterilmiştir (15,22). İnsan denemeleri henüz emekleme aşamasındadır ancak bu ön bulgular ALA'nın nörodejeneratif durumların tedavisinde terapötik potansiyeline işaret etmektedir.

### Otoimmün Bozukluklar

Otoimmün hastalıklar, aşırı aktif bir bağışıklık sisteminin sağlıklı dokulara saldırmasından kaynaklanır. ALA'nın bağışıklık hücresi apoptozunu modüle etmedeki rolünün anlaşılması, romatoid artrit, lupus ve multipl skleroz gibi otoimmün bozuklukların tedavisinde yeni bir yaklaşım sunmuştur (23). ALA apoptozu etkileyerek anormal bağışıklık tepkisinin kontrol edilmesine ve inflamasyonun azaltılmasına yardımcı olabilir. Bu alandaki araştırmalar devam etmekle birlikte, sonuçlar bu hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesi için umut vermektedir.

### İnflamatuar Koşullar

Ateroskleroz, inflammatuar bağırsak hastalığı ve sedef hastalığı gibi kronik inflammatuar durumlar, artmış inflamasyonu ve bazı durumlarda anormal apoptozu içerir (24). ALA'nın apoptozu düzenleme ve inflamasyonu azaltma yönündeki ikili etkisi, onu bu durumların yönetilmesinde değerli bir aday haline getirmektedir. Örneğin kardiyovasküler sağlıkta, ALA'nın anti-inflamatuar özellikleri aterosklerotik plak oluşumunu azaltırken, vasküler hücreler üzerindeki apoptotik etkileri plak stabilitesine katkıda bulunmaktadır (25).

### Kombinasyon Tedavileri

Bir apoptotik modülatör olarak ALA'nın çok yönlülüğü, onu kombinasyon tedavilerinin değerli bir bileşeni olarak konumlandırmaktadır. ALA'nın antioksidanlar veya fitokimyasallar gibi diğer biyoaktif bileşiklerle beraber uygulanmasının, terapötik uygulama yelpazesini genişletirken ALA'nın apoptotik etkilerini de artırabileceği düşünülmektedir (6). ALA ve diğer bileşikler arasındaki sinerjistik etkileşimlere yönelik araştırmalar devam etmektedir. Bu araştırmalar çok yönlü tedavi stratejileri için metotlar geliştirilmesine yardımcı olacaktır.

### Gelecekteki Çalışmalar ve ALA

ALA'nın apoptotik etkileri çeşitli fizyolojik ve patolojik durumlar için ümit vericidir. Kanser tedavisinde, nörodejeneratif hastalıklarda ve bağışıklık bozukluklarında adjuvan tedavi olarak büyük potansiyeli bulunmaktadır. Ancak, bireysel yanıtta değişkenlik, optimal dozajlar ve diğer tedavilerle potansiyel etkileşimlerin kapsamlı bir şekilde araştırılması gerekmektedir.

Gelecekteki araştırmalar, in vitro bulguları doğrulamak için hayvan modelleri ve klinik denemeler de dahil olmak üzere daha kapsamlı çalışmalardan faydalanabilir. Ayrıca, ALA'nın apoptotik yollarla etkileşimlerinin moleküler mekanizmalarının ayrıntılı olarak açıklığa kavuşturulması gerekmektedir, bu da hedefe yönelik terapötik müdahaleler için yeni araştırma alanları sunabilir.

### Sonuç

Sonuç olarak, ALA'nın apoptotik etkileri, beslenme bilimi ile hücre biyolojinin mükemmel bir kesişimini sunmaktadır. Yapılan çalışmalarda elde edilen bulgular, ALA'nın apoptozun bir düzenleyicisi olarak potansiyelini vurgulamakta ve kanser tedavisinden nöroprotektif etkilere kadar uzanan sonuçları ortaya koymaktadır. ALA'nın apoptotik yolları nasıl etkilediğine dair karmaşık mekanizmaları açığa çıkardıkça, bu etkilerini bir dizi sağlık sorunu için kullanmanın terapötik potansiyeline daha da yaklaşılmaktadır. Bu omega-3 yağ asidinin apoptotik etkilerini tam olarak anlamak ve kullanmak için disiplinler arası araştırmalar önem arz etmektedir.

**Conflict of Interest:** None declared by the author.

**Funding sources:** None declared by the author.

**Ethics Committee Approval:** Not required.

**ORCID and Author's contributions:** P.P. (0000-0002-3708-0054): Data collection, design, processing, practice, analysis, literature search, writing, critical review.

**Acknowledgement:** None declared by the author.

### REFERENCES

- Fan H, Huang W, Guo Y, Ma X, Yang J. alpha-linolenic acid suppresses proliferation and invasion in osteosarcoma cells via inhibiting fatty acid synthase. *Molecules*. 2022;27(9):2741.
- Gao X, Chang S, Liu S, et al. Correlations between alpha-linolenic acid-improved multitissue homeostasis and gut microbiota in mice fed a high-fat diet. *mSystems*. 2020;5(6):e00391-00320.
- Zhang Y, Dong L, Yang X, Shi H, Zhang L. alpha-linolenic acid prevents endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis of stearic acid lipotoxicity on primary rat hepatocytes. *Lipids Health Dis*. 2011;10:81.
- Brenna JT, Salem Jr N, Sinclair AJ, Cunnane SC. International Society for the Study of Fatty Acids, Lipids I. alpha-Linolenic acid supplementation and conversion to n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in humans. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2009;80(2-3):85-91.
- Mukerjee S, Saeedan AS, Ansari MN, Singh M. Polyunsaturated fatty acids mediated regulation of membrane biochemistry and tumor cell membrane integrity. *Membranes (Basel)*. 2021;11(7):479.
- Rajaram S. Health benefits of plant-derived alpha-linolenic acid. *Am J Clin Nutr*. 2014;100 Suppl 1:443S-448S.
- Kumar NG, Contaifer D, Madurantakam P, et al. Dietary bioactive fatty acids as modulators of immune function: implications on human health. *Nutrients*. 2019;11(12):2974.
- Andersen CJ. Lipid Metabolism in inflammation and immune function. *Nutrients*. 2022;14(7):1414.
- Plati J, Bucur O, Khosravi-Far R. Dysregulation of apoptotic signaling in cancer: molecular mechanisms and therapeutic opportunities. *J Cell Biochem*. 2008;104(4):1124-1149.
- Jan R, Chaudhry GE. Understanding apoptosis and apoptotic pathways targeted cancer therapeutics. *Adv Pharm Bull*. 2019;9(2):205-218.
- Feng S, Xie X, Chen C, Zuo S, Zhao X, Li H. Alpha-linolenic acid inhibits hepatocellular carcinoma cell growth through Farnesoid X receptor/beta-catenin signaling pathway. *Nutr Metab (Lond)*. 2022;19(1):57.
- Lu X, Yu H, Ma Q, Shen S, Das UN. Linoleic acid suppresses colorectal cancer cell growth by inducing oxidant stress and mitochondrial dysfunction. *Lipids Health Dis*. 2010;9:106.
- Mason JK, Klair S, Kharotia S, Wiggins AK, Thompson LU. alpha-linolenic acid and docosahexaenoic acid, alone and combined with trastuzumab, reduce HER2-overexpressing breast cancer cell growth but differentially regulate HER2 signaling pathways. *Lipids Health Dis*. 2015;14:91.
- Kim JY, Park HD, Park E, Chon JW, Park YK. Growth-inhibitory and proapoptotic effects of alpha-linolenic acid on estrogen-positive breast cancer cells. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1171:190-195.
- Alam SI, Kim MW, Shah FA, Saeed K, Ullah R, Kim MO. Alpha-linolenic acid impedes cadmium-induced oxidative stress, neuroinflammation, and neurodegeneration in mouse brain. *Cells*. 2021;10(9):2274.
- Liu W, Shi LJ, Li SG. The Immunomodulatory Effect of Alpha-Lipoic Acid in Autoimmune Diseases. *Biomed Res Int*. 2019;2019:8086257.
- Calder PC. Mechanisms of action of (n-3) fatty acids. *J Nutr*. 2012;142(3):592S-599S.
- Truan JS, Chen JM, Thompson LU. Flaxseed oil reduces the growth of human breast tumors (MCF-7) at high levels of circulating estrogen. *Mol Nutr Food Res*. 2010;54(10):1414-1421.
- Montecillo-Aguado M, Tirado-Rodriguez B, Huerta-Yepez S. The involvement of polyunsaturated fatty acids in apoptosis mechanisms and their implications in cancer. *Int J*

Mol Sci. 2023;24(14):11691.

20. Choi HS, Kim JH, Jang SJ, et al. Synergistic tumoricidal effects of alpha-lipoic acid and radiotherapy on human breast cancer cells via HMGB1. *Cancer Res Treat.* 2021;53(3):685-694.
21. Bougnoux P, Hajjaji N, Maheo K, Couet C, Chevalier S. Fatty acids and breast cancer: sensitization to treatments and prevention of metastatic re-growth. *Prog Lipid Res.* 2010;49(1):76-86.
22. Ali W, Ikram M, Park HY, et al. Oral administration of alpha linoleic acid rescues abeta-induced glia-mediated neuroinflammation and cognitive dysfunction in C57BL/6N mice. *Cells.* 2020;9(3):667.
23. Hidalgo MA, Carretta MD, Burgos RA. Long chain fatty acids as modulators of immune cells function: Contribution of FFA1 and FFA4 receptors. *Front Physiol.* 2021;12:668330.
24. Vlachos C, Gaitanis G, Katsanos KH, Christodoulou DK, Tsianos E, Bassukas ID. Psoriasis and inflammatory bowel disease: links and risks. *Psoriasis (Auckl).* 2016;6:73-92.
25. Zhang W, Wang R, Han SF, et al. Alpha-linolenic acid attenuates high glucose-induced apoptosis in cultured human umbilical vein endothelial cells via PI3K/Akt/eNOS pathway. *Nutrition.* 2007;23(10):762-770.