

Revisión de tema

# EFECTOS DE LOS ÁCIDOS GRASOS DE LA DIETA Y SUS METABOLITOS EN CÉLULAS DE LA RESPUESTA ALÉRGICA

Deivis Javier Villanueva Pájaro<sup>1</sup>, Javier A. Marrugo Cano<sup>2</sup>

1. Bacteriólogo y Laboratorista Clínico, Estudiante de segundo año de la Maestría en Inmunología del Instituto de Investigaciones Inmunológicas de la Universidad de Cartagena-Colombia, Estudiante Investigador adscrito a la Línea de Investigación en Alergias a los Alimentos, grupo Alergología Experimental e Inmunogenética, categoría A1 Colciencias, Universidad de Cartagena.

2. Médico, Magíster en Inmunología, Docente del Instituto de Investigaciones Inmunológicas de la Universidad de Cartagena-Colombia, Investigador Científico y Jefe de la Línea de Investigación en Alergias a los Alimentos, grupo Alergología Experimental e Inmunogenética, categoría A1 Colciencias, Universidad de Cartagena.

## RESUMEN

En las últimas cinco décadas se ha evidenciado un incremento alarmante en las tasas de prevalencia de las enfermedades alérgicas en el humano, tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo, donde gran parte de la población afectada está representada por niños y jóvenes, en quienes se ha observado una mayor tendencia al aumento en las últimas dos décadas. Entre los múltiples factores e hipótesis planteados para explicar las diferencias geográficas observadas en las prevalencias de las enfermedades alérgicas y su incremento mundial, se encuentra la hipótesis de la dieta y enmarcada en esta, la hipótesis de las grasas, la cual señala que el consumo excesivo de ácidos grasos omega-6 y bajos de omega-3 principalmente en dietas occidentales y como resultado de intervenciones en prevención del riesgo cardiovascular, influiría en el desarrollo de las alergias y en el incremento de su prevalencia. La evidencia epidemiológica sugiere un papel modulador de ácidos grasos particulares de la dieta y de varios de sus metabolitos sobre el estado inflamatorio de tipo alérgico en el humano. El objetivo de la presente revisión será describir los efectos de algunos grupos de ácidos grasos de la dieta y de varios de sus metabolitos en la función de las células que participan en la respuesta alérgica.

**Palabras clave:** enfermedad alérgica, hipótesis de las grasas, ácidos grasos poliinsaturados, ácidos grasos monoinsaturados, ácidos grasos saturados, ácidos grasos de cadena corta.

Recibido: 8 de julio de 2014

Aceptado: 15 de Octubre de 2014

Correspondencia: deivisjavier.29@gmail.com

## EFFECTS OF DIETARY FATTY ACIDS AND ITS METABOLITES IN CELLS OF THE ALLERGIC RESPONSE

### ABSTRACT

An alarming increase in the prevalence rates of allergic diseases in humans has been evidenced in the last five decades. Children and youth represent most of the affected population, with an increasing trend in the last two decades. One of many factors and hypothesis suggested to explain the geographical differences observed in the prevalence of allergic diseases and their worldwide increase is diet, and within the diet, the fats hypothesis that says that the excessive intake of omega-6 fatty acids and low omega-3 intake - particularly in the western diet - and the resulting interventions for preventing cardiovascular risk, influences the development of allergies and their increasing prevalence. Consequently, the epidemiological evidence suggests a modulator role of particular fatty acids in the diet and of several of their metabolites on the inflammatory allergy-related status in humans. The purpose of this review is to describe the impact of certain fatty acids in the diet and several of their metabolites on the role of cells involved in the allergic response.

**Keywords:** allergic disease, fats hypothesis, poly-unsaturated fatty acids, mono-unsaturated fatty acids, short-chain fatty acids

### INTRODUCCIÓN

En las últimas cinco décadas se han incrementado de manera alarmante las tasas de prevalencia para las enfermedades alérgicas, i.e., asma, rinoconjuntivitis y dermatitis, tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo y se estima que la prevalencia actual de tales enfermedades es del 30% al 40%, lo cual representa un problema relevante de salud pública a nivel mundial (1). Este incremento está representado en alta proporción por la población de niños y jóvenes, en quienes se ha observado una mayor tendencia al aumento en las últimas dos décadas. Según estadísticas de la organización mundial de la salud (OMS) 400 millones de personas sufren de rinitis alérgica y 300 millones de asma, enfermedades que además de reducir la calidad de vida de los que la padecen y la de sus familias, generan un impacto negativo sobre el bienestar económico de la sociedad en general (2).

Resultados del estudio ISAAC (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*) en fase III, permiten apreciar que Latinoamérica es una de las regiones del mundo que reporta las tasas más altas de prevalencia para enfermedades alérgicas y una de las pocas regiones con mayor número de centros reportando incremento sig-

nificativo en dichas prevalencias de manera simultánea (3), con cifras que incluso se aproximan a las reportadas por países desarrollados, ejemplo, Australia, Nueva Zelanda y Reino Unido, a pesar de las grandes diferencias entre el estatus socio-económico y las condiciones de vida de estos países (4). En relación a Colombia, un estudio epidemiológico de corte transversal publicado en el año 2012 reportó las siguientes tasas de prevalencia acumulada para enfermedades alérgicas: asma 23%, rinitis 38%, rinoconjuntivitis 20%, eccema 24% y 63% para atopía en individuos con síntomas de asma, rinitis y eccema (5), estimaciones que además de ser altas, indican un incremento importante de tales enfermedades cuando se comparan con reportes de años anteriores (6, 7). Similares hallazgos fueron descritos por otros países latinoamericanos como México, Costa Rica, Panamá, Chile y Argentina (3).

Con el objetivo de explicar las diferencias geográficas observadas en las prevalencias de enfermedades alérgicas y su incremento alrededor del mundo, se han propuesto varios factores e hipótesis, entre ellos: el incremento en la contaminación ambiental y el cambio climático (8), la alteración y/o pérdida de la biodiversidad (9), el desarrollo económico y urbanístico, la migración de individuos

de áreas rurales hacia urbanas (1, 5), los cambios en los patrones socioculturales, el aumento en el interés y en la conciencia pública de las enfermedades, el mayor desarrollo y mejor aplicación de técnicas diagnósticas más confiables (2), la susceptibilidad genética del huésped, enfermedad de base, hábitos de higiene, deficiente estimulación del sistema inmune, vacunación, terapia antimicrobiana y anti-alérgica (2, 10), la exposición vital temprana a las influencias ambientales, modificaciones epigenéticas en infancia y adultez (11), la composición dietaria y los cambios en los patrones de la alimentación (12).

Esta última concepción, conocida como la *hipótesis de la dieta*, plantea que cambios en el contenido de ciertos macro y micronutrientes de la alimentación, influirían en el desarrollo de las enfermedades alérgicas y en el incremento de su prevalencia (13). Varios estudios epidemiológicos han mostrado amplias variaciones en la prevalencia de atopia y de enfermedades alérgicas entre grupos poblacionales con diferentes patrones de alimentación, en donde por ejemplo se ha asociado inversamente el alto consumo de vitaminas A y E, vegetales verdes y carne de pescado con el desarrollo de asma, rinoconjuntivitis alérgica y dermatitis atópica en niños (14). Análogamente, la dieta mediterránea, rica en antioxidantes (ejemplo, resveratrol, polifenoles, vitaminas E y C), fibra, ácidos grasos monoinsaturados-*cis* y baja relación de ácidos grasos  $\Omega 6:\Omega 3$ , ha mostrado servir como un factor protector para sibilancias en niños en edad preescolar (15). Y, en contraste, la suplementación de lactantes con altas dosis de vitamina D se traduce en un factor de riesgo para el desarrollo de alergias respiratorias en etapas vitales posteriores (16).

En apoyo del supuesto anterior se formuló la *hipótesis de las grasas* (Black & Sharpe 1997), la cual expone que la composición de los lípidos de la dieta afecta el balance sistémico de los ácidos grasos y de varios de sus metabolitos, así como la interacción de los mismos con las células de la inmunidad, influyendo en su función y en la participación de estas en varios procesos inflamatorios inmunes, incluyendo las alergias (17). Además, esta misma presunción discute que paralelo al incremento mundial en las tasas de prevalencia para las enfermedades alérgicas, ha existido un consumo excesivo de grasa vegetal

procesada y de otros alimentos fuentes y ricos en ácidos grasos omega-6, principalmente en dietas occidentales, acompañado de disminución en el consumo de alimentos fuentes y ricos en ácidos grasos omega-3, lo cual favorecería una mayor disponibilidad y utilización metabólica de los  $\Omega 6$  (18), el incremento en la síntesis de metabolitos derivados de los  $\Omega 6$ , incluyendo al araquidonato y de este, a su vez, una mayor síntesis de eicosanoides pro-inflamatorios, los que finalmente participarían en el inicio y la amplificación de la respuesta inmune de tipo alérgico (19).

En adición, varios estudios epidemiológicos sobre el papel de los lípidos de la dieta en la modificación de la patología alérgica, han mostrado que el alto consumo de ácidos grasos  $\Omega 3$  totales, ácido  $\alpha$ -linolénico (ALA) y saturados, acompañado de un bajo consumo de  $\Omega 6$  durante el embarazo, redujo el riesgo de asma en la descendencia a la edad de 5 años (20). Incluso, que la elevada ingesta de ALA solo o combinado con el ácido graso docosahexaenóico (DHA) durante el mismo periodo, redujo el riesgo de sibilancias más no de eccema en niños entre los 23 a 29 meses de edad (21), mientras que un mayor consumo de  $\Omega 6$  durante el mismo periodo, se relacionó con eccema más no con sibilancias en niños entre los 16 a 24 meses de edad (22) y, similarmente, que el consumo regular de aceite de pescado, que contiene altos niveles de los ácidos grasos  $\Omega 3$  eicosapentaenóico (EPA) y DHA desde el tercer trimestre de gestación, redujo la prevalencia de sibilancias y asma durante los primeros 18 meses (23), 4 años (24) y hasta los 16 años de vida de la progenie (25) y, además, que aquellos hijos de madres atópicas que recibieron alto contenido de omega-3 durante su lactancia, tuvieron una mayor relación  $\Omega 3:\Omega 6$  sanguínea asociada con menor prevalencia de asma y eccema (26). Igualmente, que la suplementación con este tipo de aceite en niños asmáticos entre los 8 a 12 años de edad, redujo importantemente los niveles sanguíneos de TNF- $\alpha$  y de eosinófilos a los 3 y 6 meses pos-intervención (27).

Sin embargo, a pesar del creciente cuerpo de evidencia epidemiológica que respalda los efectos benéficos de los  $\Omega 3$  y deletéreos de los  $\Omega 6$  de la dieta y de sus metabolitos en la patología alérgica, los resultados de algunos estudios epidemiológicos son controversiales al mostrar, por ejemplo, que la elevada ingesta de  $\Omega 3$  en madres atópicas

durante el periodo de lactancia resultó ser un factor de riesgo para el desarrollo de atopia en los recién nacidos (28) e incrementó la prevalencia de sibilancias en niños y jóvenes (29). Así mismo, que la suplementación con  $\Omega 3$  y  $\Omega 6$  no resultó útil como estrategia primaria para reducir el riesgo de sensibilización o enfermedad alérgica en la infancia (30) y tampoco brindó efectos protectores contra el desarrollo de asma en niños (31) y adultos (32).

Las anteriores evidencias y consideraciones nos motivan y conducen a realizar una revisión del estado del arte y describir la evidencia básica experimental referente a los efectos de los ácidos grasos poliinsaturados, monoinsaturados, saturados y de cadena corta de la dieta y de algunos de sus metabolitos en modificar el comportamiento de las células que participan de la respuesta inmune de tipo alérgico.

## 1. ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS

### Ácido araquidónico y sus eicosanoides derivados

El ácido araquidónico, araquidonato o ácido (5Z, 8Z, 11Z, 14Z)-eicosa-5,8,11,14-tetraenoico, es un ácido graso poliinsaturado de la serie omega-6, que puede obtenerse directamente de la dieta o ser sintetizado endógenamente a partir de su precursor dietario el ácido 9Z-12Z-octadecadienoico (ácido-cis-linoléico) o LA, mediante reacciones enzimáticas sucesivas de desaturación y elongación ocurridas en el citosol y retículo endoplásmico respectivamente, luego de lo cual se pliega sobre sí mismo en forma de "U" y se ubica en la bicapa lipídica de muchas células en los diversos sistemas biológicos, en los que representa entre el 5% y 15% de los fosfolípidos totales, y donde sirve a su vez como el principal precursor de los eicosanoides, una familia de mediadores lipídicos que incluyen; *protanoïdes* (i.e., prostaglandinas, prostaciclina y tromboxanos), *leucotrienos* y *lipoxinas*, los que actúan de forma autocrina/paracrina acoplados a receptores específicos, desempeñando importantes papeles en fisiología y patofisiología, principalmente en inflamación.

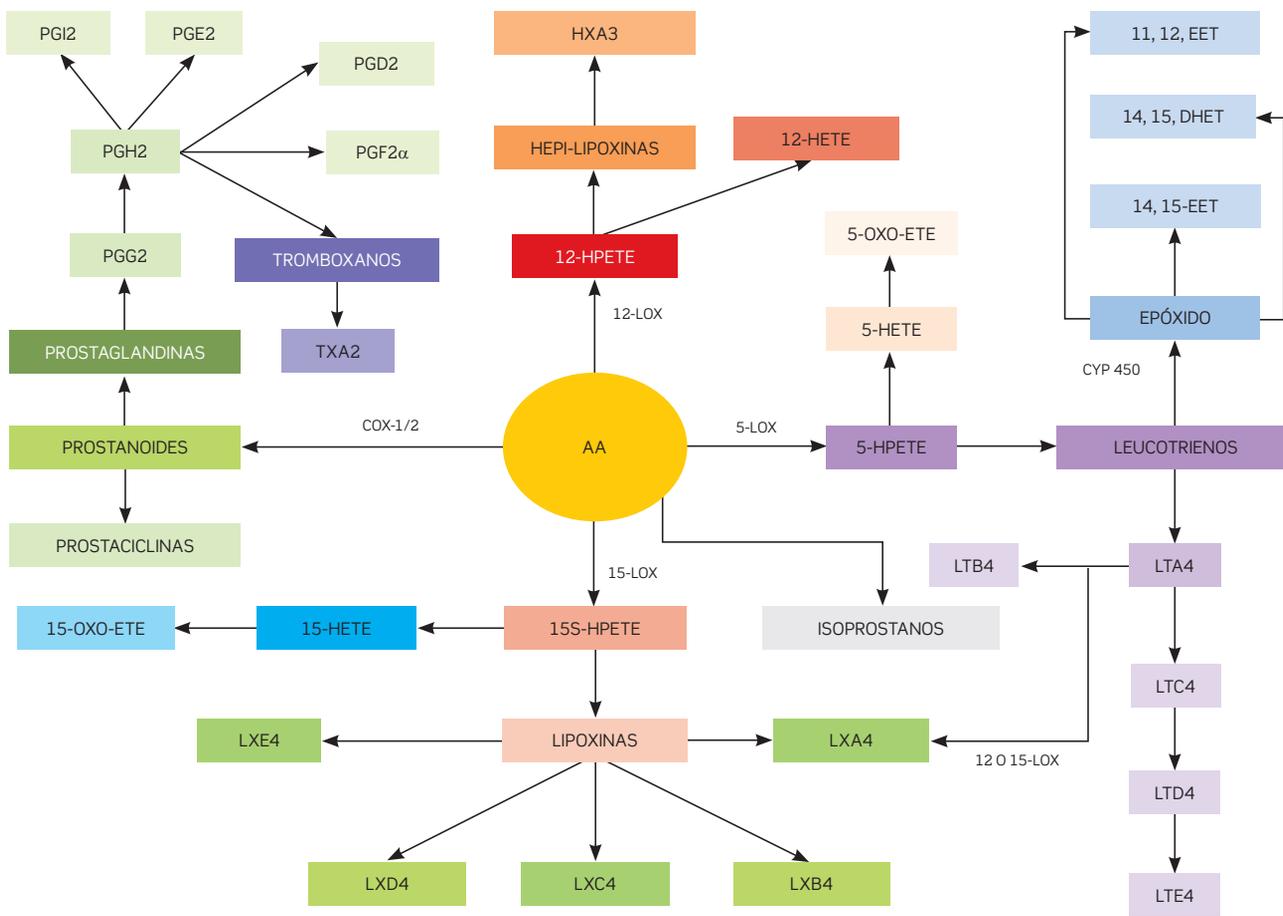
El araquidonato es metabolizado principalmente mediante tres vías enzimáticas a saber: ciclooxigenasa (COX), lipooxigenasa (LOX) y citocromo P-450 epoxige-

nasa (CYP450) y alternativamente por una vía no enzimática, dependiente de las especies reactivas del oxígeno, generando *isoprostanos* (33) (Figura 1).

Evidencia experimental ha mostrado que el araquidonato, luego de incorporarse en las membranas de las células dendríticas humanas, interrumpe su proceso de maduración, al suprimir la expresión de moléculas como CD40, CD80 y el receptor de manosas, aún post-activación con lipopolisacárido (LPS), afectando sustancialmente su capacidad de estimular células T alogénicas. Además, en células dendríticas diferenciadas y activadas, este lípido incrementa la síntesis de la prostaglandina  $E_2$  ( $PGE_2$ ), a pesar de regular a la baja el nivel de expresión del mRNA y síntesis de COX-2, así como de CD40, IL-12, TNF- $\alpha$ , sin afectar la degradación de IRAK y del  $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$ , la translocación nuclear y niveles de activación del NF- $\kappa\text{B}$  o la fosforilación de Akt. No obstante, redujo la fosforilación de MAPK p38, ERK-1 y 2, JNK y los niveles de c-Jun. Incluso, posterior a la inhibición de las enzimas Ciclooxigenasas (COX), Lipooxigenasas (LOX) y Fosfolipasa A2 no se redujeron los efectos inhibitorios del araquidonato en la expresión de los co-estimuladores sobre estas células (34). Resultados que indican que el araquidonato y/o metabolitos generados de este por vías alternativas a COX y LOX, pudieran inhibir selectivamente la respuesta de perfil  $T_H1$  mediadas por células dendríticas humanas, en una forma dependiente de su acción sobre proteína kinasas activadas por mitógeno, lo cual pudiera ser benéfico al suprimir la fase crónica de la dermatitis atópica y en vías respiratorias al incrementar la producción de  $PGE_2$ , pudiera favorecer los efectos protectores de la misma sobre las respuestas tempranas y tardías de la broncoconstricción inducida por alérgeno, ASA y post-ejercicio en sujetos asmáticos.

Además, el tratamiento in vitro de *macrófagos alveolares* de sujetos con asma alérgico (SA) y saludables (SS), con araquidonato, muestra que este lípido potencia la síntesis de eicosanoides, principalmente del leucotrieno  $D_4$  ( $LTD_4$ ) en estas células, en una manera dependiente del tiempo de exposición, siendo mayormente significativo en el grupo SA ( $p < 0,01$ , IC 95%, ANOVA 1 vía). Incluso, en ausencia de aporte exógeno de araquidonato y de cualquier estímulo de activación, estas células produjeron mayores niveles del  $LTD_4$  en el grupo SA, lo

FIGURA 1. Biosíntesis de eicosanoides a partir del ácido araquidónico en el humano



cual correlaciona con el hecho que la incorporación de su precursor a la fracción de triglicéridos y fosfolípidos totales (asociado principalmente a fosfatidil etanolamina) en membranas celulares sea mayor en sujetos SA. Resultados que indican que el araquidonato exógeno (e.g., dietario) se incorpora en mayor concentración en macrófagos alveolares de sujetos con asma alérgico que en sujetos sin la enfermedad, donde sirve como precursor de varios eicosanoides pro-inflamatorios vía 5-Lipooxigenasa (5-LOX), entre ellos el LTD<sub>4</sub>, y que, además, existe una importante contribución del araquidonato endógeno a la síntesis de LTD<sub>4</sub>, un metabolito que naturalmente induce potentes efectos broncoconstrictores en el humano y, así mismo, que estas células son importantes fuentes de mediadores lipídicos pro-inflamatorios del estado alérgico pulmonar (35).

Otra línea de evidencia muestra que en cultivos de *linfocitos B* humanos, el araquidonato es convertido mediante 5-LOX hasta el ácido graso 5-HETE (5-hidroxi-6,8,11,14-eicosatetraenoato), y que este intermediario, bajo condiciones de estrés oxidativo mediados por la glutatión reductasa (ciclo redox GSH), es transformado en el ácido 5-oxo-EETE (5-oxo-6,8,11,14-eicosatetraenoato), un potente quimioatrayente de eosinófilos, neutrófilos y monocitos al foco inflamatorio durante las reacciones alérgicas. Se piensa que el estrés oxidativo en estas células es desencadenado por la activación de 5-LOX inducida por el H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, posiblemente al activar MAPK vía inhibición tirosín fosfatasa. Y mediante el incremento en la oxidación de 5-HETE por NADP<sup>+</sup> dependiente de la deshidrogenasa 5-hidroxi-eicosanoide (36). Hallazgos que muestran un mecanismo alternativo por el cual se

generan metabolitos pro-inflamatorios a partir del araquidonato en células B, los mismos que amplificarían el proceso inflamatorio de fase tardía durante las reacciones inmunes de tipo alérgico.

En este marco de ideas, se ha descrito que la prostaglandina D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>), producida en altas concentraciones durante las reacciones alérgicas por células como los mastocitos, macrófagos y linfocitos T<sub>H2</sub> humanos, induce in vitro la activación del receptor CRTH2 (molécula homóloga del receptor quimioatrayente expresada en células T<sub>H2</sub>, antes DP2) en linfocitos T<sub>H2</sub> humanos y regula a la alta la expresión del mRNA y síntesis de IL-4, IL-5 e IL-13 en estas células (37). Además, este eicosanoide y varios de sus metabolitos (i.e., Δ12-PGD<sub>2</sub>, 15d-PGD<sub>2</sub>, dK-PGD<sub>2</sub>, 15R-15-metil-PGD<sub>2</sub> y 15S-15-metil-PGD<sub>2</sub>), son capaces de activar in vitro a *eosinófilos* y *linfocitos T<sub>H2</sub>* humanos, al actuar como potentes agonistas de CRTH2 e inducir corriente debajo de este, el incremento del calcio intracelular y supresión en la síntesis del AMPc en ambos tipos celulares (38). Resultados que indican que la PGD<sub>2</sub> y posiblemente varios de sus metabolitos, envíen señales pro-inflamatorias vía activación del receptor CRTH2, induciendo el reclutamiento de linfocitos T<sub>H2</sub>, eosinófilos y basófilos hacia el foco inflamatorio y promoviendo la producción de citoquinas pro-inflamatorias, eventos que en su conjunto amplificarían el proceso inflamatorio de tipo alérgico.

Así mismo, la PGD<sub>2</sub> inhibe in vitro la función citotóxica, quimiotaxis y producción de citoquinas T<sub>H1</sub> en células NK humanas, mediados en parte por la expresión en dichas células del receptor prostanoide D1 (DP1), el cual activa a la adenilatociclasa en la vía de la proteína quinasa A (PKA), causando elevación en los niveles del AMPc y disminución en los del Ca<sup>+2</sup> intracelular, con la subsecuente supresión de sus funciones efectoras, lo cual favorecería el establecimiento de respuestas de perfil T<sub>H2</sub> en el microentorno de estas células (39). Sin embargo, la activación in vitro de DP1 en células *dendríticas* pulmonares de ratón interrumpe la expresión de CD86 y MHC II durante su maduración y activación, bloquea su función de presentación antigénica y potencia la producción de IL-10, lo que a su vez favorece el incremento en el número de células *T reguladoras* y en estas, el incremento en la producción de IL-10, acompañado

de reducción en la proliferación de células T vírgenes y reducción en el infiltrado eosinofílico en vías respiratorias, lo cual se traduce en supresión de respuestas T<sub>H2</sub> y en mejoramiento del asma atópico (40). Hallazgos que indican que la acción de PGD<sub>2</sub> y posiblemente de otros eicosanoides sobre el estado inflamatorio alérgico, pudiera depender en gran parte del blanco celular que exprese este receptor.

De otro modo, un metabolito de la PGD<sub>2</sub>, conocido como 15-deoxi-Δ<sup>12,14</sup>-PGJ<sub>2</sub>, actúa in vitro sobre *macrófagos* murinos derivados de la línea RAW264.7, inhibiendo la expresión del mRNA de COX-2 y la síntesis de PGE<sub>2</sub>, en parte, al establecer interacción covalente entre un carbón electrofílico de su anillo ciclopentanona con grupos libres de sulfhidrilos presentes en glutatión y cisteínas del NF-κB, bloqueando la degradación del IκBα, la actividad del IKK y la translocación al núcleo del NF-κB. De forma similar, disminuye la actividad intrínseca de unión al DNA del NF-κB, posiblemente al establecer unión entre su anillo ciclopentanona con los residuos de cisteína en posición 62 y 68 de las subunidades p50 y p65 del factor de transcripción (41). Hallazgos que sugieren que esta y otras prostaglandinas ciclopentanona actuarían en una forma dependiente del NF-κB para suprimir la transcripción de varios genes pro-inflamatorios y actuarían como un asa de retroalimentación negativa de la vía COX-2 para frenar la síntesis de prostaglandinas pro-inflamatorias. Eventos que se traducirían en el mejoramiento del estado atópico. Sin embargo, plantea que el control de estos lípidos sobre la vía COX-2 sería inespecífico, al suprimir simultáneamente prostaglandinas y otros eicosanoides con acción anti-inflamatoria, lo cual retrasaría el proceso de resolución natural de la inflamación de tipo alérgico.

Adicionalmente, la 15-deoxi-Δ<sup>12,14</sup>-PGJ<sub>2</sub> actúa como un agonista del receptor PPAR-γ (receptor activado por el proliferador peroxisómico de tipo gamma), inhibiendo la quimiotaxis de *eosinófilos* in vivo post reto con alérgeno y la eosinofilo-poyésis en médula ósea, en una manera independiente de la dosis, además, suprimió los niveles de IL-5, IL-17, IL-23 e IL-33 en muestras de exudado peritoneal, así como los niveles séricos de IgE post-reto con OVA en un modelo murino de eosinofilia, debido en parte a que ejerce inhibición dosis dependiente sobre

la proliferación de *células B* (42). Lo anterior sugiere que este lípido y posiblemente otras prostaglandinas ciclopentanona son capaces de inhibir la síntesis de citoquinas  $T_H2$  vía PPAR- $\gamma$ , bloquear la eosinofilo-poyésis, activación, migración y supervivencia de eosinófilos y atenuar las respuestas alérgicas mediadas por células y citoquinas  $T_H2$ , contribuyendo así con el mejoramiento del estado atópico.

Por otra parte, en cultivo de *células B* humanas activadas por IL-4 y agonistas del receptor CD40 (e.g., CD154), se induce incremento de la expresión del mRNA y síntesis del receptor CysLT<sub>1</sub>. Un evento que simultáneamente potencia las señales entre CysLT<sub>1</sub> receptor y LTD<sub>4</sub>, resultando en incremento de la concentración citosólica del  $Ca^{+2}$  y en la tasa de síntesis de anticuerpos IgE, IgG, así como en el número de células secretoras de IgE y de IgM (43). Resultados que indican que el LTD<sub>4</sub> y posiblemente otros leucotrienos, inducen eventos de señalización corriente abajo del receptor CysLT<sub>1</sub> que involucran la movilización del calcio citosólico (e.g., STAT-6 y NF- $\kappa$ B), con lo cual se potencia la capacidad intrínseca de un gran número de células B (activadas vía CD40) de sintetizar anticuerpos IgE que amplifican el proceso inflamatorio alérgico.

### Ácidos grasos omega-3

Son ácidos grasos esenciales, obtenidos principalmente de alimentos como la carne de pescado (ejemplo, salmón, arenque y atún), aceites de pescado, aceites vegetales (ejemplo, linaza, canola), nueces y vegetales verdes. Entre los omega-3 ( $\Omega$ 3) mejor estudiados se encuentran el ácido graso  $\alpha$ -linolénico-ALA (ácido (9Z,12Z,15Z)-octadeca-9,12,15-trienoico) y dos de sus metabolitos; el ácido graso eicosapentaenoico-EPA (ácido (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-eicosa-5,8,11,14,17-pentaenoico) y el ácido graso docosa-hexaenoico-DHA (ácido (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoico), a los que se le atribuyen muchas propiedades anti-inflamatorias en el humano, incluyendo el modular el proceso inflamatorio en las reacciones alérgicas. Efectos que derivan en parte de su capacidad para competir con el araquidonato en la producción de mediadores lipídicos de menor potencia inflamatoria, acción anti-inflamatoria y pro-resolución de

la inflamación y en suprimir varias funciones en células de la inmunidad innata y adaptativa (44).

Evidencia experimental muestra que el tratamiento in vitro de *mastocitos* de la línea C2 caninos con EPA, DHA y ALA individualmente incrementa el índice de insaturación y la fluidez de las cadenas acilo, alterando estructural y funcionalmente el contenido de los ácidos grasos en balsas lipídicas (lipid rafts) y otros subdominios de la membrana plasmática, afectando a su vez el grado de elasticidad, permeabilidad iónica y fusión de las bicapas lipídicas (45), lo cual se traduce en reducida incorporación del araquidonato a las membranas, en baja síntesis de PGE<sub>2</sub> y disminuida liberación de histamina en estas células (46). Adicionalmente, el tratamiento in vitro de *neutrófilos* caprinos con EPA y DHA individualmente, potencia en estos su actividad fagocítica, mientras que al parecer, solamente el DHA regula a la baja la producción y liberación de las especies reactivas del oxígeno-ROS (47). Sugiriendo que de ambos  $\Omega$ 3, solo DHA pudiera reducir el estallido respiratorio y el subsecuente daño tisular generado por esta clase de mediadores, liberados por el neutrófilo durante las reacciones alérgicas.

Adicionalmente, el tratamiento in vitro de *células dendríticas* (DCs) humanas, tanto inmaduras como maduras, con EPA y DHA individualmente, suprimió en éstas la expresión de las moléculas CD80, CD86 y HLA-DR. Además, redujo la expresión del mRNA y la síntesis de IL-12 y TNF- $\alpha$ , mediados en parte al bloquear la activación de la MAPK p38 vía TLR-4 (48). De manera similar, DHA actúa como un agonista de PPAR- $\gamma$  en estas células, inhibiendo la expresión de CD40, IL-6, IL-10, IL-23 e IL-27 y la quimioquina CCL4 en células dendríticas estimuladas con LPS y actúa en forma independiente de PPAR- $\gamma$  para inhibir la degradación del I $\kappa$ B $\alpha$  y bloquear la translocación al núcleo del NF- $\kappa$ B p65 (49). Hallazgos que indican que EPA y DHA actúan como agonistas de los receptores TLR-4 y PPAR- $\gamma$ , para modificar el fenotipo de las DCs, inhibiendo su proceso de maduración, capacidad de presentación antigénica y de inducir proliferación y diferenciación de células T, lo que ligado a la inhibición de la secreción de citoquinas pro-inflamatorias pudiera ser un mecanismo importante, por el cual ambos lípidos regularían el proceso inflamatorio de tipo alérgico en el humano.

De manera similar, se ha demostrado que EPA es más efectivo que DHA en inhibir la transcripción de los genes para TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$  y la producción del leucotrieno B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>) y PGD<sub>2</sub> en *macrófagos alveolares* de sujetos asmáticos (50), debido en parte a que EPA puede actuar como inhibidor competitivo tanto de COX-2 como de 5-LOX (no así DHA), resultando en la generación de metabolitos con menor potencia inflamatoria que los leucotrienos de la serie 4 y prostanoides de la serie 2 derivados del araquidonato (51). Esto es importante en sujetos con asma severa, en quienes se han evidenciado la activación y la acumulación de neutrófilos y eosinófilos en vías aéreas, mediados en parte por un mayor incremento en la síntesis del LTB<sub>4</sub> por macrófagos alveolares.

De otra forma, DHA interfiere a nivel molecular con la activación de STAT-6 y con la translocación nuclear del NF- $\kappa$ B p50 en vías de señalización corriente abajo de CD40 e IL-4R en *células B* humanas, resultando en disminución de la expresión del mRNA de la deaminasa inducida por activación (AID) y del transcrito de línea germinal epsilon ( $\epsilon$ GLT), conduciendo al subsecuente bloqueo en la síntesis de IgE, así como en reducción en el número de *células B* secretoras de IgE (52). Lo anterior indica que DHA inhibe de manera selectiva el cambio de clase hacia IgE en el humano, en una manera dependiente del NF- $\kappa$ B y STAT-6 en vías de señalización corriente abajo de los receptores CD40 e IL-4R, suministrando una explicación adicional del papel anti-alérgico del DHA a nivel molecular. En contraste, DHA actúa en *linfocitos T CD4+* murinos, regulando a la baja la expresión de T-bet y a la alta GATA-3, al suprimir la activación de MAPK p38, JNK y ERK-1 y 2, en una manera independiente de PPAR- $\alpha$  (receptor activado por el proliferador peroxisómico de tipo alfa), lo cual se traduce en inhibición de la proliferación celular, baja producción de IL-2 y de INF- $\gamma$ , acompañado de alta producción de IL-4 (53). Esto sugiere que DHA en estas células pudiera inducir el cambio de fenotipo T<sub>H</sub>1 hacia T<sub>H</sub>2 en una manera independiente de PPAR- $\alpha$ .

En cultivos de *macrófagos* murinos derivados de la línea RAW264.7, DHA disminuye la liberación del araquidonato de los fosfolípidos de la membrana al reducir la actividad de la fosfolipasa A2, inhibir la activación de los TLR-3, 4, 5 y 9, e impedir la heterodimerización

entre el TLR-2 y TLR-1, y entre TLR-2 y TLR-6. Además, suprime la activación del NF- $\kappa$ B por vías dependientes e independientes del adaptador MyD88, lo que a su vez bloquea la transcripción del mRNA para COX-2 y de genes para citoquinas pro-inflamatorias, así como la generación de PGE<sub>2</sub> (54). Evidencia que indica que la dimerización puede ser un paso inicial importante para que los TLR-2 y 4 activen vías de señalización intracelulares e incidan en la expresión de genes que regulan el metabolismo de los ácidos grasos poliinsaturados de la dieta, y los efectos de los mismos sobre la modificación del estado alérgico. Adicionalmente, DHA inhibe el reclutamiento y homodimerización del TLR-4 en balsas lipídicas y su asociación con MD-2 y con ello bloquea el reclutamiento de TRIF, MyD88, la activación de la NADPH oxidasa y disminuye los niveles de ROS en esta misma línea celular (55).

### Ácidos grasos omega-6

En este grupo encontramos al ácido graso linoléico conjugado-CLA, (ácido (9Z,11E)-octadeca-9,11-dienoico), presente en alimentos como la leche de vaca y sus derivados, carne de res y algunos tipos de aceite de la dieta. Este lípido actúa en *células dendríticas* murinas maduras, induciendo incremento en la expresión del mRNA y síntesis de IL-10 y del IL-10R, en parte al activar las quinasas ERK-1 y 2 e inhibir la degradación del I $\kappa$ B $\alpha$  y la translocación nuclear del NF- $\kappa$ B, resultando en la inhibición transcripcional de IL-12 y de otros genes pro-inflamatorios (56). Hallazgos que indican que CLA pudiera actuar en conjunto con la IL-10 sobre las células dendríticas, para inhibir la producción de citoquinas que promueven un fenotipo T<sub>H</sub>1 pro-inflamatorio, a la vez que induce un incremento importante en la producción de citoquinas que favorecen un fenotipo T<sub>H</sub>2 (o T regulador) y suministra un mecanismo deletéreo sobre la fase aguda de las enfermedades alérgicas, pero a su vez protector contra las enfermedades de perfil T<sub>H</sub>1, que incluiría la fase crónica de la dermatitis atópica.

Adicionalmente, el tratamiento in vitro de *eosinófilos* de sujetos asmáticos con CLA, suprime la formación de la proteína catiónica del eosinófilo (ECP) y la expresión de moléculas como CD13 y CD69. Igualmente, actúa en *células del epitelio* bronquial humano frenando su

proliferación, la expresión del mRNA y síntesis de IL-8, en una manera dependiente de la dosis y de PPAR- $\gamma$  (57). Eventos que pudieran prevenir la progresión de la inflamación de vías respiratorias durante las reacciones alérgicas, al frenar el infiltrado de eosinófilos y la formación y liberación de mediadores pro-inflamatorios preformados, así como detener la síntesis de eicosanoides pro-inflamatorios derivados del araquidonato vía COX-2 en células del epitelio pulmonar humano, al actuar como un inhibidor competitivo de esta enzima.

De manera similar, CLA y varios de sus isómeros (ejemplo, 9Z11E, 9Z11Z, 11E, 10E,12Z), son capaces de activar PPAR- $\gamma$ , antagonizando la actividad del NF- $\kappa$ B, AP-1, NFAT y STAT-1, lo cual se traduce en supresión del nivel transcripcional de COX-2, sintasa del óxido nítrico inducible (iNOS) y TNF- $\alpha$ , con la subsecuente reducción en la síntesis de PGE<sub>2</sub>, óxido nítrico, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6 en *macrófagos* murinos derivados de la línea RAW264.7 (58). Hallazgos que indican un papel benéfico de CLA y sus isómeros, al reducir la síntesis de eicosanoides y citoquinas pro-inflamatorias, así como de moléculas pro-inflamatorias derivadas del estallido respiratorio, que en su conjunto reducirían de manera importante el proceso inflamatorio alérgico. Esto sirve, además, para aclarar que no todos los ácidos grasos omega-6 y sus metabolitos actúan como moléculas pro-alérgicas.

## 2. MEDIADORES ANTI-INFLAMATORIOS Y RESOLUTORES DE LA INFLAMACIÓN ALÉRGICA DERIVADOS DE LOS OMEGA-3 Y 6

A comienzos de la primera década del siglo XXI, estudios realizados por Charles Serhan *et al.* (59), permitieron verificar que durante la fase de resolución de la inflamación aguda ocurren cambios en el metabolismo de los ácidos grasos poliinsaturados  $\Omega$ 3 y  $\Omega$ 6 y de sus metabolitos en células de la inmunidad, en un proceso descrito como «*el cambio de clase en la generación de mediadores lipídicos*», que involucra la interrupción en la conversión enzimática de eicosanoides pro-inflamatorios y cambios hacia la síntesis de mediadores lipídicos anti-inflamatorios y resolutores de la inflamación (Figura 2), como son; lipoxinas, resolvinas, maresinas, protectinas, derivados OXO electrofílicos, poxitinas, entre otros.

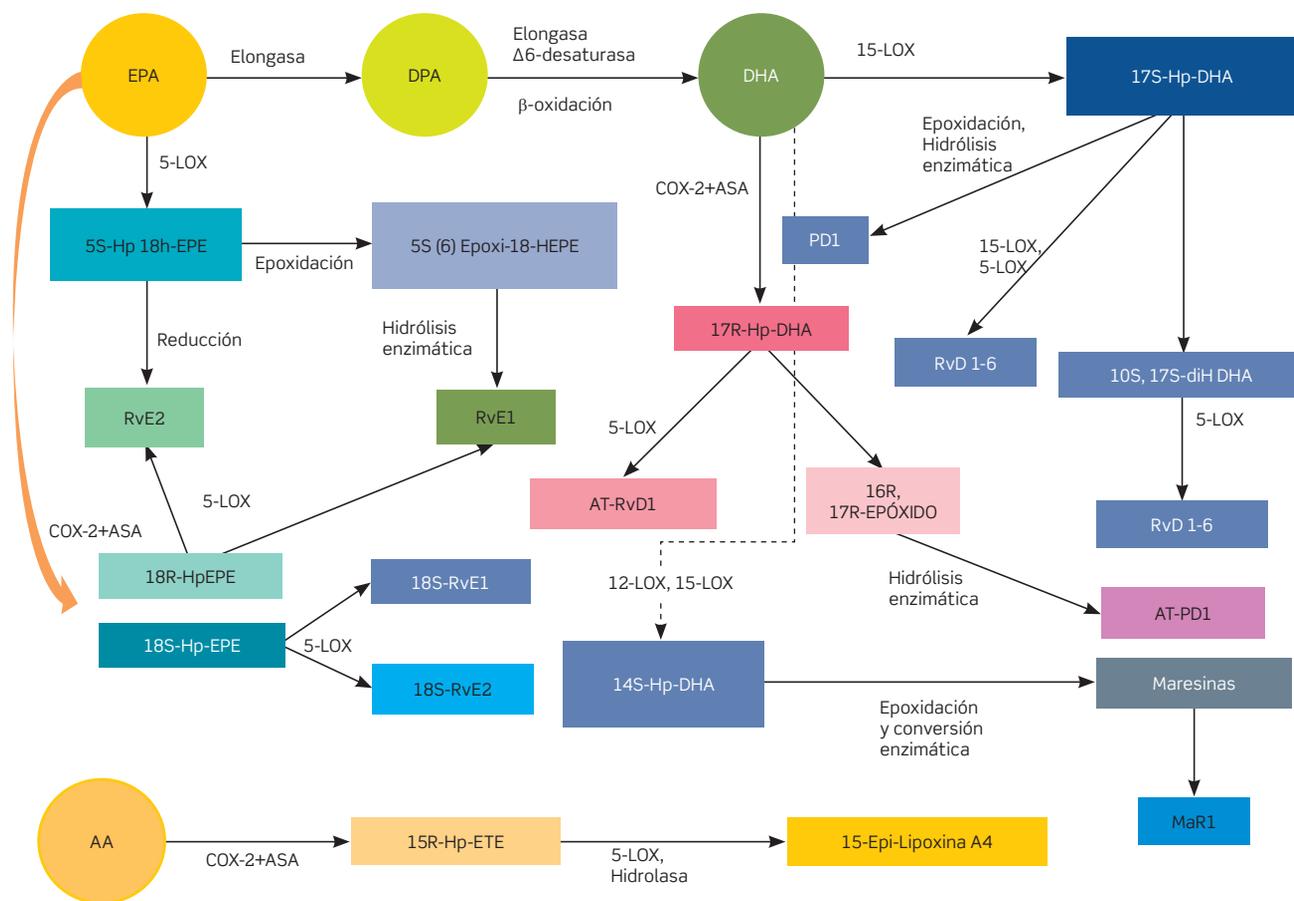
## Resolvinas

Son una familia de mediadores lipídicos generados a partir de los ácidos grasos  $\Omega$ 3 por las vías LOX, COX-2 acetilado por ASA y citocromo P450 epoxigenasa durante la inflamación pulmonar, donde exhiben acciones anti-inflamatorias, resolutorias de la inflamación, anti-fibróticas, anti-angiogénicas, anti-infecciosas y anti-hiperalgésicas. A nivel molecular se han caracterizado dos series de resolvinas llamadas E y D, por derivar de EPA y DHA, respectivamente (Figura 2), los cuales actúan como agonistas naturales sobre receptores específicos para ejercer sus acciones. Por ejemplo, el ácido 5S,12R,18R-trihidroxi-eicosa-6Z,8E,10E,14Z,16E-pentaenoico, conocido como resolvina E1 (RvE1), actúa *in vitro* como un agonista parcial sobre el receptor BLT1 para LTB<sub>4</sub> en *neutrófilos* humanos, induciendo señales intracelulares que se traducen en inhibición de la actividad adenilato ciclasa, el bloqueo de la movilización del calcio intracelular y de la activación del NF- $\kappa$ B y en bloqueo del tráfico de neutrófilos hacia el foco inflamatorio inducidas por el LTB<sub>4</sub>, actuando así como un regulador negativo de las señales pro-inflamatorias vía LTB<sub>4</sub>/BLT1 (60).

Evidencia adicional, suministrada en estudios por Sean Colgan *et al.* (61), demuestra que el tratamiento *in vitro* de *neutrófilos* humanos con RvE1 reduce su capacidad de migración transepitelial. Además, el tratamiento *in vitro* de *células epiteliales* de la mucosa oral humana que expresan el receptor ChemR23 con la RvE1, incrementa la expresión del mRNA para CD55 y reprime el nivel transcripcional de ICAM-1. Hallazgos que indican que en células epiteliales que expresan este receptor, la RvE1 induce alta expresión de CD55 en balsas lipídicas, cuyas propiedades anti-adhesivas aunadas a la baja expresión de ICAM-1, y a la reducida capacidad de migración transepitelial del neutrófilo inducida por este lípido, servirían como un mecanismo de separación y depuración de neutrófilos localizados sobre la superficie apical del epitelio, y a su vez actuaría como un mecanismo de resolución de la inflamación alérgica de mucosas en su fase tardía.

Adicionalmente, en 2012 Richard Phipps *et al.* (62), describieron la presencia de las resolvinas 17-HDHA (ácido 17-hidroxi docosahexaenoico), RvD1 (ácido

FIGURA 2. Síntesis de mediadores lipídicos con acción anti-inflamatoria y pro-resolución de la inflamación, derivados de los ácidos grasos omega-3 y 6



7S,8R,17S-trihidroxi-4Z,9E,11E,13Z,15E,19Z-docosa-hexaenoico) y protectina D1 (ácido 10R,17S-dihidroxi-docosa-4Z,7Z,11E,13E,15Z,19Z-hexaenoico) en el bazo murino, donde es bien conocido que reside gran cantidad de células B. Después se trataron cultivos de células B humanas activadas con RvD1 y se observó un incremento en la producción de anticuerpos, principalmente de IgM; Igualmente, la 17-HDHA incrementó la producción de IgM y de IgG al promover la expresión del mRNA y síntesis de la enzima AID, al igual que para Blimp-1 y Xbp-1 y reprimir el nivel transcripcional de Pax-5, lo cual se tradujo en un incremento significativo de la diferenciación y número de células B con fenotipo secretor de anticuerpos. Incluso, 17-HDHA suprimió la síntesis

temprana y tardía de IL-6 e IL-10 respectivamente, sin afectar la tasa de síntesis del TNF- $\alpha$ , el grado de viabilidad y proliferación celular, mientras que PD1 no afectó la producción de anticuerpos. En contraste, en células B humanas no activadas, 17-HDHA no moduló la síntesis de anticuerpos (62). Hallazgos que indican que estos lípidos modulan la diferenciación y cantidad de células B con fenotipo secretor de anticuerpos, la producción de anticuerpos en células B activadas, lo cual favorecería una mayor capacidad de reconocimiento y depuración antigénica, como un mecanismo de acelerar el proceso de resolución de la inflamación alérgica. Sin embargo, hasta la fecha no se conoce si la PD1 modula la producción de IgE en células B humanas.

## Protectinas

Reciben el nombre de protectinas de la serie D, por ser metabolitos oxigenados generados a partir de DHA en un primer paso por vía 15-Lipooxigenasa (15-LOX), donde es convertido rápidamente en el intermediario 17S-HPDHA (ácido 17S-hidroxi-peroxi-docosaheptaenoico), el cual sufre posterior conversión vía citocromo P450 epoxigenasa hasta PD1 (Figura 2) en macrófagos murinos y humanos en focos de inflamación aguda (44). Se describieron inicialmente en vías respiratorias humanas tanto de sujetos saludables como de individuos asmáticos; en estos últimos se apreció la reducción en los niveles de PD1 y 17S-HPDHA en condensados de aliento exhalado durante las exacerbaciones del asma. Luego fueron detectados en extractos de pulmón de ratones sanos, sensibilizados y retados con aero-alergenos. Incluso, se observó que la administración i.v de PD1 en ratones, antes del reto con alérgeno, redujo importantemente (valores de  $p < 0.05$ , IC 95%, ANOVA) el infiltrado de eosinófilos, neutrófilos y linfocitos, la hiperplasia de células caliciformes, la producción de moco, los niveles de cisteinil-leucotrienos, PGD<sub>2</sub>, IL-13 en muestras de lavado bronco-alveolar (BALF), así como las hiperrespuestas de vías aéreas inducidas por metacolina y su administración posterior al reto, aceleró la resolución inflamatoria pulmonar (63).

Más recientemente, Koichiro Asano *et al.* (64), reportaron que la PD1 es la principal molécula anti-inflamatoria y resolutora de la inflamación sintetizada por eosinófilos de sujetos saludables, donde es producida en altas concentraciones y suprime la quimiotaxis de eosinófilos inducida por 5-oxo-E<sub>2</sub>E y la expresión de moléculas de adhesión como CD11b/CD18 y selectina-L/CD62L. En contraste, encontraron que cultivos de eosinófilos de pacientes con asma severa presentaron escasa capacidad biosintética de PD1, aún en presencia de elevado aporte de DHA exógeno, y a pesar de que el nivel de expresión de su mRNA para ALOX15 fue similar al de eosinófilos de sujetos saludables. Además, encontraron que los neutrófilos en ambos grupos de individuos no exhiben capacidad biosintética de PD1, al no expresar el mRNA para los genes ALOX15 y ALOX15B. Hallazgos que permiten inferir que la producción de PD1 es constitutiva en eosinófilos de sujetos saludables, donde actúa como

un metabolito de autoregulación negativa de eosinófilos, lo que pudiera servir como un mecanismo de resolución natural de la inflamación alérgica. Mientras que la escasa capacidad biosintética de PD1 en eosinófilos de sujetos con asma severa pudiera deberse a mutaciones en ALOX-15 y/o a modificaciones pos-transcripcionales y/o pos-traduccionales, y que paralelo a ello exista una deficiente incorporación molecular del DHA al eosinófilo.

## Maresinas

Como único representante de este grupo se encuentra el ácido 7R,14S-dihidroxi-docosa-4Z,8E,10E,12Z,16Z,19Z-hexaenoico, conocido como Maresina 1 (MaR1), quien deriva de DHA mediante conversión sucesiva vías 12-Lipooxigenasa (12-LOX) y 15-LOX, en macrófagos activados residentes en sitios de inflamación aguda. Como intermediarios comunes en su biosíntesis se encuentran las moléculas 14S-HPDHA (ácido 14S-hidroxi-peroxi-docosaheptaenoico), la que mediante reducción posterior da origen a 14S-HDHA (ácido 14S-hidroxi-docosaheptaenoico) y mediante doble dioxigenación a 7S,14S-diHDHA, las que finalmente sirven como precursores de la MaR1 (65).

En 2012 Charles Serhan *et al.* (66), reportaron que la MaR1 sintetizada por el *macrófago*, redujo importantemente la infiltración neutrofílica y leucocitaria total, y al igual que dos de sus isómeros naturales (7S-MaR1 y 12E-MaR1), potenciaron en el macrófago su capacidad de fagocitar neutrófilos apoptóticos en un modelo murino de peritonitis aguda inducida por zimosano. Además, tanto MaR1 y RvE1 acortaron el intervalo de tiempo de regeneración tisular en un modelo metazoario de experimentación, en una manera dependiente de la dosis y del tiempo de exposición, verificándose en este último la síntesis de RvE1 luego de lesión tisular. Hallazgos que indican que el macrófago es una célula clave en mantener y restablecer la homeóstasis tisular y que la MaR1 y dos de sus isómeros establecen el nexo entre el macrófago y estos procesos a nivel local. Así mismo, el hecho que tanto MaR1 y RvE1 participen en reparación tisular establece la posibilidad de que existan señales comunes al proceso de resolución inflamatoria y al de reparación tisular.

En adición, estudios por Tara Nordgren *et al.* (67), revelaron que las isoformas 7S y 7R de MaR1 suprimen la síntesis de IL-6 e IL-8 inducida por polvo orgánico (HDE) en células del epitelio bronquial humano, en parte al reducir la activación de PKC- $\alpha$  y  $\epsilon$  (no así la actividad de PKA) y al disminuir la capacidad intrínseca de unión al DNA del factor de transcripción SER, sin afectar al NF- $\kappa$ B, AP-1 o SP-1. De manera similar, estos lípidos inhibieron la liberación de TNF- $\alpha$ , IL-6 y de la quimioquina CXCL1 (Ligando 1 de motivo C-X-C) en un modelo murino de inflamación pulmonar, antes y después del reto con HDE. Hallazgos que en su conjunto sugieren un papel benéfico de MaR-1 en la prevención y/o tratamiento del estado inflamatorio en las enfermedades alérgicas del humano.

### Derivados OXO electrofílicos (EFOX)

Son ácidos grasos de naturaleza electrofílica derivados de EPA y DHA vía COX-2 (incluyendo COX-2 acetilado por ASA), en macrófagos activados durante una respuesta inflamatoria y mediante reacciones no enzimáticas a partir de ALA, EPA, DHA, ácido docosapentaenóico (DPA), ácido docosatetraenóico (DTA) y ácidos grasos omega-9. La característica electrofílica de los EFOX es conferida por un grupo funcional carbonilo insaturado  $\alpha/\beta$ , quien de forma covalente atrae electrones y forma aductos reversibles «reacción de Michael» con los residuos histidina y cisteína de varias proteínas y receptores blanco, entre ellos PPAR- $\gamma$  (68).

Estudios recientes por Chiara Cipollina *et al.* (69), muestran que cultivos de *macrófagos alveolares* y *células del epitelio bronquial* (CEBh) humanos, tratados con una combinación del ácido graso 17-oxo-DHA (ácido 17-Oxo-4Z,7Z,10Z,13Z,15E,19Z-docosahexaenóico) y extracto de humo de cigarrillo (CSE), resultó en un marcado incremento en la producción del glutatión total (GSH), hemooxigenasa-1 (HO-1) y en acumulación nuclear de Nrf2 ( $p < 0.05$ , IC 95%, test-t pareado y ANOVA). Además, DHA y 17-oxo-DHA suprimieron la generación de las especies reactivas del oxígeno (ROS) en el *macrófago alveolar* inducido por CSE. Más aún, 17-oxo-DHA suprimió la expresión del mRNA y síntesis de TNF- $\alpha$  en macrófagos alveolares y en PBMC (células mononucleares de sangre

periférica) de sujetos saludables, y redujo la expresión del TLR-4 total y de superficie en macrófagos, mientras que en CEBh no redujo la producción de TNF- $\alpha$ , e incrementó ligeramente a ROS. Por otra parte, en ausencia del gen Nrf2, 17-oxo-DHA no indujo aumento de HO-1, pero sí suprimió la síntesis del TNF- $\alpha$ . Resultados que indican que Nrf2 participa en la respuesta anti-oxidante del 17-oxo-DHA, no así en la supresión del TNF- $\alpha$  y que la regulación a la baja del TLR-4, implicaría la participación de vías de señalización alternativas a las de este receptor para el incremento de Nrf2 inducido por el lípido y CSE, lo cual soporta la idea que los EFOX son mediadores endógenos de señalización anti-oxidativa y anti-inflamatoria, que traducen los efectos benéficos de los ácidos grasos omega-3 en enfermedades inflamatorias, donde existe una activa participación de la vía COX-2.

### Lipoxinas

Son eicosanoides generados por reacciones de oxigenación secuencial a partir del araquidonato vía 15-LOX y 5-LOX durante la inflamación (Figura 2), donde ejercen potentes efectos anti-inflamatorios y resolutores de la inflamación. Entre sus efectos se encuentran el bloquear la quimiotaxis, migración transepitelial y transendotelial de neutrófilos, impedir la desgranulación del neutrófilo, frenar el estallido respiratorio y estimular en macrófagos la actividad fagocítica de neutrófilos apoptóticos y el regular a la baja la producción de citoquinas pro-inflamatorias en células del epitelio bronquial humano. Evidencia adicional muestra que durante la inflamación alérgica de vías aéreas humanas se produce Lipoxina A<sub>4</sub> (LXA<sub>4</sub>), la cual, acoplada a su receptor ALX/FRP-2, envía señales que disminuyen la síntesis de IL-13, IL-5 y cisteinil-leucotrienos, la producción de IgE, quimiotaxis, adhesión y transmigración de *eosinófilos* y regula a la baja la inflamación alérgica e hiperrespuestas de vías aéreas en asma alérgico (70).

Recientemente, Richard Phipps *et al.* (71), reportaron que en cultivos de células B vírgenes y de memoria humanas y murinas activadas se configura un incremento en la expresión del mRNA y síntesis del receptor ALX/FRP-2 para LXA<sub>4</sub>, principalmente en el subgrupo de células B de memoria ( $p < 0.01$ , IC 95%, ANOVA 1 vía), en las cuales

LXA<sub>4</sub> envía señales vía su receptor que se traducen en disminuida producción de IgM e IgG ( $p < 0.05$ , IC 95 %, ANOVA 1 vía), en parte al reducir el grado de proliferación celular y el número de células B con fenotipo secretor de anticuerpos, eventos relacionados con reducción en la translocación nuclear del NF- $\kappa$ B. Sin embargo, LXA<sub>4</sub> no afectó la diferenciación y viabilidad de tales células. Igualmente, en ratones inmunizados con LXA<sub>4</sub> y retados con OVA, se apreció reducción importante de los títulos séricos de IgM e IgG específicos de OVA ( $p < 0.05$ , IC 95 %, test t-no pareado). Hallazgos que sugieren la existencia de un umbral de señalización en células B para el control de la producción de anticuerpos mediados por LXA<sub>4</sub> y su receptor.

### 3. ÁCIDOS GRASOS MONOINSATURADOS

Como representante de este grupo se encuentra el ácido oléico (cis-9-octadecenoato), un monoinsaturado de la serie  $\Omega$ 9, presente en alimentos como el aceite de oliva y el aguacate, entre otros; afecta la viabilidad y función del *macrófago* murino de la línea J774.2, al inducir en estos apoptosis, disminuir el tamaño y proliferación celular, reducir la producción de monóxido de nitrógeno (NO) y la expresión de los genes para IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, IL-12 $\beta$ , IL-15, IL-18 y TNF- $\alpha$  (72). Además, este lípido induce in vitro el incremento de la agregación homotípica y heterotípica de *neutrófilos* humanos, al inducir aumento en la expresión y afinidad de la proteína de unión a oligodeoxinucleótidos CD11b/CD18 (Mac-1) en su superficie celular, en una forma dependiente del tiempo y dosis de exposición y de eventos de acidificación citosólica y degranulación vesicular inducido por el lípido y potenciados por el bajo pH del microambiente celular, mismos que promueven la liberación de esta  $\beta$ 2-integrina desde sus depósitos (73). Lo cual sugiere que el oleato pudiera incrementar el grado de infiltración neutrofílica durante la fase tardía de las reacciones alérgicas.

Incluso, el ácido vaccénico (trans-11-octadecenoato), un monoinsaturado trans de la serie omega-7, presente en alimentos como la leche y sus derivados, es capaz de reducir la producción de IL-2 y TNF- $\alpha$  en *células T ayudadoras* humanas, en una manera dependiente de su acción como agonista sobre PPAR- $\gamma$  e independiente de

su conversión endógena hasta CLA (74). Hallazgos que indican que tanto el oleato como el vaccenato suprimirían el perfil celular T<sub>H</sub>1, a su vez favoreciendo el establecimiento de un perfil celular T<sub>H</sub>2 pro-alérgico.

### 4. ÁCIDOS GRASOS SATURADOS

En este grupo se encuentra el ácido *laúrico* (ácido dodecanóico), un lípido presente en el calostro humano, leche de rumiantes y aceite de coco, entre otros. Este lípido actúa en cultivos de *macrófagos* derivados de la línea RAW264.7, como un agonista del TLR-4 ectópico y endógeno homodimerizado, induciendo la activación del NF- $\kappa$ B y generando señales vía el adaptador TRIF/IRF3 que activan elementos reguladores estimulados por el interferón (IRSE), presentes en la región promotora del gen para INF- $\beta$  y de otros genes regulados por el interferón. Incluso, en ausencia de TLR-4, este lípido induce los mismos efectos, sin activar los TLR-1, 2, 3, 5, 6 y 9 ectópicos. Además, activa al NF- $\kappa$ B vía TLR-2 heterodimerizado con TLR-1 o con TLR-6 conduciendo a la activación de vías de señalización dependientes del adaptador MyD88 que involucran por una parte a IRAK-1/TRAF-6/IKK $\beta$  y por otra a MyD88/PI-3K/AKT, sin interferir con la heterodimerización del TLR-2 con TLR-6, o con la homodimerización del TLR-4, eventos que se traducen en incremento de la expresión del mRNA y síntesis de iNOS, COX-2 y de PGE<sub>2</sub> (54). Hallazgos que muestran que en *macrófagos*, el laureato parece activar al TLR-4 y al TLR-2 en su estado dimerizado, a pesar de lo cual se evidencia que este lípido no es un pan-agonista de receptores tipo Toll en estas células y que pudiera actuar vía otros receptores y/o mediante vías moleculares distintas a las de estos receptores (aún no descritos o poco caracterizados), para ejercer sus acciones pro-inflamatorias. De este modo, el laureato y posiblemente otros saturados de la dieta pudieran comportarse como pro-alérgicos al inducir y amplificar la respuesta inflamatoria de fase tardía durante las reacciones alérgicas, en parte al promover la síntesis de eicosanoides pro-inflamatorios vía COX-2, así como también de moléculas pro-inflamatorias derivadas del estallido respiratorio y de varios genes pro-inflamatorios.

Evidencia adicional muestra que tanto el laureato como el palmitato (ácido hexadecanoico), activan los receptores NOD, TLR-4 y TLR-2 dimerizado con TLR-1 y con TLR-6, en parte al inducir fosforilación de ERK, JNK y NF- $\kappa$ B, resultando en la expresión de COX-2 y TNF- $\alpha$  en macrófagos murinos derivados de la línea RAW264.7. Incluso, el laureato induce el reclutamiento y dimerización del TLR-4 en balsas lipídicas y este a su vez recluta a MD-2, al adaptador MyD88 y a la NADPH oxidasa, lo cual se ve potenciado por las especies reactivas del oxígeno (ROS) generadas por estas células en respuesta a ambos lípidos y a los niveles presentes de ROS en el microentorno celular. De manera similar, el palmitato activa vías de señalización corriente abajo del TLR-2 y TLR-4, activando a ERK, JNK, I $\kappa$ B- $\alpha$  y NF- $\kappa$ B p65 conduciendo a la síntesis de IL-8 en *monocitos* humanos de la línea THP-1(75). Resultados que indican que el laureato y posiblemente otros ácidos grasos saturados, inducirían in vivo el reclutamiento de neutrófilos, eosinófilos, basófilos y linfocitos T al foco inflamatorio y amplificarían reacciones inflamatorias mediante la generación de eicosanoides vía COX-2 y de ROS durante las reacciones alérgicas.

## 5. ÁCIDOS GRASOS DE CADENA CORTA

A este grupo pertenecen los ácidos grasos 10-HDA (trans-10-hidroxi-2-decanoato) y 3,10-DDA (3,10-dihidroxi-decanoato), presentes en la jalea real, los que suprimen in vitro la producción de IL-2 y de IL-12 e incrementan la producción de IL-10 en *células T* de ratas y regulan a la baja la expresión de moléculas MHC II y CD86 en *células dendríticas* alogénicas, retrasando su grado de maduración y de proliferación celular y el poder estimulador de las mismas sobre células T *in vivo*. Además, 10-HDA inhibe in vitro la expresión de IL-2R, mientras que 3,10-DDA reduce la producción de IL-2 en células T y la proliferación de células dendríticas de rata (76). Similarmente, el ácido butírico (butanoato), presente en alimentos como la leche y sus derivados, frutas, vegetales verdes y como producto del metabolismo de la fibra dietaria por bacterias anaerobias del colon, es capaz de actuar en cultivos de *células dendríticas* (DCs) derivadas de monocitos humanos y retrasar su crecimiento y maduración aún post-estímulo con LPS, al regular a la baja la expresión de

moléculas como CD1a, CD80, CD83, MHC II; así mismo, incrementa su capacidad fagocítica y reduce la capacidad de presentación antigénica y estimuladora de células T, la síntesis de IL-12, INF- $\gamma$ , e incrementa la producción de IL-10 (77). Hallazgos que indican que el butirato pudiera in vivo interferir con el proceso de maduración y diferenciación de las DCs, manteniéndolas en un estado de inmadurez morfológica y fenotípica estable, impidiendo con ello su función de presentación antigénica y de estimulación de células T, reprimiendo además la síntesis de citoquinas pro-T<sub>H1</sub> y favoreciendo la inducción de un tipo de respuesta celular T<sub>H2</sub> o T reguladora mediado por el incremento de la IL-10.

De manera similar, en cultivos de *macrófagos* murinos derivados de la línea RAW264.7, el butirato y fenilbutirato redujeron la generación del óxido nítrico (NO), TNF- $\alpha$  e IL-6 inducidos por INF- $\gamma$ , al reprimir la expresión del mRNA para iNOS, TNF- $\alpha$  y de IL-6. Sin embargo, indujeron incremento de IL-10, suprimieron la capacidad de unión al DNA y la actividad transcripcional del NF- $\kappa$ B y bloquearon la fosforilación de ERK-1 y 2 inducida por el INF- $\gamma$ , sin afectar la fosforilación de Jak2/STAT-1. Particularmente, el acetato ejerció los mismos efectos que el butirato y fenilbutirato, excepto el de reducir la síntesis de IL-6 (78). Así mismo, el tratamiento in vitro de *neutrófilos* de rata con butirato y propionato, resultó en disminuida producción de NO, TNF- $\alpha$  y la molécula quimioatrayente-2 de neutrófilos inducida por citoquinas (CINC-2 $\alpha\beta$ ), al reducir los niveles de expresión del mRNA para TNF- $\alpha$  y CINC-2, pero solo butirato suprimió la expresión del mRNA para iNOS, en una manera independiente de la actividad COX y LOX. Más aún, acetato, butirato y propionato individualmente inhibieron la actividad deacetilasa de histonas (HDAC) y atenuaron la activación del NF- $\kappa$ B inducida por LPS (79). Esto muestra que los efectos de estos lípidos sobre la función del neutrófilo in vivo pudieran ser benéfico al frenar el estallido respiratorio y de citoquinas pro-inflamatorias de perfil T<sub>H1</sub>, mediados por la inhibición de la actividad HDAC y la inactivación sobre el NF- $\kappa$ B, al mismo tiempo que pudiera favorecer el establecimiento de respuestas celulares y de citoquinas de perfil T<sub>H2</sub> pro-alérgicas o T reguladoras.

## CONCLUSIONES Y DISCUSIÓN

La evidencia suministrada por estudios epidemiológicos en todo el mundo indica que el consumo regular y en altas dosis de los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 ALA, EPA y DHA contenidos en diversos alimentos y suplementos nutricionales, previenen el riesgo de desarrollar sensibilización alérgica y reducen los síntomas asociados a enfermedades alérgicas en el humano. En contraste, también sugiere que el elevado consumo dietario de los ácidos grasos omega-6 Linoleato (LA) y Araquidonato, se relacionan con el inicio vital más temprano, el desarrollo y severidad de la patología alérgica, así como con el incremento global en las tasas de prevalencia de las alergias. Hallazgos que dan soporte y a la vez validan las hipótesis de la dieta y de las grasas. Sin embargo, la aparente contradicción de los hallazgos presentados por algunos estudios epidemiológicos pudieran ser explicados al analizar las diferencias inter-individuales de tipo genético en las diversas poblaciones estudiadas, lo cual plantea como necesidad apremiante el investigar y correlacionar cómo influyen este tipo de diferencias en la mayor o menor tasa metabólica de estos lípidos y comprender con exactitud cómo impacta esta interrelación el inicio, desarrollo, severidad y prevalencia de las enfermedades alérgicas en el humano. Esto último pudiera lograrse combinando enfoques de investigación epidemiológica de intervención-prospectivos, que valoren el estado dietario en relación a la dosis y frecuencia de consumo de estas grasas junto con estudios de asociación genética poblacional sobre las variantes alélicas de las enzimas y otras proteínas (ejemplo, de transporte de ácidos grasos), que regulan el metabolismo de los ácidos grasos poliinsaturados de la dieta, entre otros, y mediante estudios funcionales que describan a nivel molecular la actividad catalítica y afinidad de estas enzimas por sus sustratos y de actividad de varias proteínas que participan en el transporte y la incorporación de grasas a nivel celular y sistémico.

En forma similar, la evidencia epidemiológica y básica experimental referente al consumo dietario de aceite y/o carne de pescado que contienen altos niveles de ácidos grasos omega-3, han mostrado acciones benéficas sobre

el mejoramiento del estado atópico en el humano, principalmente en asma y dermatitis por ser las más estudiadas. Empero, es necesario investigar si la suplementación dietaria con aceite y/o carne de pescado que contienen omega-3 pudiera ser viable como esquema de tratamiento y/o como terapia adyuvante en personas con este tipo de padecimientos o si las mayores dosis o mayor exposición exhiben mayor capacidad anti-inflamatoria o de resolución de la inflamación en las enfermedades alérgicas.

En apoyo de la evidencia epidemiológica sobre el papel de los lípidos de la dieta en la modificación de las alergias, existe un cuerpo creciente de evidencia básica experimental que sustenta el papel benéfico directo de los ácidos grasos omega-3 ALA, EPA y DHA y de algunos omega-6 como CLA de la dieta, en las células que participan de la respuesta inmune de tipo alérgico y en órganos blanco de la respuesta alérgica, e indirectos, mediados por varios metabolitos derivados de ambas series de ácidos grasos, los que exhiben potente acción anti-inflamatoria y resolutora de la inflamación de tipo alérgico, y que representan un enorme potencial inmunomodulador tanto en la prevención como en el tratamiento farmacológico de las enfermedades alérgicas en el humano. No obstante, se requieren estudios experimentales que diluciden la interrelación temporal y dosis-respuesta de los mismos durante las reacciones alérgicas, conducentes a comprender el tiempo específico de intervenciones terapéuticas eficaces.

Igualmente, varias líneas de evidencia experimental indican que las células de la inmunidad innata y adaptativa en individuos atópicos metabolizan, en mayor medida (que en sujetos sin la condición) y de manera distinta, los ácidos grasos de la dieta a favor de una mayor síntesis de mediadores lipídicos pro-inflamatorios y presentan escasa o nula capacidad de síntesis de metabolitos anti-inflamatorios y pro-resolución de la inflamación, apoyando la idea de que son las diferencias inter-individuales de tipo genético las que en gran parte determinan el desarrollo de las alergias en el humano. Además, muy pocos estudios han analizado estos eventos durante las reacciones alérgicas in vivo en el humano.

Así mismo, no encontramos estudios experimentales a nivel de la inmunopatofisiología celular y molecu-

lar que sustenten los efectos pro-alergénicos directos del araquidonato o de sus precursores en el humano, ni tampoco en modelos animales. Entonces, a nuestro entender, los efectos pro-alergénicos asociados a estos lípidos, dependerá de la acción del universo de sus eicosanoides derivados. Y en forma similar, observamos que pocos estudios han evaluado los efectos de los ácidos grasos monoinsaturados, saturados y de cadena corta de la dieta o de sus metabolitos en las células y órganos blanco de la respuesta alérgica y, mucho menos, durante las reacciones inmunes de tipo alérgico in vivo, a pesar de lo cual, los hallazgos existentes a la fecha indican que estos lípidos propiciarían el desarrollo de las alergias al suprimir respuestas inmunes de perfil  $T_H1$  y favorecer

respuestas  $T_H2$ , al promover la síntesis de eicosanoides pro-inflamatorios, así como de otras moléculas pro-inflamatorias, tales como citoquinas, las especies reactivas del oxígeno, entre otras, y al reclutar células de la inmunidad innata y adaptativa hacia el foco inflamatorio.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

## FINANCIACIÓN

Universidad de Cartagena.

## REFERENCIAS

1. Lötvalld J, Pawankar R, Wallace DV, Akdis CA, Rosenwasser LJ, Weber RW, et al. We call for iCAALL: International Collaboration in Asthma, Allergy and Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(4):904-5.
2. Ruby Pawankar GWC, Stephen T. Holgate, Richard F. Lockey. *WAO-White Book on Allergy: World Allergy Organization;* 2011.
3. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CKW, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *The Lancet.* 2006;368(9537):733-43.
4. Beasley R. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *The Lancet.* 1998;351(9111):1225-32.
5. Dennis RJ, Caraballo L, García E, Rojas MX, Rondon MA, Pérez A, et al. Prevalence of asthma and other allergic conditions in Colombia 2009-2010: a cross-sectional study. *BMC Pulm Med.* 2012;12:17.
6. Rodolfo Dennis LC, Elizabeth García, Andrés Caballero, Gustavo Aristizabal, Hernán Córdoba, María N. Rodríguez, María X. Rojas, Carlos Orduz, Ricardo Cardona, Arcelio Blanco, Eduardo Egea, Carlos Verbel, Luz L. Cala. Asthma and other allergic conditions in Colombia- a study in 6 cities. *Annals of Allergy Asthma & Immunology.* 2004;93:568-74.
7. Luis Caraballo AC, Juan Mendoza. Prevalence of asthma in a tropical city of Colombia. *Annals of Allergy.* 1992;68(6):525-9.
8. von Mutius E. Influences in allergy: epidemiology and the environment. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(3):373-9; quiz 80.
9. Tari Haahtela SH, Ruby Pawankar, Cezmi A Akdis, Suwat Benjaponpitak, Luis Caraballo, Jeffrey Demain, Jay Portnoy, Leena von Hertzen, and WAO Special Committee on Climate Change and Biodiversity. The biodiversity hypothesis and allergic disease: world allergy organization position statement. *World Allergy Organization Journal.* 2013;6(3):1-18.
10. Isolauri E, Huurre A, Salminen S, Impivaara O. The allergy epidemic extends beyond the past few decades. *Clin Exp Allergy.* 2004;34(7):1007-10.
11. Prescott SL. Early-life environmental determinants of allergic diseases and the wider pandemic of inflammatory noncommunicable diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(1):23-30.
12. West CE, D'Vaz N, Prescott SL. Dietary immunomodulatory factors in the development of immune tolerance. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2011;11(4):325-33.
13. Devereux G, Seaton A. Diet as a risk factor for atopy and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(6):1109-17; quiz 18.

14. P. Ellwood MIA, B. Björkstén, M. Burr, N. Pearce, C.F Robertson. Diet and asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema symptom prevalence: an ecological analysis of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) data. *Eur Respir J* 2001;17:436-43.
15. Castro-Rodríguez JA, García-Marcos L, Alfonseda Rojas JD, Valverde-Molina J, Sánchez-Solis M. Mediterranean diet as a protective factor for wheezing in preschool children. *J Pediatr*. 2008;152(6):823-8, 8 e1-2.
16. Hypponen E, Sovio U, Wjst M, Patel S, Pekkanen J, Hartikainen AL, et al. Infant vitamin d supplementation and allergic conditions in adulthood: northern Finland birth cohort 1966. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1037:84-95.
17. Black PN, Sharpe S. Dietary fat and asthma: is there a connection? *European Respiratory Journal*. 1997;10(1):6-12.
18. Calder PC. The relationship between the fatty acid composition of immune cells and their function. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2008;79(3-5):101-8.
19. Fritsche K. Fatty acids as modulators of the immune response. *Annu Rev Nutr*. 2006;26:45-73.
20. Lumia M, Luukkainen P, Tapanainen H, Kaila M, Erkkola M, Uusitalo L, et al. Dietary fatty acid composition during pregnancy and the risk of asthma in the offspring. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22(8):827-35.
21. Miyake Y, Tanaka K, Okubo H, Sasaki S, Arakawa M. Maternal fat intake during pregnancy and wheeze and eczema in Japanese infants: the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study. *Ann Epidemiol*. 2013;23(11):674-80.
22. Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Ohfuji S, Hirota Y. Maternal fat consumption during pregnancy and risk of wheeze and eczema in Japanese infants aged 16-24 months: the Osaka Maternal and Child Health Study. *Thorax*. 2009;64(9):815-21.
23. Mihrshahi S, Peat JK, Marks GB, Mellis CM, Tovey ER, Webb K, et al. Eighteen-month outcomes of house dust mite avoidance and dietary fatty acid modification in the childhood asthma prevention study (CAPS). *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2003;111(1):162-8.
24. Jarvinen KM, Sicherer SH. Fish Consumption During the First Year of Life and Development of Allergic Diseases During Childhood. *Pediatrics*. 2007;120(Supplement):S109-S.
25. Sjurdur F Olsen MLØ, Jannie Dalby Salvig, Lotte Maxild Mortensen, Dorte Rytter, Niels J Secher, Tine Brink Henriksen. Fish oil intake compared with olive oil intake in late pregnancy and asthma in the offspring: 16 y of registry-based follow-up from a randomized controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2008;88:167-75.
26. Wijga AH, van Houwelingen AC, Kerkhof M, Tabak C, de Jongste JC, Gerritsen J, et al. Breast milk fatty acids and allergic disease in preschool children: the Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(2):440-7.
27. Hodge L, Salome CM, Hughes JM, Liu-Brennan D, Rimmer J, Allman M, et al. Effect of dietary intake of omega-3 and omega-6 fatty acids on severity of asthma in children. *European Respiratory Journal*. 1998;11(2):361-5.
28. R. M. Stoney RKW, C. S. Hosking, D. J. Hill, M. J. Abramson, F. C. K. Thien. Maternal breast milk long-chain n-3 fatty acids are associated with increased risk of atopy in breastfed infants. *Clin Exp Allergy*. 2004;34:194-200.
29. Miyake Y, Sasaki S, Arakawa M, Tanaka K, Murakami K, Ohya Y. Fatty acid intake and asthma symptoms in Japanese children: the Ryukyus Child Health Study. *Clin Exp Allergy*. 2008;38(10):1644-50.
30. Anandan C, Nurmatov U, Sheikh A. Omega 3 and 6 oils for primary prevention of allergic disease: systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2009;64(6):840-8.
31. Almqvist C, Garden F, Xuan W, Mihrshahi S, Leeder SR, Oddy W, et al. Omega-3 and omega-6 fatty acid exposure from early life does not affect atopy and asthma at age 5 years. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(6):1438-44.
32. McKeever TM, Lewis SA, Cassano PA, Ocke M, Burney P, Britton J, et al. The relation between dietary intake of individual fatty acids, FEV1 and respiratory disease in Dutch adults. *Thorax*. 2008;63(3):208-14.
33. Buczynski MWD, D. S. Dennis, E. A. An integrated omics analysis of eicosanoid biology. *J Lipid Res*. 2009;50(6):1015-38.
34. Zeyda M, Saemann MD, Stuhlmeier KM, Mascher DG, Nowotny PN, Zlabinger GJ, et al. Polyunsaturated fatty acids block dendritic cell activation and function independently of NF-kappaB activation. *J Biol Chem*. 2005;280(14):14293-301.
35. M. Damon CC, A. Crastes de Paulet, F.B. Michel, Ph. Godard. Arachidonic acid metabolism in alveolar macrophages. A comparison of cells from healthy subjects, allergic asthmatics, and chronic bronchitis patients. *Prostaglandins* 1987;34(2):291-309.

36. Grant GE, Gravel S, Guay J, Patel P, Mazer BD, Rokach J, et al. 5-oxo-EETE is a major oxidative stress-induced arachidonate metabolite in B lymphocytes. *Free Radic Biol Med.* 2011;50(10):1297-304.
37. Xue L, Barrow A, Pettipher R. Interaction between prostaglandin D and chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on Th2 cells mediates cytokine production by Th2 lymphocytes in response to activated mast cells. *Clin Exp Immunol.* 2009;156(1):126-33.
38. Gazi L, Gyles S, Rose J, Lees S, Allan C, Xue L, et al.  $\Delta$ 12-Prostaglandin D2 is a potent and selective CRTH2 receptor agonist and causes activation of human eosinophils and Th2 lymphocytes. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators.* 2005;75(1-4):153-67.
39. Yingying Chen Bp, Kerry S Campbell. Prostaglandin D2 suppresses human NK cell function via signaling through D prostanoid receptor. *The Journal of Immunology.* 2007;179:2766-73.
40. Hammad H, Kool M, Soullie T, Narumiya S, Trottein F, Hoogsteden HC, et al. Activation of the D prostanoid 1 receptor suppresses asthma by modulation of lung dendritic cell function and induction of regulatory T cells. *J Exp Med.* 2007;204(2):357-67.
41. Daniel S. Straus GP, Mei Li, John S. Welch, Mercedes Ricote, Chin-Hui Hsiang, Lei Lei Sengchanthalangsy, Gourisankar Ghosh, Christopher K. Glass. 15-deoxy-delta 12,14-prostaglandin J2 inhibits multiple steps in the NF-kappa B signaling pathway. *PNAS.* 2000;97(9):4844-9.
42. Farnesi-de-Assuncao TS, Alves CF, Carregaro V, de Oliveira JR, da Silva CA, Cheraim AB, et al. PPAR-gamma agonists, mainly 15d-PGJ(2), reduce eosinophil recruitment following allergen challenge. *Cell Immunol.* 2012;273(1):23-9.
43. Lamoureux J, Stankova J, Rola-Pleszczynski M. Leukotriene D4 enhances immunoglobulin production in CD40-activated human B lymphocytes. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(4):924-30.
44. Serhan CN, Yacoubian S, Yang R. Anti-inflammatory and proresolving lipid mediators. *Annu Rev Pathol.* 2008;3:279-312.
45. Basiouni S, Stockel K, Fuhrmann H, Schumann J. Polyunsaturated fatty acid supplements modulate mast cell membrane microdomain composition. *Cell Immunol.* 2012;275(1-2):42-6.
46. T. Gueck AS, H. Fuhrmann. Consequences of eicosapentaenoic acid (n-3) and arachidonic acid (n-6) supplementation on mast cell mediators. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr.* 2004;88:259-65.
47. Pisani LF, Lecchi C, Invernizzi G, Sartorelli P, Savoini G, Ceciliani F. In vitro modulatory effect of omega-3 polyunsaturated fatty acid (EPA and DHA) on phagocytosis and ROS production of goat neutrophils. *Vet Immunol Immunopathol.* 2009;131(1-2):79-85.
48. Wang H, Hao Q, Li QR, Yan XW, Ye S, Li YS, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids affect lipopolysaccharide-induced maturation of dendritic cells through mitogen-activated protein kinases p38. *Nutrition.* 2007;23(6):474-82.
49. Kong W, Yen JH, Vassiliou E, Adhikary S, Toscano MG, Ganea D. Docosahexaenoic acid prevents dendritic cell maturation and in vitro and in vivo expression of the IL-12 cytokine family. *Lipids Health Dis.* 2010;9:12.
50. Mickleborough TD, Tecklenburg SL, Montgomery GS, Lindley MR. Eicosapentaenoic acid is more effective than docosahexaenoic acid in inhibiting proinflammatory mediator production and transcription from LPS-induced human asthmatic alveolar macrophage cells. *Clin Nutr.* 2009;28(1):71-7.
51. Calder PC. Immunomodulation by omega-3 fatty acids. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2007;77(5-6):327-35.
52. Weise C, Hilt K, Milovanovic M, Ernst D, Ruhl R, Worm M. Inhibition of IgE production by docosahexaenoic acid is mediated by direct interference with STAT6 and NFkappaB pathway in human B cells. *J Nutr Biochem.* 2011;22(3):269-75.
53. Attakpa E, Hichami A, Simonin AM, Sanson EG, Dramane KL, Khan NA. Docosahexaenoic acid modulates the expression of T-bet and GATA-3 transcription factors, independently of PPARalpha, through suppression of MAP kinase activation. *Biochimie.* 2009;91(11-12):1359-65.
54. Lee JY, Zhao L, Youn HS, Weatherill AR, Tapping R, Feng L, et al. Saturated fatty acid activates but polyunsaturated fatty acid inhibits Toll-like receptor 2 dimerized with Toll-like receptor 6 or 1. *J Biol Chem.* 2004;279(17):16971-9.
55. Wong SW, Kwon MJ, Choi AM, Kim HP, Nakahira K, Hwang DH. Fatty acids modulate Toll-like receptor 4 activation through regulation of receptor dimerization and recruitment into lipid rafts in a reactive oxygen species-dependent manner. *J Biol Chem.* 2009;284(40):27384-92.
56. Christine E. Loscher ED, Olive Leavy, Dermot Kelleher, Kingston H. G. Mills, Helen M. Roche. Conjugated linoleic acid suppresses NF-kappa B activation and IL-12 production in dendritic through ERK-mediated IL-10 Induction. *The Journal of Immunology.* 2005;175:4990-8.
57. Jaudszus A, Foerster M, Kroegel C, Wolf I, Jahreis G. Cis-9,trans-11-CLA exerts anti-inflammatory effects in human bronchial epithelial cells and eosinophils: comparison to trans-10,cis-12-CLA and to linoleic acid. *Biochim Biophys Acta.* 2005;1737(2-3):111-8.
58. Y. Yu PHC, J.P. Vanden Heuvel. Conjugated linoleic acid decreases production of pro-inflammatory products in macrophages, evidence for a

- PPAR $\gamma$ - dependent mechanism. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2002;1581:89-99.
59. Bruce D. Levy CBC, Birgitta Schmidt, Karsten Gronert, Charles N. Serhan. Lipid mediator class switching during acute inflammation: signals in resolution. *Nature Immunology* 2001;2(7):612-9.
  60. M. Arita TO, Y.P. Sun, S. Elangovan, N. Chiang, C.N. Serhan. Resolvin E1 selectively interacts with leukotriene B4 receptor BLT1 and Chem23 to regulate inflammation. *The Journal of Immunology*. 2007;178:3912-7.
  61. Campbell EL, Louis NA, Tomassetti SE, Canny GO, Arita M, Serhan CN, et al. Resolvin E1 promotes mucosal surface clearance of neutrophils: a new paradigm for inflammatory resolution. *FASEB J*. 2007;21(12):3162-70.
  62. Ramon S, Gao F, Serhan CN, Phipps RP. Specialized proresolving mediators enhance human B cell differentiation to antibody-secreting cells. *J Immunol*. 2012;189(2):1036-42.
  63. Levy BL KP, Gotlinger K. Protectin D1 is generated in asthma and dampens airways inflammation and hyperresponsiveness. *J Immunol*. 2007;178(496-502).
  64. Jun Miyata KF, Ryo Iwamoto, Yosuke Isobe, Kyoko Niimi, Rina Takamiya, Takahisa Takihara, Katsuyoshi Tomomatsu, Yusuke Suzuki, Tsuyoshi Oguma, Koichi Sayama, Hiroyuki Arai, Tomoko Betsuyaku, Makoto Arita, Koichiro Asano. Dysregulated synthesis of protectin D1 in eosinophils from patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:353-60.
  65. Stables MJ, Gilroy DW. Old and new generation lipid mediators in acute inflammation and resolution. *Prog Lipid Res*. 2011;50(1):35-51.
  66. Serhan CN, Dalli J, Karamnov S, Choi A, Park CK, Xu ZZ, et al. Macrophage proresolving mediator maresin 1 stimulates tissue regeneration and controls pain. *FASEB J*. 2012;26(4):1755-65.
  67. Tara M Nordgren AJH, Todd A Wyatt, Jill A Poole, Tricia D LeVan, D Roselyn Cerutis, Debra J Romberger. Maresin-1 reduces the pro-inflammatory response of bronchial epithelial cells to organic dust. *Respiratory Research, BioMed Central*. 2013;14(51):1-10.
  68. Groeger A CC, Cole MP. Cyclooxygenase-2 generates anti-inflammatory mediators from omega-3 fatty acids. *Nat Chem Biol*. 2010;6:433-41.
  69. Cipollina C, Di Vincenzo S, Gerbino S, Siena L, Gjomarkaj M, Pace E. Dual anti-oxidant and anti-inflammatory actions of the electrophilic cyclooxygenase-2-derived 17-oxo-DHA in lipopolysaccharide- and cigarette smoke-induced inflammation. *Biochim Biophys Acta*. 2014.
  70. Levy BD, De Sanctis GT, Devchand PR, Kim E, Ackerman K, Schmidt BA, et al. Multi-pronged inhibition of airway hyper-responsiveness and inflammation by lipoxin A(4). *Nat Med*. 2002;8(9):1018-23.
  71. Sesquile Ramon SB, Charles N. Serhan, Richard P. Phipps. Lipoxin A4 modulates adaptive immunity by decreasing memory B-cell responses via an ALX/FPR2-dependent mechanism. *Eur. J. Immunol*. 2014;44:357-69.
  72. Shiomi N, Watanabe K. Effects of oleic acid on murine macrophage dysfunction. *Journal of Biomedical Science and Engineering*. 2013;06(06):654-60.
  73. Anthony M. Mastrangelo TMJ, John W. Eaton. Oleic acid increases cell surface expression and activity of CD11b on human neutrophils. *The Journal of Immunology*. 1998;161:4268-75.
  74. Jaudszus A, Jahreis G, Schlormann W, Fischer J, Kramer R, Degen C, et al. Vaccenic acid-mediated reduction in cytokine production is independent of c9,t11-CLA in human peripheral blood mononuclear cells. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1821(10):1316-22.
  75. Huang S, Rutkowsky JM, Snodgrass RG, Ono-Moore KD, Schneider DA, Newman JW, et al. Saturated fatty acids activate TLR-mediated proinflammatory signaling pathways. *J Lipid Res*. 2012;53(9):2002-13.
  76. Vucevic D, Melliou E, Vasilijic S, Gasic S, Ivanovski P, Chinou I, et al. Fatty acids isolated from royal jelly modulate dendritic cell-mediated immune response in vitro. *Int Immunopharmacol*. 2007;7(9):1211-20.
  77. Liu L, Li L, Min J, Wang J, Wu H, Zeng Y, et al. Butyrate interferes with the differentiation and function of human monocyte-derived dendritic cells. *Cell Immunol*. 2012;277(1-2):66-73.
  78. Jin-Sun Park E-JL, Jae-Chul Lee, Won-Ki Kim, Hee-Sun Kim. Anti-inflammatory effects of short chain fatty acids in INF- $\gamma$ -stimulated RAW 264.7 murine macrophage cells: Involvement of NF- $\kappa$ B and ERK signalling pathways. *International Immunopharmacology*. 2007;7:70-7.
  79. Marco A.R. Vinolo HGR, Elaine Hatanaka, Fábio T. Sato, Sandra C. Sampaio, Rui Curi. Suppressive effects of short-chain fatty acids on production of proinflammatory mediators by neutrophils. *Journal of Nutritional Biochemistry*. 2011;22:849-55.