

## İnflamatuvar Süreçlerde Enzimler ve Omega-3'ün Terapötik Potansiyeli

Yeliz Vergi<sup>1</sup>

### Özet

İnflamasyon, fizyolojik olarak organizmayı enfeksiyon ve doku hasarına karşı koruyan bir yanıtken, kronik hale geldiğinde pek çok dejeneratif ve metabolik hastalığın temelinde yer almaktadır. Bu süreçte siklooksijenaz (COX), lipoksijenaz (LOX) ve matriks metalloproteinazlar (MMP) gibi enzimler, proinflamatuvar yanıtın sürdürülmesinde merkezi rol üstlenmektedir. Bunun yanı sıra indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS), NADPH oksidaz (NOX), fosfolipaz A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>), miyeloperoksidaz (MPO), kaspaz-1, elastaz, trombospondin motifli bir disintegrin ve metalloproteinazın (ADAMTS) ve hiyalüronidaz gibi birçok enzim oksidatif stres, matriks yıkımı ve inflamasyon aktivasyonu üzerinden inflamatuvar süreci derinleştirmektedir. Son yıllarda beslenmenin bu biyokimyasal süreçleri düzenlemede önemli bir modülatör olduğu vurgulanmaktadır. Özellikle omega-3 yağ asitlerinin inflamatuvar enzimlerden kaynaklı inflamasyon etkileri azalttığı; böylece kronik inflamasyonun kontrolünde terapötik bir potansiyel sunduğu bildirilmektedir.

### 1. GİRİŞ

İnflamasyon, organizmanın enfeksiyon, travma veya zararlı uyarılara verdiği koruyucu bir yanıt olmakla birlikte, kronikleştiğinde birçok hastalığın temel patofizyolojik mekanizmasını oluşturmaktadır (Medzhitov, 2021). Bu süreçte, siklooksijenaz (COX), lipoksijenaz (LOX) ve matriks metalloproteinazlar (MMP) gibi anahtar enzimlerin yanı sıra indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS), nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidaz (NADPH oksidaz (NOX), fosfolipaz A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>), miyeloperoksidaz (MPO), kaspaz-1, trombospondin motifli bir disintegrin ve metalloproteinazın (ADAMTS), elastaz ve hiyalüronidaz gibi enzimler de inflamatuvar yanıtın

1 Arş. Gör. Dr., Mersin Üniversitesi, yelizvergi@mersin.edu.tr, 0000-0002-3358-3332

şiddetini belirleyen kritik düzenleyicilerdir (Villalva et al., 2023; Molla et al., 2020; Huang et al., 2020).

COX ve LOX enzimleri aracılığıyla üretilen eikosanoidler, inflamatuvar mediatörlerin üretimini artırarak doku hasarına yol açabilirken; MMP'ler ekstrasellüler matriksin parçalanmasına neden olarak artrit ve kardiyovasküler hastalıkların ilerlemesine katkıda bulunmaktadır (Cui ve Jia, 2021; Laczko ve Csizsar, 2020; Tanase et al., 2025). iNOS, NOX, MPO VE PLA<sub>2</sub> oksidatif stresi şiddetlendirerek metabolik hastalıkların patogeneğinde rol oynar (Lee ve Yoo, 2025; Huang et al., 2020). Ayrıca kaspaz-1 aracılığıyla inflamason aktivasyonu, obezite ve diyabetle ilişkili inflamatuvar yanıtların merkezinde yer almaktadır (Menini et al., 2020). Elastaz, ADAMTS ve hiyalüronidaz enzimleri ise bağ dokusu bozulması, artrit ve obeziteye bağlı doku remodelasyonu süreçlerinde öne çıkmaktadır (Ruiz-Ojeda et al., 2019; Li et al., 2022; Nedunchezhiyan et al., 2022 ).

Beslenme stratejileri, bu enzimlerin aktivitesini düzenlemede güçlü bir araç olarak görülmektedir. Özellikle omega-3 yağ asitlerinin, COX-2, LOX ve MMP aktivitesini baskıladığı; iNOS, NOX, MPO ve diğer inflamatuvar enzimlerin inflamason aktivasyonunu azaltarak kronik inflamasyonun kontrolünde etkili olduğu gösterilmiştir (Calder, 2017; Villalva et al., 2023; Ghahremani et al., 2023). Bu nedenle inflamatuvar süreçlerde enzimlerin rolünü anlamak ve beslenme yoluyla modülasyon potansiyelini değerlendirmek, hem hastalıkların önlenmesi hem de yönetimi için kritik öneme sahiptir.

## 2. İNFLAMATUAR SÜREÇLERDE ENZİMLER

### 2.1. Siklooksijenaz Enzimleri (COX): COX-1 ve COX-2

Siklooksijenaz (COX) enzimleri, prostaglandinler ve tromboksanlar gibi eikosanoidlerin biyosentezinde görev alan kilit enzimlerdir ve organizmanın hem homeostatik süreçlerinde hem de inflamatuvar yanıtlarında merkezi rol oynarlar. COX ailesinin iki majör izoformu bulunur: COX-1 ve COX-2; bunlar yapısal benzerlikler taşımakla birlikte ekspresyon düzenleri, uyarıcıları ve biyolojik rollerinde farklılık gösterirler (Rouzer ve Marnett, 2020; Kaur ve Singh, 2022.) COX enzimlerinin biyolojik etkileri, prostanooidlerin hedef hücrelerdeki spesifik reseptörlere bağlanmasıyla ortaya çıkar. Örneğin, prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), E-Prostanoid (EP) reseptörleri aracılığıyla inflamatuvar yanıtları modüle ederken, tromboksan A<sub>2</sub>, Thromboxane Prostanoid (TP) reseptörleri aracılığıyla platelet agregasyonunu ve damar konstriksiyonunu teşvik eder. Bu mekanizmalar, COX enzimlerinin inflamasyon ve hemostazdaki rollerini anlamada temel öneme sahiptir

(Gilman ve Limesand, 2021). COX-1 çoğu dokuda konstitutif olarak eksprese edilir ve mide mukozasının korunması, renal perfüzyonun sürdürülmesi ve trombosit agregasyonu gibi fizyolojik işlevlerde temel rol oynar (Ferreira et al., 2023; Mukhopadhyay et al., 2023). COX-1 aracılığıyla üretilen prostaglandinler, özellikle PGE<sub>2</sub> ve Prostacyclin (PGI<sub>2</sub>), gastrointestinal mukozanın bütünlüğünü sürdürmede ve vasküler homeostazın korunmasında kritik öneme sahiptir (Mitchell et al., 2021; Chahal et al., 2023). Buna karşın COX-2 genellikle indüklenebilir bir izoformdur ve inflamatuvar sitokinler (interleukin-1 beta (IL-1 $\beta$ ), tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ )), büyüme faktörleri ve lipopolisakkaritler gibi çeşitli uyarılarla aktive edilir (Zhang et al., 2023; Liu et al., 2022). COX-2 ekspresyonunun artması, inflamasyon sırasında PGE<sub>2</sub> üretimini yükseltir, bu da ağrı, ateş ve ödem gibi tipik inflamatuvar semptomların ortaya çıkmasına yol açar (Kulesza et al., 2023; Labib et al., 2020). COX-2'nin aşırı ekspresyonu, çeşitli kronik hastalıkların patogeneğinde merkezi bir rol oynar. Özellikle kanser, kardiyovasküler hastalıklar, nörodejeneratif hastalıklar ve metabolik sendrom gibi durumlarda COX-2'nin artan aktivitesi gözlemlenmiştir (Kassab, 2025). COX-2'nin yüksek seviyeleri, PGE<sub>2</sub> üretimini artırarak inflamasyonu ve hücre proliferasyonunu teşvik eder, bu da tümör gelişimi ve metastaz riskini yükseltmektedir (Gandhi et al., 2017). Ayrıca, COX-2'nin nörodejeneratif hastalıklarda, özellikle Alzheimer hastalığında, patolojik süreçlere katkıda bulunduğu gösterilmiştir (Moussa ve Dayoub, 2023) Bu bulgular, COX-2'nin hedeflenmesinin, bu hastalıkların tedavisinde potansiyel bir strateji olabileceğini düşündürmektedir.

## 2.2. Lipoksijenaz Enzimleri (LOX)

Lipoksijenaz (LOX) enzimleri, çoklu doymamış yağ asitlerinden (özellikle araşidonik asit) lökotrienler, hidroksieikosatetraenoik asitler (HETEs) ve lipoksinler gibi biyoaktif lipid mediatörlerinin sentezinde görev alır ve inflamatuvar süreçlerin düzenlenmesinde merkezi rol oynar. LOX ailesi enzimleri, araşidonik asiti peroksidoksit türevlerine dönüştürerek lökotrien gibi pro-inflamatuvar lipid medyatörlerin üretiminde kritik roller üstlenir; bu işlev sayesinde inflamasyon yanıtında önemli bir düzenleyici konumundadır (Broos et al., 2024; Kulkarni et al., 2021; Amoah et al., 2024). LOX izoformları (5-LOX, 12-LOX ve 15-LOX), bağışıklık hücrelerinde farklı ekspresyon profilleriyle ortaya çıkar ve her biri inflamasyonun hem başlatılmasında hem de çözülmesinde farklı görevler üstlenir (Zheng et al., 2020). 5-LOX, özellikle nötrofiller ve monositlerde yüksek oranda bulunur ve lökotrienlerin sentezinden sorumludur. Lökotrienler, damar geçirgenliğini artıran, bronkokonstriksiyona yol açan ve immün hücre göçünü tetikleyen

akut inflamasyonun güçlü mediatörleridir. 5-LOX inhibisyonunun, subaraknoid hemoraji sonrası inflamatuvar yanıtı baskılayarak, doku hasarını azalttığı gösterilmiştir, bu da onun potansiyel bir terapötik hedef olabileceğini ortaya koymaktadır (Liu et al., 2021). 12-LOX, hem pankreatik  $\beta$ -hücrelerde hem de immün hücrelerde bulunur ve özellikle diyabet ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili inflamatuvar yanıtları güçlendirmektedir. Bu izoform, nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells ozounce (NF- $\kappa$ B) ve Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK) sinyal yollarını aktive ederek proinflamatuvar sitokinlerin üretimini artırır (Zheng et al., 2020). Ayrıca 12-LOX'un kronik inflamasyonun ilerlemesi ve metabolik disfonksiyonla doğrudan bağlantılı olduğu belirtilmektedir (Kulkarni et al., 2021). 15-LOX ise farklı bir işlevle öne çıkarak inflamasyonun çözülme fazında rol alır. Lipoksinler ve resolvinler gibi lipid mediatörlerinin sentezinde görev alarak inflamatuvar yanıtı sınırlar. 15-LOX'un düzenleyici T hücre (Treg) fonksiyonlarını İnterferon beta (IFN- $\beta$ ) üzerinden kontrol ederek lenfödemde inflamasyonun çözülmesine katkı sağladığı gösterilmiştir. Bu nedenle, 15-LOX yalnızca inflamasyonu tetikleyen bir enzim değil, aynı zamanda inflamatuvar süreçlerin dengelenmesinde de kritik bir role sahiptir (Zamora et al., 2024). LOX ürünlerinin yalnızca inflamatuvar hastalıklarla değil, nörolojik ve psikiyatrik bozukluklarla da ilişkili olduğu bildirilmiştir. Özellikle 5-LOX ve türevleri, depresyon ve anksiyete gibi psikiyatrik patolojilerde nöroinflamatuvar mekanizmalar üzerinden rol oynayabilmektedir (Zamora et al., 2024; Borsini et al., 2021). Bu durum, LOX enzimlerinin araştırılmasını yalnızca immünoloji ve inflamasyon alanıyla sınırlı tutmayıp, nörobilim ve psikiyatri alanlarında da önemli kılmaktadır.

### **2.3. Matriks metalloproteinazlar (MMP)**

Matriks metalloproteinazlar (MMP'ler), ekstrasellüler matriks (ECM) bileşenlerini, özellikle kollajen, laminin ve elastin gibi yapıları parçalayan çinko-bağımlı proteazlar ailesidir ve hem normal doku homeostazında hem de patolojik remodelasyonda merkezi roller üstlenir. Bu enzimler, doku homeostazı, yara iyileşmesi, hücre göçü ve inflamasyon gibi birçok biyolojik süreçte kritik rol oynar (Tanase et al., 2025; Wan et al., 2021; Cabral-Pacheco et al., 2020). MMP'ler, inflamasyon sürecinde ECM bileşenlerini parçalayarak hücrelerin etkileşimlerini, migrasyonlarını ve doku remodelasyonunu düzenler. Özellikle MMP-2 ve MMP-9, vasküler permeabilitiyi artırarak inflamatuvar hücrelerin dokulara göçünü kolaylaştırır. Bu mekanizmalar, romatizmal hastalıklar ve kardiyovasküler hastalıklar gibi durumların patogeneğinde kritik öneme sahiptir (Bräuninger et al., 2023; Bian et al., 2023). Ayrıca, MMP'ler, sitokin ve kemokinlerin aktivasyonunu

ve inaktivasyonunu sağlayarak inflamasyonun şiddetini ve süresini modüle ederler. Özellikle, MMP-3'ün, pro-inflamatuar sitokinlerin aktif formlarına dönüşümünü kolaylaştırarak inflamasyonun artmasına neden olduğu gösterilmiştir (Taherkhani et al., 2025). MMP'lerin aşırı aktivasyonu veya inhibisyonundaki dengesizlikler, romatizmal hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, kanser ve nörolojik bozukluklar gibi çeşitli patolojilerin gelişimine katkıda bulunabilir (Cabral-Pacheco et al., 2020). Bu nedenle, MMP'ler, inflamasyonun değerlendirilmesinde biyomarker olarak kullanılabilmekte ve terapötik hedef olarak potansiyel taşımaktadır.

#### 2.4. İndüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS)

İndüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS), nitrik oksit (NO) biyosentezinden sorumlu üç NOS izoformundan biridir. Diğer izoformlar (Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) ve Neuronal Nitric Oxide Synthase (nNOS)) konstitutif olarak eksprese edilirken, iNOS immün ve inflammatuar uyarılar sonucu indüklenir ve yüksek miktarda NO üretir. Bu özellik, iNOS'u hem konak savunmasında kritik bir enzim hem de kronik inflamasyon ve doku hasarına katkıda bulunan potansiyel bir patolojik faktör haline getirmektedir. iNOS, inflammatuar uyarıların (örneğin sitokinler, lipopolysaccharide (LPS) etkisiyle aktive olur ve yüksek miktarda NO üretir ve NO, aşırı ve uzun süreli üretildiğinde nitrozatif stres, doku hasarı ve metabolik bozukluklarla ilişkilidir (Cinelli et al., 2020; Anavi ve Tiros, 2020). iNOS ekspresyonu tipik olarak pro-inflamatuar sitokinler (IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ) ve mikrobiyal Pathogen-Associated Molecular Patterns (PAMP)'lar (örneğin LPS) tarafından tetiklenir; bu uyarılar NF- $\kappa$ B, Signal Transducer and Activator of Transcription 1 (STAT1) ve diğer transkripsiyon faktörlerini aktive ederek Nitric Oxide Synthase 2 (NOS2) gen transkripsiyonunu artırır ve böylece makrofaj, mikrogliya, endotel ve bazı epitelyal hücrelerde yüksek düzeyde iNOS protein üretilir (Guo et al., 2024; Iova et al., 2023). Metabolik hastalıklarda iNOS'un yükselmiş ekspresyonu ve aktivitesi, insülin sinyallemeşi üzerinde olumsuz etkilere yol açarak insülin direncine katkıda bulunabilir; hayvan modellerinde iNOS inhibitörleri veya NOS2 geninin yok edilmesi, yüksek-yağ diyetine bağlı metabolik bozuklukları kısmen düzeltmiştir ve hepatik/adipoz dokuda iNOS ile metabolik düzensizlikler arasındaki bağlantıyı destekleyen güncel veriler mevcuttur (Lin ve Sun, 2024; Roger et al., 2020). Nörolojik alanda, iNOS mikrogliya ve astrositlerde indüklenebilir; Parkinson hastalığı ve diğer nörodejeneratif hastalıklarda nitrozatif stres ve iNOS ilişkisine dair güçlü kanıtlar vardır ve iNOS-kaynaklı Reactive Nitrogen Species (RNS)'in dopaminerjik nöron hasarında rol oynadığı gösterilmiştir (Stykel ve Ryan,

2022; Iova et al., 2023). Kardiyovasküler patolojilerde iNOS ekspresyonu artışı inflamasyon, oksidatif/nitrozatif stres ve matrix remodelasyonu ile ilişkilendirilmiş olup, aterosklerotik plak stabilitesi ve miyokardiyal işlev üzerinde etkileri olduğu bildirilmiştir; bununla birlikte iNOS'un etkisi doku-ve bağlama özgü olarak değişmektedir (Bahadoran et al., 2023; Senderovic ve Galijasevic., 2024). iNOS'un kanser biyolojisinde çift yönlü bir rolü vardır, yüksek NO düzeyleri immün yanıtı destekleyebilirken, kronik nitrozatif stres DNA hasarı, anjiyogenez ve tümör ilerlemesini de teşvik edebilir; bu nedenle iNOS'un tümör bağlamında hem tümör hücre öldürücü hem de tümör destekleyici fonksiyonları olabilir (Reddy et al., 2023; Chen, 2024). Obezite modelindeki fare çalışmalarında, karaciğerin lizosomal bölgelerine yerleşen iNOS overekspresyonu; lizosomal arginin düzeyini düşürmekte, NO birikimine yol açmakta ve otofaji süreçlerini baskılayarak insülin duyarlılığının azalmasına neden olmaktadır (Qian et al., 2019). Makrofajlara özgü iNOS ifadesi, koroner mikro damar fonksiyon bozukluğuna yol açan inflamatuvar süreçlerde kritik yere sahiptir; yüksek yağ ve yüksek şeker diyeti uygulanan farelerde makrofaj-özü NOS2 (iNOS) deletasyonu, koroner mikro damarsal inflamasyonu ve damar işlev bozukluğunu azaltmaktadır (Bresticker et al., 2024). İnsan çalışmaları da bu ilişkileri desteklemekte olup, obez diyabetik bireylerde Vanin-1 gen ekspresyonu ile birlikte artmış iNOS, Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1) ve Transforming Growth Factor-beta 1 (TGF- $\beta$ 1) düzeyleri gözlenmiş; bu, iNOS'un hem oksidatif stres hem inflamasyon ile glikoz metabolizması ilişkisini göstermektedir (Mosaad et al., 2022). iNOS inflamasyonun hem ana efektörlerinden biri hem de kronik hastalık patogenezinde merkezi bir düğüm noktası olarak kabul edilmektedir.

## 2.5. NADPH oksidaz (NOX)

NADPH oksidaz (NOX) ailesi, membrana bağlı elektron taşıyan enzimler olarak hücre içi ve hücreler arası sinyalizasyonu düzenlemek için kontrollü biçimde reaktif oksijen türleri (ROS) üretir; bu özellikleri nedeniyle NOX enzimleri hem fizyolojik redoks sinyalizasyonunda hem de patolojik oksidatif hasarda merkezi roller üstlenir (Cipriano et al., 2023). İnsanlarda NOX ailesi; NOX1–NOX5 ve çift oksidazlar Dual Oxidase 1 ve 2 (DUOX1/ DUOX2) dahil olmak üzere birkaç üye içerir ve her izoformun doku dağılımı, regülasyonu ve ürettiği temel Reactive Oxygen Species (ROS) türü (süperoksit vs. hidrojen peroksit) farklıdır; örneğin NOX2 fagositlerde güçlü süperoksit üretimiyle immün yanıtın bir bileşeni iken, NOX4 sürekli Hidrojen Peroksit ( $H_2O_2$ ) üretimi ile sinyalizasyon süreçlerine katkı sağlar (Noreng et al., 2022; Cipriano et al., 2023). NOX kaynaklı ROS, düşük/



orta düzeyde olduğunda hücre proliferasyonu, farklılaşma, vasküler tonus düzeni ve immün hücre aktivasyonu gibi adaptif sinyal yollarını modüle eden önemli ikinci habercilerdir; ancak NOX aktivitesinin kronik veya aşırı artışı oksidatif stres, lipid ve protein oksidasyonu, DNA hasarı ve proinflatuar sinyalizasyonun sürdürülmesiyle sonuçlanarak doku disfonksiyonuna yol açar (Cipriano et al., 2023). NOX2, fagositlerde patojenleri öldürmede merkezi öneme sahip olup eksikliği kronik granümatöz hastalık gibi enfeksiyon duyarlılığını artıran sendromlarla ilişkilidir; buna karşın aşırı veya yanlış yönlendirilmiş NOX2 aktivitesi inflamasyon ve doku hasarı ile bağlantılıdır (Bode et al., 2023). Metabolik hastalıklarda NOX enzimleri, özellikle NOX4 ve NOX2, adipöz doku, karaciğer ve vasküler hücrelerde yükselmiş ROS üretimi yoluyla insülin sinyalizasyonunu bozabilir, kronik düşük dereceli inflamasyonu sürdürebilir ve metabolik sendromun ilerlemesine katkıda bulunabilir; bu etki mekanizmaları prelinik çalışmalarda ve insan doku çalışmalarında desteklenmiştir (Morawietz et al., 2023; Jornayvaz et al., 2024). Kardiyovasküler sistemde NOX kaynaklı ROS, endotel disfonksiyonu, plak stabilitesinin bozulması ve miyokardiyal remodeling süreçlerine katkıda bulunur; bazı izoformlar (NOX4) hem zararlı hem potansiyel olarak koruyucu roller gösterebilir (Zhang ve Guo., 2024; Gong et al., 2022). Nörolojik alanda NOX enzimleri nörodejeneratif süreçlerde önemli rol oynar; NOX kaynaklı ROS mikroglia aktivasyonunu artırarak sinaptik işlevleri bozabilir ve Alzheimer, Parkinson gibi hastalıklarda patolojik nöroinflamasyonu körükleyebilir (Terzi ve Suter, 2020; Cipriano et al., 2023). Obezite-ilişkili kardiyometabolik bozukluklarda NOX2 inhibisyonunun bazı hayvan modellerinde ritim bozukluklarını, atriyal remodelingi ve inflamasyonu azalttığı; buna karşın NOX izoformunun dokuya özgü işlevleri nedeniyle genel NOX baskılamasının istenmeyen yan etkilere yol açabileceği gösterilmiştir, bu da hedefe yönelik (NOX2-spesifik) stratejilerin gerekliliğini vurgulamaktadır (Sridhar et al., 2024; Henriquez-Olguin et al., 2023). NOX enzimleri organizmada hem sinyal düzenleyici hem de potansiyel patojenik oksidatif kaynak olarak çift yönlü roller üstlenir; bu yüzden NOX-merkezli terapötik yaklaşımlar izoform-seçicilik, doku-hedefleme ve beslenme-temelli modülasyonun kombinasyonunu gerektirmektedir.

## 2.6. Miyeloperoksidaz (MPO)

Miyeloperoksidaz (MPO), bir peroksidaz enzimidir ve başta nötrofiller olmak üzere monosit ve bazı doku makrofajlarında yüksek düzeyde bulunur; MPO, patojenlere karşı savunma işlevi ile ilişkili oksidatif reaksiyonlar aracılığıyla inflamatuvar süreçlerde aktif rol alır (Frangie ve Daher, 2022; Siraki, 2021). Nötrofillere ait azurofil granüllerde depolanan MPO, hücre

aktivasyonu sonrası dışa salınabilir ve hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) ile reaksiyona girerek hipokloröz asit ( $HOCl$ ) gibi güçlü oksidan türler üretir; bu reaktif ürünleri mikrobiyal öldürücü etki sağlarken aynı zamanda komşu dokularda oksidatif hasara yol açabilir (Lin et al., 2024). MPO'nun fizyolojik savunma rolü, fagositlerde yok etmeye yöneliktir; ancak kronik veya kontrolsüz MPO aktivasyonu, lipid peroksidasyonu, DNA hasarı ve oksidatif doku hasarı gibi patolojik süreçlere katkıda bulunur. Kardiyovasküler sistemde yüksek MPO ekspresyonu, lipid oksidasyonu (özellikle LDL oksidasyonu), HDL fonksiyonunun bozulması, endotelial disfonksiyon ve aterosklerotik plak instabilitesi ile ilişkilidir; bu mekanizmalar, MPO'nun koroner arter hastalığı ve miyokardiyal hasarda önemli bir rolü olduğunu göstermektedir (Quinn et al., 2024). Nörolojik hastalıklarda da MPO dikkati çekmektedir; özellikle Parkinson hastalığı bağlamında, serum MPO seviyeleri artmış olarak bulunmuş, MPO'nun beyin mikroglialarında ekspresyonu ve oksidatif stres üretimi ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (Espejo et al., 2025). Ayrıca, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) hastalarında MPO seviyelerinin yükseldiği gözlemlenmiştir. MPO, oksidatif stres üretimiyle doku hasarına katkıda bulunmakta ve inflamatuvar süreci şiddetlendirmektedir (Jiang et al., 2025). Aşırı veya kontrolsüz MPO aktivitesi oksidatif strese ve doku hasarına katkıda bulunabileceğinden, MPO'nun regülasyonu ve inhibisyonu, inflamatuvar hastalıkların yönetiminde önemli bir strateji olabilir.

## 2.7. Fosfolipaz A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>)

Phospholipaz A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>) enzimleri, fosfolipitlerin sn-2 pozisyonundaki ester bağıını hidrolize ederek **serbest yağ asidi (çoğunlukla araşidonik asit)** ve **lizofosfolipit** üretirler; bu reaksiyon, prostaglandin, lökotrien ve diğer eikosanoidlerin biyosentetik başlangıç adımıdır. PLA<sub>2</sub> süper ailesi birçok izoform içerir. Bu izoformlar yapı, doku dağılımı, aktivasyon mekanizmaları ve biyolojik roller açısından farklılık gösterir. Bunlar arasında, ilk üç alt aile olan Secretory Phospholipase A<sub>2</sub> (sPLA<sub>2</sub>), Cytosolic Phospholipase A<sub>2</sub> (cPLA<sub>2</sub>) ve Calcium-independent Phospholipase (iPLA<sub>2</sub>), iltihaplanma ve kanserle ilişkili hastalıklarda kritik roller oynar (Khan ve Ilies, 2023). cPLA<sub>2</sub>, hücre içi sinyal yolları aracılığıyla fosfolipid membranlarına taşınır; bu taşınma, kalsiyum ( $Ca^{2+}$ ) artışı ve fosforilasyon gibi modifikasyonlarla düzenlenir; membran fosfolipitlerinden araşidonik asit salımı, inflamatuvar ve sinyal lipidlerinin üretimi için kritik adımdır. sPLA<sub>2</sub> izoformları ekstraselüler alanda çalışır; salgılanabilir ve parakrin ya da otokrin etkilerle çevresel dokularda lipid medyatörlerin üretimini tetikleyebilir; bu yönüyle inflamatuvar sinyalleme süreçlerine katkı sağlar (Taketomi ve Murakami, 2022). Lipoprotein-associated Phospholipase A<sub>2</sub> (Lp-PLA<sub>2</sub>) plazmada lipoproteinlere bağlı



halde bulunur ve okside fosfolipitleri hidrolize ederek oksitojenik asitler ve lizofosfolipitler oluşturur; bu özellik, vasküler inflamasyon ve aterogenez süreçlerinde önemli bir rol oynamasını sağlar (Huang et al., 2020; Pantazi et al., 2022). cPLA<sub>2</sub>, sinir sistemi yaralanmaları ve nöroinflamasyonda aktif rol oynar; örneğin, spinal kord yaralanması sonrası monosit kaynaklı makrofajlar PLA<sub>2</sub> aktivitesini artırarak pro-inflamatuar makrofaj fenotipini teşvik eder (Glaser et al., 2025). Solunum yolları hastalıklarında, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) gibi durumlarda PLA<sub>2</sub> seviyeleri yüksektir ve bu seviyeler klinik prognozu etkileyebilir (Kitsiouli et al., 2021). PLA<sub>2</sub> enzimleri hem hücre içi sinyal yollarda hem de inflamatuvar süreçlerde kritik bağlantı noktalarıdır; bu nedenle bu enzimlerin bölge, doku ve izoform spesifik regülasyonu, hem hastalık mekanizmalarının anlaşılması hem de beslenme-temelli müdahalelerin tasarımı açısından önemlidir.

## 2.8. Kaspaz-1

Kaspaz-1, inflamasyon komplekslerinin merkezi efektör enzimidir; uyarımlar sonucunda aktif forma dönüşerek pro-interleukin-1 beta (pro-IL-1 $\beta$ ) ve pro-interleukin-18 (pro-IL-18) moleküllerini olgun sitokinlere çevirir ve bu şekilde inflamatuvar yanıtı başlatır (Chen et al., 2023). Kaspaz-1 hem kronik inflamasyon hastalıklarında hem de immün yanıt düzenlenmesinde kritik rol oynayan hedef enzimler olarak kabul edilmektedir (Ross et al., 2022; Nadendla et al., 2025). Kaspaz-1'in aktivasyonu genellikle NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein 3 (NLRP3) inflamasyon yolağı üzerinden gerçekleşir. Uyarıcı sinyaller (örneğin iyon dengesizlikleri, mitokondriyal ROS artışı vb.) inflamasyon bileşenlerinin (NLRP3, Apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD (ASC), pro-kaspaz-1) bir araya gelmesini sağlar ve kaspaz-1'i aktif forma çevirir (Paik et al., 2025). Metabolik hastalıklarda kaspaz-1 artmış inflamasyon ve doku disfonksiyonuyla bağlantılıdır. Örneğin, obez bireylerde adipogenez süreçleri üzerine yapılan bir çalışmada, kaspaz-1 eksikliğinin glukoz toleransını iyileştirdiği, yağ dokusunda otofaji ile bağlantılı yolları aktive ettiği ve obeziteye bağlı inflamasyonu azalttığı gösterilmiştir (Wang et al., 2024). Klinik olarak da plazma kaspaz-1 seviyeleri ile kardiyovasküler hastalıklar arasında korelasyonlar gözlemlenmiştir; artan kaspaz-1 düzeyleri, aterosklerotik süreçlerde inflamasyonun bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir (Zhang et al., 2025). Kaspaz-1'in kaspaz ailesi içindeki yapısal ve aktivasyon mekanizmaları üzerine yapılan değişimlerin, inflamatuvar sinyal yollarının terapötik hedeflenmesinde yeni stratejiler sunabileceği öngörülebilir.

## 2.9. ADAMTS

ADAMTS proteaz enzim ailesi, ekzositik metalloproteinazlardır ve thrombospondin tip I motiflerine sahip bölgeleriyle ECM bileşenlerini modüle eder. Bu protein ailesi, proteoglikan yıkımı, hücre göçü, angiogenez, doku remodelasyonu ve inflammatuar süreçlerle ilişkilendirilmiştir. Birçok ADAMTS üyesi vardır (örneğin ADAMTS-1, 4, 5, 9, 12, 13 vs.), ve her biri farklı dokularda ve farklı fizyolojik durumlarda işlev görür. (Wang et al., 2023). ADAMTS proteazlarının aort duvarında proteoglikanları yıkarak aortik diseksiyon ve anevrizma gelişiminde etkili olabileceği ileri sürülmektedir (Kemberi et al., 2023). Osteoartritte ADAMTS-5, kırıkta agregan yıkımında kritik rol oynar (Bay-Jensen, 2024). Karaciğer hastalıklarında, ADAMTS-12'nin karaciğer stellat hücre farklılaşmasını modüle edebileceği bulunmuştur; bu da kronik karaciğer hastalığı bağlamında inflamasyon ve fibrozda rol oynayabileceğini gösterir (Dekky et al., 2023). ADAMTS proteazlarının düzenleyici kontrolü, inflamasyonun ve ECM hasarının sınırlandırılmasında potansiyel strateji olarak düşünülebilir.

## 2.10. Elastaz

Elastaz, nötrofillerin azurofil granüllerinden salınan güçlü bir serin proteazdır ve ECM bileşenleri, elastin, kollajen ve diğer yapısal proteinleri parçalayıcı aktivitesiyle tanınır (Liang et al., 2025). Normal immün yanıtın bir bileşeni olarak, elastaz patojenlere karşı savunmada rol oynar; fagositik hücreler elastazı salarak mikropların parçalanmasına katkıda bulunur. Ancak bu aktivite kontrolsüz olduğunda, komşu dokularda yıkıcı etkiler doğurabilir (Zeng et al., 2023). Elastazın aşırı aktivasyonu, alveolar duvarın elastin ve proteoglikan bileşenlerinin degradasyonuna yol açarak akciğer dokusunun yapısal bütünlüğünü bozabilir; bu mekanizma KOAH, amfizem ve bronşektazi gibi hastalıklarda önemli rol oynar (Famutimi et al., 2024). İnflamatuar bağırsak hastalığı (IBD) gibi durumlarda, elastaz bariyer bütünlüğünü bozabilmekte ve NF- $\kappa$ B aktivasyonunu artırarak inflammatuar sinyalleri yükseltebilmektedir (Górecka ve Komosinska-Vassev, 2025). Makrofajlarda yapılan bir proteomik analizde elastaz maruziyeti, yüzey proteinlerinin değişimine, özellikle proteoglikan reseptörlerinin azalmasına yol açmıştır; bu da elastazın inflammatuar sinyal yollarını daha da etkileyebileceğini düşündürmektedir (Ahmed et al., 2024). Bu etkilerinden dolayı elastazların inflammatuar süreçlerde önemli rol oynayabileceği söylenebilir.

### 2.11. Hiyalüronidaz

Hiyalüronidazlar, hiyaluronik asit (HA) zincirleri üzerinde endo- $\beta$ -N-asetil-glukozaminidaz aktivitesi göstererek polimerik HA'yı daha düşük moleküler ağırlıklı parçalara ayıran enzimlerdir (Lu et al., 2025; Safary et al., 2025). İnsan genomunda birkaç hiyalüronidaz geni yer alır; bunlar arasında hiyalüronidaz 1 ve hiyalüronidaz 2 en çok çalışılanlardır. Hiyalüronidaz 1, lizozomal HA parçalanmasında görev alırken, hiyalüronidaz 2 membrana yakın bölgede HA'yı daha büyük parçalara ayırıp hücre içi yola çekilmesini kolaylaştırır. Hiyalüronidaz enzimleri, HA'yı parçalayıp düşük moleküler ağırlıklı HA üreterek inflamatuvar sinyal yollarını tetikleyebilir; böylece HA moleküler ağırlık dengesini düzenleyerek hem homeostazı hem inflamasyonu kontrol etmektedir (Kaul et al., 2021). Hiyalüronidazlar doku bariyerini zayıflatarak hücre göçünü destekleyebilir ve inflamatuvar hücrelerin dokulara infiltre olmasını kolaylaştırabilir (Zhang et al., 2022; Safary et al., 2025). Kanser dokularında, hiyalüronidaz aktivitesi ECM bariyerini zayıflatarak tümör hücrelerinin metastaz olmasının nedenleri arasındadır (Lu et al., 2025). İnflamatuvar doku hasarında, ECM bileşenlerinin aşırı yıkımı ve HA fragmentlerinin inflamasyon tetiklemesi mekanizmalarıyla doku disfonksiyonuna neden olabilmektedir (Kaul et al., 2021). Hiyalüronidazlar, HA homeostazının düzenlenmesinde kritik rol oynarlar; inflamasyonun hem tetikleyicisi hem modülatörü olabilirler. Bu enzimlerin kontrollü regülasyonu, kronik inflamatuvar hastalıkların tedavisinde önem taşıyabilecek bir stratejidir.

## 3. OMEGA 3'ÜN TERAPÖTİK POTANSİYELİ

### 3.1. Omega 3'ün inflamatuvar enzimler üzerine etkisi

Omega-3 uzun zincirli yağ asitleri (eikosapentaenoik asit-EPA, dokosaheksaenoik asit-DHA) hücre membranlarına girerek eikosanoid üretimini baskılar ve yerlerine daha az pro-inflamatuvar ara ürünlerin oluşmasını sağlar; bu temel mekanizma, inflamatuvar enzimlerin aktivitesini dolaylı/çapraz modülasyonla etkilemektedir (Roger et al., 2020; Baazm et al., 2021).

Omega-3 yağ asitlerinin inflamatuvar çözücü lipid mediatörlerin sentezini artırarak kronik inflamasyonun çözülmesini desteklediği bilinmektedir. İnsan çalışmalarında omega-3 takviyelerinin inflamatuvar biyobelirteçlerde (C-Reactive Protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), TNF- $\alpha$ ) düşme sağladığına dair bulgular mevcuttur (Calder, 2017; Mohsen et al., 2023; Morvaridzadeh et al., 2020). Omega-3 yağ asitlerinin ameliyat sonrası inflamatuvar biyobelirteçler (CRP, IL-6) üzerindeki azaltıcı etkisi sistematik

derlemelerle ortaya konmuş; ayrıca kanser hastalarında yürütülen meta-analizlerde bu etkinin doz-cevap ilişkisiyle desteklendiği gösterilmiştir. (Mohsen et al., 2023; Amiri Khosroshahi et al., 2024)

Omega-3 yağ asitleri (özellikle EPA ve DHA), eikosanoid sentezinde daha az proinflamatuvar metabolit üretir; ve LOX/COX enzimlerini inhibe ederek inflamatuvar yanıtları azaltır ve kronik hastalık riskini düşürür. Bu, omega-3 takviyelerinin kronik inflamasyon belirteçlerini düşürmesine dair sistematik kanıtları desteklemektedir (Kavyani et al., 2022; Li et al., 2025; Siroma et al., 2022). Yapılan bir çalışmada Omega-3 yağ asitlerinin (EPA, DHA) diyet yoluyla yeterli alımının eikosanoid profilini değiştirerek COX-2 baskılanmasını ve çözümleyici lipid mediatörlerin üretimini artırdığı belirtilmiştir (Jhun et al., 2025). EPA'nın, araşidonik asit (AA) metabolizmasını inhibe ederek COX-2 gen ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir (Calder, 2017). Ayrıca, omega-3 yağ asitleri, NF- $\kappa$ B ve inflamasyon aktivitesini inhibe ederek COX-2'nin indüksiyonunu azaltabilmektedir (Jerab et al., 2025). EPA/DHA türü omega-3 yağ asitleriyle yapılan müdahalelerde LOX ve sitokrom P450 enzim ailesi (CYP450) yolu ürünlerinin depresyon semptomlarıyla ters korelasyon gösterdiği, nörojenesis ve hücre ölümü üzerinde koruyucu etkileri olduğu bildirilmiştir (Borsini et al., 2021). Omega-3 yağ asitleri MMP ekspresyonunu ve aktivitesini doğrudan/indirekt olarak azaltabilir; mekanizmalar arasında NF- $\kappa$ B baskılanması, tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMP) regülasyonu ve azaltılmış oksidatif stres gösterilmektedir (González-Alva et al., 2024). EPA/DHA, hücre membran fosfolipit kompozisyonunu değiştirerek ve NF- $\kappa$ B/STAT sinyalizasyonunu baskılayarak pro-inflamatuvar genlerin (bunların arasında NOS2/iNOS) transkripsiyonunu azaltmaktadır. Makrofaj hücre çalışmalarında EPA/DHA ile iNOS ekspresyonu ve NO üretimi azalmış, metabolik hastalıklarda iNOS düzenleyici etkiler bildirilmiştir (Xu et al., 2025; Zgórzyńska et al., 2021; Ross et al., 2022; Farahani et al., 2025). Omega-3'ler hücre membranındaki AA havuzunu azaltarak PLA<sub>2</sub> yoluyla açığa çıkabilecek pro-inflamatuvar medyatörlerin miktarını sınırlar; Lp-PLA<sub>2</sub> özelinde ise omega-3'ün Low-Density Lipoprotein (LDL) oksidasyonunu azaltma potansiyeli, Lp-PLA<sub>2</sub>-ilişkili patojenik döngüyü dolaylı olarak kırabilmektedir. Ancak Lp-PLA<sub>2</sub>'yi doğrudan düşüren güçlü çalışma kanıtı sınırlıdır (Fras et al., 2020; Cartolano et al., 2022). Hayvan modelleri ve bazı hücre çalışmalarında, uzun-sürelili omega-3 verilmesinin NOX düzeylerini azalttığı ve ROS üretimini düşürdüğü gösterilmiş; klinik olarak bunun doku oksidatif hasarında azalmaya karşılık geldiği belirtilmiştir (Shen et al., 2018; Vermot et al., 2021). EPA/DHA, inflamasyon aktivasyonunu (NLRP3 → kaspaz-1) baskılama ve hücre sel membran yapılandırmasını değiştirme yoluyla mitokondriyal ROS'u

azaltma ve doğrudan sinyal yollarını inhibe etmeyi sağlamaktadır. EPA/DHA sayesinde IL-1 $\beta$  üretiminin azalmasına bağlı olarak inflamasyon belirteçlerinde de azalma raporlanmıştır (Lamantia et al., 2024; Baazm et al., 2021; Luo et al., 2025). Kronik böbrek hastalarında ve bazı inflamatuvar durumlarda omega-3 takviyesi MPO ve diğer oksidatif belirteçleri azaltma eğiliminde bulunmuştur (Barden et al., 2018). Omega-3'lerin nötrofil aktivasyonu azaltıcı etkisi, dolayısıyla elastaz salınımını baskılayabilmekte; ayrıca anti-inflamatuvar Specialized Pro-resolving Mediators (SPM)'ler doku-yıkıcı proteazların ekspresyonunu indirekt düşürebilmektedir (Li et al., 2023; Li et al., 2025). Omega-3'ün yara iyileşmesini, osteoartrit/kıkırdak korunmasını ve doku inflamasyonunu olumlu etkilediğine dair derlemeler vardır; bu çalışmalar Omega 3'ün HA homeostazına dolaylı katkı olabileceğini göstermektedir (Shawl et al., 2024). Bu mekanizmalar, omega-3 yağ asitlerinin inflamatuvar hastalıkların yönetiminde potansiyel bir terapötik ajan olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

#### 4. SONUÇ

Güncel literatür, omega-3 yağ asitlerinin inflamatuvar süreçlerde önemli düzenleyici roller üstlenebileceğini ortaya koymaktadır. Akdeniz tipi diyet gibi bütüncül beslenme modelleri, omega-3 yağ asitleri başta olmak üzere pek çok biyoaktif bileşeni bir araya getirerek inflamasyonun çok yönlü kontrolünde umut vadeden bir yaklaşım sunmaktadır. Bu bağlamda, yüksek biyoyararlanıma EPA+DHA desteği, klinik uygulamalarda potansiyel katkılar sağlayabilir; ancak ilaçlarla etkileşim riskinin dikkatle değerlendirilmesi gerekmektedir. Sonuç olarak, inflamatuvar süreçlerde görev alan biyokimyasal enzimlerin derinlemesine anlaşılması, yalnızca hastalık patogenezinin aydınlatılması açısından değil, aynı zamanda beslenme stratejilerinin klinik pratiğe entegrasyonu açısından da kritik bir önem taşımaktadır. Omega 3 alımı, bu süreçleri modüle edici etkilerinin açıklığa kavuşturulmasında, sürdürülmesinde ve sonuçlarının hafifletilmesinde stratejik bir araç haline gelmesine imkân tanımaktadır. Böylelikle Omega 3 tüketiminin uygun dozajı ve sürekliliği, yalnızca hastalık risklerini azaltmada değil, aynı zamanda klinik beslenme uygulamalarında kişiselleştirilmiş ve kanıta dayalı yaklaşımların geliştirilmesinde de katkı sağlayacaktır. Bununla birlikte, mevcut insan çalışmalarında örneklem büyüklüğü, çalışma süresi, biyoyararlanım sorunları ve heterojen metodolojik yaklaşımlar nedeniyle kesin klinik çıkarımlar yapmak güçtür. Bu yönde daha kapsamlı çalışmalar yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

#### 4. Kaynaklar

- Ahmed, N. T., Kummarapurugu, A. B., Zheng, S., Bulut, G., Kang, L., Batheja, A., ... & Voynow, J. A. (2024). Neutrophil elastase targets select proteins on human blood-monocyte-derived macrophage cell surfaces. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(23), 13038. <https://doi.org/10.3390/ijms252313038>
- Amiri Khosroshahi, R., Heidari Seyedmahalle, M., Zeraattalab-Motlagh, S., Fakhr, L., Wilkins, S., & Mohammadi, H. (2024). The effects of omega-3 fatty acids supplementation on inflammatory factors in cancer patients: a systematic review and dose-response meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutrition and Cancer*, 76(1), 1-16. <https://doi.org/10.1080/01635581.2023.2274135>
- Amoah, A. S., Pestov, N. B., Korneenko, T. V., Prokhorenko, I. A., Kurakin, G. F., & Barlev, N. A. (2024). Lipxygenases at the Intersection of Infection and Carcinogenesis. *International journal of molecular sciences*, 25(7), 3961. <https://doi.org/10.3390/ijms25073961>
- Anavi, S., & Tirosch, O. (2020). iNOS as a metabolic enzyme under stress conditions. *Free Radical Biology and Medicine*, 146, 16-35. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.10.411>
- Baazm, M., Behrens, V., Beyer, C., Nikoubashman, O., & Zendedel, A. (2021). Regulation of inflammasomes by application of omega-3 polyunsaturated fatty acids in a spinal cord injury model. *Cells*, 10(11), 3147. <https://doi.org/10.3390/cells10113147>
- Bahadoran, Z., Mirmiran, P., Kashfi, K., & Ghasemi, A. (2023). Vascular nitric oxide resistance in type 2 diabetes. *Cell Death & Disease*, 14(7), 410. <https://doi.org/10.1038/s41419-023-05935-5>
- Barden, A. E., Shinde, S., Burke, V., Puddey, I. B., Beilin, L. J., Irish, A. B., ... & Mori, T. A. (2018). The effect of n-3 fatty acids and coenzyme Q10 supplementation on neutrophil leukotrienes, mediators of inflammation resolution and myeloperoxidase in chronic kidney disease. *Prostaglandins & other lipid mediators*, 136, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2018.03.002>
- Bay-Jensen, A. C. (2024). Targeting ADAMTS-5 for osteoarthritis: Promise and challenges. *Osteoarthritis and Cartilage*, 32(11), 1356-1357. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2024.08.002>
- Bian, Y., Xiang, Z., Wang, Y., Ren, Q., Chen, G., Xiang, B., ... & Xiao, L. (2023). Immunomodulatory roles of metalloproteinases in rheumatoid arthritis. *Frontiers in Pharmacology*, 14, 1285455. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1285455>



- Bode, K., Hauri-Hohl, M., Jaquet, V., & Weyd, H. (2023). Unlocking the power of NOX2: A comprehensive review on its role in immune regulation. *Redox biology*, 64, 102795. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2023.102795>
- Borsini, A., Nicolaou, A., Camacho-Muñoz, D., Kendall, A. C., Di Benedetto, M. G., Giacobbe, J., ... & Pariante, C. M. (2021). Omega-3 polyunsaturated fatty acids protect against inflammation through production of LOX and CYP450 lipid mediators: relevance for major depression and for human hippocampal neurogenesis. *Molecular psychiatry*, 26(11), 6773-6788. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01160-8>
- Bräuninger, H., Krüger, S., Bacmeister, L., Nyström, A., Eyerich, K., Westermann, D., & Lindner, D. (2023). Matrix metalloproteinases in coronary artery disease and myocardial infarction. *Basic Research in Cardiology*, 118(1), 18. <https://doi.org/10.1007/s00395-023-00987-2>
- Bresticker, J., Roy, J. R., Bradley, L., Macal, E., Kober, F., Marette, A., ... & Epstein, F. (2024). Myeloid-specific Deletion of Inducible Nitric Oxide Synthase Protects Against Obesity-induced Coronary Microvascular Disease in Mice. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 26. <https://doi.org/10.1016/j.jocmr.2024.100502>
- Broos, J. Y., van der Burgt, R. T., Konings, J., Rijnsburger, M., Werz, O., de Vries, H. E., ... & Kooij, G. (2024). Arachidonic acid-derived lipid mediators in multiple sclerosis pathogenesis: fueling or dampening disease progression?. *Journal of Neuroinflammation*, 21(1), 21. <https://doi.org/10.1186/s12974-023-02981-w>
- Cabral-Pacheco, G. A., Garza-Veloz, I., Castruita-De la Rosa, C., Ramirez-Acuña, J. M., Perez-Romero, B. A., Guerrero-Rodriguez, J. F., ... & Martinez-Fierro, M. L. (2020). The roles of matrix metalloproteinases and their inhibitors in human diseases. *International journal of molecular sciences*, 21(24), 9739. <https://doi.org/10.3390/ijms21249739>
- Calder, P. C. (2017). Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: from molecules to man. *Biochemical Society Transactions*, 45(5), 1105-1115. <https://doi.org/10.1042/BST20160474>
- Cartolano, F. D. C., Dias, G. D., Miyamoto, S., & Damasceno, N. R. T. (2022). Omega-3 fatty acids improve functionality of high-density lipoprotein in individuals with high cardiovascular risk: A randomized, parallel, controlled and double-blind clinical trial. *Frontiers in Nutrition*, 8, 767535. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.767535>
- Chahal, S., Rani, P., Kiran, Sindhu, J., Joshi, G., Ganesan, A., ... & Negi, A. (2023). Design and development of COX-II inhibitors: current scenario and future perspective. *ACS omega*, 8(20), 17446-17498. <https://doi.org/10.1021/acsomega.3c00692>

- Chen, T. (2024). Unveiling the significance of inducible nitric oxide synthase: Its impact on cancer progression and clinical implications. *Cancer Letters*, 592, 216931. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2024.216931>
- Chen, Y., Ye, X., Escames, G., Lei, W., Zhang, X., Li, M., ... & Yang, Y. (2023). The NLRP3 inflammasome: contributions to inflammation-related diseases. *Cellular & molecular biology letters*, 28(1), 51. <https://doi.org/10.1186/s11658-023-00462-9>
- Cinelli, M. A., Do, H. T., Miley, G. P., & Silverman, R. B. (2020). Inducible nitric oxide synthase: Regulation, structure, and inhibition. *Medicinal research reviews*, 40(1), 158-189. <https://doi.org/10.1002/med.21599>
- Cipriano, A., Viviano, M., Feoli, A., Milite, C., Sarno, G., Castellano, S., & Sbardella, G. (2023). NADPH oxidases: from molecular mechanisms to current inhibitors. *Journal of medicinal chemistry*, 66(17), 11632-11655. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.3c00770>
- Cui, J., & Jia, J. (2021). Natural COX-2 inhibitors as promising anti-inflammatory agents: an update. *Current Medicinal Chemistry*, 28(18), 3622-3646. <https://doi.org/10.2174/0929867327999200917150939>
- Dekky, B., Azar, F., Bonnier, D., Monseur, C., Kalebić, C., Arpigny, E., ... & Thérét, N. (2023). ADAMTS12 is a stromal modulator in chronic liver disease. *The FASEB Journal*, 37(11), e23237. <https://doi.org/10.1096/fj.202200692RRRR>
- Espejo, E. F., Guerra, M. D. M., & Castellano, S. (2025). Association between serum myeloperoxidase enzyme activity and Parkinson's disease status. *npj Parkinson's Disease*, 11(1), 94. <https://doi.org/10.1038/s41531-025-00941-0>
- Famutimi, O. G., Adebiyi, V. G., Akinmolu, B. G., Dada, O. V., & Adewale, I. O. (2024). Trypsin, chymotrypsin and elastase in health and disease. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 10(1), 126. <https://doi.org/10.1186/s43094-024-00709-y>
- Farahani, A., Farahani, A., Kashfi, K., & Ghasemi, A. (2025). Inducible nitric oxide synthase (iNOS): More than an inducible enzyme? Rethinking the classification of NOS isoforms. *Pharmacological research*, 107781. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2025.107781>
- Ferreira, P., Vaja, R., Lopes-Pires, M., Crescente, M., Yu, H., Nüsing, R., ... & Mitchell, J. A. (2023). Renal function underpins the cyclooxygenase-2: asymmetric dimethylarginine axis in mouse and man. *Kidney International Reports*, 8(6), 1231-1238. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2023.03.014>
- Frangie, C., & Daher, J. (2022). Role of myeloperoxidase in inflammation and atherosclerosis. *Biomedical reports*, 16(6), 53. <https://doi.org/10.3892/br.2022.1536>

- Fras, Z., Tršan, J., & Banach, M. (2020). On the present and future role of Lp-PLA2 in atherosclerosis-related cardiovascular risk prediction and management. *Archives of medical science: AMS*, 17(4), 954. <https://doi.org/10.5114/aoms.2020.98195>
- Gandhi, J., Khera, L., Gaur, N., Paul, C., & Kaul, R. (2017). Role of modulator of inflammation cyclooxygenase-2 in gammaherpesvirus mediated tumorigenesis. *Frontiers in microbiology*, 8, 538. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00538>
- Ghahremani, H., Bahramzadeh, A., Bolandnazar, K., Emamgholipor, S., Hosseini, H., & Meshkani, R. (2023). Resveratrol as a potential protective compound against metabolic inflammation. *Acta Biochimica Iranica*. <https://doi.org/10.18502/abi.v1i2.14101>
- Gilman, K. E., & Limesand, K. H. (2021). The complex role of prostaglandin E2-EP receptor signaling in wound healing. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 320(3), R287-R296. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00185.2020>
- Glaser, E. P., Kopper, T. J., Bailey, W. M., Kashif, H. K., Kumari, R., Stewart, A. N., & Gensel, J. C. (2025). Cytosolic phospholipase A2 in infiltrating monocyte derived macrophages does not impair recovery after spinal cord injury in female mice. *Scientific Reports*, 15(1), 1. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-84936-6>
- Gong, S., Wang, S., & Shao, M. (2022). NADPH oxidase 4: a potential therapeutic target of malignancy. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 10, 884412. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.884412>
- González-Alva, P., Solís-Suárez, D. L., Cifuentes-Mendiola, S. E., & García-Hernández, A. L. (2024). A diet rich in omega-3 fatty acid improves periodontitis and tissue destruction by MMP2-and MMP9-linked inflammation in a murine model. *Odontology*, 112(1), 185-199. <https://doi.org/10.1007/s10266-023-00831-y>
- Górecka, A., & Komosinska-Vashev, K. (2025). Neutrophil Elastase and Elafin in Inflammatory Bowel Diseases: Urinary Biomarkers Reflecting Intestinal Barrier Dysfunction and Proteolytic Activity. *Journal of Clinical Medicine*, 14(7), 2466. <https://doi.org/10.3390/jcm14072466>
- Guo, Q., Jin, Y., Chen, X., Ye, X., Shen, X., Lin, M., ... & Zhang, J. (2024). NF-κB in biology and targeted therapy: new insights and translational implications. *Signal transduction and targeted therapy*, 9(1), 53. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01757-9>
- Henriquez-Olguin, C., Meneses-Valdes, R., Raun, S. H., Gallero, S., Knudsen, J. R., Li, Z., ... & Jensen, T. E. (2023). NOX2 deficiency exacerbates diet-induced obesity and impairs molecular training adaptations in skeletal muscle. *Redox Biology*, 65, 102842. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2023.102842>

- Huang, F., Wang, K., & Shen, J. (2020). Lipoprotein-associated phospholipase A2: The story continues. *Medicinal research reviews*, 40(1), 79-134. <https://doi.org/10.1002/med.21597>
- Iova, O. M., Marin, G. E., Lazar, I., Stanescu, I., Dogaru, G., Nicula, C. A., & Bulboacă, A. E. (2023). Nitric oxide/nitric oxide synthase system in the pathogenesis of neurodegenerative disorders—An overview. *Antioxidants*, 12(3), 753. <https://doi.org/10.3390/antiox12030753>
- Jerab, D., Blangero, F., da Costa, P. C. T., de Brito Alves, J. L., Kefi, R., Jamoussi, H., ... & Eljaafari, A. (2025). Beneficial Effects of Omega-3 Fatty Acids on Obesity and Related Metabolic and Chronic Inflammatory Diseases. *Nutrients*, 17(7), 1253. <https://doi.org/10.3390/nu17071253>
- Jhun, J., Lee, D., Na, H. S., Cho, K. H., Lee, S. Y., Lee, J. S., ... & Cho, M. L. (2025). Curcumin and omega-3 ameliorate experimental osteoarthritis progression in terms of joint pain and mitochondrial dysfunction. *Journal of Inflammation*, 22(1), 27. <https://doi.org/10.1186/s12950-025-00453-x>
- Jiang, E., Fu, Y., Wang, Y., Ying, L., & Li, W. (2025). The role and clinical significance of myeloperoxidase (MPO) and TNF- $\alpha$  in prognostic evaluation of T-COPD. *BMC Pulmonary Medicine*, 25(1), 192. <https://doi.org/10.1186/s12890-025-03655-4>
- Jornayvaz, F. R., Gariani, K., Somm, E., Jaquet, V., Bouzakri, K., & Szanto, I. (2024). NADPH oxidases in healthy white adipose tissue and in obesity: function, regulation, and clinical implications. *Obesity*, 32(10), 1799-1811. <https://doi.org/10.1002/oby.24113>
- Kassab, A. E. (2025). Recent advances in targeting COX-2 for cancer therapy: a review. *RSC Medicinal Chemistry*. <https://doi.org/10.1039/D5MD00196J>
- Kaul, A., Short, W. D., Wang, X., & Keswani, S. G. (2021). Hyaluronidases in human diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(6), 3204. <https://doi.org/10.3390/ijms22063204>
- Kaur, B., & Singh, P. (2022). Inflammation: Biochemistry, cellular targets, anti-inflammatory agents and challenges with special emphasis on cyclooxygenase-2. *Bioorganic Chemistry*, 121, 105663. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2022.105663>
- Kavyani, Z., Musazadeh, V., Fathi, S., Faghfour, A. H., Dehghan, P., & Sarmadi, B. (2022). Efficacy of the omega-3 fatty acids supplementation on inflammatory biomarkers: An umbrella meta-analysis. *International immunopharmacology*, 111, 109104. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.109104>

- Kemberi, M., Salmasi, Y., & Santamaria, S. (2023). The role of ADAMTS proteoglycanases in thoracic aortic disease. *International journal of molecular sciences*, 24(15), 12135. <https://doi.org/10.3390/ijms241512135>
- Khan, S. A., & Ilies, M. A. (2023). The phospholipase A2 superfamily: structure, isozymes, catalysis, physiologic and pathologic roles. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(2), 1353. <https://doi.org/10.3390/ijms24021353>
- Kitsiouli, E., Tenopoulou, M., Papadopoulos, S., & Lekka, M. E. (2021). Phospholipases A2 as biomarkers in acute respiratory distress syndrome. *biomedical journal*, 44(6), 663-670. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2021.08.005>
- Kulesza, A., Paczek, L., & Burdzinska, A. (2023). The role of COX-2 and PGE2 in the regulation of immunomodulation and other functions of mesenchymal stromal cells. *Biomedicines*, 11(2), 445. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11020445>
- Kulkarni, A., Nadler, J. L., Mirmira, R. G., & Casimiro, I. (2021). Regulation of tissue inflammation by 12-lipoxygenases. *Biomolecules*, 11(5), 717. <https://doi.org/10.3390/biom11050717>
- Labib, M. B., Fayez, A. M., EL-Shaymaa, E. N., Awadallah, M., & Halim, P. A. (2020). Novel tetrazole-based selective COX-2 inhibitors: Design, synthesis, anti-inflammatory activity, evaluation of PGE2, TNF- $\alpha$ , IL-6 and histopathological study. *Bioorganic Chemistry*, 104, 104308. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.104308>
- Laczko, R., & Csiszar, K. (2020). Lysyl oxidase (LOX): functional contributions to signaling pathways. *Biomolecules*, 10(8), 1093. <https://doi.org/10.3390/biom10081093>
- Lamantia, V., Bissonnette, S., Beaudry, M., Cyr, Y., Rosiers, C. D., Baass, A., & Faraj, M. (2024). EPA and DHA inhibit LDL-induced upregulation of human adipose tissue NLRP3 inflammasome/IL-1 $\beta$  pathway and its association with diabetes risk factors. *Scientific Reports*, 14(1), 27146. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-73672-6>
- Lee, S. S., & Yoo, Y. C. (2025). NOX-NOS crosstalk in the liver-brain axis: Novel insights for redox regulation and neurodegenerative diseases. *Redox Biology*, 103807. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2025.103807>
- Li, J., Yin, L., Chen, S., Li, Z., Ding, J., Wu, J., ... & Xu, J. (2023). The perspectives of NETosis on the progression of obesity and obesity-related diseases: mechanisms and applications. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 11, 1221361. <https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1221361>
- Li, M., Li, Z., & Fan, Y. (2025). Omega-3 fatty acids: multi-target mechanisms and therapeutic applications in neurodevelopmental disorders and

- epilepsy. *Frontiers in Nutrition*, 12, 1598588. <https://doi.org/10.3389/fnut.2025.1598588>
- Li, T., Peng, J., Li, Q., Shu, Y., Zhu, P., & Hao, L. (2022). The mechanism and role of ADAMTS protein family in osteoarthritis. *Biomolecules*, 12(7), 959. <https://doi.org/10.3390/biom12070959>
- Liang, C. C., Zhao, J., Zhang, Y. Q., Chen, J., & Wang, Y. (2025). Research progress on the effect of neutrophil elastase and its inhibitors in respiratory diseases. *Journal of International Medical Research*, 53(6), 03000605251352789. <https://doi.org/10.1177/03000605251352789>
- Lin, W., Chen, H., Chen, X., & Guo, C. (2024). The roles of neutrophil-derived myeloperoxidase (MPO) in diseases: the new progress. *Antioxidants*, 13(1), 132. <https://doi.org/10.3390/antiox13010132>
- Lin, Z., & Sun, L. (2024). Research advances in the therapy of metabolic syndrome. *Frontiers in pharmacology*, 15, 1364881. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1364881>
- Liu, L., Zhang, P., Zhang, Z., Liang, Y., Chen, H., He, Z., ... & Deng, Y. (2021). 5-Lipoxygenase inhibition reduces inflammation and neuronal apoptosis via AKT signaling after subarachnoid hemorrhage in rats. *Aging (Albany NY)*, 13(8), 11752. <https://doi.org/10.18632/aging.202869>
- Liu, W., Liu, Y., Fan, H., Liu, M., Han, J., An, Y., ... & Sun, B. (2022). Design, Synthesis, and biological evaluation of dual-target COX-2/CYP51 inhibitors for the treatment of fungal infectious diseases. *Journal of Medicinal Chemistry*, 65(18), 12219-12239. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.2c00878>
- Lu, J., Zhao, Z., Pan, L., Wu, H., Wang, S., Tong, X., & Wu, S. (2025). Hyaluronidase: structure, mechanism of action, diseases and therapeutic targets. *Molecular Biomedicine*, 6(1), 50. <https://doi.org/10.1186/s43556-025-00299-y>
- Luo, J., Peng, S., Jiang, Z., Wang, Q., Zhang, M., Zeng, Y., ... & Gong, Y. (2025). Roles and therapeutic opportunities of  $\omega$ -3 long-chain polyunsaturated fatty acids in lung cancer. *Iscience*, 28(1). <https://doi.org/10.1016/j.isci.2024.111601>
- Medzhitov, R. (2021). The spectrum of inflammatory responses. *Science*, 374(6571), 1070-1075. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.ABI5200>
- Menini, S., Iacobini, C., Vitale, M., & Pugliese, G. (2020). The inflammasome in chronic complications of diabetes and related metabolic disorders. *Cells*, 9(8), 1812. <https://doi.org/10.3390/cells9081812>
- Mitchell, J. A., Shala, F., Pires, M. E. L., Loy, R. Y., Ravendren, A., Benson, J., ... & Kirkby, N. S. (2021). Endothelial cyclooxygenase-1 paradoxically drives local vasoconstriction and atherogenesis despite underpinning



- prostacyclin generation. *Science Advances*, 7(12), eabf6054. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abf6054>
- Mohsen, G., Stroemer, A., Mayr, A., Kunsorg, A., Stoppe, C., Wittmann, M., & Velten, M. (2023). Effects of omega-3 fatty acids on postoperative inflammatory response: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 15(15), 3414. <https://doi.org/10.3390/nu15153414>
- Molla, M. D., Akalu, Y., Geto, Z., Dagnew, B., Ayelign, B., & Shibabaw, T. (2020). Role of caspase-1 in the pathogenesis of inflammatory-associated chronic noncommunicable diseases. *Journal of inflammation research*, 749-764. <https://doi.org/10.2147/JIR.S277457>
- Morawietz, H., Brendel, H., Diaba-Nuhoho, P., Catar, R., Perakakis, N., Wolfrum, C., & Bornstein, S. R. (2023). Cross-talk of NADPH oxidases and inflammation in obesity. *Antioxidants*, 12(8), 1589. <https://doi.org/10.3390/antiox12081589>
- Morvaridzadeh, M., Sepidarkish, M., Yavari, M., Tahvilian, N., Heydarian, A., Khazdouz, M., ... & Heshmati, J. (2020). The effects of omega-3 fatty acid supplementation on inflammatory factors in HIV-infected patients: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Cytokine*, 136, 155298. <https://doi.org/10.1016/j.cyt.2020.155298>
- Mosaad, Y. O., Hussein, M. A., Ateyya, H., Mohamed, A. H., Ali, A. A., Ramadan Youssuf, A., ... & El-Kholy, A. A. (2022). Vanin 1 gene role in modulation of iNOS/MCP-1/TGF- $\beta$ 1 signaling pathway in obese diabetic patients. *Journal of Inflammation Research*, 6745-6759. <https://doi.org/10.2147/JIR.S386506>
- Moussa, N., & Dayoub, N. (2023). Exploring the role of COX-2 in Alzheimer's disease: potential therapeutic implications of COX-2 inhibitors. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 31(9), 101729. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2023.101729>
- Mukhopadhyay, N., Shukla, A., Makhal, P. N., & Kaki, V. R. (2023). Natural product-driven dual COX-LOX inhibitors: Overview of recent studies on the development of novel anti-inflammatory agents. *Heliyon*, 9(3). <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e14569>
- Nadendla, E. K., Tweedell, R. E., Kasof, G., & Kanneganti, T. D. (2025). Caspases: structural and molecular mechanisms and functions in cell death, innate immunity, and disease. *Cell Discovery*, 11(1), 42. <https://doi.org/10.1038/s41421-025-00791-3>
- Nedunchezhiyan, U., Varughese, I., Sun, A. R., Wu, X., Crawford, R., & Prasad, I. (2022). Obesity, inflammation, and immune system in osteoarthritis. *Frontiers in immunology*, 13, 907750. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.907750>

- Noreng, S., Ota, N., Sun, Y., Ho, H., Johnson, M., Arthur, C. P., ... & Koberber, J. T. (2022). Structure of the core human NADPH oxidase NOX2. *Nature Communications*, 13(1), 6079. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-33711-0>
- Paik, S., Kim, J. K., Shin, H. J., Park, E. J., Kim, I. S., & Jo, E. K. (2025). Updated insights into the molecular networks for NLRP3 inflammasome activation. *Cellular & Molecular Immunology*, 1-34. <https://doi.org/10.1038/s41423-025-01284-9>
- Pantazi, D., Tellis, C., & Tselepis, A. D. (2022). Oxidized phospholipids and lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) in atherosclerotic cardiovascular disease: An update. *Biofactors*, 48(6), 1257-1270. <https://doi.org/10.1002/biof.1890>
- Qian, Q., Zhang, Z., Li, M., Savage, K., Cheng, D., Rauckhorst, A. J., ... & Yang, L. (2019). Hepatic lysosomal iNOS activity impairs autophagy in obesity. *Cellular and molecular gastroenterology and hepatology*, 8(1), 95-110. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2019.03.005>
- Quinn, M., Zhang, R. Y., Bello, I., Rye, K. A., & Thomas, S. R. (2024). Myeloperoxidase as a promising therapeutic target after myocardial infarction. *Antioxidants*, 13(7), 788. <https://doi.org/10.3390/antiox13070788>
- Reddy, T. P., Glynn, S. A., Billiar, T. R., Wink, D. A., & Chang, J. C. (2023). Targeting nitric oxide: say NO to metastasis. *Clinical Cancer Research*, 29(10), 1855-1868. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-22-2791>
- Roger, C., Buch, C., Muller, T., Leemput, J., Demizieux, L., Passilly-Degrace, P., ... & Jourdan, T. (2020). Simultaneous inhibition of peripheral CB1R and iNOS mitigates obesity-related dyslipidemia through distinct mechanisms. *Diabetes*, 69(10), 2120-2132. <https://doi.org/10.2337/db20-0078>
- Rogero, M. M., Leao, M. D. C., Santana, T. M., de MB Pimentel, M. V., Carlini, G. C., da Silveira, T. F., ... & Castro, I. A. (2020). Potential benefits and risks of omega-3 fatty acids supplementation to patients with COVID-19. *Free Radical Biology and Medicine*, 156, 190-199. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.07.005>
- Ross, C., Chan, A. H., von Pein, J. B., Maddugoda, M. P., Boucher, D., & Schroder, K. (2022). Inflammatory caspases: toward a unified model for caspase activation by inflammasomes. *Annual review of immunology*, 40(1), 249-269. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-101220-030653>
- Rouzer, C. A., & Marnett, L. J. (2020). Structural and chemical biology of the interaction of cyclooxygenase with substrates and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Chemical Reviews*, 120(15), 7592-7641. <https://dx.doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c00215>

- Ruiz-Ojeda, F. J., Méndez-Gutiérrez, A., Aguilera, C. M., & Plaza-Díaz, J. (2019). Extracellular matrix remodeling of adipose tissue in obesity and metabolic diseases. *International journal of molecular sciences*, 20(19), 4888. <https://doi.org/10.3390/ijms20194888>
- Safary, M., Modarressi, S. M. H., Tajdari, M., Peyrovinasab, A., Alijanpour, S., & Modarressi, M. H. (2025). The Diverse Roles of Hyaluronidase: Revealing Its Biochemical, Preclinical, and Clinical Applications. *Acta Biochimica Iranica*, 3(2), 73-82. <https://doi.org/10.18502/abi.v3i2.19483>
- Senderovic, A., & Galijasevic, S. (2024). The role of inducible nitric oxide synthase in assessing the functional level of coronary artery lesions in chronic coronary syndrome. *Cardiology Research*, 15(5), 330. <https://doi.org/10.14740/cr1700>
- Shawl, M., Geetha, T., Burnett, D., & Babu, J. R. (2024). Omega-3 supplementation and its effects on osteoarthritis. *Nutrients*, 16(11), 1650. <https://doi.org/10.3390/nu16111650>
- Shen, J., Rastogi, R., Guan, L., Li, F., Du, H., Geng, X., & Ding, Y. (2018). Omega-3 fatty acid supplement reduces activation of NADPH oxidase in intracranial atherosclerosis stenosis. *Neurological Research*, 40(6), 499-507. <https://doi.org/10.1080/01616412.2018.1451290>
- Siraki, A. G. (2021). The many roles of myeloperoxidase: From inflammation and immunity to biomarkers, drug metabolism and drug discovery. *Redox biology*, 46, 102109. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.102109>
- Siroma, T. K., Machate, D. J., Zorgetto-Pinheiro, V. A., Figueiredo, P. S., Marcelino, G., Hiane, P. A., ... & Nascimento, V. A. D. (2022). Polyphenols and  $\omega$ -3 PUFAs: Beneficial outcomes to obesity and its related metabolic diseases. *Frontiers in nutrition*, 8, 781622. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.781622>
- Sridhar, A., DeSantiago, J., Chen, H., Pavel, M. A., Ly, O., Owais, A., ... & Darbar, D. (2024). Modulation of NOX2 causes obesity-mediated atrial fibrillation. *The Journal of Clinical Investigation*, 134(18). <https://doi.org/10.1172/JCI175447>
- Stykel, M. G., & Ryan, S. D. (2022). Nitrosative stress in Parkinson's disease. *npj Parkinson's Disease*, 8(1), 104. <https://doi.org/10.1038/s41531-022-00370-3>
- Taherkhani, S., Sheibani, M., Mohammadkhanizadeh, A., Virag, J. A., de Castro Braz, L., & Azizi, Y. (2025). Metalloproteinases (MMPs) in hypertensive disorders: role, function, pharmacology, and potential strategies to mitigate pathophysiological changes. *Frontiers in Pharmacology*, 16, 1559288. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1559288>

- Taketomi, Y., & Murakami, M. (2022). Regulatory roles of phospholipase A2 enzymes and bioactive lipids in mast cell biology. *Frontiers in Immunology*, 13, 923265. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.923265>
- Tanase, D. M., Valasciuc, E., Anton, I. B., Gosav, E. M., Dima, N., Cucu, A. I., ... & Floria, M. (2025). Matrix Metalloproteinases: Pathophysiologic Implications and Potential Therapeutic Targets in Cardiovascular Disease. *Biomolecules*, 15(4), 598. <https://doi.org/10.3390/biom15040598>
- Terzi, A., & Suter, D. M. (2020). The role of NADPH oxidases in neuronal development. *Free Radical Biology and Medicine*, 154, 33-47. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.04.027>
- Vermot, A., Petit-Härtlein, I., Smith, S. M., & Fieschi, F. (2021). NADPH oxidases (NOX): an overview from discovery, molecular mechanisms to physiology and pathology. *Antioxidants*, 10(6), 890. <https://doi.org/10.3390/antiox10060890>
- Villalva, M., Martínez-García, J. J., Jaime, L., Santoyo, S., Pelegrín, P., & Pérez-Jiménez, J. (2023). Polyphenols as NLRP3 inflammasome modulators in cardiometabolic diseases: a review of in vivo studies. *Food & Function*, 14(21), 9534-9553. <https://doi.org/10.1039/D3FO03015F>
- Wan, J., Zhang, G., Li, X., Qiu, X., Ouyang, J., Dai, J., & Min, S. (2021). Matrix metalloproteinase 3: a promoting and destabilizing factor in the pathogenesis of disease and cell differentiation. *Frontiers in Physiology*, 12, 663978. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.663978>
- Wang, Y., Chen, G., Xu, M., Cui, Y., He, W., Zeng, H., ... & Li, X. (2024). *Biomolecules*, 14(4), 501. <https://doi.org/10.3390/biom14040501>
- Wang, Z., Li, W., Chen, S., & Tang, X. X. (2023). Role of ADAM and ADAMTS proteases in pathological tissue remodeling. *Cell Death Discovery*, 9(1), 447. <https://doi.org/10.1038/s41420-023-01744-z>
- Xu, R., Molenaar, A. J., Chen, Z., & Yuan, Y. (2025). Mode and Mechanism of Action of Omega-3 and Omega-6 Unsaturated Fatty Acids in Chronic Diseases. *Nutrients*, 17(9), 1540. <https://doi.org/10.3390/nu17091540>
- Zamora, A., Nougé, M., Verdu, L., Balzan, E., Draia-Nicolau, T., Benuzzi, E., ... & Garmy-Susini, B. (2024). 15-Lipoxygenase promotes resolution of inflammation in lymphedema by controlling Treg cell function through IFN- $\beta$ . *Nature Communications*, 15(1), 221. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-43554-y>
- Zeng, W., Song, Y., Wang, R., He, R., & Wang, T. (2023). Neutrophil elastase: From mechanisms to therapeutic potential. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 13(4), 355-366. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2022.12.003>
- Zgórzyńska, E., Stulczewski, D., Dziedzic, B., Su, K. P., & Walczewska, A. (2021). Docosahexaenoic fatty acid reduces the pro-inflammatory response induced by IL-1 $\beta$  in astrocytes through inhibition of NF- $\kappa$ B and

- AP-1 transcription factor activation. *BMC neuroscience*, 22(1), 4. <https://doi.org/10.1186/s12868-021-00611-w>
- Zhang, F., Zhu, G., Li, Y., Qi, Y., Wang, Z., & Li, W. (2023). Dual-target inhibitors based on COX-2: a review from medicinal chemistry perspectives. *Future Medicinal Chemistry*, 15(23), 2209-2233. <https://doi.org/10.4155/fmc-2023-0192>
- Zhang, Y. S., Gong, J. S., Yao, Z. Y., Jiang, J. Y., Su, C., Li, H., ... & Shi, J. S. (2022). Insights into the source, mechanism and biotechnological applications of hyaluronidases. *Biotechnology Advances*, 60, 108018. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2022.108018>
- Zhang, Y., Huang, Y., Hu, S., Liu, G., Zeng, T., Pan, A., & Liao, Y. (2025). Associations between plasma caspase-1 levels and cardiovascular disease, with the mediating role of metabolic syndrome. *Atherosclerosis*, 401, 119090. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2024.119090>
- Zhang, Z., & Guo, J. (2024). Deciphering oxidative stress in cardiovascular disease progression: a blueprint for mechanistic understanding and therapeutic innovation. *Antioxidants*, 14(1), 38. <https://doi.org/10.3390/antiox14010038>
- Zheng, Z., Li, Y., Jin, G., Huang, T., Zou, M., & Duan, S. (2020). The biological role of arachidonic acid 12-lipoxygenase (ALOX12) in various human diseases. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 129, 110354. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110354>