

# Effekt av ketolinsyre på psoriasis

Faglig sluttrapport



Illustrasjon: Nofima

Nofima er et ledende matforskningsinstitutt som driver med forskning og utvikling for akvakulturnæringen, fiskerinæringen og matindustrien. Vi leverer internasjonal anerkjent forskning og løsninger som gir næringslivet konkurransefortrinn langs hele verdikjeden.

«Bærekraftig mat til alle» er vår visjon.

### Kontaktinformasjon

Telefon: 77 62 90 00

[post@nofima.no](mailto:post@nofima.no)

[www.nofima.no](http://www.nofima.no)

NO 989 278 835 MVA



#### Hovedkontor Tromsø

Muninbakken 9–13

Postboks 6122

NO-9291 Tromsø



#### Stavanger

Måltidets hus

Richard Johnsensgate 4

Postboks 8034

NO-4068 Stavanger



#### Sunndalsøra

Sjøsengvegen 22

NO-6600 Sunndalsøra



#### Ås

Osloveien 1

Postboks 210

NO-1433 ÅS



#### Bergen

Kjerreidviken 16

Postboks 1425 Oasen

NO-5844 Bergen

# Rapport

<i>Rapportnummer:</i> 14/2026	<i>ISBN:</i> 978-82-8296-882-9	<i>ISSN:</i> 1890-579X
<i>Dato:</i> 17. mars 2026	<i>Antall sider + sider vedlegg:</i> 56 + 17	<i>Prosjektnummer:</i> Nofima prosjektnummer 14009 FHF prosjektnummer 901846
<i>Tittel:</i> <b>Effekt av ketolinsyre på psoriasis (Keto4Cells)</b>		
<i>Title:</i> Effect of cetoleic acid on psoriasis (Keto4cells)		
<i>Forfatter(e):</i> Mona E. Pedersen <sup>1</sup> , Marta Bou <sup>1</sup> , Bente Ruyter <sup>1</sup> , Jesmond Dalli <sup>2</sup> , Achilleas Karvounopoulos <sup>2</sup> , Torstein Tengs <sup>1</sup> , Nina Solberg <sup>1</sup> , Vibeke Høst <sup>1</sup> , Vibeke Voldvik <sup>1</sup> , Astrid Nilsson <sup>1</sup> , og Tone-Kari K. Østbye <sup>1</sup> <sup>1</sup> Nofima, <sup>2</sup> William Harvey Research Institute, Storbritannia		
<i>Avdeling:</i> Ernæring og førteknologi		
<i>Oppdragsgiver:</i> FHF		
<i>Eksternt prosjektnummer/Oppdragsgivers ref.:</i> 901846		
<i>Stikkord:</i> Psoriasis, ketolinsyre, pelagisk, cellekultur, fettsyrer		
<i>Sammendrag/anbefalinger:</i> Se kapittel 1.		
<i>English summary/recommendation:</i> See chapter 1.		

## **Forord**

Prosjektet tar utgangspunkt i en åpen utlysning fra FHF med saksnummer 22/00233, med tittelen «Effekt av ketolinsyre på psoriasis».

## Innhold

<b>1</b>	<b>Sammendrag/anbefalinger</b>	<b>6</b>
1.1	Sammendrag på norsk	6
1.2	English summary	6
<b>2</b>	<b>Innledning</b>	<b>8</b>
2.1	Faglig bakgrunn	8
2.2	Mål og delmål	10
2.3	Prosjektorganisering og prosjektinformasjon	10
<b>3</b>	<b>Problemstilling og formål</b>	<b>12</b>
<b>4</b>	<b>Prosjektgjennomføring</b>	<b>13</b>
4.1	Oversikt over arbeidspakker	13
4.2	Metodikk	13
4.2.1	Hudceller	13
4.2.2	3D Hudmodell	14
4.2.3	Adipocytter	14
4.2.4	Fettsyresubstrat til celleforsøk	15
4.2.5	Proliferasjonsassay	15
4.2.6	Viabilitetsassay	15
4.2.7	Fettsyresammensetning i celler	15
4.2.8	RNA sekvensering	15
4.2.9	ELISA/cytokiner	15
4.2.10	Western protein målinger	15
4.2.11	SPM analyse	16
4.2.12	Oil red O farging og Coomassie blue	16
4.2.13	Seahorse analyse	16
4.2.14	Statistikk	17
<b>5</b>	<b>Oppnådde resultater, diskusjon og konklusjon</b>	<b>18</b>
5.1	Arbeidspakke 1	18
5.1.1	Oppsummering av hovedfunn fra keratinocyt- og avansert hudmodell	33
5.2	Arbeidspakke 2	35
5.2.1	Oppsummering av hovedfunn subkutane adipocytter	49
5.3	Samlet oppsummering keratinocytter, hudmodell og adipocytter	50
<b>6</b>	<b>Hovedfunn</b>	<b>51</b>
<b>7</b>	<b>Leveranser</b>	<b>52</b>
<b>8</b>	<b>Referanser</b>	<b>53</b>
<b>9</b>	<b>Supplement</b>	<b>i</b>

# 1 Sammendrag/anbefalinger

## 1.1 Sammendrag på norsk

Psoriasis er en kronisk inflammatorisk hudsykdom drevet av en overaktiv immunrespons, særlig via IL-23/IL-17-aksen, der keratinocytter, fibroblaster og immunceller sammen bidrar til vedvarende inflammasjon og unormal hudvekst. Fettvev spiller også en viktig rolle i sykdomsutviklingen gjennom sekresjon av proinflammatoriske cytokiner, spesielt ved overvekt, noe som understreker det tette samspillet mellom hud og fettvev. Omega-3-fettsyrer som EPA og DHA kan modulere inflammasjon ved å forskyve balansen i lipidmediatorer og fungere som forløpere til spesialiserte pro-resolverende mediatorer (SPM), som bidrar til oppløsning av inflammasjon. Marine enumettede fettsyrer som ketolinsyre kan samtidig påvirke fettsyremetabolismen og øke tilgjengeligheten av EPA og DHA, og dermed indirekte støtte dannelsen av slike bioaktive mediatorer.

I denne studien ble tre komplementære modellsystemer benyttet – keratinocytter, en 3D-hudmodell og subkutane adipocytter – for å undersøke effektene av ketolinsyre på psoriasisrelatert inflammasjon og identifisere underliggende mekanismer. Resultatene tyder på at ketolinsyre virker tidlig i inflammasjonsresponsen. I hudmodellene hemmer ketolinsyre sentrale signalveier i psoriasispatologi, særlig IL-17/NF- $\kappa$ B-aksen, reduserer IL-6-sekresjon og begrenser ekstracellulær matriks (ECM)-remodellering. I de subkutane adipocytene fremmer ketolinsyre en antiinflammatorisk profil blant annet ved å redusere IL-8-sekresjon og nedregulere genuttrykk av inflammasjonsmarkører, samtidig som mitokondriefunksjonen styrkes.

Samlet peker funnene på at ketolinsyre primært demper tidlig inflammasjon, mens EPA og DHA i større grad bidrar i resolusjonsfasen gjennom dannelse av SPM'er. Dette gjør det særlig interessant at nordatlantisk fiskeolje naturlig inneholder moderate mengder EPA og DHA, men er rik på ketolinsyre. En slik fettsyreprofil kan gi en komplementær og potensielt synergistisk antiinflammatorisk effekt i huden, ved både å dempe initiering av inflammasjon og fremme oppløsning, noe som kan være spesielt gunstig ved kroniske og tilbakevendende tilstander som psoriasis.

## 1.2 English summary

Psoriasis is a chronic inflammatory skin disease driven by an overactive immune response, particularly via the IL-23/IL-17 axis, in which keratinocytes, fibroblasts, and immune cells collectively contribute to persistent inflammation and abnormal skin growth. Adipose tissue also plays an important role in disease development through the secretion of pro-inflammatory cytokines, especially in the context of obesity, highlighting the close interplay between skin and adipose tissue. Omega-3 fatty acids such as EPA and DHA can modulate inflammation by shifting the balance of lipid mediators and acting as precursors to specialized pro-resolving mediators (SPMs), which contribute to the resolution of inflammation. Marine monounsaturated fatty acids such as cetoleic acid may simultaneously influence fatty acid metabolism and increase the availability of EPA and DHA, thereby indirectly supporting the formation of these bioactive mediators.

In this study, three complementary model systems—keratinocytes, a 3D skin model, and subcutaneous adipocytes—were used to investigate the effects of cetoleic acid on psoriasis-related inflammation and to identify underlying mechanisms. The results suggest that cetoleic acid acts early in the inflammatory response. In the skin models, cetoleic acid inhibits key signaling pathways involved in psoriasis pathology, particularly the IL-17/NF- $\kappa$ B axis, reduces IL-6 secretion, and limits extracellular matrix (ECM) remodeling. In subcutaneous adipocytes, cetoleic acid promotes an anti-inflammatory profile by, among other effects, reducing IL-8 secretion and downregulating the gene expression of inflammatory markers, while also enhancing mitochondrial function.

Overall, the findings indicate that cetoleic acid primarily attenuates early inflammation, whereas EPA and DHA play a greater role in the resolution phase through the formation of SPMs. This makes it particularly interesting that North Atlantic fish oil naturally contains moderate amounts of EPA and DHA, but is rich in cetoleic acid. Such a fatty acid profile may provide a complementary and potentially synergistic anti-inflammatory effect in the skin by both suppressing the initiation of inflammation and promoting its resolution, which may be especially beneficial in chronic and recurrent conditions such as psoriasis.

## 2 Innledning

### 2.1 Faglig bakgrunn

Psoriasis er en kronisk hudsykdom som gir røde, flassende utslett og rammer rundt 2–3 % av verdens befolkning. Den eksakte årsaken er fortsatt ukjent, men arv har stor betydning, og ytre faktorer som overvekt, stress og enkelte medisiner kan utløse sykdommen. Psoriasis oppstår når immunforsvaret setter i gang en overaktiv betennelsesreaksjon i huden. Dette gjør at hudcellene deler seg altfor raskt og ikke modnes som de skal. Samtidig samler immunceller seg i huden og danner signalstoffer som IL-23 og IL-17, som igjen driver videre betennelse og fører til unormal vekst av både hudceller og blodkar. Fibroblaster i huden reagerer også på disse signalene og bidrar til å opprettholde betennelsen. Selv om mye er kjent, er rekkefølgen og de nøyaktige mekanismene fortsatt ikke helt kartlagt. Det finnes ingen kur, men kremer, salver og lysbehandling kan hjelpe ved mildere sykdom. Ved mer alvorlig psoriasis brukes systemiske og biologiske legemidler, spesielt behandlinger som blokkerer IL-17/IL-23-systemet. Disse virker godt, men brukes mest ved alvorlige tilfeller fordi de både er kostbare og kan gi bivirkninger. Siden de fleste pasienter kun har mild til moderat sykdom, er det behov for tryggere og rimeligere behandlingsalternativer som effektivt kan dempe betennelsen, for eksempel løsninger som kan tas som kosttilskudd (Wiedemann, Witzler et al. 2007, Armstrong, Harskamp et al. 2012).

Flere studier har vist at tilskudd av fiskeolje, som er rik på omega-3-fettsyrer, kan ha en positiv effekt i behandlingen av psoriasis (Maurice, Allen et al. 1987, Bittiner, Cartwright et al. 1988, Ricketts, Rothe et al. 2010, Qin, Wen et al. 2014, Upala, Yong et al. 2017). Inntak av omega-3 øker nivåene av EPA og DHA i serum og celler (Calder 2010), samtidig som nivået av arakidonsyre reduseres. EPA, en omega-3-fettsyre, og arakidonsyre, en omega-6-fettsyre, konkurrerer om de samme enzymsystemene i produksjonen av eikosanoider. Forenklet kan man si at eikosanoider avledet fra omega-6-fettsyrer fremmer inflammasjon, mens eikosanoider dannet fra omega-3-fettsyrer virker betennelsesdempende. Denne forskyvningen i balansen mellom omega-6 og omega-3 fører til en markant reduksjon i proinflammatoriske eikosanoider, noe som igjen er assosiert med klinisk bedring hos personer med psoriasis (Maurice, Allen et al. 1987). Hos pasienter med psoriasis er det påvist forhøyede nivåer av arakidonsyre i huden. Eikosanoider som dannes fra denne fettsyren antas å bidra til den inflammatoriske responsen som kjennetegner sykdommen. Omega-3-fettsyrene EPA og DHA kan derimot omdannes til spesialiserte proresolverende mediatorer (SPM), som resolverer og protektiner. Disse anti-inflammatoriske forbindelsene produseres i resolusjonsfasen av inflammasjonen og bidrar til å regulere både intensiteten og varigheten av den inflammatoriske prosessen. I denne sammenhengen er fiskeolje fra sild særlig interessant, ettersom den inneholder høye nivåer av ketolinsyre. Denne fettsyren kan stimulere kroppens egen syntese av EPA og DHA og dermed ytterligere støtte en gunstig fettsyreprofil som kan bidra til å dempe inflammasjon i huden.

Ettersom både nivået og sammensetningen av fettsyrer i ulike fiskeoljer påvirker kroppens evne til å danne anti-inflammatoriske mediatorer, blir også kilden til omega-3-fettsyrer av betydning. I denne sammenhengen skiller nordatlantiske fiskeoljer seg ut. Fiskeoljer fra sild, tobis og lodde kjennetegnes av et naturlig høyt innhold av den langkjedete enumettede fettsyren ketolinsyre, kombinert med et moderat nivå av de marine omega-3-fettsyrene EPA og DHA. Dette står i kontrast til søramerikanske fiskeoljer, som inneholder lite ketolinsyre, men høyere konsentrasjoner av EPA og DHA. Vi har tidligere gjennomført flere studier på ketolinsyre og pelagiske fiskeoljer rike på denne fettsyren, som sildeolje. In vitro-forsøk med leverceller fra mennesker og laks (FHF prosjekt nr. 901017) viste at økte nivåer av ketolinsyre stimulerte cellenes omdanning av ALA til EPA og DHA (Østbye, Berge et al. 2019). Tilsvarende viste to FHF-finansierte prosjekter (FHF nr. 901017 og FHF-901353) at nordatlantiske fiskeoljer, inkludert sildeolje, økte deponeringen av EPA og DHA i laksesmolt. Resultater fra NFR-prosjektet 256448 (Nofima, prosjektleder A. Nilsson) underbygger dette også i pattedyrmodeller:

Rotter som fikk nordatlantisk fiskeolje i kombinasjon med camelinaolje hadde økt omdanning av ALA til EPA og DHA, og høyere ketolinsyreinnhold i dietten korrelerte med økte nivåer av EPA og DHA i røde blodceller (Østbye, Gudbrandsen et al. 2023). Selv om mekanismen bak ketolinsyres effekt fortsatt er uklar, peker funnene på at fettsyren kan stimulere kroppens egen omega-3-syntese. En mulig forklaring er økt tilgjengelighet av EPA og DHA som videre kan omdannes til bioaktive lipidmediatorer, som resolviner. Dette støttes av resultater fra FHF-prosjektet 901037 «Nye omega-3-kilder i fôr til laks», der høyere DHA-nivåer i fôret førte til økte nivåer av resolviner i plasma (Ruyter, Bou et al. 2022). En tidligere studie har dessuten koblet lavt inntak av enumettede fettsyrer til økt klinisk alvorlighetsgrad av psoriasis, og antyder at disse fettsyrene kan fungere som en tilleggs mekanisme for å redusere inflammasjon hos pasienter med sykdommen (Barrea, Macchia et al. 2015). Fordi lavt inntak av enumettede fettsyrer er blitt koblet til økt alvorlighetsgrad av psoriasis (Barrea, Macchia et al. 2015), er det også relevant å se nærmere på hvordan disse fettsyrene påvirker funksjonen til fettvev. Fettvev finnes ikke bare som et dyptliggende energilager, men er også til stede i huden som subkutant og dermalt fett. Dette vevet fungerer som et aktivt endokrint organ som kan påvirke lokale inflammatoriske prosesser i huden – og dermed potensielt bidra til sykdomsforløpet ved psoriasis.

Det subkutane fettvevet ligger under dermis, altså helt nederst i huden, og danner hypodermis (også kalt underhuden). Det fungerer som et overgangslag mellom huden og de underliggende strukturene som muskler og bindevev, og består hovedsakelig av adipocytter, kar og nerver. Det subkutane fettvevet er vist å fungere som et aktivt immunologisk og endokrint lag som bidrar til å regulere inflammasjon ved å produsere cytokiner og adipokiner som leptin, adiponektin, IL-6 og TNF- $\alpha$  (Cao 2014). Disse signalstoffene gjør at adipocytter kan kommunisere direkte med andre hudceller ved å påvirke fibroblaster i regulering av kollagensyntese, ECM-ombygging og sårheling, og keratinocytter ved å endre proliferasjon, differensiering og deres produksjon av inflammatoriske mediatorer. Via denne kjemiske kommunikasjonen fungerer subkutant fett som en sentral aktør i regulering av hudens immunrespons, reparasjonsevne og barrierefunksjon (Song, Xu et al. 2025). Økende dokumentasjon viser at dysfunksjonelle signaler fra subkutane adipocytter kan bidra til kronisk lavgradig inflammasjon, som igjen kan påvirke utviklingen og forverringen av psoriasis. Derfor er det avgjørende å studere ikke bare de typiske hudcellene – keratinocytter og fibroblaster – men også de subkutane adipocytene for å få en dypere forståelse av hvilke cellulære og molekylære mekanismer som driver psoriasis og andre inflammatoriske hudsykdommer.

Flere studier peker på at både marine omega-3-fettsyrer og marine enumettede fettsyrer kan påvirke fettvevets funksjon og lipidmetabolisme på måter som er relevante for både metabolsk helse og inflammatoriske tilstander som psoriasis. EPA og DHA er kjent for sine antiinflammatoriske effekter, men er også vist å redusere fettinnholdet i leveren og ha gunstig innvirkning ved overvekt (Barber, Sinclair et al. 2013). I tillegg tyder nyere forskning på at marine enumettede fettsyrer kan ha selvstendige positive effekter på både fettmetabolisme og inflammatoriske prosesser (Yang, Emma-Okon et al. 2016). Dette støttes av dyrestudier. I en undersøkelse der ApoE $^{-/-}$ -mus fikk en diett rik på ketolinsyre (saury-olje) i 12 uker, ble det observert bedre endotelfunksjon, mindre grad av fettlever og redusert utvikling av aterosklerose sammenlignet med mus som fikk oliven- eller tunfiskolje (Yang, Emma-Okon et al. 2016). Lignende funn er gjort hos overvektige mus som fikk fiskeolje fra alaskatorsk (pollock) eller saury, begge rike på de marine enumettede fettsyrene 20:1 og 22:1. Musene viste redusert fettinnhold i både blod og lever, samt endringer i genuttrykk knyttet til lipidmetabolisme og inflammasjon (Yang, Miyahara et al. 2011, Yang, Miyahara et al. 2011).

Også *in vitro*-studier antyder en mulig synergieffekt mellom marine enumettede fettsyrer og omega-3-fettsyrene EPA og DHA. I humane leverceller (HepG2) reduserte kombinasjonen av EPA/DHA og C20:1 både lipidakkumulering og kolesterolnivå, noe som tyder på at disse fettsyrene kan virke sammen for å fremme en mer gunstig lipidprofil (Yoshinaga, Mizuno et al. 2021). Siden både omega-3 og marine enumettede fettsyrer kan påvirke hvordan kroppen håndterer fett og inflammasjon, er det

naturlig å se nærmere på selve signalstoffene som gjør denne jobben. Oksylipider er en bred gruppe oksiderte signalstoffer som dannes når flerumettede fettsyrer omsettes gjennom enzymatiske og ikke-enzymatiske prosesser. Gruppen omfatter blant annet eikosanoider, lipoksiner, spesialiserte pro-resolutive mediatorer (SPM), samt ulike hydroksylerte PUFA-derivater. Som viktige signalmolekyler bidrar oksylipider til regulering av inflammasjon og vevshomeostase, og de er vist å spille en sentral rolle i hudens cellulære kommunikasjon og betennelsesrespons. Bioaktive lipidmediatorer er potente forbindelser som spiller en sentral rolle både i utvikling og i resolusjon av inflammasjon. De kan dannes i kroppen fra fettsyrene EPA og DHA gjennom enzymatiske prosesser (blant annet via cyklooksygenaser og lipoksygenaser) eller ved ikke-enzymatiske reaksjoner (Kendall, Pilkington et al. 2015). En viktig undergruppe er de spesialiserte pro-resolverende mediatorene (SPM'er), som inkluderer resolviner, protektiner og maresiner. Disse forbindelsene har dokumenterte antiinflammatoriske og immunmodulerende effekter (Serhan 2007). Studier har vist at psoriasis-pasienter har en avvikende profil av bioaktive lipidmediatorer i hud og blod sammenlignet med friske individer (Sorokin, Domenichiello et al. 2018, Sorokin, Norris et al. 2018). Flere mediatorer, blant annet 15-HETE, RvE1 og RvD3, er rapportert å ha gunstig effekt på psoriasis (oppsummert i Simard et al. (Simard, Morin et al. 2022)). Transkriptomanalyser av hud fra psoriasis-pasienter har avdekket dysregulering av gener involvert i lipidmetabolisme (Rioux, Pouliot-Bérubé et al. 2018). Dette kan bidra til endret biosyntese av lipidmediatorer fra flerumettede fettsyrer og dermed forklare deler av sykdomspatogenesen. Ketolinsyre har vist seg å kunne øke omdanningen av ALA til EPA og DHA (Østbye, Berge et al. 2019), og kan dermed gi økt tilgang på substrater for syntese av bioaktive lipidmediatorer. Dette antyder at ketolinsyre indirekte kan bidra til å modulere inflammasjon gjennom påvirkning av lipidmediatorprofilen.

## 2.2 Mål og delmål

**Hovedmål:** Å identifisere og forstå de cellulære og molekylære mekanismene som knytter ketolinsyre til utviklingen av psoriasis, ved hjelp av in vitro celle- og 3D hudmodeller.

**Delmål** for prosjektet er å

- Undersøke hvordan EPA, DHA og ketolinsyre påvirker psoriasis-relevante inflammasjonsmarkører i keratinocytter og i en in vitro hudmodell med og uten IL-17-indusert psoriasis-liknende inflammasjon, for å identifisere mulige anti-inflammatoriske effekter av disse fettsyrene.
- Å kartlegge hvordan eksponering for EPA, DHA og ketolinsyre, i nærvær og fravær av hyperglykemi påvirker sekresjonen av oksylipider og inflammasjonsmarkører i humane subkutane fettceller.

## 2.3 Prosjektorganisering og prosjektinformasjon

Prosjektet ble ledet av Nofima og med Dr. Tone-Kari K. Østbye som prosjektleder. Samarbeidspartner har vært Professor Jesmond Dalli fra William Harvey Research Institute, Storbritannia. Nofimas rolle i prosjektet har vært som prosjektleder og ansvarlig for gjennomføring av celleforsøk i arbeidspakke 1 og 2 samt analyser av celleforsøk. Professor Jesmond Dalli hadde ansvar for analyser av bioaktive lipider tilknyttet begge arbeidspakker.

**Startdato** for prosjektet: 01.05.2023

**Sluttdato** for prosjektet: 30.06.2026

**Økonomisk ramme** for prosjektet: 5 mill. (fra FHF)

**Prosjektgruppe**

- Tone-Kari K. Østbye, Marta Bou, Mona E. Pedersen, Nina Solberg, Vibeke Høst, Torstein Tengs, Astrid Nilsson, Vibeke Voldvik og Bente Ruyter (Nofima)
- Jesmond Dalli og Achilleas Karvounopoulos (William Harvey Research Institute, Storbritannia)

**Referansegruppe**

- Iren Stoknes og Derek Tobin (Epax Norway AS)
- Runhild Gammelsæter (Artic Bioscience AS)
- Stig Jansson (Grøntvedt Nutri AS)

### 3 Problemstilling og formål

#### Prosjektets effektmål

Psoriasis medfører betydelige samfunnsøkonomiske kostnader. Studier viser at pasienter med psoriasis har om lag 10 % lavere sysselsetting enn friske kontrollpersoner og mister i gjennomsnitt 2–3 arbeidsdager per måned. Håbel et al. (Håbel, Wettermark et al. 2021) har gjennomgått 35 studier fra 11 land publisert mellom 2001 og 2013, som dokumenterer de økonomiske konsekvensene av sykdommen. De årlige kostnadene per pasient ble estimert til € 11 928 i Sverige, € 8 372 i Italia og € 2 866–6 707 i Tyskland. Selv om tilsvarende studie ikke er utført i Norge, antas kostnadsnivået å være sammenlignbart med Sverige. Kostnadene er i hovedsak knyttet til helsetjenester, sykefravær og uførhet.

Selv om psoriasis representerer en betydelig samfunnsøkonomisk byrde, fremheves det at kostnadene kan reduseres gjennom effektiv behandling. Dersom ketolinsyre fra nordatlantiske fiskeoljer kan benyttes som behandlingsstrategi, vil dette kunne ha stor samfunnsmessig betydning.

Keto4Cells-prosjektet har bidratt med ny kunnskap om ketolinsyre og dens potensielle rolle i prosesser som er relevante for psoriasis. Resultatene gir økt innsikt i hvordan ketolinsyre påvirker cellulære mekanismer knyttet til inflammasjon og lipidmetabolisme, og kan dermed gi grunnlag for videre forskning på om denne fettsyren kan inngå i fremtidige behandlingsstrategier. Slik kunnskap kan på sikt bidra til å redusere sykdomsbyrden for pasienter og samfunn.

Prosjektet har samtidig styrket kunnskapsgrunnlaget for produsenter av nordatlantiske fiskeoljer ved å dokumentere effekter og mulige virkningsmekanismer av ketolinsyre, en fettsyre som hittil har vært lite studert. Bruk av cellemodeller har gjort det mulig å undersøke effekter av ren ketolinsyre på en måte som ikke lar seg gjennomføre i dyre- eller humanstudier, og prosjektet har dermed bidratt med unik mekanistisk innsikt.

Den generiske kunnskapen som er utviklet i prosjektet kan komme flere deler av den marine verdikjeden til gode. Marin ingrediensindustri, aktører innen kosttilskudd og produsenter av fôr og spesialoljer får økt forståelse av verdien i nordatlantiske råstoff, inkludert potensialet for utvikling av nye høykostprodukter. Resultatene kan dermed bidra til både økt verdiskaping og styrket konkurranseevne.

På lengre sikt kan kunnskapen fra prosjektet støtte videre utvikling av marine produkter, bidra til å opprettholde arbeidsplasser i kystnær industri og legge grunnlag for nye kompetansesarbeidsplasser innen marin bioøkonomi.

## 4 Prosjektgjennomføring

### 4.1 Oversikt over arbeidspakker

Prosjektet har bestått av to arbeidspakker.

#### **Arbeidspakke 1: Undersøke virkningsmekanismen til ketolinsyre i den inflammatoriske kaskaden i psoriasis ved bruk av in vitro psoriasis hudcelle og 3D-hudmodeller**

I denne arbeidspakken ble det benyttet to komplementære in vitro-modellsystemer — primære/humane keratinocytter og en 3D-hudmodell — for å undersøke om og hvordan ketolinsyre påvirker sentrale psoriasisrelaterte prosesser. Keratinocytter er valgt som én av modellene fordi de utgjør hovedcelletypen i epidermis og spiller en nøkkelrolle i patogenesen ved psoriasis. Ved psoriasis viser keratinocytter både økt proliferasjon og en pro-inflammatorisk fenotype, og de responderer direkte på sentrale cytokiner som IL-17, IL-22 og TNF- $\alpha$ . En keratinocytmodell gir derfor et kontrollert system for å studere direkte cellulære effekter av ketolinsyre på signalveier, genuttrykk og produksjon av inflammatoriske mediatorer. Denne modellen egner seg særlig godt til mekanistiske studier og dose-respons-analyser. 3D-hudmodellen ble inkludert for å gi et mer fysiologisk og vevsrelevant system som etterligner hudens arkitektur og celle-celle-interaksjoner. Bruken av en 3D-modell gjør det mulig å undersøke effekten av ketolinsyre i en kontekst som bedre reflekterer in vivo-forhold, og fungerer som et viktig bindeledd mellom enkle cellekulturer og videre prekliniske studier. Kombinasjonen av disse to modellsystemene gir dermed både høy mekanistisk oppløsning og økt fysiologisk relevans. Dette styrker muligheten til å avdekke om ketolinsyre kan modulere sentrale inflammatoriske og vevsrelaterte prosesser ved psoriasis.

#### **Arbeidspakke 2: Undersøke om det er en kobling mellom ketolinsyrens effekter og inflammasjonsresponsen i subkutane fettceller**

I denne arbeidspakken ble det benyttet en etablert adipocyt-cellelinje som in vitro-modell for å undersøke om ketolinsyre kan modulere inflammasjonsresponsen og metabolske prosesser i fettvev. Modellen inkluderte eksponering for hyperglykemi samt både høye og lave nivåer av fettsyrer. Fettvev er i dag anerkjent som et aktivt endokrint og immunologisk organ. Metabolsk ubalanse i adipocytene, kan føre til en kronisk lavgradig inflammasjon, karakterisert av økt produksjon av pro-inflammatoriske cytokiner, kjemokiner og adipokiner. Denne tilstanden kan bidra til systemisk inflammasjon og er assosiert med en rekke metabolske og inflammatoriske sykdommer, inkludert psoriasis. Ved å simulere en betennelseslignende tilstand i subkutane adipocytter fra hud, var målet i denne arbeidspakken å undersøke om ketolinsyre kan påvirke immunmodulerende og metabolske responser i fettvevet. Dette omfatter særlig hvordan ketolinsyre regulerer sekresjon av oksylipider og inflammasjonsmarkører under ulike metabolsk belastende forhold.

## 4.2 Metodikk

### 4.2.1 Hudceller

Primære humane keratinocytter (HaCat) og fibroblaster (ATCC, Manassas, VA, USA) ble dyrket i et proliferasjonsmedie bestående av DMEM høy glukose medie (Thermo Fisher Scientific) tilsatt 10 % FBS og 100U/mL Pencillin/Streptomycin ved 37 °C og i fuktig atmosfære ved 5 % CO<sub>2</sub>. Cellene ble opprettholdt og rutinemessig splittet ved en konsentrasjon på 5,000 cells/cm<sup>2</sup> i dyrkningsflasker T125 (Corning Costar). Alle forsøk beskrevet nedenfor ble utført for celler mellom passasje P4-P6.

Cellene til proliferasjonsassay ble dyrket i proliferasjonsmedie uten (kontroll) eller med ulike konsentrasjoner av fettsyrer (ketolinsyre, EPA eller DHA) tilsatt.

Inflammasjonsforsøk ble utført ved utsåing av 41 000 keratinocytter/brønn i 6-well plate (Corning Costar) i proliferasjonsmedie og dyrkning frem til 95 % konfluens før pre-inkubering med ketolinsyre, EPA og DHA i 72 t og videre tilsetning av pro-inflammatorisk stimuli (miks av TNFa (3,3 ng/mL) / IL-17 (33 ng/mL)) sammen med fettsyrene i en periode på 72 t (akutfase) og til slutt en avsluttende dyrkningsperiode i 96 t med kun stimulering med fettsyrene alene (helingfase). Både mediefraksjon og cellefraksjon ble samlet ved ulike tidspunkter og oppbevart ved -80 °C før videre analyser til RNAseq, western, ELISA og resolinanalyser.

#### **4.2.2 3D Hudmodell**

3D-hud modell (EFT-400, MatTek) ble differensiert ifølge protokoll fra produsent før tilsetning av IL-17 (33 ng/mL) i 72 t og videre tilsetning med og uten ulike fettsyrene (ketolinsyre, EPA, DHA) i tillegg til IL-17 (33 ng/mL) i 5 d. BSA ble brukt som bærer for opptak av fettsyrene. Kommersielt dyrkningsmedier (EFT-400 medium, MatTek) og dyrkningsforhold 37 °C og 5 % CO<sub>2</sub> i inkubator ble benyttet under hele forsøket. Både mediefraksjon og cellefraksjon ble samlet ved ulike tidspunkter og oppbevart ved -80 °C før videre analyser til RNAseq, western, ELISA og resolinanalyser.

#### **4.2.3 Adipocytter**

##### **Innledende forsøk**

Primære normale humane subkutane preadipocytter (ATCC PCS-210-010, American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA) ble dyrket i Fibroblast Growth Kit, low serum (PCS-201-041) i henhold til produsentens protokoll for å oppnå tilstrekkelig celledetall til forsøkene i prosjektet. Da cellene nådde 70-80 % konfluens, ble aliquoter på 1,5 x 10<sup>6</sup> celler nedfrosset i 90 % FBS og 10 % DMSO for senere bruk.

Før celleforsøkene ble de adipogene differensieringsbetingelsene optimalisert ved å sammenligne Adipocyte Differentiation Toolkit (PCS-500-050) med en standard intern differensieringsprotokoll. Den interne protokollen besto av Dulbecco's Modified Eagle's Medium/F12 Ham's næringsblanding (v/v, 1:1), 17,5 mM glukose, 2 mM glutamin, 17 µM pantotenat, 100 nM humant insulin, 10 nM trijod-L-tyronin, 33 µM biotin, 10 µg/ml transferrin, 1 µM deksametason, 100 U/ml penicillin og 100 µg/ml streptomycin. I tillegg ble troglitazon (4 µM) og 3-isobutyl-1-metylxantin (0,25 mM) tilsatt det adipogene mediet de første fire dagene av differensieringen.

Adipocytter ble sådd i 6-brønnsplater med en tetthet på 12 000 celler/cm<sup>2</sup> og inkubert ved 37 °C og med 5 % CO<sub>2</sub>. Når cellene nådde omtrent 80 % konfluens, ble differensiering indusert ved bruk av de respektive protokollene. Differensieringsgraden ble vurdert både visuelt og ved qPCR gjennom måling av sentrale adipogene markører (CEBPA, PPARγ, FABP4 og ADIPONECTIN) på ulike tidspunkter (dag 10, 14, 15, 18 og 20). Resultatene var sammenlignbare mellom de to betingelsene, og den interne protokollen ble derfor benyttet i de videre forsøkene.

##### **Hovedforsøk**

Adipocytter ble sådd med en tetthet på 12 000 celler/cm<sup>2</sup> og inkubert ved 37 °C i og med 5 % CO<sub>2</sub>. Når cellene nådde 80 % konfluens, ble differensiering indusert ved tilsetning av differensieringscocktailen beskrevet ovenfor. Etter fire dagers differensiering ble cellene videreført i vedlikeholdsmedium (adipogen cocktail uten troglitazon og IBMX) i nærvær av ulike fettsyrer, avhengig av eksperimentelle betingelser.

To ulike doser fettsyrer (FA) ble testet, 30 µM og 5 µM. I tillegg ble det innen hver eksperimentell gruppe testet to ulike glukosebetingelser: standard glukosebetingelse (lav glukose, L-glukose) eller glukosetilskudd (høy glukose, H-glukose; 70 mM). Glukosetilskuddet var ment å indusere en «overvekt»

tilstand i cellene. Cellene ble inkubert i nærvær av de ulike fettsyrene i 10 dager ved 30  $\mu\text{M}$  og i 14 dager ved 5  $\mu\text{M}$ . Etter endt inkubasjon ble prøver samlet inn for videre analyser, inkludert Oil Red O-farging, fettsyreanalyser, RNA-isolering og vurdering av mitokondrielt oksygenforbruk (OCR).

#### 4.2.4 Fettsyresubstrat til celleforsøk

Fettsyrene (EPA, DHA, 22:1n-11) ble kjøpt fra Larodan (Solna, Sverige). For å gjøre fettsyren tilgjengelig som substrat for cellene, ble den bundet til BSA som natriumsalt i forholdet 1:2,7. Fettsyren ble først løst i kloroform, og etter inndamping av kloroform ble fettsyren reløst i 0,1 M NaOH. Deretter ble fettsyren i 0,1 M NaOH blandet med serumfritt albumin løst i PBS i forholdet 1:2,7. pH ble justert til 7.

#### 4.2.5 Proliferasjonsassay

Proliferasjonsanalyser ble utført ved utsåing av celler i 96-brønners plate (Corning Costar, REF 3595) og startmåling ved 20 % celledetthet (konfluens) og bruk av IncuCyte S3 Live Cell Analysis system (Sartorius AG, Göttingen, Germany) som var plassert i inkubator ved 37 °C og 5 % CO<sub>2</sub>. Cellekonfluens ble registrert hver 4 time.

#### 4.2.6 Viabilitetsassay

Viabilitetsmåling ble utført ved CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability Assay (Promega, G7570) og IncuCyte Green Cytotoxicity Reagent (Sartorius Cat # 4633) ifølge protokoll til leverandører.

#### 4.2.7 Fettsyresammensetning i celler

Totale lipider ble ekstrahert fra cellene i henhold til protokollen beskrevet av Folch et al. (Folch, Lees et al. 1957). CHCl<sub>3</sub>-fasen ble tørket under nitrogen, og prøvene ble deretter metylerte over natten med benzen, 2 % H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i metanol og dimetoksypropanat ved 50 °C. Fettsyremetylestere ble separert ved gasskromatografi (GC; Hewlett Packard 6890) med flammeionisasjonsdetektor (FID) ved bruk av en BPX70-kolonne (60 m, 0,25 mm indre diameter, 0,25  $\mu\text{m}$  filmtykkelse). Temperaturprogrammet startet ved 50 °C og økte med 4 °C/min til 170 °C, deretter med 0,5 °C/min til 200 °C, og til slutt med 10 °C/min til 240 °C. Toppene ble integrert ved hjelp av GC ChemStation-programvare (Agilent Technologies, Rev. B.01.01 SR1, 2001–2005). Fettsyrene ble identifisert ved hjelp av en ekstern standard (GLC 463, Nu-Chek Prep), og konsentrasjonen av de enkelte fettsyrene ble beregnet basert på en intern standard (C23:0, Larodan).

#### 4.2.8 RNA sekvensering

For å undersøke genuttrykk og sammenligne behandlinger, ble transkribert RNA rensert opp fra de forskjellige oppsettene, og det ble gjennomført såkalte RNA-Seq (RNA sequencing) analyser. Sekvensering av transkript RNA ble gjort ved The Norwegian Sequencing Centre (NSC) sin node ved Ullevål sykehus. Sekvensene ble mappet mot siste versjon av det human genomet (hg38) ved hjelp av programmet STAR (Dobin, Davis et al. 2013). Forskjeller i antallet reads som mappet per gen ble så analysert ved hjelp av R pakkene SARTOOLS (Varet, Brillet-Guéguen et al. 2016) og edgeR (Robinson, McCarthy et al. 2010). Anrikede signalveier ble analysert ved hjelpe av programvaren clusterProfiler (Yu, Wang et al. 2012).

#### 4.2.9 ELISA/cytokiner

For å undersøke utskillelse av cytokiner fra keratinocytter og adipocytter under ulike behandlinger ble kommersielt assay for IL-6, IL-8 og adiponectin (Invitrogen # EH2IL6, # KHC008, #KHP0041) benyttet. Mediefraksjonen fra de ulike celleforsøkene ble analysert ifølge protokoll fra produsent.

#### 4.2.10 Western protein målinger

Cellene som ble dyrket for proteinganalyse ble vasket to ganger med kald PBS før lysering i Pierce™ RIPA-buffer (89900, Thermo Scientific) tilsatt protease- og fosfatasehemmer (A32959, Thermo

Scientific) i 30 minutter på is. Lysatene ble deretter sentrifugert ved 13 000 rpm i 20 minutter ved 4 °C. Proteinkonsentrasjonene ble bestemt ved hjelp av DC Protein Assay (BioRad). 20 µg protein ble lastet per brønn på SDS-PAGE NuPage 12 % Bis-Tris-geler (NP0342BOX, Invitrogen), og gelene ble kjørt i 3-(N-morfolino)propanesulfonsyre (MOPS) SDS running buffer (NP0001, Invitrogen) ved 200 V i omtrent 50 minutter. Etter elektroforese ble proteinene overført til nitrocellulosemembraner (iBlot3 Transfer stacks, IB33001, Invitrogen) ved bruk av et iBlot Gel Transfer Device (Invitrogen). Alle membraner ble blokkert med 2 % ECL Prime blocking agent (RPN418V, Cytiva) i TBS-Tween i 1 time ved romtemperatur (RT). Primær- og sekundærantistoffene ble fortynnet i 0,2 % blocking agent og inkubert i 1,5 timer ved RT (eller over natten ved 4 °C) med lett risting. Membranene ble vasket 3 × 10 minutter med TBS-Tween etter begge inkubasjonene. ECL plex™ Rainbow™ Fluorescent marker fra Cytiva (#RPN850E, MA, USA) ble brukt som molekylvektmarkør. Proteinene ble skannet og visualisert med G: BOX Chemi XX6/XX9 (Syngene, India). Brukte primærantistoffer: Mus anti-α-tubulin (1:10 000, #T5168, Sigma Aldrich, USA) Mus anti-Psoriasin (1:1000, NB100-56559, Novus Biologicals) Brukt sekundærantistoff: ECL Plex goat-anti-mouse IgG Cy3 (PA43009, Cytiva).

#### 4.2.11 SPM analyse

Analyse av SPM'er ble utført slik beskrevet i Ringheim-Bakka et al. (Ringheim-Bakka, Saliani et al. 2025).

#### 4.2.12 Oil red O farging og Coomassie blue

**Oilred O farging:** En Oil Red O (ORO)-stamløsning (3,5 g/L) ble fremstilt ved å løse ORO i isopropanol og stå over natten i avtrekksskap. Neste morgen ble løsningen filtrert gjennom et Whatman-filter. Arbeidsløsningen ble deretter fremstilt ved å fortynne stamløsningen med destillert vann (3:2, v/v) og inkubert over natten ved 40 °C. Påfølgende morgen ble arbeidsløsningen filtrert gjennom et Whatman-filter, re-filtrert etter 30 minutter og til slutt filtrert gjennom et 0,2 µm sprøytefilter. Adipocytene ble vasket to ganger med PBS og fiksert med 10 % formalin i 5 minutter ved romtemperatur. Formalinet ble deretter erstattet med fersk 10 % formalin, og cellene ble inkubert i minst 1 time. Etter fiksering ble cellene vasket to ganger med PBS, PBS ble fjernet, og platene ble kort lufttørket. Cellene ble deretter inkubert med ORO-arbeidsløsningen i 2 timer ved romtemperatur. Etter farging ble cellene vasket tre ganger med dH<sub>2</sub>O. Intracellulær lipidfordeling ble undersøkt ved mikroskopi, og bilder ble tatt med et digitalt kamera koblet til mikroskopet. For kvantifisering ble 350 µl isopropanol tilsatt hver brønn og inkubert i minst 10 minutter. Løsningen ble deretter pipettert opp og ned for å sikre fullstendig eluering av fargestoffet. Deretter ble 100 µl fra hver brønn overført i duplikat til en 96-brønnsplate (totalt 200 µl). Absorbans ble målt ved 500 nm ved bruk av 100 % isopropanol som blank.

**Coomassie Blue-farging (protein):** Etter kvantifisering av lipider ble totalt proteininnhold i hver brønn bestemt ved Coomassie Blue-farging. Fargeløsningen besto av 0,04 % Coomassie-fargestoff i 3,5 % perklorsyre. Adipocytter ble vasket to ganger med dH<sub>2</sub>O, lufttørket og deretter inkubert med 500 µl Coomassie-løsning i 1 time. Fargestoffet ble deretter fjernet, platene fikk lufttørke, og 350 µl propylenglykol ble tilsatt hver brønn. Prøvene ble inkubert ved 60 °C i 1 time. Deretter ble 100 µl fra hver brønn overført i duplikat til en 96-brønnsplate. Absorbans ble målt ved 630 nm ved bruk av 100 % isopropanol som blank.

#### 4.2.13 Seahorse analyse

Oksygenforbruksrate (OCR) ble bestemt ved bruk av et Seahorse XFp-instrument. Primære normale humane subkutane preadipocytter ble sådd på ECL-belagte mikroplater (5000 celler per brønn), differensiert til modne adipocytter og dyrket uten (CONT) eller anrikt med ketolinsyre, EPA eller DHA i en konsentrasjon på 30 µM i 12 dager. Cellene ble stimulert med 1,5 µM oligomycin, 1 µM FCCP og 0,5 µM antimycin/rotenon. Analysen ble gjennomført og kvantifisert i henhold til produsentens instruksjoner.

#### **4.2.14 Statistikk**

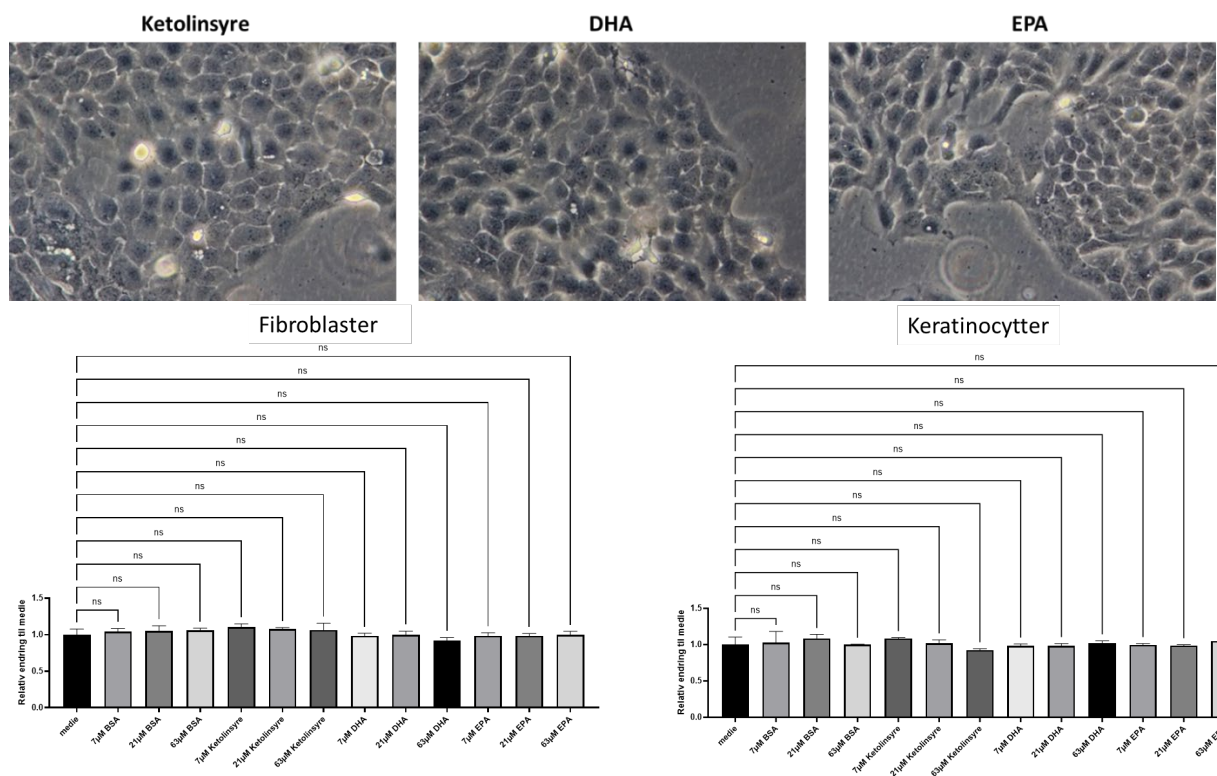
Dataene ble analysert med enveis eller toveis ANOVA, etterfulgt av Tukeys test for multiple sammenligninger (GraphPad Software, GraphPad Prism (Version 10). GraphPad Software, San Diego, California, USA).

## 5 Oppnådde resultater, diskusjon og konklusjon

### 5.1 Arbeidspakke 1

#### Hudceller viser god toleranse for ketolinsyre, EPA og DHA, og ketolinsyre

Keratinocytter og fibroblaster er sentrale celletyper i henholdsvis epidermis og dermis, og representerer to funksjonelt distinkte komponenter av huden. For å vurdere hvordan disse cellene responderer på eksponering for fettsyrene ketolinsyre, EPA og DHA, ble både viabilitet, cellemorfologi og proliferasjon (celledeling) undersøkt ved hjelp av ATP-baserte viabilitetsassays, mikroskopi og real-time Incucyte-analyser. ATP-viabilitetsassayet gir et mål på intracellulær energistatus og reflekterer dermed aktiv metabolisme og antall levedyktige celler, mens Incucyte-analysen gir dynamisk informasjon om proliferasjon. Cellene ble mikroskopert for evaluering av morfologiske endringer over tid. Fettsyrekonsentrasjonene som ble testet var fra 7  $\mu\text{M}$  som antas å være fysiologisk nivå, og opp til 63  $\mu\text{M}$  som er i konsentrasjonsområdet av ketolinsyre som ble testet i Østbye et al.(2019). Som vist på figuren (Figur 1, nedre panel) ser vi at begge celletyper tåler fettsyrekonsentrasjoner mellom 7 og 63  $\mu\text{M}$ , og keratinocytterne viser normal cellemorfologi med kubestruktur (Figur 1, øvre panel).



Figur 1 Cellemorfologi og viabilitet (ATP) ved tilsetning av ulike fettsyrer og konsentrasjon av fettsyrer. Keratinocytter og fibroblaster ble tilsatt ulike konsentrasjoner (7-63  $\mu\text{M}$ ) av fettsyrene ketolinsyre, EPA og DHA (koblet til BSA for å lette opptak i celler) og korresponderende konsentrasjoner med BSA (kontroll). Mikroskopibilde av keratinocytter viser normal cellemorfologi av keratinocytter med kubisk struktur (øvre panel). Viabilitetsassay viser ingen signifikant effekt (ns) av fettsyrer i de ulike konsentrasjonene som ble testet (nedre panel).

I dette prosjektet ble primært in vitro-dyrkede fibroblaster fra hud inkludert for å vurdere celleviabilitet etter eksponering for ulike fettsyrer, med hensikt å sikre at behandlingene ikke var toksiske. Etter disse innledende testene ble det gjort en faglig vurdering av hvilken cellemodell som best representerer de mekanismene man ønsket å studere videre. Fibroblaster har viktige funksjoner knyttet til hudens struktur

og produksjon av ekstracellulær matriks, men de er ikke hovedaktørene i de inflammatoriske prosessene som driver psoriasis. Keratinocytter er derimot direkte involvert i både sykdomsutvikling, cytokinrespons og interaksjon med immunceller, og representerer derfor en mer relevant primærmodell for å studere effektene av EPA, DHA og ketolinsyre. For å øke den biologiske relevansen ytterligere ble fibroblast-studiene erstattet med en tredimensjonal (3D) hudmodell som inkluderer både keratinocytter og fibroblaster organisert i et vevslignende lagdelt system. Denne modellen gjenspeiler hudens arkitektur og celle–celle-interaksjoner langt bedre enn monolagkulturer og er derfor bedre egnet til å undersøke hvordan fetttsyrene påvirker hudens samlede inflammatoriske respons under forhold som etterligner psoriasislignende inflammasjon. På bakgrunn av disse vurderingene omfatter de videre funksjonelle analysene i prosjektet kun keratinocytter og 3D-hudmodellen, ettersom disse modellene gir mest relevant og fysiologisk informasjon for å belyse prosjektets problemstillinger.

### **Fettsyrer fra vekstmediet deponeres i keratinocytter, men påvirker ikke celledeling**

Keratinocytter ble anriket med fetttsyrene ketolinsyre, EPA eller DHA ved tilsetning av fettsyre bundet til albumin til cellenes vekstmedium. Fettsyreprofilen til cellene viste at de har tatt opp hhv. ketolinsyre, EPA og DHA fra vekstmediet (Tabell 1). Ketolinsyre finnes kun i cellene som ble tilsatt denne fettsyren i vekstmediet, og innholdet ligger på 3,4 og 2,7 ug/cellepellet i hhv akutfase og helingsfase. Dette er en marin fettsyre som finnes i relativt høye nivåer i marine organismer slik som plankton og fisk som spiser plankton. Alle cellene inneholdt både EPA og DHA, men cellene som ble anriket med disse fetttsyrene hadde klart høyere nivåer enn de andre gruppene. Sammenlikning av cellenes fettsyresammensetning i helingsfasen versus akutfasen (Tabell 1B) viser reduksjon av EPA og DPA i både EPA og DHA gruppen og kan bety at disse forbrukes til syntese av bioaktive metabolitter ved kjedeforlengelse og oksidasjon. Nivå av SPM'er fra EPA og n-3 DPA var nettopp høyere i helingsfasen i EPA og DHA gruppene (Figur 10 og Figur 11). Innholdet av arakidonsyre (20:4n-6) i cellene ligger på mellom 3.6-9.9 ug/cellepellet, og er for alle gruppene høyere i akutfasen enn i helingsfasen. Dette er en fettsyre som er viktig for membranfunksjon og som forløper til prostaglandiner, tromboxaner og leukotriener involvert i betennelsesreaksjoner (Biernacki and Skrzydlewska 2025), og spesielt i akutfasen av en inflammasjonsrespons. Anrikning av fetttsyrene i cellene viser at in vitro cellemodellsystemet er egnet for å undersøke effekten av fetttsyrene på biologisk respons.

Det ble ikke observert tydelige effekter av ketolinsyre, EPA eller DHA på proliferasjonen av keratinocytter under basale forhold (Figur S 1, i supplement). Siden psoriasis er karakterisert av en markert hyperproliferasjon av keratinocytter, tyder resultatene våre på at disse fetttsyrene i utgangspunktet ikke påvirker denne sentrale sykdomsmekanismen (Wu, Dai et al. 2023). Videre viste våre analyser at heller ikke i en inflammatorisk modell, hvor keratinocytterne først ble stimulert med IL-17 for å etterligne psoriatiske forhold, ga tilsetning av fetttsyrene noen tydelig endret proliferasjonsrespons (Figur S 1, i supplement). Dette er interessant sett i lys av at IL-17 er kjent for å øke proliferasjonen av keratinocytter i psoriatiske tilstander, mens EPA kan redusere proliferasjonen av IL-17-produserende immunceller i psoriasismodeller (Yu, Yu et al. 2022). Selv om slike immunmodulerende effekter potensielt kan påvirke keratinocytteres responsen indirekte i et betent mikromiljø, viser våre data at ketolinsyre, EPA og DHA ikke endrer proliferasjonen verken i friske keratinocytter eller etter IL-17-induksjon. Samlet sett understøtter dette at de testede fetttsyrene ikke driver keratinocyttoproliferasjon i modeller som reflekterer både normale og psoriatiske forhold.

Tabell 1 Fettsyresammensetning (ug/cellepellet) i keratinocytter. Keratinocytene ble stimulert med IL17+TNF $\alpha$  og dyrket i vekstmedium uten tilsetning av fettsyrer (Kontroll) eller vekstmedium tilsatt ketolinsyre, EPA eller DHA (30  $\mu$ M). Cellene ble høstet etter 72 timer (AF: akutfase), og etter 96 timer uten inflammatorisk stimuli (HF: helingsfase) men med nytt vekstmedium tilsatt fettsyrer. Data er gjennomsnitt  $\pm$  SEM (n=3). A) Fettsyresammensetning i akutfase og helingsfase, B) Ratio mellom fettsyresammensetningen i helingsfase sammenliknet med akutfase. nd: ikke detektert.

A) Fettsyresammensetning (ug/cellepellet)

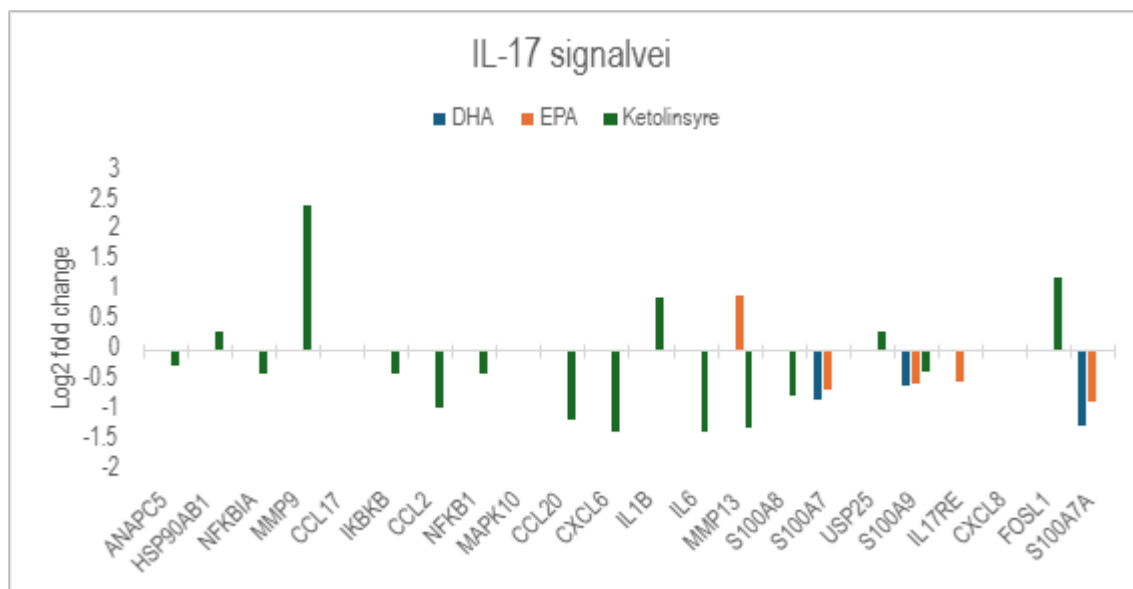
	Kontroll		EPA		DHA		Ketolinsyre	
	AF	HF	AF	HF	AF	HF	AF	HF
20:4 n-6	4,2 $\pm$ 1,2	8,0 $\pm$ 0,5	4,9 $\pm$ 0,1	5,7 $\pm$ 0,0	3,6 $\pm$ 0,7	5,1 $\pm$ 0,1	7,5 $\pm$ 0,9	9,9 $\pm$ 0,9
22:1n-11	nd	nd	nd	nd	nd	nd	<b>3,4 <math>\pm</math> 0,2</b>	<b>2,7 <math>\pm</math> 0,3</b>
20:5n-3	0,5 $\pm$ 0,5	2,0 $\pm$ 0,1	<b>5,9 <math>\pm</math> 0,2</b>	<b>4,2 <math>\pm</math> 0,0</b>	3,1 $\pm$ 0,6	2,6 $\pm$ 0,0	0,6 $\pm$ 0,6	1,5 $\pm$ 0,7
22:5n-3	2,8 $\pm$ 0,7	4,0 $\pm$ 0,2	6,2 $\pm$ 0,2	4,5 $\pm$ 0,1	0,6 $\pm$ 0,6	0,0 $\pm$ 0,0	5,1 $\pm$ 0,5	5,9 $\pm$ 0,5
22:6n-3	2,5 $\pm$ 0,7	4,5 $\pm$ 0,3	2,8 $\pm$ 0,1	3,1 $\pm$ 0,0	<b>7,2 <math>\pm</math> 1,4</b>	<b>7,2 <math>\pm</math> 0,1</b>	4,4 $\pm$ 0,5	5,5 $\pm$ 0,6

B) Helingsfase vs. akutfase

	Kontroll	EPA	DHA	Ketolinsyre
20:4 n-6	1,9 $\pm$ 0,4	1,2 $\pm$ 0,2	1,4 $\pm$ 0,1	1,3 $\pm$ 1,0
22:1n-11	nd	nd	nd	0,8 $\pm$ 1,2
20:5n-3	4,0 $\pm$ 0,2	0,7 $\pm$ 0,2	0,8 $\pm$ 0,1	2,6 $\pm$ 1,3
22:5n-3	1,4 $\pm$ 0,3	0,7 $\pm$ 0,6	0,0 $\pm$ 0,0	1,1 $\pm$ 0,9
22:6n-3	1,8 $\pm$ 0,4	1,1 $\pm$ 0,3	1,0 $\pm$ 0,1	1,3 $\pm$ 1,1

**Ketolinsyre demper psoriatiske markører regulert av IL-17-signalveien, reduserer den pro-inflammatoriske produksjonen av IL-6, nedregulerer antimikrobielle peptider og påvirker remodeleringen av ekstracellulær matriks prosesser som alle er sentrale i patogenesen ved psoriasis.**

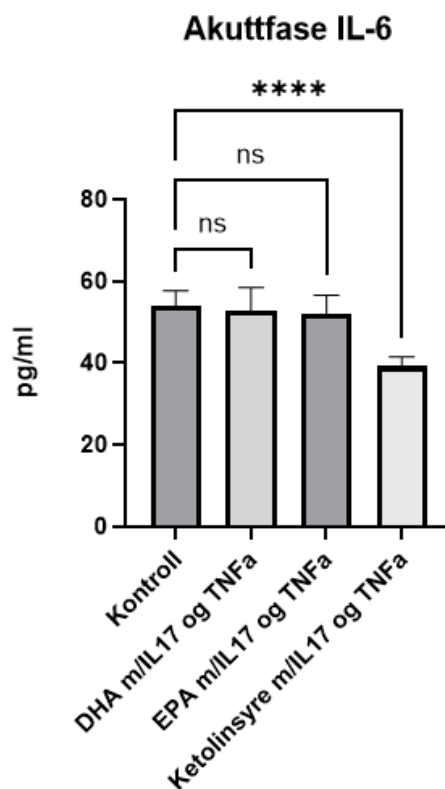
Vi ønsket videre å undersøke om ketolinsyre har anti-inflammatorisk effekt på keratinocytter, og sammenlikne dette med effekten av omega-3 fettsyrene EPA og DHA. Psoriasis drives av en interaksjon mellom medfødte immunceller, adaptive immunceller og keratinocytter. Det er kjent at IL-17 signalveien er oppregulert i psoriasis og dette resulterer i produksjon av pro-inflammatoriske cytokiner som IL-6 og IL-8, i tillegg til en rekke andre markører for psoriasis (Fletcher, Moran et al. 2020). I vårt forsøk ble differensierte keratinocytter pre-inkubert med de ulike fettsyrene før tilsetning av IL-17 og analysert for genuttrykk. Celler dyrket i vekstmedium uten fettsyretilsetning ble benyttet som kontroll. Ketolinsyre har en mer markant effekt på uttrykk av gener sammenliknet med EPA og DHA (Tabell S 1, i supplement), og viser et større antall gener som er signifikant opp eller nedregulert. Den regulatoriske effekten av ketolinsyre var også større i akutfasen sammenlignet med helingsfasen, med et totalt antall på 1195 gener mot 1061 gener. En videre analyse av enkeltgener innenfor IL-17 signalveien viser at ketolinsyre demper genuttrykk av en rekke kjente markører, slik som NFKB1, CXCL6 (IL-6), S100AB og S100A9 (Figur 2). Sammenliknet med EPA og DHA var det flere markører i IL-17 signalveien som var nedregulert med ketolinsyre. NFKB1 er en transkripsjonsfaktor som er aktiv i inflammasjon og CXCL6 (IL-6) representerer et pro-inflammatoriske cytokin som er oppregulert ved IL-17 stimulering. Det er også interessant at vi ser en oppregulering av IL-1B som er et pro-inflammatorisk cytokin. IL-6 blir for det meste betraktet som et pro-inflammatorisk cytokin, men det har også anti-inflammatoriske egenskaper (Scheller, Chalaris et al. 2011). Proteinnivåer av IL-6 og IL-8 fra samme celleforsøk støtter genuttrykksdataene og viser at ketolinsyre demper IL-6 produksjonen i IL-17 stimulte keratinocytter (Figur 3).



Figur 2 Genuttrykk av ulike psoriatiske markører i keratinocytter anriket med ketolinsyre, EPA eller DHA. Differensierte keratinocytter ble pre-inkubert med de ulike fettsyrene før stimulering med IL-17+TNF $\alpha$  (n=3). Celler ikke anriket med fettsyrer ble brukt som kontroll. Genekspressjon ble deretter kvantifisert ved hjelp av RNA-seq og R-pakken SARTools (versjon 1.8.2) (Varet, Brillet-Guéguen et al. 2016) og edgeR (versjon 4.8.2)(Robinson, McCarthy et al. 2010).

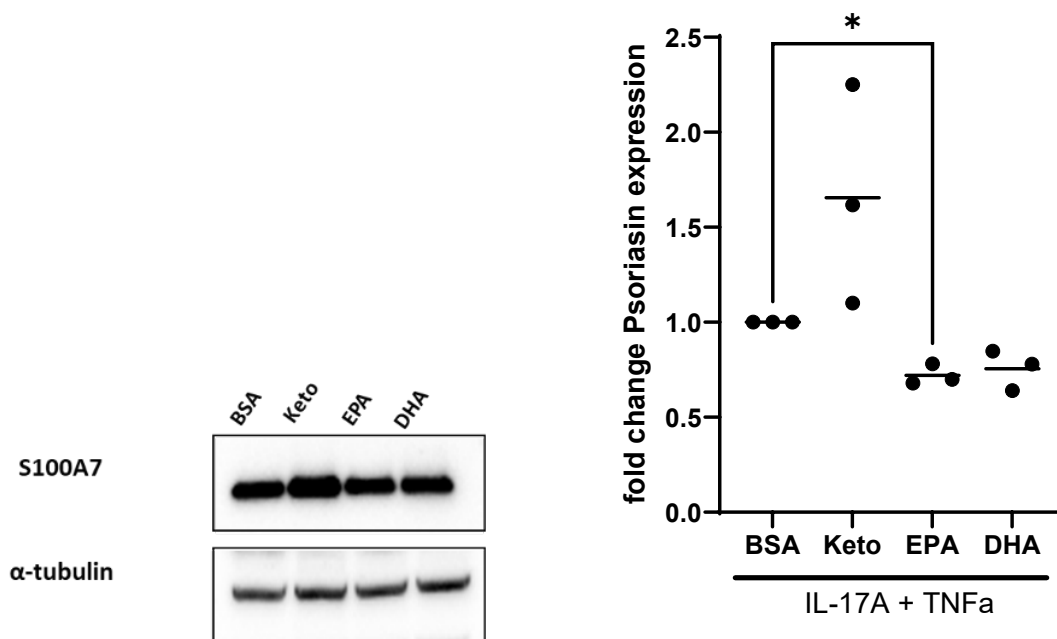
Vi ser derimot ingen effekt av EPA og DHA på produksjonen av IL-6 eller IL-8 på mRNA eller protein nivå. Disse funnene står i kontrast til andre studier som viser at EPA og DHA kan dempe IL-6 sekresjon i keratinocytter som er blitt stimulert for inflammasjon og stress ved andre stimuli enn cytokin IL-17

(Pupe, De Haes et al. 2002, Serini, Cassano et al. 2019). Det finnes få studier på effekten av EPA og DHA på IL-17 stimulerede keratinocytter i litteraturen, men studier har vist at behandling av keratinocytter med palmitinsyre og leptin forsterket proinflammatoriske responser i kombinasjon med TNF- $\alpha$  og IL-17A (Ikeda, Morizane et al. 2022). I tillegg økte forbehandling med palmitinsyre og leptin IL-17A-mediert fosforylering av c-Jun N-terminal kinase. Våre funn kan tyde på at ketolinsyre har en spesifikk effekt på IL-17/IL-6 signalvei i keratinocytter. Videre studier er nødvendig for å bekrefte dette.



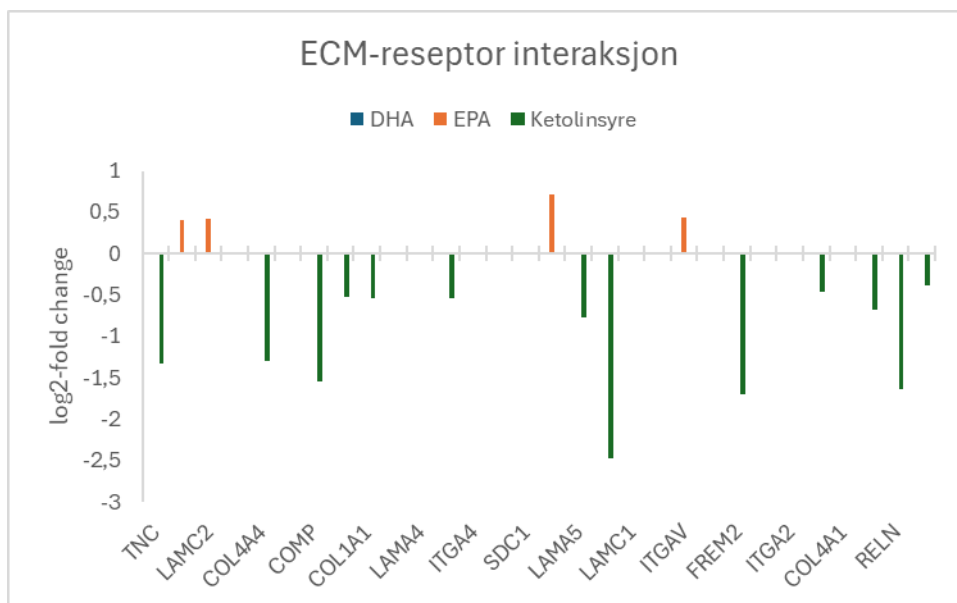
Figur 3 Proteinmåling av IL-6 sekret fra IL-17+TNF $\alpha$  stimulerede keratinocytter anriket med ketolinsyre, EPA eller DHA. Differensierte keratinocytter ble pre-inkubert med de ulike fettsyrene før stimulering med IL-17+TNF $\alpha$ , og celler ikke anriket med fettsyrer ble brukt som kontroll. Utskillelse av IL-6 fra keratinocytene ble analysert ved Elisa. Førsøket representerer data fra 3 uavhengige biologiske forsøk.

En nedregulering av flere antimikrobielle peptider (S100AB, S100A7, S100A7), med både spesifikke og overlappende effekter av de ulike fettsyrene, ble påvist på mRNA nivå (Figur 2). Dette kan indikere at ulike fettsyrer har selektive effekter på bestemte anti-mikrobielle peptider. Proteinmålinger ved western blot av de samme celleforsøkene bekreftet dette for S100A7 (psorasine), med en tendens til dempende effekt av EPA og DHA på S100A7, mens ketolinsyre ikke viste noen tilsvarende effekt (Figur 4). S100-proteinene utgjør en familie av EF-hand Ca<sup>2+</sup>-bindende proteiner, inkludert S100A2, -A7, -A8/A9, -A12 og -A15, som er markant oppregulert i psoriatisk hud. Disse proteinene har flere funksjoner, blant annet som intracellulære Ca<sup>2+</sup>-sensorer, formidlere av Ca<sup>2+</sup>-signaler og respondere på ekstracellulære stimuli. De er også involvert i regulering av energimetabolisme, celleproliferasjon og apoptose (Liang, Li et al. 2023). S100-proteiner spiller en avgjørende rolle i utvikling og progresjon av inflammatoriske sykdommer, inkludert psoriasis. Det er behov for videre studier for å forstå den spesifikke nedreguleringen av ulike S100-proteiner i respons til forskjellige fettsyrene og deres biologiske betydning.



Figur 4 Proteinmåling av S100A7 i IL-17+TNF $\alpha$  stimulerede keratinocytter anriket med ketolinsyre, EPA eller DHA. Differensierte keratinocytter ble pre-inkubert med de ulike fettsyrene før stimulering med IL-17+TNF $\alpha$ , og celler ikke anriket med fettsyrer ble brukt som kontroll. S100A7 protein ble analysert i celler ved western blotting (venstre panel) og kvantitering (høyre panel). Førsøket representerer data fra 3 uavhengige biologiske forsøk.

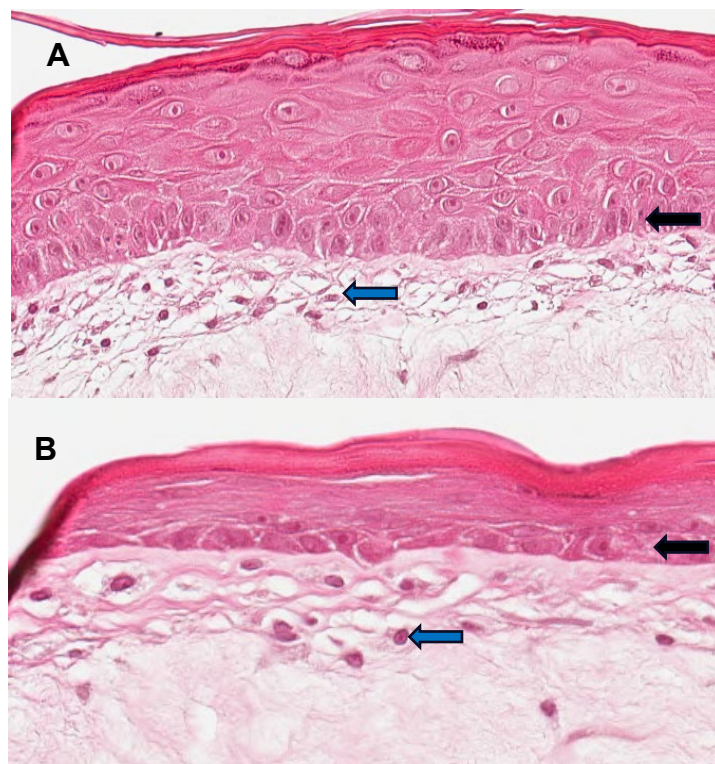
Ketolinsyre har også en effekt på ekstracellulær matriks (ECM) produksjon og remodelering (Figur 5). Genuttrykk av ulike kollagentyper som strukturelle collagen type 1, collagen type IV og laminin var nedregulert, samtidig med nedregulering av cellereseptorer integriner (ITGA5 og ITGB8), som kommuniserer med ECM. Tidligere studier har vist forandringer i ECM ved psoriasis in vivo som er ledsaget av epidermal overekspressjon av matriksmetalloproteinaser (MMP-er) og med IL-17 signalvei involvert (Fleischmajer, Kuroda et al. 2000, Starodubtseva, Sobolev et al. 2011). MMP-13 mRNA ekspressjonen ble dempet ved ketolinsyre, hvilket tyder på en effekt på ECM remodeleringsenzymene. Denne responsen ble ikke påvist for EPA og DHA. En reseptor som modulerer aktivitet til integriner (Syndekan-4) var imidlertid oppregulert med EPA. Syndekaner er transmembran cellereseptorer med immunmodulerende funksjoner, binder cytokiner og regulerer deres aktivitet. Oppregulering av syndekan-1 og syndekan-4 har blitt foreslått å være involvert i utviklingen av psoriasis (Wagner, Theodoro et al. 2021, Koliakou, Eleni et al. 2022).



Figur 5 Genuttrykk av ulike extracellulære (ECM) markører i IL-17+TNF $\alpha$  stimulerede keratinocytter anrikket med ketolinsyre, EPA eller DHA. Differensierte keratinocytter ble pre-inkubert med de ulike fettsyrene før stimulering med IL-17+TNF $\alpha$ , og celler ikke anrikket med fettsyrer ble brukt som kontroll. Førsøket representerer data fra 3 uavhengige biologiske forsøk. Genekspressjon ble kvantifisert ved hjelp av RNA-seq og R-pakken SARTools (versjon 1.8.2) (Varet, Brilllet-Guéguen et al. 2016) og edgeR (versjon 4.8.2) (Robinson, McCarthy et al. 2010).

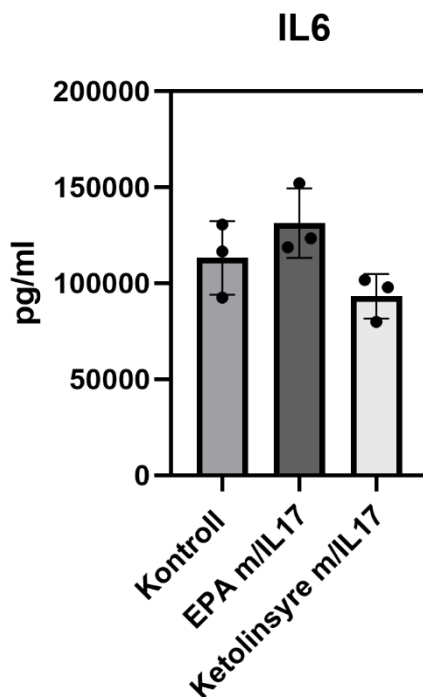
**I 3D-modellen viser ketolinsyre en tilsvarende nedregulering av det pro-inflammatoriske IL-6 som i keratinocytter, samt en signifikant påvirkning på mRNA-spleising av ekstracellulære matrikskomponenter som kollagener.**

Vi ønsket videre å undersøke effekten av ketolinsyre i en mer avansert 3-D hudmodell bestående av flere celletyper slik som man finner i en in vivo situasjon. I psoriasis er patologien tydelig endret for keratinocytter, mens fibroblaster i dermis-laget i huden spiller en rolle ved opprettholdelse av psoriasis ved utskillelse av cytokiner (Blauvelt and Chiricozzi 2018). Figur 6 viser at tilsetning av IL-17 til hudmodellen inducerer en psoriatisk patologi med de-differensierte keratinocytter og økt keratinlag. Både med og uten IL-17 stimulering ser vi et ekstracellulært matriks-lag med fibroblaster som støtter keratinocytter.



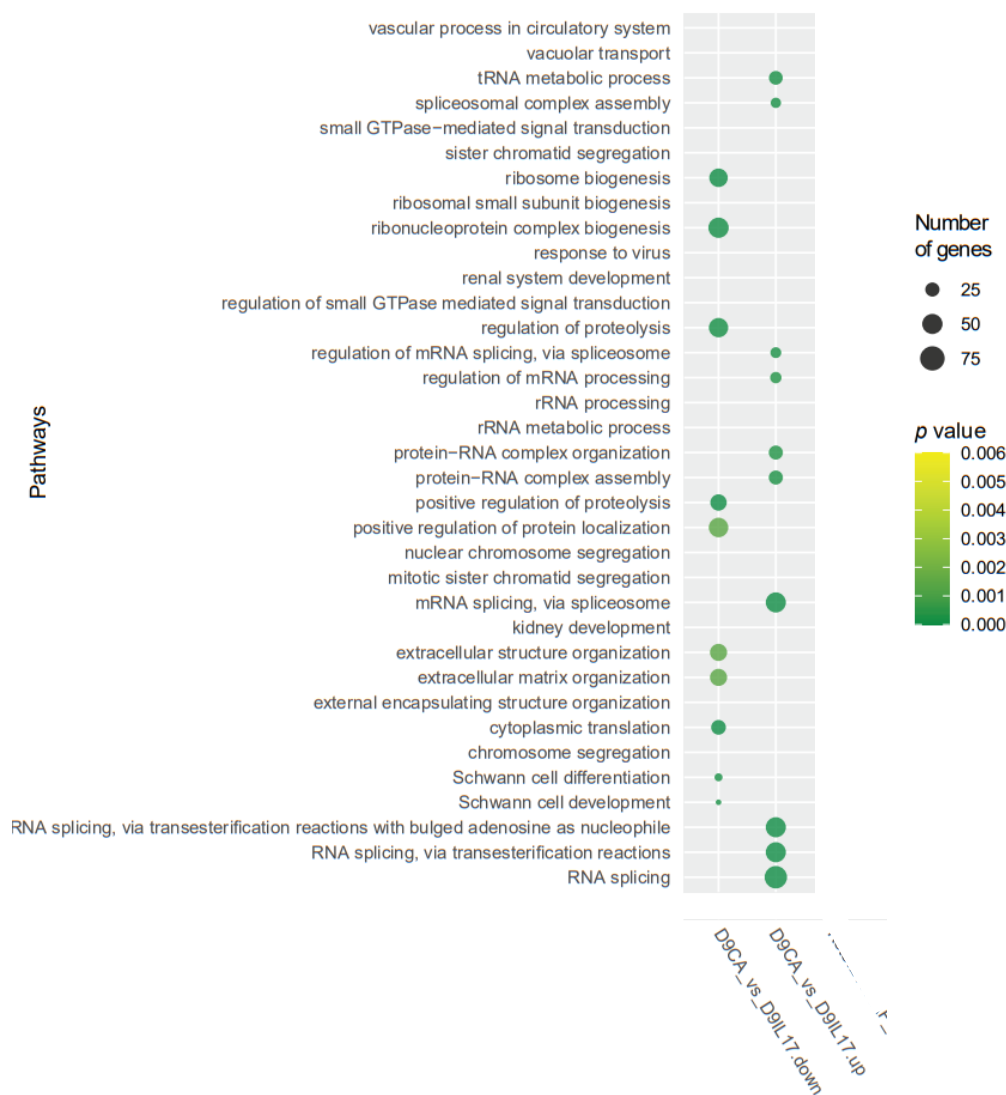
*Figur 6 3D-hudmodell induisert for psoriasis med IL-17 stimulering. Hematoksilin-eosin-farging av histologiske snitt av en 3D-hudmodell uten (A) og med IL-17 stimulering (B) i 5 dager. Keratinocytene (svart pil) fremstår mer organisert uten IL-17 stimulering enn ved stimulering. Keratinocytlaget er støttet av et underliggende lag av ekstracellulær matriks med fibroblaster (blå pil). Det øverste laget (rød farge) viser keratin.*

3D hudmodellen, både med og uten IL-17 stimulering, ble dyrket med tilsetning av ulike fettsyrer, og prøver ble høstet ut for ELISA og RNAseq analyse etter 9-dagers stimulering. Effekten av de ulike fettsyrene på IL-6 og IL-8 proteinutskillelse viste en tendens at ketolinsyre demper IL-6 produksjonen i IL-17 stimulert hudmodell (Figur 7). Denne tendensen samsvarer med tidligere analyser for kun keratinocytter, hvor en signifikant nedregulering av IL-6 ble observert. Den noe svakere effekten i 3D-hudmodellen kan skyldes at fibroblaster responderer annerledes på IL-6 produksjonen sammenliknet med keratinocytter. Ytterligere studier er nødvendig for å bekrefte dette.



Figur 7 Proteinmåling av IL-6 sekret fra IL-17 stimulert 3D-hudmodell anrikt med ketolinsyre eller EPA. 3D-hudmodell ble pre-inkubert med IL-17 før tilsetting av de ulike fettsyrene, og deretter dyrket videre i 5 dager før høsting av vekstmedium til Elisa analyse av IL-6 protein målt. Førsøket representerer data fra 3 uavhengige biologiske forsøk.

Genuttrykk fra RNA-seq analysen viser at en rekke biologiske signalveier enten opp- eller nedreguleres ved tilsetting av ketolinsyre, målt ved dag 9 (Figur 8). Det er særlig interessant å se en tydelig nedregulering av prosesser knyttet til organisering av ekstracellulær matrixen (ECM), samtidig som mRNA-spleising er oppregulert i denne mer avanserte modellen som inkluderer fibroblaster. Fibroblaster er hovedprodusenter av ECM-komponenter og danner dermis i hudlaget. Det er mulig at effekten av ketolinsyre på ECM-remodellering, tidligere observert kun i keratinocytter, nå også involverer mRNA-spleising som mekanisme, og at denne effekten fremkommer tidligere i en mer avansert 3D-hudmodell med langvarig samspill mellom keratinocytter og fibroblaster. Alternativt kan dette representere en cellespesifikk effekt av ketolinsyre på fibroblaster. Ytterligere studier på proteinnivå og strukturelle analyser av ECM er nødvendig for å bekrefte disse interessante funnene.



Figur 8 Gene set enrichment analyse (GSEA) av 3D-hudmodell indusert for psoriasis med IL-17 stimulering og deretter tilsatt ketolinsyre i 5 dager. Differensielt uttrykte gener ble brukt i en GSEA analyse ved hjelp av R-pakken *clutsterProfiler* (versjon 4.18.4) (Yu, Wang et al. 2012) og Gene Ontology funksjonell annotering av gener. Anrikede Gene Ontology termer hadde justerte p-verdier < 0,05.

### Ketolinsyre påvirker sammensetningen av oksylipiner både i keratinocytter og 3D-hudmodell.

Oksiderte lipidmediatorer som dannes fra flerumettede fettsyrer – inkludert eikosanoider (prostaglandiner, leukotriener, tromboxaner), lipoksiner, spesialiserte pro-resolusjonsmediatorer (SPM; resolviner, maresiner og protektiner), samt andre oksiderte PUFA-produkter som HETE, HEPE og HDHA – samles under betegnelsen oksylipiner. Spesialiserte pro-resolving lipidmediatorer (SPM'er) dannes fra flerumettede fettsyrer (PUFAer), og er viktige for å opprettholde en normal hudfunksjon (Simard, Morin et al. 2022). Disse lipidmediatorene, som stammer fra både n-3- og n-6-PUFAer, kan enten fremme eller dempe betennelse. De spiller derfor en sentral rolle i utvikling og forløp av ulike hudsykdommer, blant annet psoriasis. Psoriasis er kjennetegnet av økte nivåer av proinflammatoriske lipidmediatorer. Studier viser at et høyt inntak av n-3-PUFAer kan påvirke psoriasis positivt, særlig ved å redusere alvorlighetsgraden og hyppigheten av psoriatiske plakk.

Fra tidligere studier vet vi at ketolinsyre kan stimulere omdanningen av alfa-linolensyre til EPA og DHA i leverceller (Østbye, Berge et al. 2019), men vi vet ikke om ketolinsyre kan påvirke syntesen av SPM. Fettsyresammensetningen av keratinocytterne, og det faktum at det er begrenset med alfa-linolensyre i keratinocytterne, tyder ikke på at ketolinsyre har medført økt syntese og tilgjengelighet av EPA og DHA i cellene, for eventuelt videre SPM syntese.

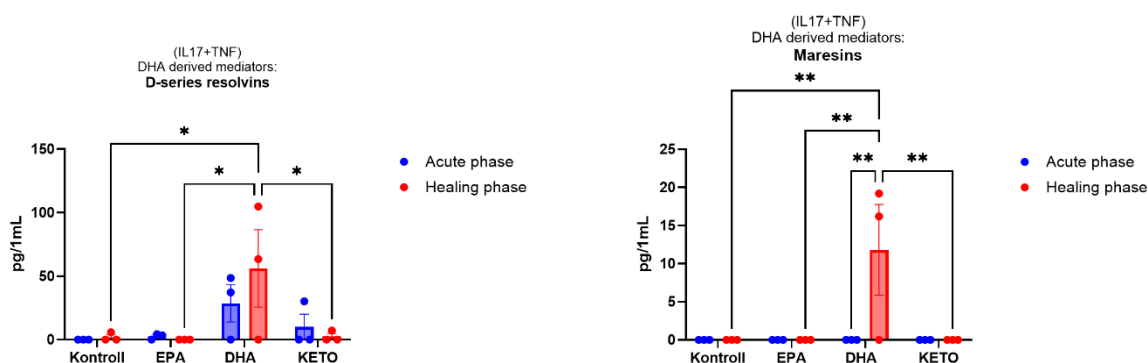
En akutt inflammasjonsreaksjon forløper i to faser: initiering og resolusjon av inflammasjon. Flere studier viser at lipidmediatorer produseres på en sekvensiell og organisert måte for å regulere den inflammatoriske responsen (Serhan, Chiang et al. 2015). Lipidmediatorer avledet fra n-6-PUFAer, slik som prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) og leukotrien B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>), produseres i initieringsfasen for særlig å fremme rekruttering og adhesjon av immunceller. Resolusjonsfasen reguleres gjennom produksjon av lipidmediatorer avledet fra n-3-PUFAer, og mer spesifikt av SPM'er. I psoriasis er det rapportert en dysregulering av lipidmediatorer avledet fra n-6-PUFAer (Hammarström, Hamberg et al. 1975, Sorokin, Domenichiello et al. 2018).

I dette forsøket ønsket vi å undersøke om ketolinsyre kan påvirke syntesen og sekresjonen av SPM'er fra keratinocytter stimulert med IL-17+TNF $\alpha$  for å simulere en psoriasis-liknende tilstand, og sammenlikne responsen med DHA og EPA.

## Keratinocytter

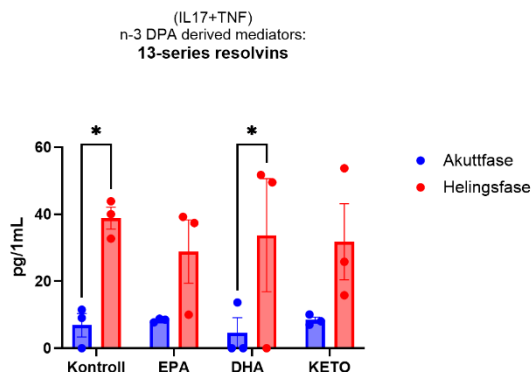
SPM'er avledet fra både DHA-, n-3 DPA-, EPA og arakidonsyre ble i ulik grad detektert de IL-17+TNF $\alpha$  stimulerte keratinocytterne (Figur 9-Figur 12, Tabell S 2-S 5, i supplement). Enkelte av SPM'ene ble ikke detektert i alle de biologiske parallellene (n=3), men kun i 1 eller 2 av parallellene.

Økte nivåer av SPM'er fra D-serien av DHA avledede SPM'er ble observert spesielt i DHA gruppen, men også i enkelte av prøvene fra ketolinsyre-gruppen, i både akutt- og helingsfasen, sammenliknet med kontroll (Figur 9). Et høyere nivå av SPM'er fra n-3-PUFA i helingsfasen sammenliknet med akutfasen, slik vi ser for maresiner og tendens til for D-serien av resolviner, er ihht tidligere studier (Serhan, Chiang et al. 2015). For DHA gruppen var det ulike SPM'er som ble detektert i hhv akutt (RvD1) og helingsfasen (RvD2 og RvD5) (Tabell S 2, i supplement). Det er interessant at ketolinsyre induiserte andre SPM'er, hhv RvD3 og RvD4 (kun akutfase) (Tabell S 2, i supplement). Maresiner (MaR2) ble kun funnet i DHA gruppen under helingsfasen (Figur 9).



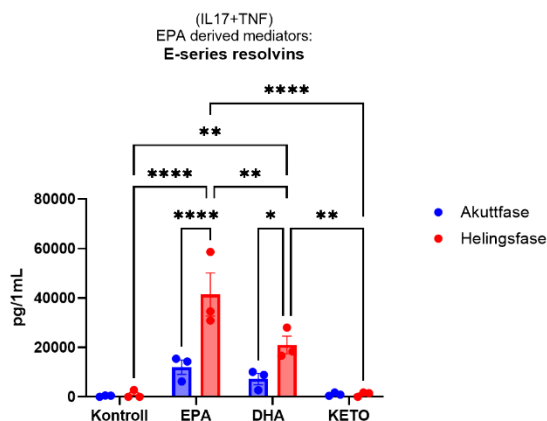
Figur 9 DHA avledede SPM'er fra IL-17+TNF $\alpha$  stimulerte keratinocytter anriket med ketolinsyre, EPA eller DHA, og høstet i akutt og helingsfase. Innhold av SPM'ene (pg/mL) ble målt i vekstmediet fra kontroll-, EPA-, DHA- og ketolinsyregruppene i akutt fase (blått) og helingsfase (rødt). Data (n=3) viser gjennomsnitt med standardfeil. \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ .

n-3 DPA avledede SPMs, i hovedsak resolviner av 13-serien, ble også detektert i keratinocytterne, men det var ingen forskjell i nivåene mellom de ulike gruppene for både akutfase og helingsfasen (Figur 10, Tabell S 3, i supplement). Det var imidlertid økt nivå av disse SPM'ene i helingsfasen sammenliknet med akutfasen, slik observert for SPM'er fra n-3-PUFA i andre studier (Serhan, Chiang et al. 2015).



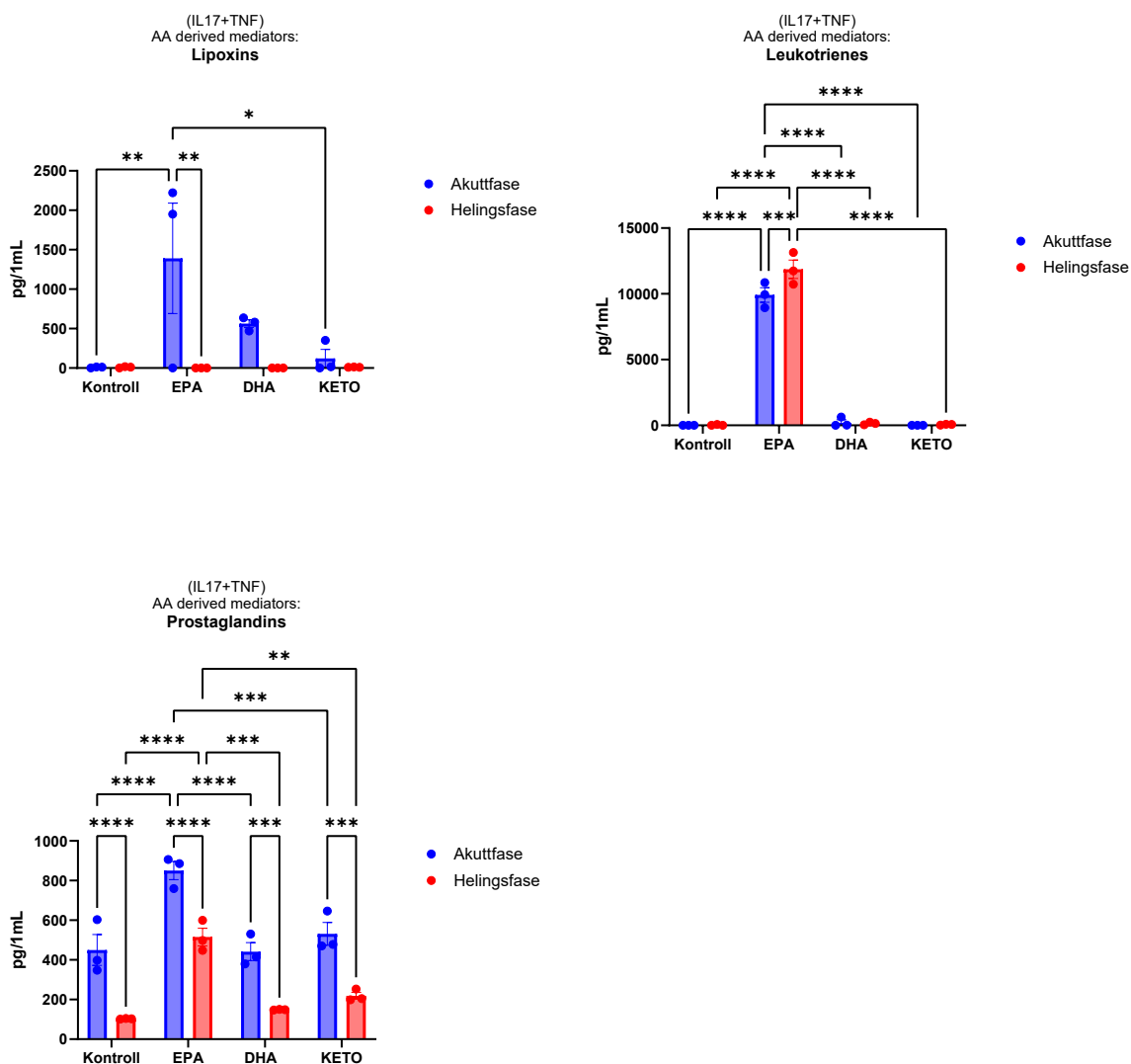
Figur 10 n-3 DPA avledede SPM'er fra IL-17+TNF $\alpha$  stimulerde keratinocytter anrikt med ketolinsyre, EPA eller DHA, og høstet i akutt og helingsfase. Innhold av SPM'ene (pg/mL) ble målt i vekstmediet fra kontroll-, EPA-, DHA- og ketolinsyregruppene i akutt fase (blått) og helingsfase (rødt). Data (n=3) viser gjennomsnitt med standardfeil. \*  $p \leq 0,05$ .

E-serien av EPA avledede SPM'er ble detektert i ulike nivåer i alle gruppene (Figur 11, Tabell S 4, i supplement), og det var i hovedsak RvE2 og RvE3 som ble identifisert. I helingsfasen var det signifikant høyere nivå av disse resolvinene i EPA- og DHA-gruppene sammenliknet med Kontroll og ketolinsyregruppen, men ingen signifikant forskjell mellom Kontroll og ketolinsyregruppen. Det var en økning av SPM'ene fra akutt- til helingsfasen i EPA og DHA gruppen.



Figur 11 EPA avledede SPM'er fra IL-17+TNF $\alpha$  stimulerde keratinocytter anrikt med ketolinsyre, EPA eller DHA, og høstet i akutt og helingsfase. Innhold av SPM'ene (pg/mL) ble målt i vekstmediet fra kontroll-, EPA-, DHA- og ketolinsyregruppene i akutt fase (blått) og helingsfase (rødt). Data (n=3) viser gjennomsnitt med standardfeil. \*  $p \leq 0,05$ , \*\*  $p \leq 0,01$ , \*\*\*  $p \leq 0,001$ , \*\*\*\*  $p \leq 0,0001$ .

SPM'er fra arakidonsyre (20:4n-6) ble detektert i alle gruppene (Figur 12, Tabell S 5, i supplement). Fettsyresammensetningen av keratinocytterne viste at alle gruppene inneholdt arakidonsyre, mellom 3,6-9,9 ug/cellepellet. Denne gruppen lipidmediatorer avledet fra n-6-PUFAer, er viktig i initieringsfasen av en immunrespons, og forventes derfor økt i akuttfasen i keratinocyttkulturen. Dette stemmer overens med responsene observert i EPA- og DHA gruppen for lipoxiner og i alle gruppene for prostaglandiner. Det var ingen forskjell mellom ketolinsyre- og kontrollgruppen for lipoxiner, prostaglandiner og leukotriener. I akuttfasen hadde EPA-gruppen det høyeste nivået av lipoxiner (i hovedsak LXB4, men også noe 15-epi-LXA4) sammenliknet med de andre gruppene. EPA gruppen hadde også høyere nivå av leukotriener (hovedsakelig 20-COOH-LTB4), i både akutt- og helingsfasen, sammenliknet med de andre gruppene. Prostaglandiner fra arakidonsyre (PGD2, PGE2, PGF2a) ble identifisert i alle gruppene, og med høyere nivå i akuttfasen sammenliknet med helingsfasen. Høyest nivå ble funnet i EPA gruppen.

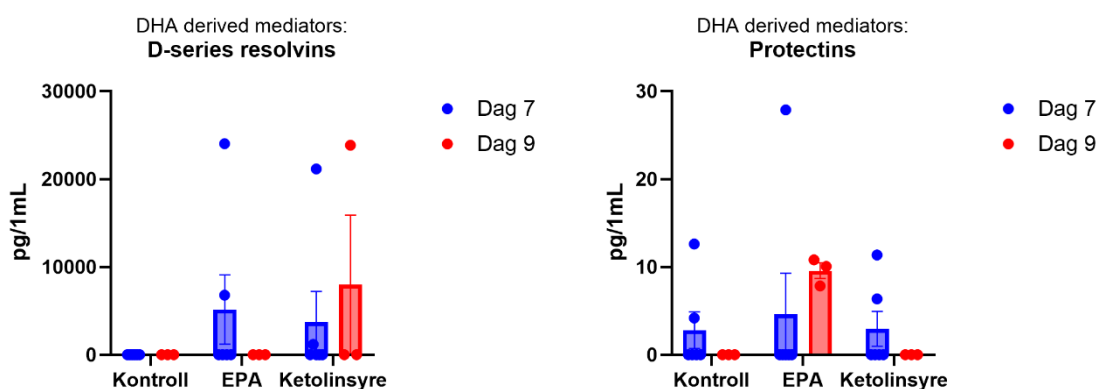


Figur 12 Arakidonsyre avledede SPM'er fra IL-17+TNF $\alpha$  stimulerede keratinocytter anriket med ketolinsyre, EPA eller DHA, og høstet i akutt og helingsfase. Innhold av SPM'ene (pg/mL) ble målt i vekstmediet fra kontroll-, EPA-, DHA- og ketolinsyregruppene i akutt fase (blått) og helingsfase (rødt). Data (n=3) viser gjennomsnitt med standardfeil. \*  $p \leq 0,05$ , \*\*  $p \leq 0,01$ , \*\*\*  $p \leq 0,001$ , \*\*\*\*  $p \leq 0,0001$ .

### 3D hudmodell

SPM'er avledet fra både DHA-, n-3 DPA-, EPA og arakidonsyre, ble også detektert i dyrkingsmediet fra 3D hudmodellen (Figur 13-Figur 16, Tabell S 6-S 9, i supplement). På samme måte som i keratinocytene ble enkelte av SPM'ene ikke detektert i alle de biologiske parallellene (n=6 for dag 7, n=3 for dag 9), men kun i enkelte. Både dag 7 og 9 anses som del av akutfasen i inflammasjonsresponsen, fordi IL-17 var til stede under hele dyrkingsperioden.

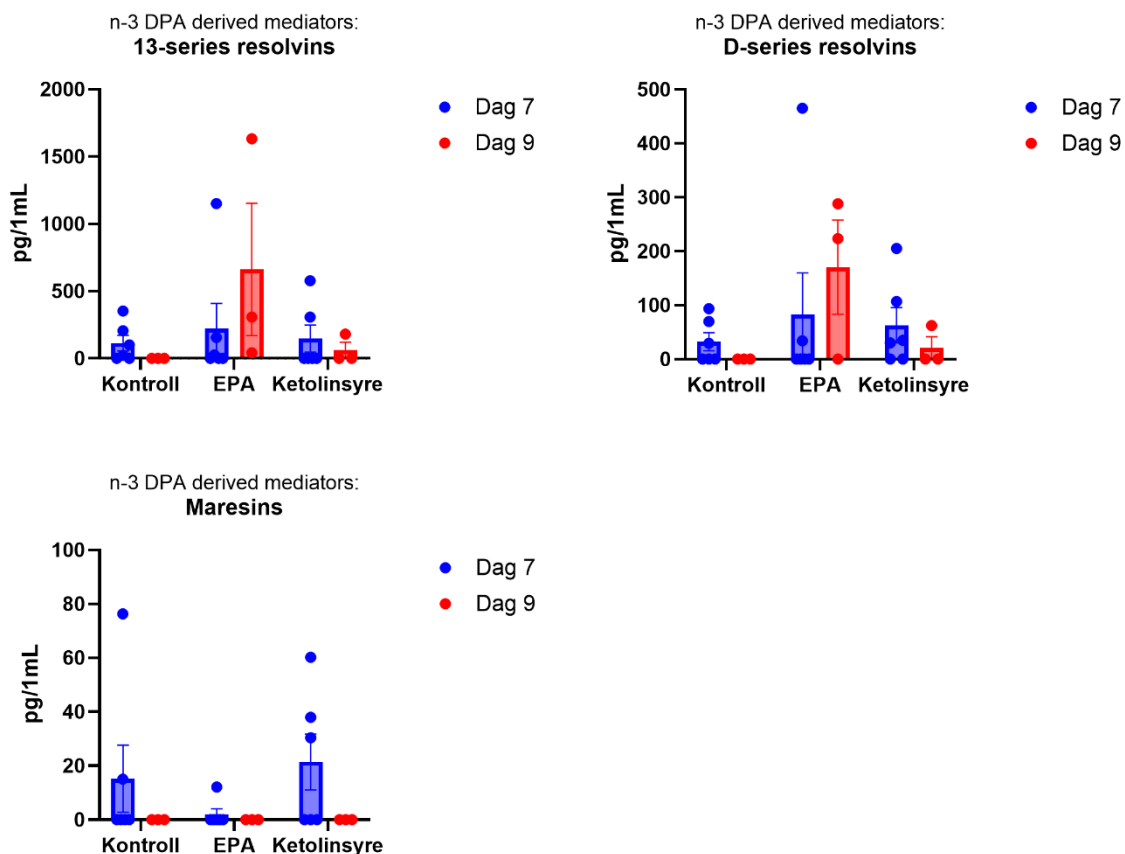
Det var ingen signifikante forskjeller mellom de ulike gruppene eller tidspunktene, i nivåene av SPM'er avledet fra DHA (Figur 13, Tabell S 6, i supplement). Resolviner av D-serien (RvD2 og 17R-RvD3) ble identifisert i både EPA- og ketolinsyregruppene, men ikke i kontrollen. Protektiner (PDx) ble funnet i alle grupper ved dag 7, men kun i EPA gruppen ved dag 9.



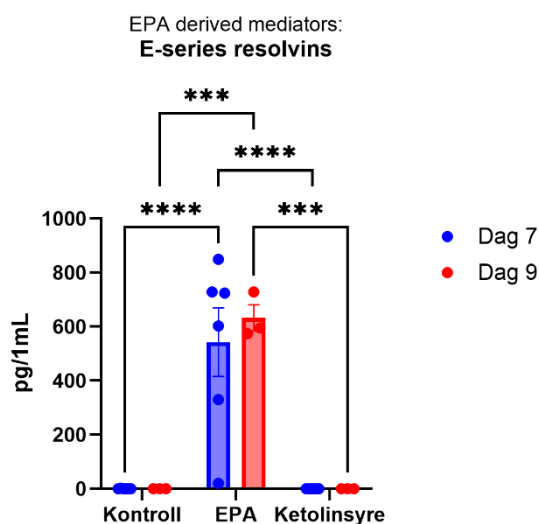
Figur 13 DHA avledede SPM'er fra IL-17 stimulert 3D hudmodell anriket med ketolinsyre eller EPA, og høstet ved dag 7 og dag 9. Dataene (n=3-6) viser gjennomsnitt og standardfeil.

Det var ingen signifikante forskjeller mellom de ulike gruppene og tidspunktene for n-3 DPA avledede SPMs i hudmodellen (Figur 14, Tabell S 7, i supplement). Det var imidlertid en tendens til noe høyere nivå av 13-serien resolviner (hovedsakelig RvT3) og D-serien resolviner (RvD5 n-3 DPA) i EPA gruppen ved dag 9 sammenliknet med kontroll og ketolinsyre (Figur 14).

EPA avledede SPM'er (RvE2, RvE3, RvE4) ble i hovedsak detektert i EPA gruppene ved begge tidspunkter, mens det i de fleste prøvene fra ketolinsyre- og kontrollgruppene ikke ble detektert noen av disse SPM'ene (Figur 15, Tabell S 8, i supplement). Det var ingen signifikant effekt av tid på innhold av summen av EPA avledede SPM'er.



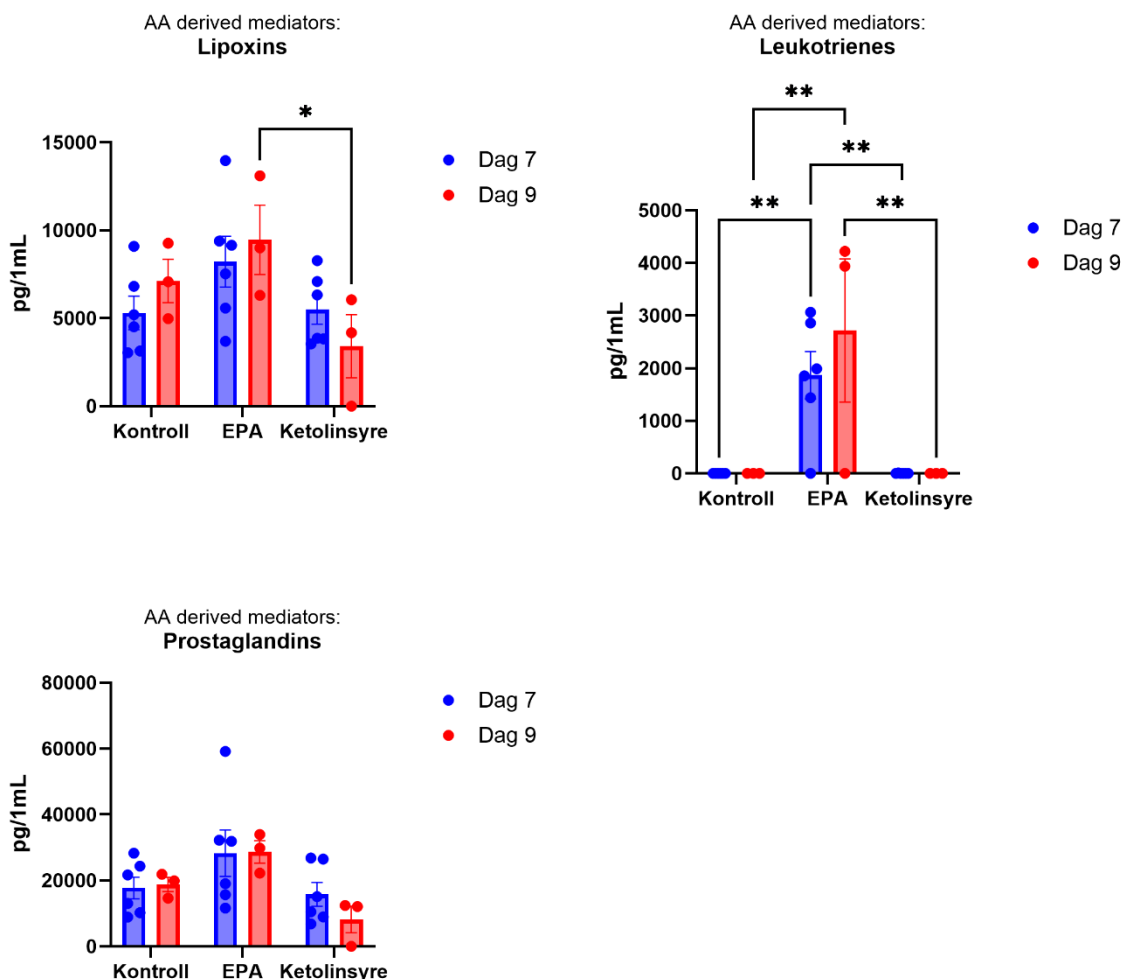
Figur 14 n-3 DPA avledede SPM'er fra IL-17 stimulert 3D hudmodell anriket med ketolinsyre eller EPA, og høstet ved dag 7 og dag 9. Dataene (n=3-6) viser gjennomsnitt og standardfeil.



Figur 15 EPA avledede SPM'er fra IL-17 stimulert 3D hudmodell anriket med ketolinsyre eller EPA, og høstet ved dag 7 og dag 9. Dataene (n=3-6) viser gjennomsnitt og standardfeil. \*\*\* p<0,001, \*\*\*\* p<0,0001.

Det ble detektert lipoxiner og prostaglandiner i alle gruppene, mens leukotriener i hovedsak ble funnet i EPA gruppene (Figur 16, Tabell S 9, i supplement). Det var ingen effekt av tid på denne gruppen SPM'er, og kan skyldes at både dag 7 og 9 er del av akutfasen. Ketolinsyre ga lavere innhold av lipoxiner

sammenliknet med EPA ved dag 9, men var ikke signifikant forskjellig fra kontrollgruppen. Samme tendens for ketolinsyre ved dag 9 ble sett for prostaglandiner.



Figur 16 Arakidonsyre avledede SPM'er fra IL-17 stimulert 3D hudmodell anriket med ketolinsyre eller EPA, og høstet ved dag 7 og dag 9. Dataene (n=3-6) viser gjennomsnitt og standardfeil. \*  $p \leq 0,05$ , \*\*  $p \leq 0,01$ .

### 5.1.1 Oppsummering av hovedfunn fra keratinocyt- og avansert hudmodell

#### 1. Keratinocytstudien (2D-modell)

Celleproliferasjonen ble ikke tydelig påvirket av noen av fettsyrene, verken i normal kontroll eller IL-17-indusert tilstand. Dette tyder på at fettsyrene ketolinsyre, EPA og DHA ikke fremmer unormal keratinocytvekst, som er en sentral patofysiologisk mekanisme ved psoriasis.

**Inflamasjon og signalering:** Ketolinsyre fremstår som den klart mest potente anti-inflammatoriske regulatoren i denne modellen. Den reduserer uttrykket av IL-17- og psoriasisrelaterte markører, inkludert NFKB1, IL-6 og S100-proteiner, og IL-6-reduksjonen bekreftes på proteinnivå. Dette indikerer at ketolinsyre demper NF- $\kappa$ B-drevet cytokinaktivitet og bidrar til re-etablering av homeostase i keratinocytter. EPA og DHA gir kun små endringer i de samme markørene, noe som tyder på at deres primære rolle ikke er direkte anti-inflammatorisk i akutfasen, men snarere knyttet til oppløsning av inflammasjon (resolusjonsfase).

**Ekstracellulær matriks (ECM):** Ketolinsyre reduserer uttrykk av gener knyttet til ECM-remodellering – særlig kollagener, integriner og MMP-13 – som ofte er oppregulert i psoriatisk hud. Dette peker mot en

stabiliserende effekt på vevsarkitektur, muligens gjennom redusert parakrin aktivering mellom keratinocytter og fibroblaster.

**SPM-profiler (specialized pro-resolving mediators):** SPM-analysen viser en tydelig forskjell i mediatorprofiler mellom fettsyrene:

- **DHA:** Høy produksjon av D-serien resolviner og maresiner (RvD1, RvD2, RvD5), særlig i helingsfasen – konsistent med stimulering av aktiv inflammasjonsoppløsning.
- **EPA:** Genererer E-serien resolviner (RvE2–RvE3) og høye nivåer av lipoxiner og prostaglandiner (LXB4, 15-epi-LXA4, PGD2) – en balansert, faseavhengig SPM-respons.
- **Ketolinsyre:** Induserer en mer selektiv og mindre tydelig resolinprofil (RvD3, RvD4), men ketolinsyrens sterke gen- og proteinregulerende effekter tyder heller på påvirkning av signalveier oppstrøms for SPM-syntesen, slik som NF- $\kappa$ B eller STAT3 enn på selve SPM syntesen.

Helingsfasen er preget av generelt høyere SPM-nivåer, i tråd med resolinenes rolle i betennelsesavslutning og vevsreparasjon.

## 2. Avansert hudmodell (3D-modell)

Den mer fysiologiske 3D-modellen bekrefter i relativt stor grad hovedfunnene fra 2D-systemet. Ketolinsyre reduserer IL-6 også her, og påvirker ECM-prosesser ved å nedregulere ECM-organisering og samtidig øke mRNA-spleising av ECM-relaterte gener. Dette kan gjenspeile en regulatorisk tilpasning i fibroblaster, som er hovedprodusenter av ECM, snarere enn en direkte demping av genaktivitet.

**SPM-respons:** SPM-responsen er svakere i 3D-modellen enn i keratinocytmodell, trolig fordi kontinuerlig IL-17-stimulering opprettholder en vedvarende akutt inflammatorisk tilstand.

- **EPA:** Den mest distinkte SPM-profilen, med detekterbare nivåer av RvE2–RvE4, i tråd med 2D-modellen.
- **DHA:** D-serien resolviner detekteres, men uten signifikante forskjeller mellom gruppene, typisk for en modell med undertrykt SPM-metabolisme som antagelig skyldes konstant IL-17-eksponering.
- **Ketolinsyre:** Lav SPM-produksjon (tilsvarende kontroll), men fortsatt klar anti-inflammatorisk effekt på gen- og ECM-nivå.

## 3. Samlet vurdering

Samlet peker resultatene fra begge modeller tydelig på at ketolinsyre er den mest direkte anti-inflammatoriske fettsyren. Den hemmer nøkkelmekanismer i psoriasispatologi, demper spesielt IL-17/NF- $\kappa$ B-aksen, reduserer ECM-remodellering, virker tidlig i inflammatorisk respons.

EPA og DHA fungerer i større grad som substrater for oppløsningsmediatorer, og deres effekter fremtrer hovedsakelig når inflammasjonsstimuli avtar, altså i senfase-resolusjon, ikke tidlig inflammasjonskontroll. Dette kan tyde på en differensiell virkningsmekanisme der ketolinsyre virker raskt og anti-inflammatorisk, mens EPA og DHA mer fremmer aktiv oppløsning og vevsreparasjon, men hemmer ikke IL-17-drevet inflammasjon i særlig grad.

**Hypotetisk vurdering: kombinasjon av ketolinsyre, EPA og DHA som i en Nordatlantisk fiskeolje.**

En oljesammensetning som inneholder både ketolinsyre og EPA og DHA kan gi en komplementær, potensielt synergistisk effekt:

**Ketolinsyre:** Tidlig og målrettet hemning av IL-17/NF- $\kappa$ B-signalering; demper inflammasjonsoppstart og ECM-aktivering.

**EPA og DHA:** Bidrar med E og D serien resolviner og lipoxiner som støtter senfase-oppløsning av betennelse og vevsreparasjon.

En slik kombinasjon av fettsyrer som finnes i en Nordatlantisk fiskeolje kan forlenge og styrke det anti-inflammatoriske vinduet, med både avdemping av akutt inflammasjon og effektiv fremming av oppløsning – en mekanistisk synergi som kan være særlig gunstig ved kroniske, tilbakevendende inflammasjonstilstander som psoriasis.

### **Konklusjon**

Ketolinsyre viser de mest konsistente og direkte anti-inflammatoriske effektene og har en tydelig modulerende innvirkning på ECM i både 2D- og 3D-hudmodeller. EPA og DHA påvirker primært oppløsningsfasen gjennom sine SPM-profiler. En kombinasjon av ketolinsyre, EPA og DHA kan derfor gi dobbel virkning, med tidlig inflammasjonsdemping og senfase oppløsning og reparasjon.

## **5.2 Arbeidspakke 2**

### **Fettsyresammensetningen av dyrkningsmediet påvirker fettsyresammensetning og lipidakkumulering i adipocytter.**

I tillegg til hudens keratinocytter har vi også undersøkt hvordan ulike fettsyrer påvirker humane subkutane adipocytter, det vil si fettceller som ligger like under dermis, og som i økende grad anerkjennes som aktive regulatorer av hudens immunitet og inflammasjon. Disse adipocytterne er vist å produsere både cytokiner, lipokiner og lipider som kommuniserer med keratinocytter, fibroblaster og immunceller, og kan dermed bidra til å forme både initiering og oppløsning av inflammasjon i huden (Guan, Wu et al. 2023).

For å studere hvordan ulike fettsyrer tas opp og påvirker genuttrykk for betennelsemarkører og SPM-syntese i hudens fettceller, ble vekstmediet anriket med ketolinsyre (CETO), oljesyre (OA), EPA eller DHA.

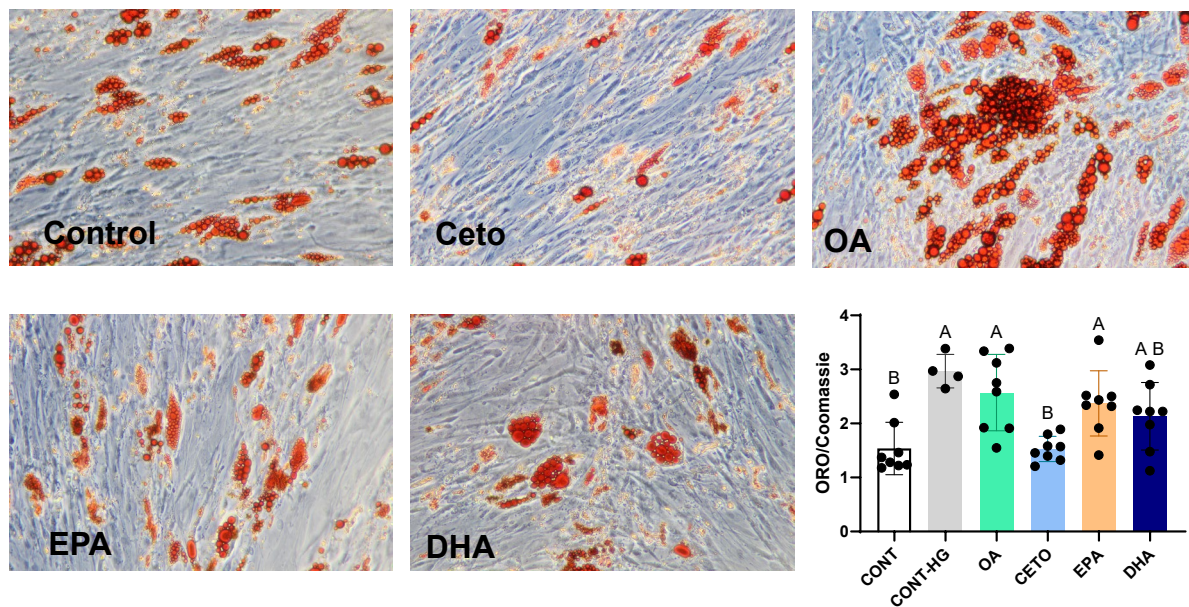
Analysen av fettsyresammensetningen viste at adipocytterne effektivt inkorporerer de fettsyrene de eksponeres for, men i ulik grad avhengig av type (Tabell 2). Oljesyre var til stede i relativt høye nivåer i alle grupper, også i kontrollene, noe som viser at adipocytter naturlig inneholder og lagrer mye av denne fettsyren. Ketolinsyre, derimot, ble kun funnet i celler som fikk denne fettsyren tilsatt til vekstmediet, og opptaket var klart doseavhengig: adipocytter eksponert for 30  $\mu\text{M}$  inneholdt i gjennomsnitt 13,8 %, mens 5  $\mu\text{M}$  ga kun 1,4 %. Dette viser at ketolinsyre tas opp direkte og relativt effektivt når den er tilgjengelig. EPA og DHA ble også inkorporert i adipocytterne når de ble tilsatt vekstmediet, men i mer moderat grad enn ketolinsyre. Ved 30  $\mu\text{M}$  nådde EPA 6,2 % og DHA 9,0 %, mens nivåene uten tilskudd var svært lave (ca. 1 % og ofte under deteksjonsgrensen). Den tidligere foreslåtte effekten av ketolinsyre på konvertering av 18:3n-3 til EPA og DHA kunne ikke vurderes i denne studien, ettersom adipocytterne inneholdt minimalt med 18:3n-3.

Et interessant funn var at adipocytter som fikk tilført EPA også økte sitt innhold av dokosapentaensyre (DPA) til 4,3–6,9 %, mens DPA-nivået var lavt og ujevnt i alle andre grupper. Dette indikerer at cellene ikke bare tar opp EPA, men også aktivt elongerer det videre til DPA, noe som viser at adipocytter har funksjonell omega-3-metabolisme.

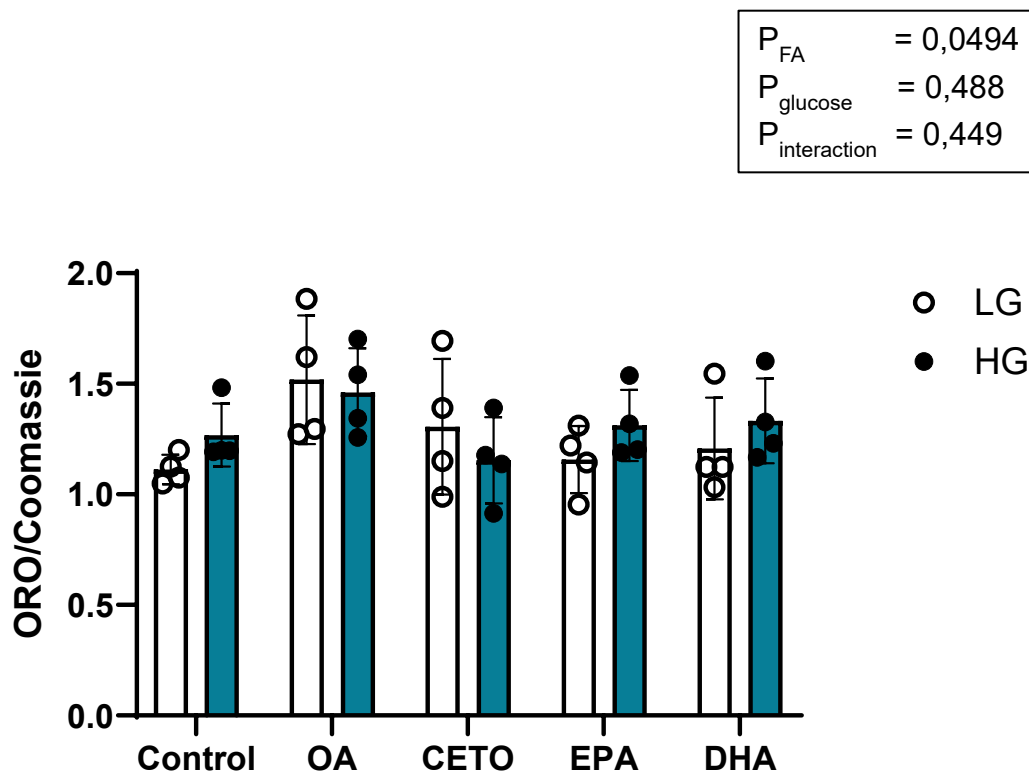
I kontrollgruppene stimulerte økt glukose tilskudd i dyrkningsmediet de novo lipogenese, noe som ble indikert av økning i 16:1n-7 og 18:1n-7. Adipocytter er kjent for å kunne produsere alle fettsyrene som er nødvendige for modning via denne synteseveien (Collins, Neville et al. 2011). Når ulike fettsyrer ble tilsatt i en konsentrasjon på 5  $\mu\text{M}$ , så de novo lipogenese ut til å være redusert i adipocytter som også fikk vekstmedium med høyt glukosenivå. Adipocyttenes evne til å syntetisere lipider fra glukose er en

markør for metabolsk helse (Hsiao and Guertin 2019), og overskudd av kalorier/næringsstoffer over tid kan påvirke adipocyttenes homeostase.

Det var relativt små forskjeller i lipidakkumulering i cellene mellom gruppene, og både kontroll og CETO hadde de laveste nivåene (Figur 17 og 18). Gruppene som fikk tilført fettsyrene OA, EPA og DHA viste de høyeste nivåene av nøytrale lipider, der OA-gruppen hadde tydeligst økning. Dette er forventet siden oljesyre lett esterifiseres til triglyserider og dermed effektivt fremmer lipiddråpedannelse, mens EPA og DHA i større grad inkorporeres i membranlipider og derfor gir en mer moderat respons. Ketolinsyre (CETO) lå på nivå med kontrollgruppen, til tross for tilførsel av fettsyren, noe som samsvarer med tidligere funn som viser at ketolinsyre primært stimulerer fettsyreoksidasjon (Nundal, Tungland et al. 2025). Dette kan forklare de lavere intracellulære nivåene av fettdråper i CETO-gruppen.



Figur 17 Mikroskopibilder av adipocytter og lipidinnhold i cellene dyrket med 30  $\mu\text{M}$  fettsyrer. Representative bilder (10 $\times$ ) av adipocytter inkubert med de ulike fettsyrene. Cellene ble enten ikke behandlet (kontroll) eller inkubert med 30  $\mu\text{M}$  oljesyre (OA), ketolinsyre (CETO), eikosapentaensyre (EPA) eller dokosaheksaensyre (DHA) i 10 dager. Lipidinnholdet ble uttrykt spektrofotometrisk som forholdet mellom absorbansverdiene for ORO- og Coomassie blue-farging ( $n = 8$ , med unntak av CONT-HG-gruppen som inneholdt  $n = 4$ ). Dataene ble analysert med énveis ANOVA etterfulgt av Tukeys test for multiple sammenligninger. HG: høyglukoseinnhold i vekstmedium.



Figur 18 Lipidinnhold i adipocytene dyrket med 5  $\mu$ M fettsyter. Lipidinnholdet ble uttrykt spektrofotometrisk som forholdet mellom absorbansverdiene for ORO- og Coomassie blue-farging i differensierte adipocytter dyrket med standard glukose innhold i vekstmedium (LG) eller høyglukosebetingelser (HG; 70 mM). Cellene ble enten ikke behandlet (kontroll) eller inkubert med 5  $\mu$ M oljesyre (OA), ketolinsyre (CETO), eikosapentaensyre (EPA) eller dokosaheksaensyre (DHA) i 14 dager ( $n = 4$ ). Dataene ble analysert med toveis ANOVA etterfulgt av Tukeys test for multiple sammenligninger.

Tabell 2 Fettsyresammensetning (% av total) i adipocytter dyrket i vekstmedium med standard glukose (LG) eller høyglukosebetingelser (HG; 70 mM). Cellene ble enten ikke behandlet (kontroll) eller inkubert med 30 µM oljesyre (OA), ketolinsyre (CETO), eikosapentaensyre (EPA) eller dokosaheksaensyre (DHA) i 10 dager eller 5 µM i 14 dager. Dataene er presentert som gjennomsnitt ± SEM (n = 5 for Control-LG; n = 3 for 30 µM-behandlingene; n = 2 for 5 µM-behandlingene og Control-HG).

	Control		OA			CETO			EPA			DHA		
	LG	HG	30 µM LG	5 µM LG	5 µM HG	30 µM LG	5 µM LG	5 µM HG	30 µM LG	5 µM LG	5 µM HG	30 µM LG	5 µM LG	5 µM HG
14:0	6,7 ± 0,81	10,0 ± 1,04	5,6 ± 1,16	7,6 ± 0,42	6,0 ± 1,07	7,7 ± 3,95	6,4 ± 0,54	6,8 ± 0,18	8,7 ± 2,56	6,1 ± 1,83	4,4 ± _	3,5 ± _	6,9 ± 0,11	5,3 ± 1,27
16:0	16,6 ± 3,05	2,2 ± _	15,8 ± 7,99	21,9 ± 1,41	24,1 ± 5,47	17,3 ± 7,25	18,7 ± 0,08	20,0 ± 4,35	27,2 ± _	19,8 ± 4,20	15,6 ± 1,39	28,7 ± _	23,0 ± 1,89	17,4 ± 4,95
18:0	5,2 ± 0,60	6,9 ± _	6,3 ± _	2,7 ± 0,43	4,0 ± 0,41	7,2 ± _	6,8 ± 3,45	4,7 ± 0,11	6,6 ± _	2,4 ± 0,93	4,2 ± 0,54	6,0 ± _	4,2 ± 0,21	4,0 ± 0,75
20:0	0,6 ± 0,21	1,2 ± _	0,4 ± 0,05	0,3 ± 0,03	1,6 ± 0,93	0,5 ± 0,38	0,7 ± 0,04	0,7 ± 0,19	0,9 ± 0,38	1,5 ± 1,05	2,8 ± 0,23	0,8 ± 0,62	0,4 ± 0,27	1,7 ± 0,75
ΣSFA <sup>1</sup>	28,7 ± 2,62	15,2 ± 4,13	19,8 ± 8,11	33,2 ± 1,18	41,0 ± 4,97	21,7 ± 10,91	35,7 ± 3,60	35,9 ± 5,20	24,2 ± 7,23	33,4 ± 1,29	31,7 ± 2,58	17,0 ± 11,34	37,7 ± 1,58	33,5 ± 5,44
16:1n-7	14,2 ± 0,69	17,7 ± 2,39	10,2 ± 0,09	13,5 ± 0,23	8,7 ± 1,58	8,5 ± 1,25	11,8 ± 0,90	11,4 ± 0,92	9,5 ± 0,67	9,6 ± 3,35	5,9 ± 0,19	11,5 ± 1,29	11,9 ± 0,19	8,0 ± 1,63
18:1Tn-9	3,2 ± 0,64	3,4 ± 1,49	2,3 ± 0,58	2,4 ± 0,07	2,8 ± 0,04	3,4 ± 1,26	2,9 ± 0,13	2,9 ± 0,22	5,2 ± 2,37	2,7 ± 0,34	3,3 ± 0,23	5,2 ± 2,33	2,5 ± 0,38	2,9 ± 0,08
18:1n-9	26,1 ± 2,25	27,8 ± 5,80	<b>47,2 ± 4,66</b>	<b>28,3 ± 0,70</b>	<b>18,5 ± 2,99</b>	19,0 ± 4,28	19,8 ± 1,74	20,5 ± 1,19	16,1 ± 5,86	14,6 ± 5,38	8,7 ± 0,19	17,2 ± 6,46	18,8 ± 0,45	13,4 ± 2,78
18:1n-7	13,7 ± 1,75	20,9 ± 0,94	8,8 ± 1,59	11,7 ± 0,66	4,1 ± 0,74	12,3 ± 3,64	10,1 ± 0,82	7,7 ± 3,45	14,8 ± 4,68	8,3 ± 2,22	6,3 ± 0,42	18,0 ± 7,05	9,2 ± 0,21	7,6 ± 1,45
22:1n-11	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	<b>13,8 ± 5,14</b>	<b>1,3 ± 0,13</b>	<b>1,5 ± 0,07</b>	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd
22:1n-9	1,1 ± 0,10	1,0 ± _	0,4 ± 0,21	0,8 ± 0,06	3,4 ± 2,13	0,7 ± 0,40	0,6 ± 0,03	1,0 ± 0,07	1,8 ± 0,24	3,1 ± 2,61	5,8 ± 0,26	1,8 ± 0,29	0,9 ± 0,36	3,6 ± 2,25
ΣMUFA <sup>2</sup>	61,5 ± 2,73	74,7 ± 6,55	72,6 ± 7,81	60,7 ± 0,60	44,9 ± 0,60	72,1 ± 10,81	54,3 ± 3,98	53,2 ± 5,66	52,6 ± 3,48	45,5 ± 5,00	41,6 ± 2,36	60,5 ± 7,41	47,6 ± 1,39	43,4 ± 1,30
18:3n-6	4,0 ± 1,32	5,3 ± _	2,6 ± 0,85	1,7 ± 0,10	4,8 ± 0,55	0,4 ± 0,25	4,9 ± 0,43	5,4 ± 0,03	6,3 ± 3,10	4,0 ± 1,19	6,0 ± 0,70	5,0 ± 4,06	4,7 ± 0,43	6,3 ± 0,03
20:4n-6	3,5 ± 0,27	4,9 ± 0,05	2,5 ± 0,28	2,8 ± 0,26	2,8 ± 0,71	3,4 ± 0,92	2,7 ± 0,13	2,6 ± 0,38	4,0 ± 1,13	3,0 ± 0,41	3,7 ± 0,23	4,9 ± 1,81	2,3 ± 0,31	3,0 ± 0,67
Σ n-6 <sup>3</sup>	6,7 ± 1,43	7,5 ± 2,68	5,1 ± 1,08	4,5 ± 0,36	7,6 ± 1,26	3,8 ± 1,17	7,5 ± 0,30	8,0 ± 0,40	10,3 ± 4,23	7,0 ± 1,61	9,7 ± 0,92	8,2 ± 3,62	7,0 ± 0,74	9,3 ± 0,64
20:5n-3	1,1 ± 0,39	2,3 ± 0,20	0,2 ± 0,08	1,1 ± 0,04	1,7 ± 0,77	0,3 ± _	1,2 ± 0,08	1,1 ± 0,16	<b>6,2 ± 0,68</b>	<b>4,2 ± 0,12</b>	<b>4,3 ± 0,22</b>	1,0 ± 0,32	1,8 ± 0,05	2,4 ± 0,86
22:5n-3	1,0 ± 0,28	Nd	1,2 ± 0,40	0,2 ± _	3,1 ± _	0,8 ± 0,15	0,4 ± _	0,2 ± _	4,3 ± 0,80	6,9 ± 2,01	7,0 ± 1,24	2,1 ± 0,85	0,9 ± _	2,3 ± 1,70
22:6n-3	1,2 ± 0,22	Nd	0,9 ± 0,18	Nd	Nd	1,1 ± _	0,6 ± 0,34	0,9 ± _	0,8 ± 0,24	Nd	Nd	<b>9,0 ± 0,95</b>	<b>4,7 ± 0,38</b>	<b>5,9 ± 1,78</b>
Σ n-3 <sup>4</sup>	2,1 ± 0,47	2,3 ± 0,20	1,6 ± 0,78	1,2 ± 0,16	4,2 ± 2,83	1,0 ± 0,70	2,3 ± 0,02	2,1 ± 0,50	11,1 ± 0,39	11,9 ± 2,87	13,1 ± 0,76	12,6 ± 1,76	7,2 ± 0,56	11,6 ± 4,72

<sup>1</sup>Includes: 15:0, 17:0, 22:0, 24:0

<sup>2</sup>Includes: 20:1n-15, 20:1n-11, 20:1n-9, 19:1n-12

<sup>3</sup>Includes: 18:1n-6, 18:2n-6

<sup>4</sup>Includes: 18:3n-3

nd: not detected

## Glukosemodell

For å modellere inflammatoriske tilstander i subkutane adipocytter testet vi høye og lave glukosenivåer. Adipocytter med høyt glukose nivå er en veletablert modell for hyperglykemisk inflammasjon, der det oppjusteres pro-inflammatoriske signalveier som NF- $\kappa$ B, IKK $\beta$  og TLR4, noe som fører til økt uttrykk av cytokiner (TNF $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ , CCL2) og kjemokiner (CXCL1/5/8), uten økning i intracellulært lipidinnhold (Sorisky 2017). Denne responsen, ofte mediert via ER-stress (IRE-1 $\alpha$ -JNK), forsterker adipokinsekresjon, forbereder cellene på ytterligere inflammasjon og bidrar til insulinresistens og fettvevsdysfunksjon under hyperglykemiske forhold. I humane subkutane preadipocytter utsatt for høye glukosenivåer over tid kan føre til insulinresistens og redusert adipogenese samtidig som det øker inflammatorisk genuttrykk under (Smith and Kahn 2016, Wróblewski, Strycharz et al. 2021).

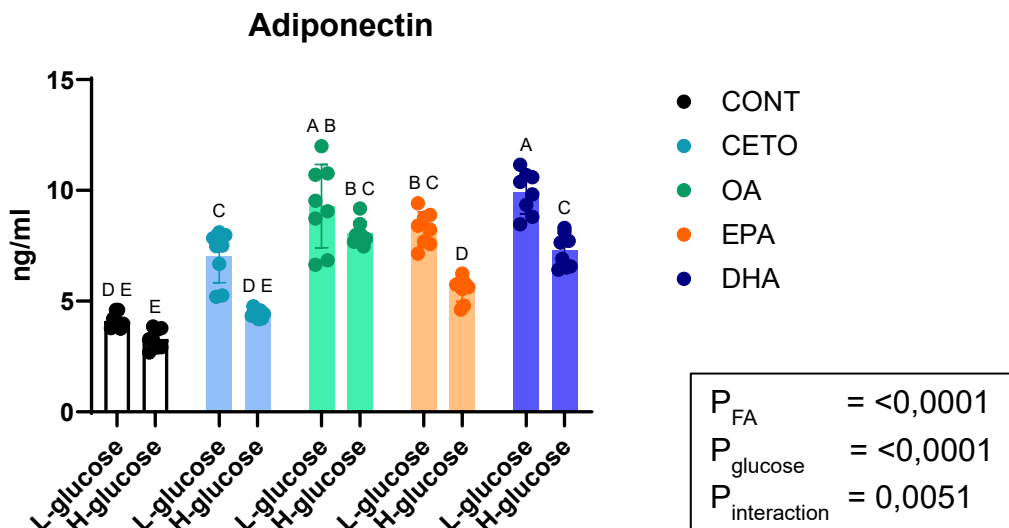
## Sekresjon av adipokiner og IL8

Det er godt etablert at økt sekresjon av adiponektin, et adipokin produsert av subkutane adipocytter, har både anti-inflammatoriske og beskyttende effekter i huden. Adiponektin hemmer produksjonen av IL-17 i dermale T-celler, noe som reduserer hudinflammasjon og begrenser infiltrasjon av immunceller. Adiponektinnivåene nedreguleres av pro-inflammatoriske cytokiner som IL-17 og TNF- $\alpha$ , og økte nivåer av adiponektin er assosiert med redusert alvorlighetsgrad av psoriasis (Di Caprio, Nigro et al. 2024).

I tillegg til sine immunmodulerende funksjoner bidrar adiponektin til å opprettholde hudens barriereintegritet. Det fremmer lipidsyntese i keratinocytter (inkludert ceramider og sphingosin), stimulerer kollagensyntese i fibroblaster og øker produksjonen av hyaluronsyre (et glukosaminglykan), prosesser som samlet bedrer hudens hydrering, struktur og sårhelingskapasitet (Oh, Lee et al. 2021, Guan, Wu et al. 2023, Ziadlou, Pandian et al. 2024).

I vår studie ble sekresjonen av adiponektin signifikant påvirket av både fettsyrebehandling og glukosenivå (toveis ANOVA;  $P_{FA} < 0,0001$ ,  $P_{glucose} < 0,0001$ ), med en signifikant interaksjonseffekt ( $P_{interaksjon} = 0,0051$ ) (Figur 19).

Ved lavt glukose nivå i cellemediet økte alle fettsyrene adiponektinsekresjonen sammenlignet med kontroll. Dette samsvarer med et lavere inflammasjonsnivå i fettsyrebehandlede grupper, der DHA og OA ga de høyeste adiponektinnivåene, mens EPA ga en noe svakere økning. Våre funn er i overensstemmelse med tidligere studier som har vist at umettede fettsyrer, som EPA og DHA stimulerer til økt adiponektinsekresjon i adipocytter *in vitro* (Itoh, Suganami et al. 2007, Tishinsky, Ma et al. 2011). Høyt glukosenivå reduserte adiponektin sekresjonen i alle behandlinger, noe som viser at vi oppnådde å skape inflammasjonsmodell i de subcutane adipocytene ved å øke glukosenivået. Dette stemmer overens med at hyperglykemi fungerer som et næringsstress-signal som kan endre adipokinsekresjon og endokrin cellefunksjon (Sorisky 2017). Effektene av OA på adiponektinsekresjon er rapportert å være dose- og kontekststøtthengige. OA har blant annet vist beskyttende effekter ved å forhindre nedregulering av adiponektin i adipocytter i en betennelsessituasjon (Scoditti, Massaro et al. 2015), mens andre har rapportert redusert adiponektinsekresjon til tross for økt adipogenese og/eller lipidlagring (Malodobra-Mazur, Cierzniak et al. 2019).



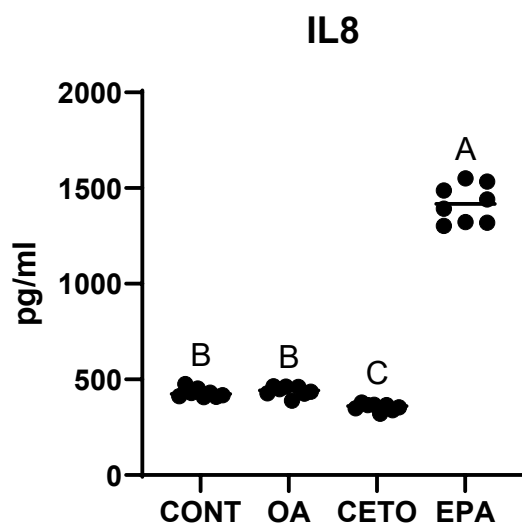
Figur 19 Adiponektin i vekstmedium. Adiponektin (ng/ml) målt i cellekulturmediet til adipocytter dyrket med en adipogen cocktail under standard glukose (LG) eller høyglukosebetingelser (HG; 70 mM). Cellene ble enten ikke behandlet (kontroll) eller inkubert med oljesyre (OA), ketolinsyre (CETO), eikosapentaensyre (EPA) eller dokosaheksaensyre (DHA) ved 5  $\mu$ M i 14 dager. Dataene er presentert som gjennomsnitt  $\pm$  SEM (n = 4).

IL-8 er et pro-inflammatorisk kjemokinin som produseres av flere celletyper i huden, inkludert adipocytter. Det rekrutterer hovedsakelig nøytrofile granulocytter og støtter inflammatorisk signalering. I subkutan fettvev regnes IL-8-sekresjon som en markør for lokal inflammasjon, immunaktivering og vevsstress.

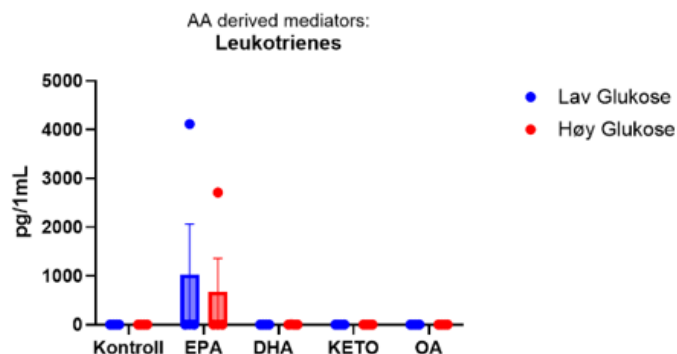
Når adipocytene i lav glukosegruppene i vår studie ble inkubert med 5  $\mu$ M av de ulike fettsyrene, var konsentrasjonene av IL-6 og IL-8 i cellemidiet under deteksjonsgrensen for analysen i alle behandlingsgrupper. Den manglende deteksjonen skyldes trolig modellsystemet og at vi kun analyserte disse cytokinene i gruppene med normal (lavt glukose), altså i celler som ikke var i en inflammatorisk tilstand, og at vi benyttet adipocytter avledet fra friske subkutane forløperceller.

Ved tilsetning av den høye konsentrasjonen av fettsyrer, 30  $\mu$ M, til lavglukosegruppene var det derimot detekterbare nivåer av IL-8 (Figur 20). IL-8-sekresjon var lavest i ketolinsyregruppen sammenlignet med kontroll, EPA og oljesyregruppene, noe som kan indikere at ketolinsyre har en anti-inflammatorisk effekt i dette systemet. EPA økte på den annen side sekresjonen av IL-8 signifikant. IL-6 og IL-8 ble ikke analysert i høy-glukosegruppen, hvor vi forventer induert inflammasjon, og dette bør derfor inkluderes i fremtidige studier. Normalt virker EPA antiinflammatorisk og reduserer mediatorer som IL-8, men i vår studie ga EPA en tydelig pro-inflammatorisk respons med kraftig økt IL-8. Nedregulert genuttrykk av PDK4 (Pyruvate Dehydrogenase Kinase 4) og FABP3 (Fatty Acid Binding Protein 3) (Figur 23) tyder på svekket kapasitet for intracellulær fettsyretransport og fettforbrenning, noe som kan ha ført til opphoping av frie EPA-molekyler i adipocytene. PDK4 er metabolsk regulatorgen som koder for et mitokondrielt enzym med en nøkkelrolle i å kontrollere hvordan celler velger mellom å forbrenne glukose eller fettsyrer for energi, mens FABP3 koder for et intracellulært fettsyrebindende protein som fungerer som en "lipid-chaperone", binder lange fettsyrer og transporterer dem dit de trengs i cellen. Frie fettsyrer kan indusere lipotoksisitet, oksidativt stress og ER-stress, som aktiverer inflammasjonsbaner som NLRP3, MAPK og NF- $\kappa$ B (Subauste and Burant 2007). Samtidig var genuttrykk av FFAR4 (GPR120) oppregulert i EPA gruppen i vår studie. FFAR4 er en G-protein-koblet reseptor for langkjedede fettsyrer, særlig omega-3-fettsyrer som DHA og EPA. Den er uttrykt i subkutan fettvev hos mennesker (Hilgendorf, Johnson et al. 2019, Husted, Ekberg et al. 2020). Når FFAR4 (GPR120) er oppregulert i celler som har fått høye doser EPA, betyr det i praksis at cellene øker produksjonen av FFAR4-reseptoren som respons på tilførsel av en langkjedet omega-3-fettsyre (EPA). Selv om FFAR4 vanligvis medierer

antiinflammatoriske omega-3-responser, kan reseptoren under metabolsk stress, slik de nedregulerte lipidmetabolismegenene indikerer, skifte til en proinflammatorisk aktivering av MAPK/NF- $\kappa$ B, som igjen fører til økt proteinnivå av IL-8. Oppreguleringen av gennuttrykket til CYP1A2 støtter denne tolkningen, fordi EPA-metabolisme via CYP-systemet under stress kan gi opphav til proinflammatoriske oksylipiner som stimulerer inflammasomer og IL-8-produksjon (Eccles and Baldwin 2022). At 30  $\mu$ M EPA resulterte i en ~6-ganger intracellulær økning i adipocytter som normalt inneholder svært lite EPA, tyder på at cellene ble utsatt for et betydelig metabolsk press. Videre ble leukotriener kun detektert i EPA-gruppene (Figur 21). EPA metaboliseres via 5-LOX til leukotriener som LTB<sub>4</sub>, en mediator og driver av IL-8-produksjon gjennom nøytrofilrekruttering. Samlet peker dette mot at høye intracellulære nivåer av EPA kan overbelaste adipocyttenes lipidhåndtering og antiinflammatoriske mekanismer, slik at oksidativt stress, endret omega-3-signalering (FFAR4), og leukotrienerproduksjon sammen utløser den uventede proinflammatoriske IL-8-responsen.



Figur 20 IL-8 i vekstmedium. IL-8 (pg/ml) ble målt i vekstmediet fra adipocytter dyrket med en adipogen cocktail under standard glukoseforhold. Cellene var enten ubehandlet (CONT) eller inkubert med oljesyre (OA), ketolinsyre (CETO) eller eikosapentaensyre (EPA) ved 30  $\mu$ M i 10 dager. Data er presentert som gjennomsnitt  $\pm$  SEM ( $n = 4$ ).



Figur 21 Leukotriener avledet fra arakidionsyre. SPM'ene (pg/mL) ble målt i vekstmedium fra cellene dyrket med lavt (blått) eller høyt (rødt) glukosenivå og anriket med ketolinsyre, EPA, DHA eller oljesyre. Data ( $n=3$ ) viser gjennomsnitt med standardfeil.

### **Ketolinsyre øker mitokondriell respirasjon**

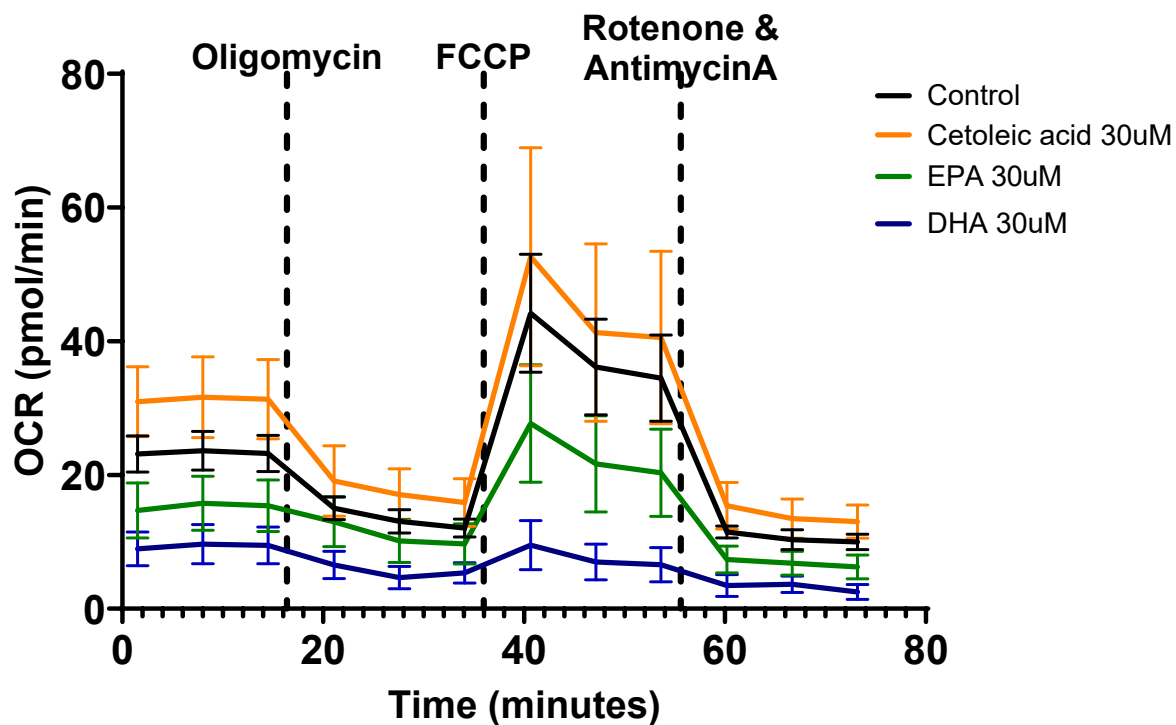
Mitokondriell respirasjon er avgjørende for effektiv energiproduksjon i subkutane adipocytter. Intakt mitokondriefunksjon gir metabolsk fleksibilitet og beskytter hudens fettceller mot lipotoksisitet, oksidativt stress og pro-inflammatoriske responser (Cai, Wang et al. 2023).

I vår studie ble mitokondrierespirasjonen målt i subkutane adipocytter eksponert for 30  $\mu$ M fettsyrer. Seahorse-analysen avdekket tydelige fettsyrespesifikke forskjeller (Figur 22, Figur 23). Ketolinsyre økte oksygenforbruket (OCR) markant, både i basal og ATP-koblet respirasjon, sammenlignet med OA-, EPA- og DHA-behandlede celler, noe som indikerer stimulering av mitokondriell aktivitet. DHA ga motsatt respons, med lav basal OCR, redusert ATP-koblet respirasjon og nedsatt reservekapasitet, en profil som tyder på svekket evne til å møte økt energibehov. EPA viste en intermedieær respons, med redusert ATP-koblet respirasjon, men bevart reservekapasitet.

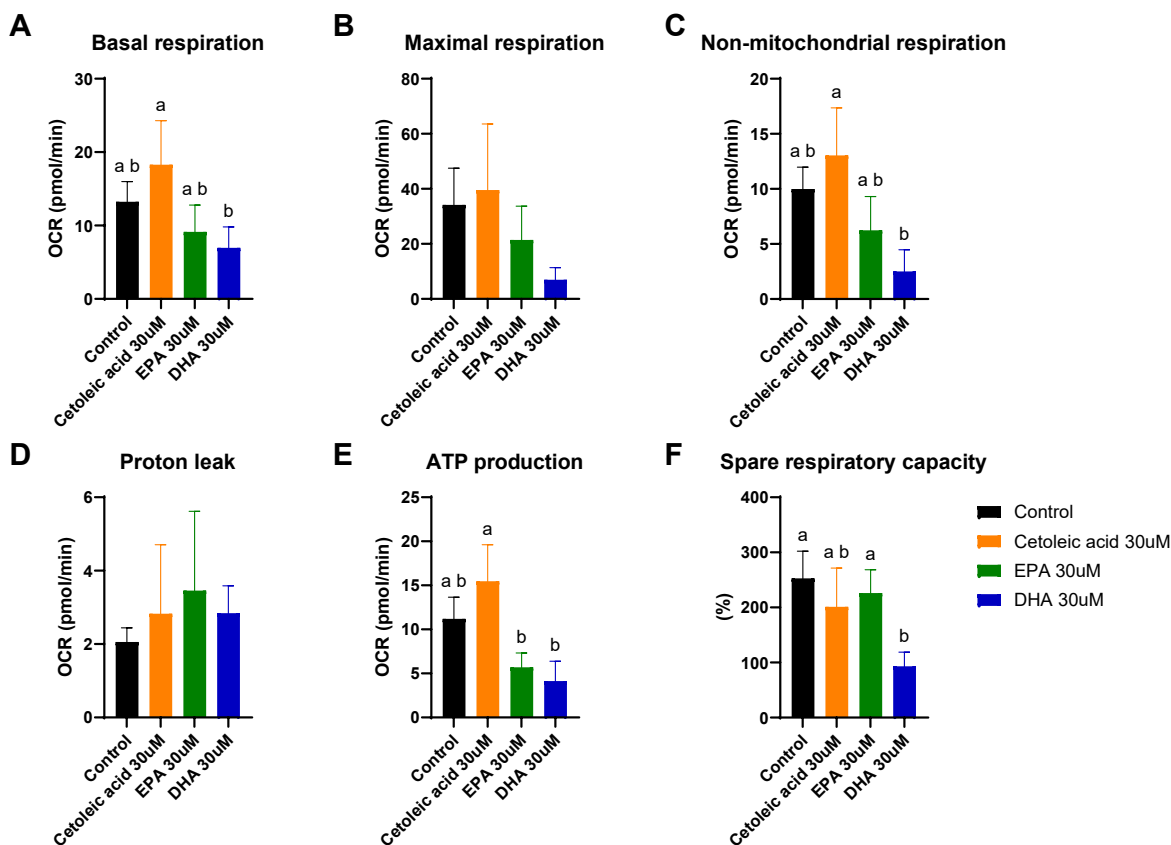
De lave OCR-verdiene i omega-3-gruppene samsvarer med et pro-inflammatorisk og stresst intracellulært miljø. Dette støttes av sterk IL-8-induksjon, oppregulering av FFAR4 og CYP1A2, samt nedregulering av PLIN5, PDK4 og FABP3, en genuttryksprofil som indikerer oksidativt stress og svekket lipidmetabolisme. Tilsvarende effekter er rapportert i Atlantisk laks føret svært høye nivåer av EPA og DHA, hvor fettvevet viste redusert  $\beta$ -oksidasjonskapasitet som følge av økt oksidativt stress (Todorčević, Kjær et al. 2009). Dette harmonerer med tidligere studier som har vist at redusert mitokondriell respirasjonskapasitet øker ROS-produksjon og aktiverer inflammasjon.

Våre funn med redusert respirasjon i EPA- og DHA-gruppene står imidlertid i kontrast til studier som har vist at DHA kan beskytte mitokondrier mot oksidativt stress (Bou, Torgersen et al. 2020), og at EPA kan øke  $\beta$ -oksidasjonskapasiteten (Kjær, Todorčević et al. 2008). Den mest sannsynlige forklaringen på de negative effektene hos oss er lipotoksisitet som følge av høye intracellulære nivåer av frie LC-PUFA. Respirasjonsdataene for EPA og DHA bør derfor tolkes med varsomhet, da lavere og mer fysiologiske doser, som ikke induserer toksiske responser, sannsynligvis ville gitt en mer gunstig effekt på mitokondriell funksjon.

Ketolinsyre, som viste klart økt basal og ATP-koblet OCR, fremstår som positiv for mitokondriell helse. Dette stemmer godt overens med den mer anti-inflammatoriske responsen i denne gruppen. Selv om det ikke finnes tidligere dokumentasjon på effektene av ketolinsyre på mitokondriell bioenergetikk i subkutaene adipocytter, er LC-MUFA kjent for å hemme lipogenese og øke  $\beta$ -oksidasjon (Yang, Emma-Onkon et al. 2016), i tråd med den økte oksidative aktiviteten vi observerte.



Figur 22 Oksygenforbruksrater (OCR: oxygen consumption rate) etter sekvensiell tilsetning av modulatorer av elektrontransportkjeden i differensierte adipocytter dyrket under standardbetingelser og enten ubehandlet eller dyrket med 30  $\mu$ M ketolinsyre, EPA eller DHA i 12 dager ( $n = 3$ ). FCCP, karbonylcyanid-4-(trifluormetoksy)fenylhydrazon.



Figur 23 Kvantifisering av basal respirasjon (A), maksimal respirasjon (B), ikke-mitokondriell respirasjon (C), protonlekkasje (D), ATP-produksjon knyttet til oksidativ fosforylering (E) og respiratorisk reservekapasitet (F) i differensierte adipocytter dyrket under standardbetingelser og enten ubehandlet eller dyrket med 30  $\mu$ M ketolinsyre, EPA eller DHA i 12 dager ( $n = 3$ ).

### Adipocyttenes fettsyresammensetning og glukoseinnhold påvirker genuttrykket

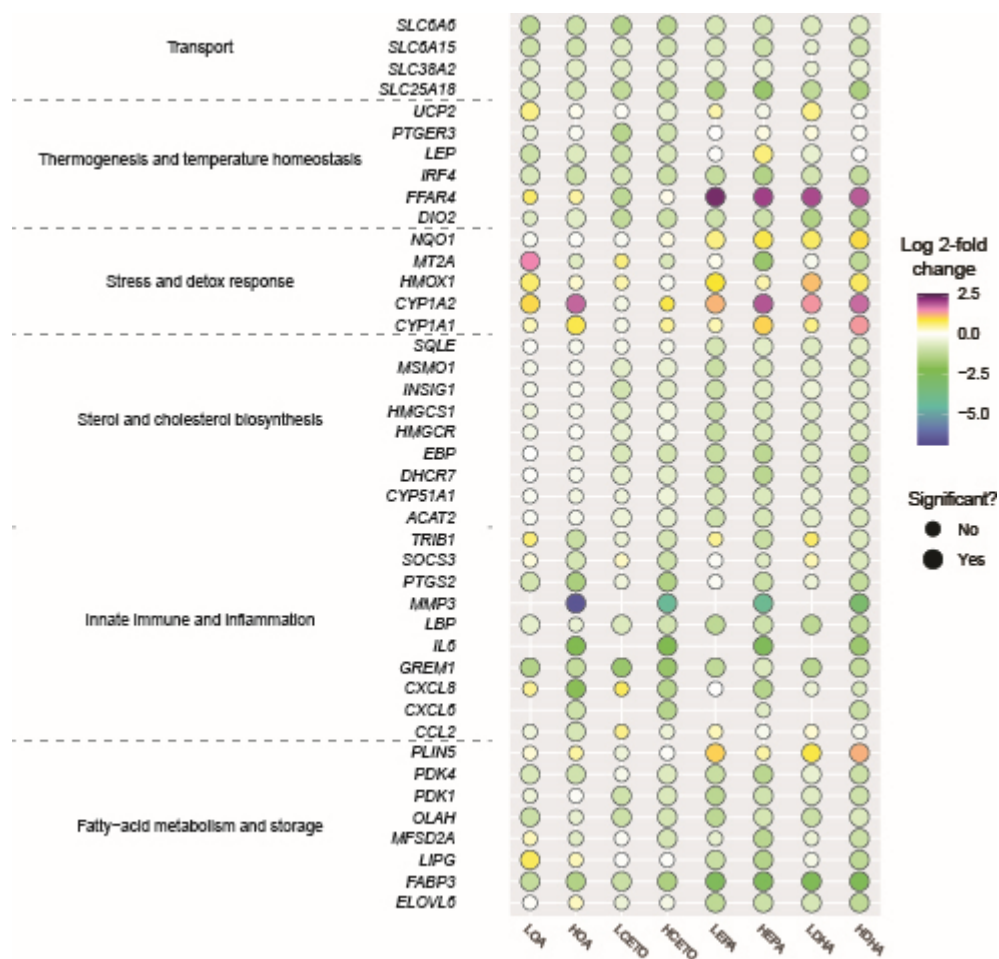
Genuttrykksanalysen ved RNA-sekvensering viste at den transkripsjonelle responsen i stor grad var avhengig av både glukosenivå og fettsyrebehandling (Tabell 3). Det ble kun analysert genuttrykk i prøver tilsatt laveste dose fettsyrer 5  $\mu$ M. Under lavglukosebetingelser (LG) induserte oljesyre (OA) den største effekten (1935 differensielt uttrykte gener [DEG]; 1330 oppregulerte og 605 nedregulerte sammenlignet med LG-kontroll), mens EPA, KETO og DHA ga mer moderate endringer (494, 618 og 313 DEG, henholdsvis). Ved høylukosebetingelser (HG) ga DHA og EPA de sterkeste responsene (1120 og 1039 DEG), mens KETO også endret uttrykket av et betydelig antall gener (678 DEG). OA viste derimot en markant svakere respons under HG (382 DEG). Samlet sett viste OA en tydelig glukoseavhengig effekt, med sterk transkripsjonell påvirkning under LG, men en langt mer begrenset effekt under HG, mens DHA/EPA (og i noe mindre grad KETO) viste robuste responser under HG-betingelser.

Tabell 3 Antall differensielt uttrykte gener i adipocytter dyrket i cellemedium med en adipogen cocktail under standard glukose (LG) eller høyglukosebetingelser (HG; 70 mM). Cellene ble enten ikke behandlet (kontroll) eller inkubert med 5  $\mu$ M oljesyre (OA), 5  $\mu$ M ketolinsyre (CETO), 5  $\mu$ M eikosapentaensyre (EPA) og 5  $\mu$ M dokosaheksaensyre (DHA) i 14 dager ( $n = 4$ ).

			Ned	Opp	Total
LG-KETO	vs	LG-CONT	318	300	618
LG-DHA	vs	LG-CONT	130	183	313
LG-EPA	vs	LG-CONT	234	260	494
LG-OA	vs	LG-CONT	605	1330	1935
HG-KETO	vs	HG-CONT	432	246	678
HG-DHA	vs	HG-CONT	550	570	1120
HG-EPA	vs	HG-CONT	490	549	1039
HG-OA	vs	HG-CONT	182	200	382

Analyse av anriking i biologiske prosesser ble utført på de 250 DEG-ene med størst absolutt log<sub>2</sub> fold-change for hver kontrast, analysert separat for lav- og høyglukosebetingelser. Anriking vises for (i) alle valgte gener og (ii) opp- og nedregulerte gener. Justert p-verdi (FDR) ble brukt for rangering.

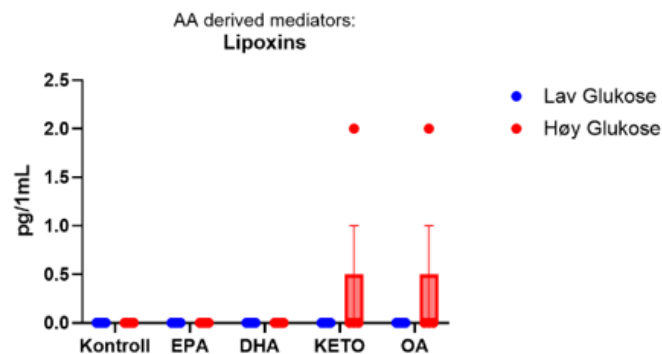
Anrikede biologiske prosesser (GO) viste en klar metabolsk signatur drevet av langkjedede n-3 PUFA, der EPA og DHA var assosiert med nedregulering av sterol-, kolesterol- og steroidsyntese under både normale og høye glukosenivåer, i tråd med at n-3 PUFA hemmer lipogene og kolesterogene genprogrammer via lipid-sensoriske transkripsjonsnettverk (Xu, Teran-Garcia et al. 2001, Takeuchi, Yahagi et al. 2010). Ved 5  $\mu$ M viste alle fettsyrene (OA, ketolinsyre, EPA og DHA) en gjennomgående nedregulering av IL6, CXCL8 (IL-8), CCL2/CCL6 og MMP3, med sterkest effekt under høyglukose. CCL2 er en nøkkelregulator av monocytt- og makrofagerekuttering og bidrar til vedvarende inflammasjon (Deshmane, Kremlev et al. 2009), mens CCL6 deltar i rekruttering og aktivering av immunceller under inflammatoriske prosesser (Coelho, Schaller et al. 2007). MMP3 er et enzym som spiller en sentral rolle i remodellering av ekstracellulær matriks og i regulering av inflammasjon (Nerusu, Warner et al. 2007). Resultatene antyder at selv lave fettsyrekonsentrasjoner kan dempe hyperglykemi-indusert immuncellerekuttering og ECM-remodellering. Dette er spesielt interessant fordi høyt glukosenivå alene, uten tilsetning av fettsyrer, tidligere er vist å utløse en kraftig inflammasjonsrespons i subkutane adipocytter via NF- $\kappa$ B- og TLR-signaler, med oppregulering av nettopp IL6, CXCL8, CCL2/CCL6 og MMP3 (Dasu, Devaraj et al. 2008, Cooper, Haas et al. 2021, Griffin 2022).



Figur 24 Nivå av genuttrykk og differensiert uttrykk av gener ble analysert ved hjelp av R pakkene SARtools og edgeR. Gener assosiert med relevante prosesser ble identifisert og log 2-fold endring i uttrykk mellom kontroll og eksponerte prøver plottet (H & L; høy og lav glukosekonsentrasjon, 5µM OA, oljesyre; 5µM CETO ketolinsyre; 5µM EPA, eikosapentaensyre; 5µM DHA, dokosaheksaensyre). Signifikante endringer hadde justert p-verdi < 0,05 og manglende sirkel indikerer for lavt uttrykk for kvantifisering.

Under høyglukosebetingelser var ketolinsyre og OA spesielt assosiert med nedregulering av prosesser knyttet til aktivering av det medfødte immunsystemet, noe som tyder på at disse fettsyrene effektivt kan motvirke hyperglykemi-indusert immunaktivering. En slik genrespons i subkutane adipocytter kan ha betydelig betydning for hudhelse ved å redusere lavgradig inflammasjon, dempe immuncelleinfiltrasjon, beskytte mot ECM-nedbrytning og styrke hudens strukturelle integritet, særlig under metabolske stressforhold som hyperglykemi.

Genuttrykksanalysene indikerte at lave konsentrasjoner av oljesyre (OA) og ketolinsyre induserer en tydelig antiinflammatorisk respons i subkutane adipocytter. Dette kommer til uttrykk gjennom nedregulering av IL6, CXCL8, CCL2/6 og MMP3, spesielt under hyperglykemiske forhold der NF-κB- og TLR-mediert inflammasjon normalt intensiveres. Resultatene tyder dermed på at disse fettsyrene kan redusere hyperglykemi-indusert immuncelleinfiltrasjon og nedbrytning av ekstracellulær matriks. Oksylipinanalysene støtter denne tolkningen. Lipoksiner ble kun påvist i høyglukosegrupper behandlet med OA eller ketolinsyre (Figur 25), noe som indikerer at hyperglykemi øker LOX-aktivitet og muliggjør lipoksinsyntese når cellene eksponeres for slike fettsyrer. Siden andre studier har vist at lipoksiner virker antiinflammatorisk ved å hemme NF-κB/TLR4-signalering og fremme M2-like makrofager, taler dette for en resolusjonsorientert respons. Samlet tyder resultatene på at OA og ketolinsyre motvirker hyperglykemi-relatert inflammasjon og kan bidra til å bevare ECM-integritet og styrke reparative prosesser i subkutan fettvev under metabolsk stress.

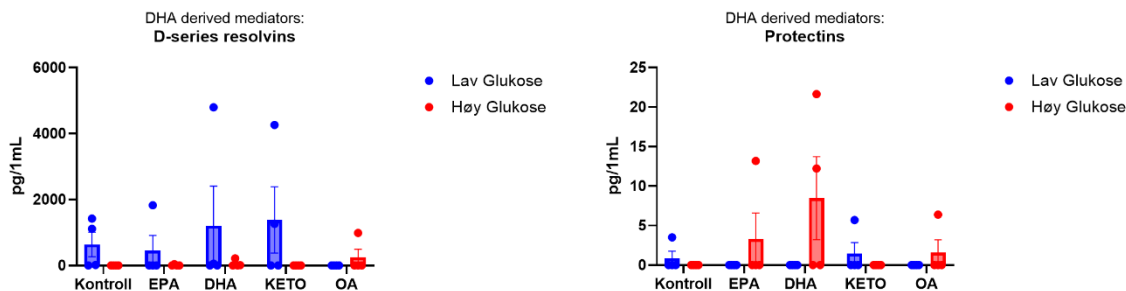


Figur 25 Lipoksiner avledet fra arakidionsyre. SPM'ene (pg/mL) ble målt i vekstmedium fra cellene dyrket med lavt (blått) eller høyt (rødt) glukosenivå og anrikt med ketolinsyre, EPA, DHA eller oljesyre. Data (n=3) viser gjennomsnitt med standardfeil.

### Analyse av oksylipiner

Et sentralt formål med denne studien var å undersøke hvordan ulike fettsyrer påvirker dannelsen av oksylipiner i subkutane adipocytter dyrket under både lave og høye glukosebetingelser. Oksylipiner virker som viktige regulatorer av inflammasjon og immunresolusjon i mange celletyper og fungerer som signalmolekyler som styrer overgangen mellom pro-inflammatoriske og resolusjonsfremmende tilstander. Siden subkutane adipocytter bidrar til hudens inflammatoriske homeostase, var det særlig relevant å kartlegge hvordan fettsyretilførsel og glukosenivå påvirker produksjonen av SPM og andre oksylipiner. Analysen av DHA-avlede oksylipiner viste ingen signifikante forskjeller mellom behandlingsgruppene, men det ble observert tendenser til høyere nivåer av resolviner av D-serien under lav glukose og av protektiner under høy glukose (Figur 26, Tabell S 10, i supplement). De generelt lave SPM-nivåene tyder på at glukoseindusert stress i denne celled modellen ikke var tilstrekkelig til å utløse en markert SPM-respons, noe som er kjent fra in vitro-modeller med begrenset inflammasjonsaktivering.

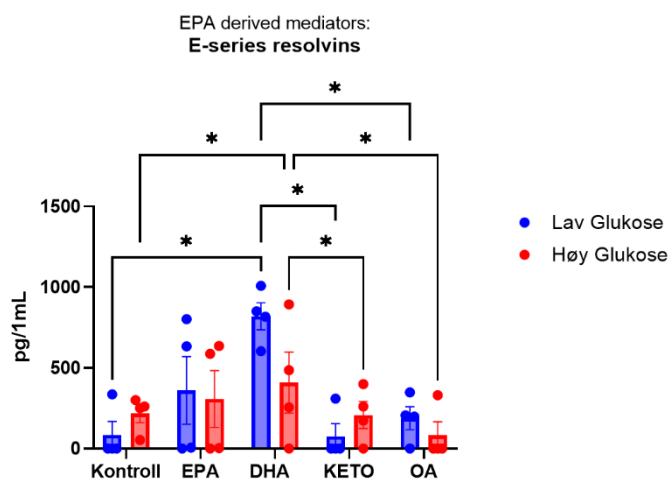
En mulig forklaring på de motsatte tendensene med høyere nivåer av resolviner av D-serien under lav glukose og av protektiner under høy glukose, kan være at lavt glukosenivå gir et redoksmiljø med mindre oksidativt stress, som fremmer enzymatiske veier for dannelse av resolviner (RvD1, RvD2, RvD6). Ved høy glukose nivå øker derimot oksidativt stress og lipoksygenase (LOX)-aktivitet, som tidligere er vist både i adipocytter og andre celletyper. Under slike forhold kan DHA-metabolismen forskyves mot protektindannelse (PD1, PDx), som ofte assosieres med cellebeskyttelse og membranstabilisering. Samlet sett antyder funnene at glukosenivået i adipocyttenes mikromiljø kan påvirke retningen av DHA-avlede SPM-responser, selv når nivåene er lave og variasjonen stor. Dette understøtter at metabolsk stress, som hyperglykemi, ikke bare forsterker inflammasjon, men også modulerer hvilke resolusjonsfremmende mediatorer adipocytter kan produsere. I hudens sammenheng kan dette innebære at subkutant fettvev under hyperglykemisk stress øker produksjonen av protektiner som kompensatorisk beskyttelsesmekanisme, mens mer stabile metabolske forhold favoriserer resolviner som bidrar til basal immunresolusjon.



Figur 26 DHA avledede SPM'er fra adipocytter. SPM'ene (pg/mL) ble målt i vekstmedium fra cellene dyrket med lavt (blått) eller høyt (rødt) glukosenivå og anriket med ketolinsyre, EPA, DHA eller oljesyre. Data (n=3) viser gjennomsnitt med standardfeil.

Innholdet av n-3 DPA (22:5n-3) i de ulike gruppene varierte fra 0-7 % av totale fettsyrer (Tabell 2), og høyere nivå av fettsyren kan potensielt gi økt kapasitet til å danne SPM'er fra DPA siden den er en direkte forløper. Det ble detektert flere ulike n-3 DPA avledede SPM'er, slik som 13-serien (RvT2, RvT3) og D-serien (RvD2n-3 DPA) resolviner i tillegg til maresiner (MaR1n-3 DPA) i adipocytene (Tabell S 11, i supplement), men det ble imidlertid ikke funnet noen signifikant effekt av hverken fettsyrer eller glukose.

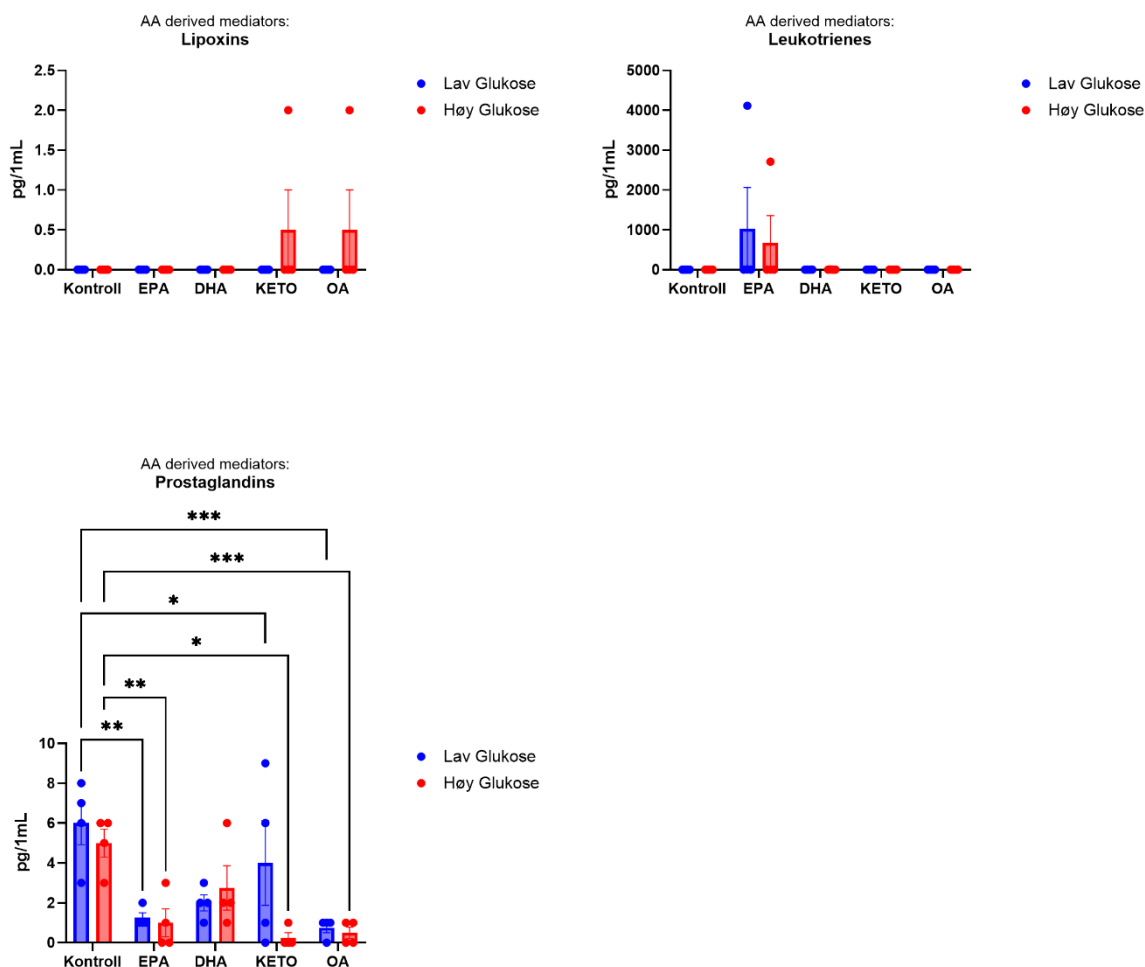
E-serien av resolviner, som dannes fra EPA, ble påvist i alle grupper (Figur 27, Tabell S 12, i supplement). Tilsetning av fettsyrer i vekstmediet hadde signifikant effekt på nivåene, mens glukosenivå ikke påvirket produksjonen. Relativt høye nivåer av RvE2 ble målt, mens RvE3 og RvE4 var i lavere konsentrasjoner. EPA- og DHA-gruppene hadde høyere nivåer av E-serien resolviner enn kontroll, oljesyre- og ketolinsyregruppene. Ketolinsyregruppen skilte seg ikke fra kontrollgruppen. Siden E-serien resolviner utelukkende dannes fra EPA, kan tilsvarende høye nivåer i DHA-gruppen skyldes at DHA påvirker EPA-tilgjengelighet i membranene.



Figur 27 EPA avledede SPM'er fra adipocytter. SPM'ene (pg/mL) ble målt i vekstmedium fra cellene dyrket med lavt (blått) eller høyt (rødt) glukosenivå og anriket med ketolinsyre, EPA, DHA eller oljesyre. Data (n=3) viser gjennomsnitt med standardfeil. \*  $p < 0,05$ .

Prostaglandiner dannet fra arakidonsyre (ARA, 20:4n-6) –  $PGD_2$ ,  $PGE_2$  og  $PGF_2\alpha$  – ble påvist i alle behandlinger (Figur 28, Tabell S 13, i supplement). Nivåene var høyere i kontrollgruppene enn i gruppene tilsatt fettsyrene OA, Ceto, EPA og DHA. Dette skyldes sannsynligvis at andelen arakidonsyre

i kontrollene var henholdsvis 3,5 % og 4,9 % av totale fettsyrer i lavglukose- og høyglukosemedium. I fettsyretilsatte grupper var prosentandelen arakidonsyre lavere (gjennomsnittlig 2,8 %), noe som kan forklare de reduserte prostaglandin-nivåene med lavere substrattilgjengelighet.



Figur 28 Arakidonsyre avledede SPM'er fra adipocytter. SPM'ene (pg/mL) ble målt i vekstmedium fra cellene dyrket med lavt (blått) eller høyt (rødt) glukosenivå og anriket med ketolinsyre, EPA, DHA eller oljesyre. Data (n=3) viser gjennomsnitt med standardfeil. \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$ .

### 5.2.1 Oppsummering av hovedfunn subkutane adipocytter

Adipocytterne tok effektivt opp alle fettsyrene de ble eksponert for, men i ulik grad. Ketolinsyre (CETO) og oljesyre (OA) ble inkorporert mest effektivt og ga størst økning i prosentandeler i cellene, mens EPA og DHA ble tatt opp i mer moderate mengder. At cellene samtidig omdannet EPA til DPA, viser at subkutane adipocytter har en aktiv omega-3-metabolisme. Når det gjelder lipidlagring, førte OA til den tydeligste økningen i intracellulære lipider, fulgt av EPA og DHA. CETO ga derimot ingen økning sammenlignet med kontrollene, noe som støtter at denne fettsyren i større grad stimulerer fettforbrenning enn lagring. Ved lavt glukosenivå økte alle fettsyrene utskillelsen av adiponektin, et adipokinin med anti-inflammatoriske egenskaper. Høyt glukosenivå reduserte adiponektin i alle grupper og bekreftet at hyperglykemisk stress hemmer adiponektinsekresjon og øker den inflammatoriske belastningen. Fettsyrekonsentrasjonen påvirket også sekresjonen av IL-6 og IL-8.

IL-6 og IL-8 ble ikke detektert ved lav fettsyrekonsentrasjon (5  $\mu\text{M}$ ), men ved høy dose (30  $\mu\text{M}$ ) ble IL-8 målbar. EPA skilte seg ut med en kraftig IL-8-økning, noe som tyder på metabolsk stress og aktivering av pro-inflammatoriske mekanismer, og antyder at 30  $\mu\text{M}$  EPA er en for høy og stressinduserende dose.

CETO (30  $\mu\text{M}$ ) gav derimot de laveste IL-8-nivåene. Mitokondrierespirasjonen viste samme mønster, CETO økte både basal og ATP-koblet oksygenforbruk, som indikerer god mitokondriefunksjon, mens høye doser EPA og DHA dempet respirasjonen.

RNA-sekvenseringen viste at alle fettsyrene (5  $\mu\text{M}$ ) reduserte uttrykket av sentrale inflammatoriske gener (IL6, CXCL8, CCL2/6, MMP3), spesielt under høyglukosebetingelser. Under hyperglykemiske forhold var OA og CETO særlig effektive til å dempe aktivering av medfødt immunitet.

Oksylipinanalyser viste generelt lave nivåer av spesialiserte pro-resolusjonsmediatorer (SPM). Det var en tendens til mer resolviner ved lavt glukose og mer protektiner ved høy glukose, noe som kan gjenspeile forskjeller i cellenes oksidative miljø. E-serien resolviner var høyest i EPA- og DHA-gruppene, som forventet siden disse dannes fra EPA/DHA. ARA-avledede prostaglandiner var høyest i kontrollene, i tråd med at disse cellene hadde høyere ARA-nivåer. Samlet viser funnene at de monoumettede fettsyrene CETO og OA fremmer en tydelig anti-inflammatorisk og mer metabolsk gunstig profil, særlig under hyperglykemiske forhold. EPA og DHA kan ha anti-inflammatoriske effekter ved lave doser, men kan samtidig utløse metabolsk stress og pro-inflammatoriske responser når intracellulære nivåer blir for høye, spesielt EPA.

Studien viser at fettsyrene påvirker subkutane adipocytter forskjellig, på måter som kan være relevante for psoriasis, der både inflammasjon, adipokiner og metabolske signaler spiller en rolle. Oljesyre (OA) og ketolinsyre (CETO) fremmer en tydelig anti-inflammatorisk profil ved å øke adiponektin og redusere uttrykk av IL-6, IL-8 og andre betennelsesgener, samtidig som CETO styrket mitokondriefunksjonen. Disse effektene kan motvirke de inflammatoriske prosessene som driver psoriasis, særlig under metabolske stressforhold som hyperglykemi. EPA og DHA hadde anti-inflammatoriske effekter ved lave konsentrasjoner, men høye intracellulære nivåer – spesielt av EPA – førte til metabolsk stress, økt IL-8 og redusert mitokondrierespirasjon, mekanismer som kan forsterke psoriasis gjennom økt nøytrofilrekruttering og vevsstress. Samlet antyder funnene at OA og CETO kan virke beskyttende i hudens fettlag, mens EPA og DHA må være i balanserte nivåer for å unngå å trigge inflammasjon.

### **5.3 Samlet oppsummering keratinocytter, hudmodell og adipocytter**

Resultatene fra både keratinocytter, 3D-hudmodellen og de subkutane adipocytterne peker samlet på at ketolinsyre er den fettsyren som mest direkte og konsistent hemmer tidlig hudinflammasjon. Den demper sentrale psoriasisdrivende signalveier som IL-17/NF- $\kappa\text{B}$ , reduserer IL6 sekresjon og begrenser ECM-remodellering i hudmodellen. I de subkutane adipocytterne reduserer ketolinsyre IL8 sekresjon, hemmer uttrykk av betennelsesmarkører i adipocytter, og styrker mitokondriefunksjon. Oljesyre viser en lignende, om enn mildere, anti-inflammatorisk effekt. EPA og DHA virker primært gjennom sine SPM-baner og bidrar hovedsakelig til oppløsning og reparasjon i senfasen av inflammasjonen, men hemmer i liten grad den tidlige IL-17-drevne responsen. Høye intracellulære nivåer, særlig av EPA, kan gi metabolsk stress og økt IL-8 i adipocytter. Dette mønsteret gjør det særlig interessant at nordatlantisk fiskeolje naturlig inneholder moderate mengder EPA og DHA, men er spesielt rik på ketolinsyre, noe som gir en unik kombinasjon av tidlig inflammasjonsdemping (via ketolinsyre) og senfase-resolusjon (via EPA og DHA-avledede resolviner). En slik fettsyreprofil kan derfor gi en komplementær og potensielt synergistisk anti-inflammatorisk effekt i huden, noe som kan være spesielt gunstig ved kroniske og tilbakevendende tilstander som psoriasis

## 6 Hovedfunn

- Ketolinsyre demper psoriatiske markører i IL-17 signalveien i keratinocytter
- Ketolinsyre reduserer pro-inflammatorisk IL-6 produksjon i keratinocytter og 3D hudmodell
- Ketolinsyre har effekt på ekstracellulær matriks remodelering samt en signifikant påvirkning på mRNA-spleising av ekstracellulære matrikskomponenter som kollagener
- Ketolinsyre påvirker sammensetningen av SPM'er både i keratinocytter og 3D-hudmodell
- Ketolinsyre reduserer IL8 sekresjon, hemmer genuttrykk av betennelsesmarkører, og styrker mitokondriefunksjon i de subkutane adipocytene

## 7 Leveranser

Detaljert oversikt over leveransene i prosjektet.

Frist	Administrative leveranser
15.05.2023	Referat fra oppstartsmøte med prosjekt og referansegruppen
15.10.2023	Artikkel om prosjektet publisert på Nofima sine nettsider
31.12.2023	Statusrapport til FHF
15.04.2024	Referat fra møte med referansegruppen
30.04.2024	Statusrapport til FHF
31.12.2024	Statusrapport FHF
31.03.2024	Avsluttende møte med referansegruppen og gjennomgang av sluttrapport
30.04.2024	Faglig sluttrapport i tråd med FHF's retningslinjer
30.04.2024	Administrativ sluttrapport i tråd med FHF's retningslinjer
30.04.2025	Manuskripter til vitenskapelig publikasjon
15.05.2023	Referat fra oppstartsmøte med prosjekt og referansegruppen

### Presentasjoner:

Prosjektet ble presentert på den konferansen «32nd Nordic Lipidforum Symposium» den 9 – 12 juni, 2024, i Turku, Finland

Prosjektet er påmeldt konferansen «Lipids in the Ocean» 14.-17.6.2026, i Vigo, Spania og Det 33. Nordic Lipidforum Symposium, 7 - 10. juni 2026, i Reykjavik, Island.

## 8 Referanser

- Armstrong, A., C. Harskamp and E. Armstrong (2012). "The association between psoriasis and obesity: a systematic review and meta-analysis of observational studies." *Nutrition & diabetes* **2**(12): e54–e54.
- Barber, E., A. J. Sinclair and D. Cameron-Smith (2013). "Comparative actions of omega-3 fatty acids on in-vitro lipid droplet formation." *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* **89**(5): 359–366.
- Barrea, L., P. E. Macchia, G. Tarantino, C. Di Somma, E. Pane, N. Balato, M. Napolitano, A. Colao and S. Savastano (2015). "Nutrition: a key environmental dietary factor in clinical severity and cardio-metabolic risk in psoriatic male patients evaluated by 7-day food-frequency questionnaire." *Journal of translational medicine* **13**(1): 1–10.
- Biernacki, M. and E. Skrzydlewska (2025). "Metabolic pathways of eicosanoids—derivatives of arachidonic acid and their significance in skin." *Cellular & Molecular Biology Letters* **30**(1): 7.
- Bittiner, S., I. Cartwright, W. Tucker and S. Bleehen (1988). "A double-blind, randomised, placebo-controlled trial of fish oil in psoriasis." *The Lancet* **331**(8582): 378–380.
- Blauvelt, A. and A. Chiricozzi (2018). "The immunologic role of IL-17 in psoriasis and psoriatic arthritis pathogenesis." *Clinical reviews in allergy & immunology* **55**(3): 379–390.
- Bou, M., J. S. Torgersen, T.-K. K. Østbye, B. Ruyter, X. Wang, S. Škugor, I. Ø. Kristiansen and M. Todorčević (2020). "DHA Modulates Immune Response and Mitochondrial Function of Atlantic Salmon Adipocytes after LPS Treatment." *International Journal of Molecular Sciences* **21**(11): 4101.
- Cai, J., F. Wang and M. Shao (2023). "The emerging importance of mitochondria in white adipocytes: neither last nor least." *Endocrinology and Metabolism* **38**(5): 493–503.
- Calder, P. C. (2010). "Omega-3 fatty acids and inflammatory processes." *Nutrients* **2**(3): 355–374.
- Cao, H. (2014). "Adipocytokines in obesity and metabolic disease." *Journal of endocrinology* **220**(2): T47–T59.
- Coelho, A. L., M. A. Schaller, C. F. Benjamim, A. Z. Orlofsky, C. M. Hogaboam and S. L. Kunkel (2007). "The chemokine CCL6 promotes innate immunity via immune cell activation and recruitment." *The Journal of Immunology* **179**(8): 5474–5482.
- Collins, J. M., M. J. Neville, K. E. Pinnick, L. Hodson, B. Ruyter, T. H. van Dijk, D.-J. Reijngoud, M. D. Fielding and K. N. Frayn (2011). "De novo lipogenesis in the differentiating human adipocyte can provide all fatty acids necessary for maturation." *Journal of lipid research* **52**(9): 1683–1692.
- Cooper, P. O., M. R. Haas, S. K. R. Noonepalle and B. A. Shook (2021). "Dermal drivers of injury-induced inflammation: contribution of adipocytes and fibroblasts." *International journal of molecular sciences* **22**(4): 1933.
- Dasu, M. R., S. Devaraj, L. Zhao, D. H. Hwang and I. Jialal (2008). "High glucose induces toll-like receptor expression in human monocytes: mechanism of activation." *Diabetes* **57**(11): 3090–3098.
- Deshmane, S. L., S. Kremlev, S. Amini and B. E. Sawaya (2009). "Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview." *Journal of interferon & cytokine research* **29**(6): 313–326.
- Di Caprio, R., E. Nigro, E. V. Di Brizzi, D. Buononato, M. Mallardo, V. Tancredi, A. Daniele and A. Balato (2024). "Exploring the link between psoriasis and adipose tissue: One amplifies the other." *International Journal of Molecular Sciences* **25**(24): 13435.
- Dobin, A., C. A. Davis, F. Schlesinger, J. Drenkow, C. Zaleski, S. Jha, P. Batut, M. Chaisson and T. R. Gingeras (2013). "STAR: ultrafast universal RNA-seq aligner." *Bioinformatics* **29**(1): 15–21.
- Eccles, J. A. and W. S. Baldwin (2022). "Detoxification cytochrome P450s (CYPs) in families 1–3 produce functional oxylipins from polyunsaturated fatty acids." *Cells* **12**(1): 82.
- Fleischmajer, R., K. Kuroda, R. Hazan, R. E. Gordon, M. G. Lebowitz, A. N. Sapadin, F. Unda, N. Iehara and Y. Yamada (2000). "Basement membrane alterations in psoriasis are accompanied by epidermal overexpression of MMP-2 and its inhibitor TIMP-2." *Journal of investigative dermatology* **115**(5): 771–777.
- Fletcher, J. M., B. Moran, A. Petrasca and C. M. Smith (2020). "IL-17 in inflammatory skin diseases psoriasis and hidradenitis suppurativa." *Clinical & Experimental Immunology* **201**(2): 121–134.
- Folch, J., M. Lees and G. Sloane Stanley (1957). "A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissues." *J Biol Chem* **226**(1): 497–509.
- Griffin, M. J. (2022). "On the immunometabolic Role of NF-κB in Adipocytes." *Immunometabolism* **4**(1): e220003.
- Guan, J., C. Wu, Y. He and F. Lu (2023). "Skin-associated adipocytes in skin barrier immunity: A mini-review." *Frontiers in Immunology* **14**: 1116548.
- Hammarström, S., M. Hamberg, B. Samuelsson, E. A. Duell, M. Stawiski and J. J. Voorhees (1975). "Increased concentrations of nonesterified arachidonic acid, 12L-hydroxy-5, 8, 10, 14-eicosatetraenoic acid, prostaglandin E<sub>2</sub>, and prostaglandin F<sub>2</sub>alpha in epidermis of psoriasis." *Proceedings of the National Academy of Sciences* **72**(12): 5130–5134.

- Hilgendorf, K. I., C. T. Johnson, A. Mezger, S. L. Rice, A. M. Norris, J. Demeter, W. J. Greenleaf, J. F. Reiter, D. Kopinke and P. K. Jackson (2019). "Omega-3 fatty acids activate ciliary FFAR4 to control adipogenesis." *Cell* **179**(6): 1289–1305. e1221.
- Hsiao, W.-Y. and D. A. Guertin (2019). "De novo lipogenesis as a source of second messengers in adipocytes." *Current diabetes reports* **19**(11): 138.
- Husted, A. S., J. H. Ekberg, E. Tripp, T. A. Nissen, S. Meijnikman, S. L. O'Brien, T. Ulven, Y. Acherman, S. C. Bruin and M. Nieuwdorp (2020). "Autocrine negative feedback regulation of lipolysis through sensing of NEFAs by FFAR4/GPR120 in WAT." *Molecular metabolism* **42**: 101103.
- Häbel, H., B. Wettermark, D. Hägg, R. Villacorta, E. C. M. Wennerström and M. Linder (2021). "Societal impact for patients with psoriasis: A nationwide Swedish register study." *JAAD international* **3**: 63–75.
- Ikeda, K., S. Morizane, T. Akagi, S. Hiramatsu-Asano, K. Tachibana, A. Yahagi, M. Iseki, H. Kaneto, J. Wada and K. Ishihara (2022). "Obesity and dyslipidemia synergistically exacerbate psoriatic skin inflammation." *International journal of molecular sciences* **23**(8): 4312.
- Itoh, M., T. Suganami, N. Satoh, K. Tanimoto-Koyama, X. Yuan, M. Tanaka, H. Kawano, T. Yano, S. Aoe and M. Takeya (2007). "Increased adiponectin secretion by highly purified eicosapentaenoic acid in rodent models of obesity and human obese subjects." *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* **27**(9): 1918–1925.
- Kendall, A. C., S. M. Pilkington, K. A. Massey, G. Sassano, L. E. Rhodes and A. Nicolaou (2015). "Distribution of bioactive lipid mediators in human skin." *Journal of Investigative Dermatology* **135**(6): 1510–1520.
- Kjær, M., M. Todorčević, B. Torstensen, A. Vegusdal and B. Ruyter (2008). "Dietary n-3 HUFA affects mitochondrial fatty acid  $\beta$ -oxidation capacity and susceptibility to oxidative stress in Atlantic salmon." *Lipids* **43**(9): 813–827.
- Koliakou, E., M. M. Eleni, I. Koumentakou, N. Bikiaris, P. Konstantinidou, P. Rousselle, D. Anestakis, E. Lazaridou, E. Kalloniati and D. Miliaras (2022). "Altered distribution and expression of Syndecan-1 and -4 as an additional hallmark in psoriasis." *International Journal of Molecular Sciences* **23**(12): 6511.
- Liang, H., J. Li and K. Zhang (2023). "Pathogenic role of S100 proteins in psoriasis." *Frontiers in Immunology* **14**: 1191645.
- Malodobra-Mazur, M., A. Cierzniaak and T. Dobosz (2019). "Oleic acid influences the adipogenesis of 3T3-L1 cells via DNA Methylation and may predispose to obesity and obesity-related disorders." *Lipids in Health and Disease* **18**(1): 230.
- Maurice, P., B. Allen, A. Barkley, S. Cockbill, J. Stammers and P. Bather (1987). "The effects of dietary supplementation with fish oil in patients with psoriasis." *British Journal of Dermatology* **117**(5): 599–606.
- Nerusu, K. C., R. L. Warner, N. Bhagavathula, S. D. McClintock, K. J. Johnson and J. Varani (2007). "Matrix metalloproteinase-3 (stromelysin-1) in acute inflammatory tissue injury." *Experimental and molecular pathology* **83**(2): 169–176.
- Nundal, C. H., S. L. Tunngland, H. G. Bakke, P. Bohov, T. A. Aloysius, A. C. Rustan, B. Bjørndal, A. Brønstad, J. Øyen and S. Brandt (2025). "Herring oil rich in long-chain monounsaturated fatty acid (C22:1n-11) lowers plasma lipids and modulates fatty acid composition, oxidation, and inflammation in rats." *Frontiers in Nutrition* **12**: 1611166.
- Oh, J., Y. Lee, S.-W. Oh, T. Li, J. Shin, S.-H. Park and J. Lee (2021). "The role of adiponectin in the skin." *Biomolecules & Therapeutics* **30**(3): 221.
- Pupe, A., P. De Haes, L. Rhodes, M. Garmyn, R. Moison, G. B. van Henegouwen and H. Degreef (2002). "Eicosapentaenoic acid, a n-3 polyunsaturated fatty acid differentially modulates TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , IL-6 and PGE2 expression in UVB-irradiated human keratinocytes." *Journal of Investigative Dermatology* **118**(4): 692–698.
- Qin, S., J. Wen, X.-C. Bai, T.-Y. Chen, R.-C. Zheng, G. B. Zhou, J. Ma, J.-Y. Feng, B.-L. Zhong and Y.-M. Li (2014). "Endogenous n-3 polyunsaturated fatty acids protect against imiquimod-induced psoriasis-like inflammation via the IL-17/IL-23 axis." *Molecular medicine reports* **9**(6): 2097–2104.
- Ricketts, J. R., M. J. Rothe and J. M. Grant-Kels (2010). "Nutrition and psoriasis." *Clinics in dermatology* **28**(6): 615–626.
- Ringheim-Bakka, T. A., A. Saliani, T.-K. K. Østbye, J. Mildenerger, M. Dooley, M. Busygina, M. E. Pedersen, N. T. Solberg, J. Dalli and R. Gammelsæter (2025). "Phospholipid esters from herring roe promotes SPM biosynthesis in human monocyte-derived macrophages and a keratinocyte/fibroblast co-culture with implications for the treatment of psoriasis." *bioRxiv*: 2025.2002.2020.639253.
- Rioux, G., C. Pouliot-Bérubé, M. Simard, M. Benhassine, J. Soucy, S. L. Guérin and R. Pouliot (2018). "The tissue-engineered human psoriatic skin substitute: a valuable in vitro model to identify genes with altered expression in lesional psoriasis." *International journal of molecular sciences* **19**(10): 2923.
- Robinson, M. D., D. J. McCarthy and G. K. Smyth (2010). "edgeR: a Bioconductor package for differential expression analysis of digital gene expression data." *Bioinformatics* **26**(1): 139–140.
- Ruyter, B., M. Bou, G. M. Berge, T. Mørkøre, N. H. Sissener, M. Sanden, E. Lutfi, O.-H. Romarheim, A. Krasnov and T.-K. K. Østbye (2022). "A dose-response study with omega-3 rich canola oil as a novel

source of docosahexaenoic acid (DHA) in feed for Atlantic salmon (*Salmo salar*) in seawater; effects on performance, tissue fatty acid composition, and fillet quality." *Aquaculture* **561**: 738733.

Scheller, J., A. Chalaris, D. Schmidt-Arras and S. Rose-John (2011). "The pro-and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6." *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research* **1813**(5): 878–888.

Scoditti, E., M. Massaro, M. A. Carluccio, M. Pellegrino, M. Wabitsch, N. Calabriso, C. Storelli and R. De Caterina (2015). "Additive regulation of adiponectin expression by the mediterranean diet olive oil components oleic Acid and hydroxytyrosol in human adipocytes." *PLoS One* **10**(6): e0128218.

Serhan, C. N. (2007). "Resolution phase of inflammation: novel endogenous anti-inflammatory and proresolving lipid mediators and pathways." *Annu. Rev. Immunol.* **25**: 101–137.

Serhan, C. N., N. Chiang, J. Dalli and B. D. Levy (2015). "Lipid mediators in the resolution of inflammation." *Cold Spring Harbor perspectives in biology* **7**(2): a016311.

Serini, S., R. Cassano, E. Facchinetti, G. Amendola, S. Trombino and G. Calviello (2019). "Anti-irritant and anti-inflammatory effects of DHA encapsulated in resveratrol-based solid lipid nanoparticles in human keratinocytes." *Nutrients* **11**(6): 1400.

Simard, M., S. Morin, Z. Ridha and R. Pouliot (2022). "Current knowledge of the implication of lipid mediators in psoriasis." *Frontiers in Immunology* **13**.

Smith, U. and B. B. Kahn (2016). "Adipose tissue regulates insulin sensitivity: role of adipogenesis, de novo lipogenesis and novel lipids." *Journal of internal medicine* **280**(5): 465–475.

Song, Q., P. Xu, Q. Xiao, C. Zhang and Y. Mao (2025). "Crosstalk between white adipose tissue and skin: Unraveling its role in psoriasis pathogenesis." *Molecular Medicine Reports* **31**(6): 169.

Sorisky, A. (2017). "Effect of high glucose levels on white adipose cells and adipokines—Fuel for the fire." *International Journal of Molecular Sciences* **18**(5): 944.

Sorokin, A. V., A. F. Domenichiello, A. K. Dey, Z.-X. Yuan, A. Goyal, S. M. Rose, M. P. Playford, C. E. Ramsden and N. N. Mehta (2018). "Bioactive lipid mediator profiles in human psoriasis skin and blood." *Journal of Investigative Dermatology* **138**(7): 1518–1528.

Sorokin, A. V., P. C. Norris, J. T. English, A. K. Dey, A. Chaturvedi, Y. Baumer, J. Silverman, M. P. Playford, C. N. Serhan and N. N. Mehta (2018). "Identification of proresolving and inflammatory lipid mediators in human psoriasis." *Journal of clinical lipidology* **12**(4): 1047–1060.

Starodubtseva, N., V. Sobolev, A. Soboleva, A. Nikolaev and S. Bruskin (2011). "Expression of genes for metalloproteinases (MMP-1, MMP-2, MMP-9, and MMP-12) associated with psoriasis." *Genetika* **47**(9): 1254–1261.

Subauste, A. R. and C. F. Burant (2007). "Role of FoxO1 in FFA-induced oxidative stress in adipocytes." *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* **293**(1): E159–E164.

Takeuchi, Y., N. Yahagi, Y. Izumida, M. Nishi, M. Kubota, Y. Teraoka, T. Yamamoto, T. Matsuzaka, Y. Nakagawa and M. Sekiya (2010). "Polyunsaturated fatty acids selectively suppress sterol regulatory element-binding protein-1 through proteolytic processing and autoloop regulatory circuit." *Journal of Biological Chemistry* **285**(15): 11681–11691.

Tishinsky, J. M., D. W. Ma and L. E. Robinson (2011). "Eicosapentaenoic acid and rosiglitazone increase adiponectin in an additive and PPAR $\gamma$ -dependent manner in human adipocytes." *Obesity* **19**(2): 262–268.

Todorčević, M., M. A. Kjær, N. Djaković, A. Vegusdal, B. E. Torstensen and B. Ruyter (2009). "N-3 HUFAs affect fat deposition, susceptibility to oxidative stress, and apoptosis in Atlantic salmon visceral adipose tissue." *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Biochemistry and Molecular Biology* **152**(2): 135–143.

Upala, S., W. C. Yong, T. Theparee and A. Sanguankeo (2017). "Effect of omega-3 fatty acids on disease severity in patients with psoriasis: a systematic review." *International journal of rheumatic diseases* **20**(4): 442–450.

Varet, H., L. Brillet-Guéguen, J.-Y. Coppée and M.-A. Dillies (2016). "SARTools: a DESeq2-and EdgeR-based R pipeline for comprehensive differential analysis of RNA-Seq data." *PLoS one* **11**(6): e0157022.

Wagner, M. F. M. G., T. R. Theodoro, C. D. A. S. M. Filho, L. K. M. Oyafuso and M. A. S. Pinhal (2021). "Extracellular matrix alterations in the skin of patients affected by psoriasis." *BMC Molecular and Cell Biology* **22**(1): 55.

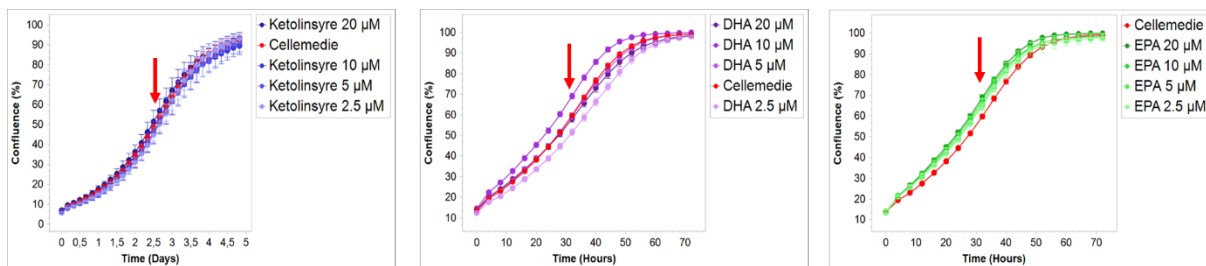
Wiedemann, J., C. Witzler, M. Kovacs, M. Podda and C. Fournier (2007). "Establishment of a psoriatic skin model for radon treatment." *Nature* **445**: 866–873.

Wróblewski, A., J. Strycharz, E. Świdarska, A. Balcerczyk, J. Szemraj, J. Drzewoski and A. Śliwińska (2021). "Chronic and transient hyperglycemia induces changes in the expression patterns of IL6 and ADIPOQ genes and their associated epigenetic modifications in differentiating human visceral adipocytes." *International Journal of Molecular Sciences* **22**(13): 6964.

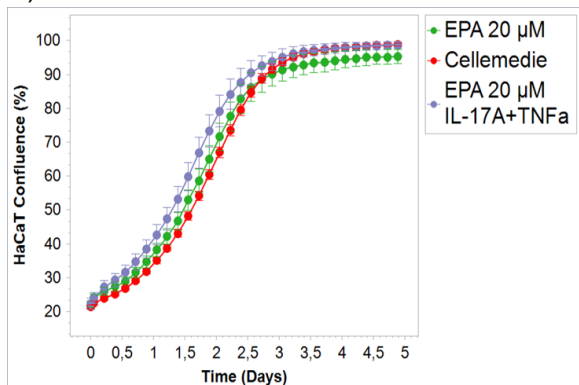
Wu, M., C. Dai and F. Zeng (2023). "Cellular mechanisms of psoriasis pathogenesis: a systemic review." *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*: 2503–2515.

- Xu, J., M. Teran-Garcia, J. H. Park, M. T. Nakamura and S. D. Clarke (2001). "Polyunsaturated fatty acids suppress hepatic sterol regulatory element-binding protein-1 expression by accelerating transcript decay." Journal of Biological Chemistry **276**(13): 9800–9807.
- Yang, Z.-H., B. Emma-Okon and A. T. Remaley (2016). "Dietary marine-derived long-chain monounsaturated fatty acids and cardiovascular disease risk: a mini review." Lipids in health and disease **15**(1): 1–9.
- Yang, Z.-H., H. Miyahara, T. Mori, N. Doisaki and A. Hatanaka (2011). "Beneficial effects of dietary fish-oil-derived monounsaturated fatty acids on metabolic syndrome risk factors and insulin resistance in mice." Journal of agricultural and food chemistry **59**(13): 7482–7489.
- Yang, Z.-H., H. Miyahara, J. Takeo, A. Hatanaka and M. Katayama (2011). "Pollock oil supplementation modulates hyperlipidemia and ameliorates hepatic steatosis in mice fed a high-fat diet." Lipids in Health and Disease **10**(1): 1–10.
- Yoshinaga, K., Y. Mizuno, S. Senarath, A. Yoshinaga-Kiriake, T. Nagai, F. Beppu, S. Tanaka and N. Gotoh (2021). "Simultaneous Treatment of Long-chain Monounsaturated Fatty Acid and n-3 Polyunsaturated Fatty Acid Decreases Lipid and Cholesterol Levels in HepG2 Cell." Journal of Oleo Science **70**(5): 731–736.
- Yu, G., L.-G. Wang, Y. Han and Q.-Y. He (2012). "clusterProfiler: an R package for comparing biological themes among gene clusters." OmicS: a journal of integrative biology **16**(5): 284–287.
- Yu, Z., Q. Yu, H. Xu, X. Dai, Y. Yu, L. Cui, Y. Chen, J. Gu, X. Zhang and C. Guo (2022). "IL-17A promotes psoriasis-associated keratinocyte proliferation through ACT1-dependent activation of YAP–AREG axis." Journal of Investigative Dermatology **142**(9): 2343–2352.
- Ziadlou, R., G. N. Pandian, J. Hafner, C. A. Akdis, G. Stingl, E. Maverakis and M. C. Brüggen (2024). "Subcutaneous adipose tissue: Implications in dermatological diseases and beyond." Allergy **79**(12): 3310–3325.
- Østbye, T.-K. K., G. M. Berge, A. Nilsson, O. H. Romarheim, M. Bou and B. Ruyter (2019). "The long-chain monounsaturated cetoleic acid improves the efficiency of the n-3 fatty acid metabolic pathway in Atlantic salmon and human HepG2 cells." British Journal of Nutrition **122**(7): 755–768.
- Østbye, T.-K. K., O. A. Gudbrandsen, A. Drotningvik, B. Ruyter, G. M. Berge, G. Vogt and A. Nilsson (2023). "Different dietary ratios of camelina oil to sandeel oil influence the capacity to synthesise and deposit EPA and DHA in Zucker Fa/Fa rats." Nutrients **15**(10): 2344.

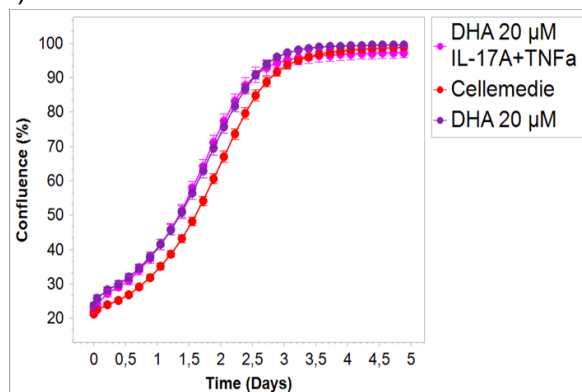
## 9 Supplement



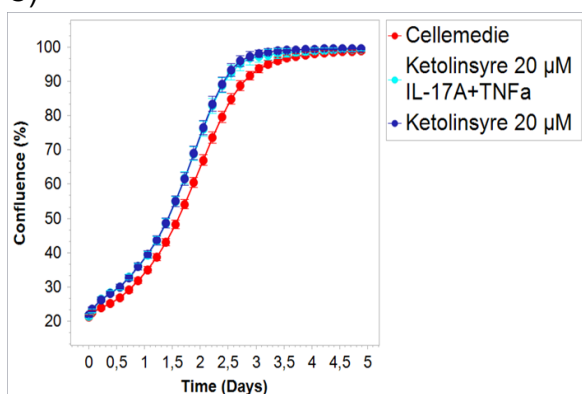
A)



B)



C)



D)

Figur S 1 Proliferasjonsmålinger av keratinocytter. A) Proliferasjon av keratinocytter dyrket i vekstmedium tilsatt ulike konsentrasjoner av ketolinsyre, DHA og EPA; B) Celleproliferasjon av keratinocytter dyrket i vekstmedium tilsatt EPA eller EPA+IL17+TNFa; C) DHA eller DHA+IL17+TNFa; D) ketolinsyre eller ketolinsyre+IL17+TNFa. Celler uten tilsetning av fettsyrer eller IL17+TNFa ble brukt som kontroll.

Tabell S 1 Effekten av ulike fettsyrer på gennivå analysert ved RNA-sekvensering. Tabellen viser antall gener opp- eller ned-regulert og totalt antall gener regulert.

	Kontroll	Fettsyre	Ned	Opp	Totalt
Akutfase	BSA	CA	647	548	1195
	BSA	EPA	22	23	45
	BSA	DHA	11	19	30
IL17	BSA	CA	1561	1488	3049
	BSA	EPA	486	150	636
	BSA	DHA	43	85	128
Helingsfase	BSA	CA	599	465	1064
	BSA	EPA	1	1	2
	BSA	DHA	2	5	7
IL17	BSA	CA	963	1014	1977
	BSA	EPA	0	0	0
	BSA	DHA	0	1	1

Tabell S 2 DHA avledede lipidmediatorer (pg/mL) i keratinocytter stimulert med IL17 og TNF $\alpha$ . nd = not detected (ikke detektert).

DHA-derived mediators																									
	Akutfase												Helingsfase												
	Kontroll			EPA			DHA			Ketolinsyre			Kontroll			EPA			DHA			Ketolinsyre			
RvD1	nd	nd	nd	nd	nd	nd	49	37	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
17R-RvD1	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
RvD2	nd	nd	nd	nd	4	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	17	nd	nd	nd	nd	nd	nd
RvD3	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	3	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	7	nd	nd	nd	nd
17R-RvD3	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	
RvD4	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	27	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
RvD5	nd	nd	nd	nd	nd	3	nd	nd	nd	nd	nd	nd	6	nd	nd	nd	nd	nd	88	nd	63	nd	nd	nd	nd
RvD6	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	
<i>D-series resolvins</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>4</i>	<i>3</i>	<i>49</i>	<i>37</i>	<i>nd</i>	<i>30</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>6</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>105</i>	<i>nd</i>	<i>63</i>	<i>7</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	
PD1	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	140	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
PDx	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	17	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
17R-PD1	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
22-OH-PD1	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
<i>Protectins</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>140</i>	<i>17</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	
MaR1	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
MaR2	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	19	nd	16	nd	nd	nd	nd
<i>Maresins</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>19</i>	<i>nd</i>	<i>16</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	

Tabell S 3 n-3 DPA avlede lipidmediatorer (pg/mL) i keratinocytter stimulert med IL17 og TNFa. nd = not detected (ikke detektert).

n-3 DPA-derived mediators																								
	Akutfase												Helingsfase											
	Kontroll			EPA			DHA			Ketolinsyre			Kontroll			EPA			DHA			Ketolinsyre		
RvT1	11	9	nd	9	8	8	nd	14	nd	8	7	10	35	33	44	39	10	37	52	nd	49	48	26	13
RvT2	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
RvT3	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
RvT4	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	5	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	5	nd	3
<i>13-Series Resolvins</i>	11	9	nd	9	8	8	nd	14	nd	8	7	10	40	33	44	39	10	37	52	nd	49	54	26	16
RvD1 <sub>n-3</sub> DPA	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	173	nd	nd	nd	205	nd	nd	nd	nd	nd
RvD2 <sub>n-3</sub> DPA	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	12430	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
RvD5 <sub>n-3</sub> DPA	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
<i>D-series resolvins</i>	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	12430	173	nd	nd	nd	205	nd	nd	nd	nd	nd
PD1 <sub>n-3</sub> DPA	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
22-OH-PD1 <sub>n-3</sub> DPA	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
<i>Protectins</i>	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
MaR1 <sub>n-3</sub> DPA	nd	nd	45	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	18	nd	nd	nd	nd
MaR2 <sub>n-3</sub> DPA	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
<i>Maresins</i>	nd	nd	45	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	18	nd	nd	nd	nd

Tabell S 4 EPA avledede lipidmediatorer (pg/mL) i keratinocytter stimulert med IL17 og TNF $\alpha$ . nd = not detected (ikke detektert).

EPA-derived mediators																															
	Akutt fase												Helingsfase																		
	Kontroll				EPA				DHA				Ketolinsyre				Kontroll				EPA				DHA				Ketolinsyre		
RvE1	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	15	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd			
RvE2	35	34	31	798	1118	1093	nd	175	165	34	33	49	40	56	61	776	1282	800	171	204	202	202	74	102	29						
RvE3	nd	478	565	5415	13190	14330	2675	8700	9965	839	388	1691	nd	nd	2695	57870	29600	33790	16450	18140	27830	1719	1365	nd							
RvE4	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	5	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd			
<i>E-series Resolvins</i>	35	512	596	6213	14308	15423	2675	8875	10130	877	421	1740	40	56	2756	58646	30897	34590	16621	18344	28032	1793	1467	29							

Tabell S 5 Arakidonsyre avledede lipidmediatorer (pg/mL) i keratinocytter stimulert med IL17 og TNFa. nd = not detected (ikke detektert).

AA-derived mediators	Akutt fase												Helingsfase											
	Kontroll			EPA			DHA			Ketolinsyre			Kontroll			EPA			DHA			Ketolinsyre		
LXA <sub>4</sub>	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
LXB <sub>4</sub>	nd	nd	nd	1951	2221	nd	454	637	582	nd	351	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
5S,15S-diHETE	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
15-epi-LXA <sub>4</sub>	10	nd	15	nd	nd	nd	17	nd	nd	nd	nd	15	12	17	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	14	10	9
15-epi-LXB <sub>4</sub>	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
<i>Lipoxins</i>	10	nd	15	1951	2221	nd	470	637	582	nd	351	15	12	17	nd	nd	nd	nd	nd	nd	14	10	9	
LTB <sub>4</sub>	nd	nd	nd	23	20	18	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	68	45	nd	68	39	86	nd	nd	nd	
20-OH-LTB <sub>4</sub>	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	74	nd	nd	nd	nd	78	nd	156	84	25	66	
20-COOH-LTB <sub>4</sub>	nd	nd	nd	9942	8917	10840	nd	636	nd	nd	nd	nd	nd	nd	11670	13100	10730	nd	nd	nd	nd	nd	nd	
<i>Leukotrienes</i>	nd	nd	nd	9942	8940	10860	18	636	nd	nd	nd	nd	74	nd	11738	13145	10730	146	39	242	84	25	66	
PGD <sub>2</sub>	45	41	39	nd	88	94	34	35	48	49	52	67	26	35	26	95	nd	67	17	37	25	63	48	
PGE <sub>2</sub>	251	175	229	599	691	653	330	279	305	228	247	366	60	45	58	480	407	405	103	110	102	102	91	
PGF <sub>2a</sub>	308	133	130	161	128	138	167	66	61	193	179	213	18	23	17	25	41	27	28	nd	24	34	65	
<i>Prostaglandins</i>	603	348	398	760	907	885	530	380	415	470	478	646	104	103	101	599	448	498	149	147	151	199	204	
TxB <sub>2</sub>	195	104	88	115	122	97	187	111	89	127	134	123	54	42	36	54	106	51	77	89	52	43	72	





Tabell S 8 EPA avledede lipidmediatorer (pg/mL) identifisert i cellemedium fra hudmodellen høstet ved dag 7 og dag 9

EPA-derived mediators																																
	Dag 7														Dag 9																	
	Kontroll							EPA							Ketolinsyre						Kontroll			EPA			Ketolinsyre					
RvE1	nd	nd	nd	nd	nd	2	nd	nd	nd	nd	3	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
RvE2	nd	nd	nd	nd	nd	nd	19	18	19	14	21	18	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	19	27	29	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
RvE3	nd	nd	nd	nd	nd	nd	690	689	810	nd	568	290	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	545	656	536	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	
RvE4	nd	nd	nd	nd	nd	nd	19	18	21	7	12	22	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	11	46	31	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	
<i>E-series Resolvins</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>2</i>	<i>728</i>	<i>725</i>	<i>849</i>	<i>21</i>	<i>603</i>	<i>330</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>574</i>	<i>729</i>	<i>596</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>1</i>		

Tabell S 9 Arakidonsyre avlede lipidmediatorer (pg/mL) identifisert i cellemedium fra hudmodellen høstet ved dag 7 og dag 9

AA-derived mediators																												
		Dag 7															Dag 9											
		Kontroll					EPA					Ketolinsyre					Kontroll			EPA				Ketolinsyre				
LXA4		nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
LXB4		9094	4516	3044	6816	3140	5208	7528	3698	9160	9390	13970	5579	7098	3833	3547	8285	3869	6326	9271	7084	4984	9000	13100	6312	nd	4181	6061
5S,15S-diHETE		nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
15-epi-LXA4		nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
15-epi-LXB4		nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
<i>Lipoxins</i>		9094	4516	3044	6816	3140	5208	7528	3698	9160	9390	13970	5579	7098	3833	3547	8285	3869	6326	9271	7084	4984	9000	13100	6312	0	4181	6061
LTB4		nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	3	5	nd	nd	nd	3	3	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
20-OH-LTB4		nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	11	16	nd	nd	nd	nd	9	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
20-COOH-LTB4		nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	1976	1834	2860	3063	1439	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	4222	3938	nd	nd	nd	nd
<i>Leukotrienes</i>		nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	1991	1855	2860	3063	1439	3	12	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	4222	3938	nd	nd	nd	nd
PGD2		nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
PGE2		26120	9686	8019	22230	12110	19720	14670	10800	29890	29870	53760	17780	24320	9589	8196	24860	6278	14020	20860	18900	13620	28040	32010	20680	nd	11690	11570
PGF2a		2190	552	864	2117	917	2009	1031	862	1983	2345	5392	1274	2209	890	761	1973	530	1078	1026	1010	995	1768	1927	1586	nd	724	506
<i>Prostaglandins</i>		28310	10238	8883	24347	13027	21729	15701	11662	31873	32215	59152	19054	26529	10479	8957	26833	6808	15098	21886	19910	14615	29808	33937	22266	nd	12414	12076
TxB2		8	3	4	3	nd	nd	4	2	7	nd	nd	5	5	nd	nd	nd	2	4	5	5	nd	nd	8	7	nd	nd	3

Tabell S 10 DHA avledede lipidmediatorer (pg/mL) identifisert i adipocytter dyrket vekstmedium med A) lavt eller B) høyt nivå av glukose

A) Lav Glukose

DHA-derived mediators																				
Lav Glukose																				
	Kontroll				EPA				DHA				Ketolinsyre				Oljesyre			
RvD1	nd	nd	nd	19	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	12	nd	nd	nd	nd	nd	nd	
17R-RvD1	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	
RvD2	1114	1423	nd	nd	1825	nd	nd	nd	nd	nd	nd	4788	1249	nd	nd	4262	nd	nd	nd	
RvD3	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	
17R-RvD3	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	57	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	
RvD4	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	
RvD5	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	
RvD6	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	7	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	
<i>D-series resolvins</i>	1114	1423	nd	19	1825	nd	nd	nd	57	nd	nd	4795	1261	nd	nd	4262	nd	nd	nd	
PD1	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	6	nd	nd	nd	nd	nd	nd	
PDx	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	
17R-PD1	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	
22-OH-PD1	nd	4	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	
<i>Protectins</i>	nd	4	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	6	nd	nd	nd	nd	nd	nd	
MaR1	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	
MaR2	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	
<i>Maresins</i>	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	

B) Høy glukose

DHA-derived mediators																				
					Høy Glucose															
Kontroll					EPA				DHA				Ketolinsyre				Oljesyre			
RvD1	nd	nd	nd	nd	42	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
17R-RvD1	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
RvD2	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	988
RvD3	nd	nd	nd	nd	nd	nd	1	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
17R-RvD3	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	218	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
RvD4	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
RvD5	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
RvD6	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	12	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
<i>D-series resolvins</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>42</i>	<i>nd</i>	<i>1</i>	<i>nd</i>	<i>12</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>218</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>988</i>
PD1	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	12	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
PDx	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	22	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
17R-PD1	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
22-OH-PD1	nd	nd	nd	nd	nd	nd	13	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	6	nd
<i>Protectins</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>13</i>	<i>nd</i>	<i>12</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>22</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>6</i>	<i>nd</i>
MaR1	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
MaR2	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
<i>Maresins</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>

Tabell S 11 n-3 DPA avledede lipidmediatorer (pg/mL) identifisert i adipocytter dyrket vekstmedium med A) lavt eller B) høyt nivå av glukose

A) Lav glukose

n-3 DPA-derived mediators																				
Low Glucose																				
	Kontroll				EPA				DHA				Ketolinsyre				Oljesyre			
RvT1	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
RvT2	nd	nd	nd	31	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	55	nd	nd	nd	nd	nd	nd
RvT3	nd	nd	nd	nd	nd	nd	18	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
RvT4	nd	nd	nd	nd	nd	nd	1	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
<i>13-Series Resolvins</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>31</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>19</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>55</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>
RvD1 <sub>n-3 DPA</sub>	nd	nd	nd	1	2	nd	1	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	
RvD2 <sub>n-3 DPA</sub>	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	1143	nd
RvD5 <sub>n-3 DPA</sub>	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
<i>D-series resolvins</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>nd</i>	<i>1</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>1143</i>	
PD1 <sub>n-3 DPA</sub>	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
22-OH-PD1 <sub>n-3 DPA</sub>	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
<i>Protectins</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>
MaR1 <sub>n-3 DPA</sub>	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	17	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
MaR2 <sub>n-3 DPA</sub>	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
<i>Maresins</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>17</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>

B) Høy glukose

n-3 DPA-derived mediators																				
High Glucose																				
	Kontroll				EPA				DHA				Ketolinsyre				Oljesyre			
RvT1	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
RvT2	nd	nd	nd	40	nd	nd	28	nd	nd	nd	31	45	nd	nd	nd	nd	55	nd	nd	nd
RvT3	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
RvT4	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
<i>13-Series Resolvins</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>40</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>28</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>31</i>	<i>45</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>55</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>
RvD1 <sub>n-3 DPA</sub>	nd	nd	nd	nd	nd	3	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
RvD2 <sub>n-3 DPA</sub>	nd	nd	nd	nd	nd	nd	485	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	866	nd	nd
RvD5 <sub>n-3 DPA</sub>	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
<i>D-series resolvins</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>3</i>	<i>485</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>866</i>	<i>d</i>	<i>nd</i>
PD1 <sub>n-3 DPA</sub>	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
22-OH-PD1 <sub>n-3 DPA</sub>	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
<i>Protectins</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>
MaR1 <sub>n-3 DPA</sub>	nd	nd	nd	nd	nd	18	nd	26	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	18	17	nd	nd
MaR2 <sub>n-3 DPA</sub>	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
<i>Maresins</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>18</i>	<i>nd</i>	<i>26</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>18</i>	<i>17</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>

Tabell S 12 EPA avledede lipidmediatorer (pg/mL) identifisert i adipocytter dyrket vekstmedium med A) lavt eller B) høyt nivå av glukose

A) Lav glukose

EPA-derived mediators																				
Low Glucose																				
	Kontroll				EPA				DHA				Ketolinsyre				Oljesyre			
RvE1	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
RvE2	nd	nd	nd	nd	4	3	nd	nd	4	4	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
RvE3	nd	nd	336	nd	nd	nd	799	nd	630	599	817	849	1008	nd	nd	nd	309	206	nd	348
RvE4	nd	nd	nd	nd	1	nd	nd	nd	nd	nd	nd	1	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
<b>E-series Resolvins</b>	<b>nd</b>	<b>nd</b>	<b>336</b>	<b>nd</b>	<b>5</b>	<b>802</b>	<b>nd</b>	<b>633</b>	<b>603</b>	<b>817</b>	<b>850</b>	<b>1008</b>	<b>nd</b>	<b>nd</b>	<b>nd</b>	<b>309</b>	<b>206</b>	<b>nd</b>	<b>348</b>	<b>198</b>

B) Høy glukose

EPA-derived mediators																				
High Glucose																				
	Kontroll				EPA				DHA				Ketolinsyre				Oljesyre			
RvE1	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
RvE2	nd	nd	nd	nd	4	nd	3	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
RvE3	251	261	300	53	583	nd	nd	635	891	256	nd	486	399	260	172	nd	nd	nd	331	nd
RvE4	nd	nd	nd	nd	nd	1	nd	nd	2	nd	nd	nd	nd	nd	1	nd	nd	nd	nd	nd
<b>E-series Resolvins</b>	<b>251</b>	<b>261</b>	<b>300</b>	<b>53</b>	<b>587</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>635</b>	<b>893</b>	<b>256</b>	<b>nd</b>	<b>486</b>	<b>399</b>	<b>260</b>	<b>173</b>	<b>nd</b>	<b>nd</b>	<b>nd</b>	<b>331</b>	<b>nd</b>

Tabell S 13 Arakidonsyre avlede lipidmediatorer (pg/mL) identifisert i adipocytter dyrket vekstmedium med A) lavt eller B) høyt nivå av glukose

A) Lav glukose

AA-derived mediators	Lav glucose																								
	Kontroll					EPA					DHA					Ketolinsyre					Oljesyre				
LXA <sub>4</sub>	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
LXB <sub>4</sub>	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
5S,15S-diHETE	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
15-epi-LXA <sub>4</sub>	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
15-epi-LXB <sub>4</sub>	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
<i>Lipoxins</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	
LTB <sub>4</sub>	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	5	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	4	nd	nd	nd	nd	nd	nd	
20-OH-LTB <sub>4</sub>	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	
20-COOH-LTB <sub>4</sub>	nd	nd	nd	nd	nd	4115	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	
<i>Leukotrienes</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>4115</i>	<i>nd</i>	<i>5</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>4</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	
PGD <sub>2</sub>	nd	1	nd	nd	1	nd	1	nd	nd	3	2	1	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	
PGE <sub>2</sub>	6	7	3	7	nd	2	nd	1	nd	nd	nd	nd	nd	nd	3	6	1	1	nd	1	1	nd	nd	nd	
PGF <sub>2a</sub>	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	2	nd	nd	nd	nd	nd	5	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	
<i>Prostaglandins</i>	<i>6</i>	<i>7</i>	<i>3</i>	<i>7</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>1</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>2</i>	<i>1</i>	<i>nd</i>	<i>9</i>	<i>6</i>	<i>1</i>	<i>1</i>	<i>1</i>	<i>nd</i>	<i>1</i>	<i>1</i>	<i>1</i>	<i>1</i>	<i>1</i>	

B) Høy glykose

AA-derived mediators																						
Høy glukose																						
	Kontroll				EPA				DHA				Ketolinsyre				Oljesyre					
LXA <sub>4</sub>	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	2	nd	nd	nd	2	
LXB <sub>4</sub>	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	
5S,15S-diHETE	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	
15-epi-LXA <sub>4</sub>	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	
15-epi-LXB <sub>4</sub>	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	
<i>Lipoxins</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	2	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	2	
LTB <sub>4</sub>	nd	nd	nd	nd	3	nd	nd	nd	nd	nd	nd	7	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	
20-OH-LTB <sub>4</sub>	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	
20-COOH-LTB <sub>4</sub>	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	2710	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	
<i>Leukotrienes</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	3	<i>nd</i>	<i>nd</i>	2710	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	7	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	
PGD <sub>2</sub>	nd	1	nd	nd	3	1	nd	nd	2	2	1	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	1	nd
PGE <sub>2</sub>	6	3	3	5	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	6	1	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	1	nd
PGF <sub>2a</sub>	nd	nd	3	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
<i>Prostaglandins</i>	6	3	6	5	3	1	<i>nd</i>	<i>nd</i>	2	2	1	6	1	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	1	1