

BIOMARCADORES CELULARES E MOLECULARES ENVOLVIDOS NA RESPOSTA IMUNE-INFLAMATÓRIA MODULADA POR ÁCIDOS GRAXOS INSATURADOS

[Cellular and molecular biomarkers involved in immune-inflammatory response modulated by unsaturated fatty acids]

Maria Liduína Maia de Oliveira¹, Diana Célia Sousa Nunes-Pinheiro^{1*}

¹Universidade Estadual do Ceará, Faculdade de Veterinária, Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Laboratório de Imunologia e Bioquímica Animal. Fortaleza, CE, Brasil.

RESUMO - A resposta imunológica é um processo complexo que envolve a interação e sinalização de diferentes tipos celulares e moleculares, conhecidos como biomarcadores, os quais atuam de modo coordenado para promover a defesa do organismo. Essa resposta inicia-se com a instalação do processo inflamatório, que culmina com eliminação de agentes microbianos e cicatrização do tecido afetado, podendo evoluir para uma resposta mais específica. Muitos mediadores produzidos durante essas reações, sobretudo aqueles de natureza lipídica e peptídica, podem ser originados da imunomodulação promovida por ácidos graxos insaturados fornecidos pela dieta ou sintetizados endogenamente. Ácidos graxos insaturados são constituintes das membranas celulares e reguladores da expressão gênica, atuando nas vias de sinalização, transdução de sinais e proliferação celular e gerando produtos que regulam os mecanismos da imunidade humoral e celular. Esses lipídios apresentam várias propriedades biológicas, incluindo importantes efeitos imunomoduladores sobre a inflamação e a cicatrização. Ácidos graxos insaturados regulam a ativação de diversas células envolvidas nesses processos, tais como macrófagos, neutrófilos, linfócitos, queratinócitos e células dendríticas, bem como a secreção de seus produtos, exercem efeitos sobre enzimas e fatores de transcrição gênica, estimulando ou inibindo a produção de eicosanóides, como as prostaglandinas e leucotrienos, citocinas, moléculas de adesão, fatores de crescimento e outras moléculas específicas envolvidas nas diferentes fases do reparo tecidual, além de modular o estresse oxidativo. Neste contexto, esse artigo tem como objetivo revisar o papel dos principais biomarcadores celulares e moleculares envolvidos na resposta imune-inflamatória modulada por ácidos graxos insaturados.

Palavras-Chave: Ômega-3, ômega-6, ômega-9, inflamação, cicatrização, imunomodulação.

ABSTRACT - Immune response is a complex process that involves interaction and signaling of different cell and molecular types, known as biomarkers, which are organized to promote the defense of organism. This response begins with installation of the inflammatory process and culminates with elimination of the microbial agents, damage tissue and repair. The inflammatory response can progress to a more specific process. Many mediators are produced during inflammation, especially lipid and peptide mediators. These substances can be generated from immunomodulation promoted by unsaturated fatty acids provided by dietary or endogenously synthesized. Unsaturated fatty acids are constituents of cell membranes and regulators of gene expression and act on signaling pathways, signal transduction and cell proliferation, generating products that regulate the mechanisms of humoral and cellular immunity. These lipids have multiple biological properties, including important immunomodulatory effects on inflammation and wound healing. Unsaturated fatty acids regulate the activation of various cells involved in these processes, such as macrophages, neutrophils, lymphocytes, keratinocytes and dendritic cells, as well as secretion of their products, exert effects on enzymes and gene transcription factors by stimulating or inhibiting the production of eicosanoids as prostaglandins and leukotrienes, cytokines, adhesion molecules, growth factors and other specific molecules involved in different phases of tissue repair, and modulate oxidative stress. In this context, the aim of this paper is to review the role of main cellular and molecular biomarkers involved in immune-inflammatory response modulated by unsaturated fatty acids.

Keywords: Omega-3, omega-6, omega-9, inflammation, wound healing, immunomodulation

* Autor para correspondência. Email: diana.pinheiro@uece.br

INTRODUÇÃO

O sistema imunológico de mamíferos é composto por vários tipos celulares e de moléculas, que funcionam de forma coordenada e controlada para conferir proteção ao organismo (Tada, 1997). A inflamação é a resposta imunológica inicial e imediata contra infecções ou danos teciduais, permitindo a eliminação de patógenos e toxinas, bem como a cicatrização tecidual. Essa resposta ocorre através de interações e sinalizações celulares, que são mediadas por várias substâncias e moléculas conhecidas como biomarcadores (Rock et al., 2010). Os marcadores biológicos ou biomarcadores são componentes celulares, estruturais e bioquímicos utilizados para definir alterações celulares e moleculares em células e tecidos normais ou lesionados. Geralmente, esses marcadores possuem valor diagnóstico e podem ser utilizados para avaliação da efetividade de tratamentos através de métodos bioquímicos, imunológicos, morfométricos, ultra-estruturais e moleculares nos fluidos e tecidos (Capelozzi, 2001).

Vários componentes podem ser utilizados como marcadores biológicos durante as respostas imune-inflamatórias. Esses componentes incluem marcadores citoplasmáticos, nucleares e de superfície celular, os quais podem ser moléculas ou substâncias celulares constitutivas ou que têm sua produção induzida após ativação celular (Ghosh et al., 1998). Várias proteínas e pequenos peptídeos têm sido identificados como produtos da secreção de diferentes tipos celulares, incluindo enzimas, hormônios, citocinas, como interleucinas, quimiocinas e fatores de crescimento, imunoglobulinas, receptores celulares, moléculas de adesão, fatores de transcrição gênica, dentre outros. Além disso, marcadores de natureza lipídica, como eicosanóides e segundos mensageiros também exercem importante papel nas respostas imune-inflamatórias (Tada, 1997, Ghosh, 1998, Kendall & Nicolaou, 2013).

Ácidos graxos insaturados são precursores primários que participam da biossíntese de muitos mediadores lipídicos envolvidos no processo inflamatório (Kendall & Nicolaou, 2013). Além disso, atuam como componentes estruturais para síntese dos fosfolípidos de membrana, contribuindo para fisiologia das membranas celulares através de mecanismos como sinalização, transdução de sinais e proliferação celular. A ativação desses mecanismos, por sua vez, induz a produção e secreção de outros mediadores que também atuam na modulação da resposta imunológica, contribuindo para a ativação

de uma rede complexa de mecanismos envolvidos na resposta imune humoral e celular (Hirata & Narumiya, 2012, Kalish et al., 2012).

Nos últimos anos, nosso grupo de pesquisa tem se dedicado ao estudo de óleos vegetais com diferentes perfis de ácidos graxos insaturados e sua modulação imune-inflamatória, pesquisando seus efeitos farmacológicos e buscando esclarecer os mecanismos envolvidos nos diferentes processos biológicos (Oliveira et al., 2010a, Oliveira et al., 2010b, Bezerra et al., 2011, Leite et al., 2011, Oliveira et al., 2011).

Neste cenário, este artigo tem como objetivo contextualizar o papel dos principais biomarcadores celulares e moleculares dentro da resposta imune-inflamatória modulada por ácidos graxos insaturados.

CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS ÁCIDOS GRAXOS

Ácidos graxos (AG) são ácidos carboxílicos, geralmente monocarboxílicos, que podem ser representados pela forma RCO_2H . Na maioria das vezes, o grupamento R é uma cadeia carbônica longa, não ramificada, com número par de átomos de carbono, que pode ser saturada ou conter uma ou mais insaturações. O grupo carboxila constitui a região polar e a cadeia R, a região apolar da molécula. De acordo com a presença de insaturações na cadeia carbônica, os AG são classificados em saturados e insaturados (Graziola et al., 2002, Kalish et al., 2012).

Os ácidos graxos insaturados (AGI) podem ser divididos, basicamente, em três classes distintas: ômega-3 (n-3, ácido α -linolênico), ômega-6 (n-6, ácido linoléico) e ômega-9 (n-9, ácido oléico). Cada classe é composta por uma família de ácidos graxos, sendo que todos os membros desta família podem ser sintetizados biologicamente a partir daqueles oferecidos na dieta (Graziola et al., 2002, Kalish et al., 2012). Os ácidos α -linolênico (ALA, n-3), linoléico (LA, n-6) e oléico (OA, n-9) são substratos das mesmas enzimas dessaturases, de forma que as famílias de AGI n-3, n-6 e n-9 competem entre si pelas mesmas enzimas envolvidas nas reações de dessaturação e alongamento da cadeia carbônica. Em uma cadeia de reações enzimáticas, LA (n-6) forma os ácidos γ -linolênico (GLA, n-6), dihomog γ -linolênico (DGLA, n-6) e araquidônico (AA, n-6), enquanto ALA (n-3) origina os ácidos eicosapentaenóico (EPA, n-3) e docosahexaenóico (DHA, n-3). OA (n-9), por sua vez, forma os ácidos

eicosadienóico (n-9) e eicosatrienóico (n-9) (Wanten & Calder, 2007, Le et al., 2009, Kalish et al., 2012). Entretanto, o AGI de uma determinada classe não pode ser biologicamente convertido em outra classe (Graziola et al., 2002). A classificação dos AGI

mencionados nesse artigo são mostradas na tabela 1, enquanto as vias de metabolização e biossíntese dos AGI n-3, n-6 e n-9 e suas estruturas químicas podem ser visualizadas na figura 1.

Tabela 1. Classificação e estrutura dos ácidos graxos insaturados (AGI).

Nome vulgar	Sigla	Estrutura	Nome sistemático
AGI n-9			
Ácido palmitoléico	-	16:1 n-9	Ácido hexadecanóico
Ácido oléico	OA	18:1 n-9	Ácido octadecanóico
Ácido eicosadienóico	-	20:2 n-9	Ácido 8,12-octadecadienóico
Ácido eicosatrienóico	-	20:3 n-9	Ácido 5,8,11-eicosatrienóico
AGI n-6			
Ácido linoléico	LA	18:2 n-6	Ácido 9,12-octadecadienóico
Ácido γ -linolênico	GLA	18:3 n-6	Ácido 6,9,12-octadecatrienóico
Ácido dihomo- γ -linolênico	DGLA	20:3 n-6	Ácido 8,11,14-eicosatrienóico
Ácido araquidônico	AA	20:4 n-6	Ácido 5,8,11,14-eicosatetraenóico
AGI n-3			
Ácido α -linolênico	ALA	18:3 n-3	Ácido 9,12,15-octadecatrienóico
Ácido eicosapentaenóico	EPA	20:5 n-3	Ácido 5,8,11,14,17-eicosapentaenóico
Ácido docosahexaenóico	DHA	22:6 n-3	Ácido 4,7,10,13,16,19-docosahexaenóico

Fonte: Adaptado de Stulning, 2006.

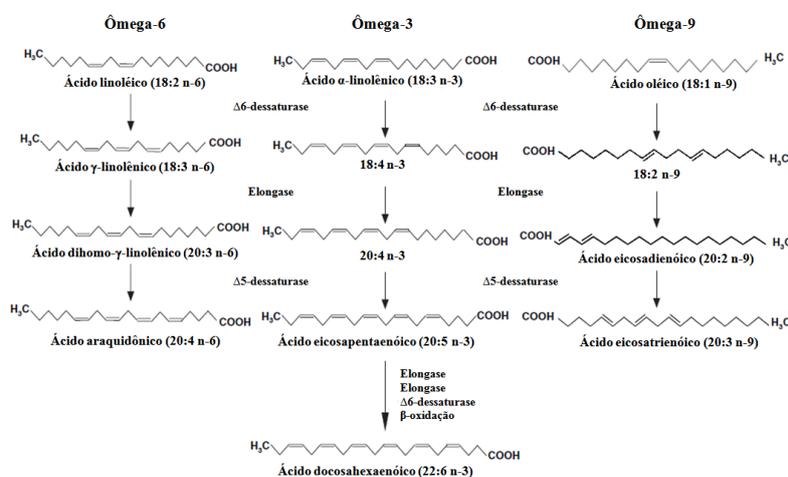


Figura 1. Vias de metabolização e biossíntese dos ácidos graxos insaturados (AGI) n-3, n-6 e n-9 e suas respectivas estruturas químicas. Fonte: Adaptado de Wanten & Calder (2007), Le et al. (2009).

Dentre os AGI, ALA (n-3) e LA (n-6) são considerados os únicos AG essenciais, uma vez que outros AG podem ser sintetizados a partir desses dois precursores. ALA (n-3) e LA (n-6) são nutrientes essenciais para o crescimento, o desenvolvimento e o funcionamento do organismo, e devem ser adquiridos através de fontes alimentares, uma vez que os mamíferos não podem sintetizá-los através de precursores carbônicos simples. Dentre os

AGI produzidos a partir desses AG essenciais, AA (n-6), DHA (n-3) e EPA (n-3) são os mais relevantes fisiologicamente (Le et al., 2009). Embora as enzimas que metabolizam os AG essenciais tenham maior afinidade pelos AGI n-3, a conversão do ALA (n-3) em outros AGI é fortemente influenciada pelos níveis de LA (n-6) na dieta. Assim, uma dieta rica em AGI n-3 é capaz de diminuir a conversão de LA

(n-6) em AA (n-6), elevando a quantidade de EPA (n-3) e DHA (n-3) (Martins et al., 2008).

ALA (n-3) e LA (n-6) estão presentes tanto em espécies vegetais como animais empregados na alimentação. As principais fontes de AGI n-3, incluindo ALA, DHA e EPA são os pescados, moluscos, algas e crustáceos. Dentre os peixes, aqueles de origem marinha, como sardinha, salmão e cavala, geralmente apresentam maiores quantidades de EPA e DHA que os peixes oriundos de águas continentais. Outras fontes de AGI n-3 e n-6 são alguns cereais, leguminosas, sementes e frutos oleaginosos (Viani & Braz-Filho, 1996, Martin et al., 2006). AA (n-6) pode ser obtido diretamente dessas fontes vegetais ou indiretamente formado a partir do LA (n-6) ou GLA (n-6), que são componentes encontrados em óleos vegetais, como os de milho, girassol, açafrão e soja. Nos óleos vegetais, a maior concentração do ALA (n-3) ocorre no óleo de linhaça, sendo que os óleos de canola e soja também apresentam concentrações significativas desse AGI (Dubois et al., 2007, Martins et al., 2008). Ao contrário dos AG essenciais, OA (n-9), um AG monoinsaturado não-essencial pode ser sintetizado pelos mamíferos a partir de precursores carbônicos simples, como através da introdução de uma dupla ligação entre os átomos de carbono 9 e 10 do ácido esteárico (Viani & Braz-Filho, 1996, Yaqoob, 2002). OA é o principal constituinte de muitos óleos vegetais, incluindo azeite de oliva, óleos da noz de macadâmia e abacate (Dubois et al., 2007).

A utilização de fontes de AGI na dieta humana e animal ou em formulações concentradas, como cápsulas, emulsões e azeites vegetais, têm sido cada vez mais recomendada por especialistas da área de saúde, incluindo médicos veterinários, para prevenção de várias doenças, uma vez que esses AGI são bem relatados por apresentar diversas propriedades biológicas no organismo.

PROPRIEDADES BIOLÓGICAS DOS AGI

Em humanos, os efeitos benéficos dos AGI têm sido bem descritos sobre o sistema cardiovascular, por reduzir os níveis de colesterol LDL e triglicerídeos séricos e aumentar os níveis de colesterol HDL, bem como por exercer efeitos antiarrítmicos (Richard et al., 2009). As atividades cardioprotetoras dos AGI também são observadas através da modulação da resposta inflamatória na parede das artérias (arteriosclerose), por reduzir o infiltrado inflamatório e o acúmulo de placas lipídicas ateromatosas, evitando trombozes (Sudheendran et al., 2010, Chang & Deckelbaum, 2013).

Efeitos positivos dos AGI têm sido observados sobre as funções cerebrais, regulando a produção de neurotransmissores e participando no controle de doenças como depressão, demência, esquizofrenia e doença de Alzheimer (Riediger et al., 2009, Keller et al., 2013). AGI também têm sido empregados como suplementos terapêuticos no controle e prevenção do câncer (Laviano et al., 2013), do diabetes tipo 2 (Riserus et al., 2009) e de diversas doenças inflamatórias (Gil, 2002, Králová-Lesná et al., 2013), inclusive aquelas de natureza auto-imunes, como a artrite reumatóide (Hurst et al., 2010). Estudos com modelos experimentais mostram a eficácia do uso do óleo de linhaça, rico em AGI n-3, no tratamento de lesões hepáticas (Kinniry et al., 2006), úlceras gástricas (Kaithwas & Majumdar, 2010a) e na artrite aguda e crônica (Kaithwas & Majumdar, 2010b).

A terapia com AGI foi sugerida, ainda, como tratamento adicional para doença do fígado gorduroso de natureza não-alcoólica (Masterton et al., 2010). Na doença periodontal humana, essas moléculas têm promovido redução dos escores clínicos da inflamação gengival (Rosenstein et al., 2003). Outros efeitos benéficos dos AGI são relatados sobre o sistema reprodutor masculino, por melhorar a qualidade espermática (Aksoy et al., 2006, Gulliver et al., 2012), e feminino, por interferir com síntese de hormônios esteróides, desenvolvimento folicular e maturação oocitária, taxas de ovulação e gestação, além de efeitos positivos sobre o neonato (Silva et al., 2007, Gulliver et al., 2012).

Em Medicina Veterinária, AGI têm sido utilizados para formulação de rações empregadas na alimentação dos animais de produção, sobretudo em fases de déficit energético, como no pós-parto (Lessard et al., 2004), e para o fortalecimento do sistema imune (Lewis et al., 2008, Murakami et al., 2008). Em cães e gatos, AGI são importantes para o tratamento de reações alérgicas da pele como terapia antipruriginosa, diminuindo o uso de corticóides e anti-histamínicos, além de melhorar a condição da pelagem e normalizar o perfil dos AG cutâneos, cuja deficiência pode ser a causa de manifestação clínicas como seborréia (Salmeron, 2008). Nessas espécies, AGI também são usados em dietas nutracêuticas para tratamento de dermatites, atopia, alergia alimentar e artropatias crônicas, como a displasia coxofemoral (Salmeron, 2008, Trevisan & Kessler, 2009). Para evitar efeitos indesejáveis, a proporção dos AGI na dieta deve ser adequada de acordo com a espécie animal. Recentemente, efeitos adversos causados por suplementações inadequadas com AGI n-3 em cães e gatos, incluindo alterações gastrointestinais, na

função plaquetária e no controle glicêmico, foram revisados (Lenox & Bauer, 2013).

Algumas propriedades biológicas dos AGI já estão bem estabelecidas e elucidadas, outras, no entanto, ainda não estão completamente esclarecidas e continuam sendo objeto de estudo de inúmeras pesquisas, tanto *in vitro* como *in vivo*, que visam investigar as vias de sinalização e mecanismos de ação pelos quais os AGI exercem seus efeitos, e, assim, contribuir para avanços terapêuticos. Dentre essas propriedades biológicas, os importantes efeitos imunomoduladores e anti-inflamatórios dos AGI serão discutidos mais detalhadamente a seguir.

PAPEL DOS AGI SOBRE O SISTEMA IMUNOLÓGICO

AGI são bem conhecidos por desempenhar diferentes efeitos sobre as células do sistema imunológico, atuando como importantes agentes imunomoduladores nas interações e sinalizações celulares. Essas moléculas constituem fontes de geração de energia para células, são componentes dos fosfolípidios presentes nas membranas biológicas, contribuindo para as propriedades físicas e funcionais dessas membranas, são modificadores covalentes da estrutura de proteínas, influenciando a localização e função celular, atuam como reguladores da expressão gênica através de efeitos sobre a atividade de receptores em processos de sinalização intracelular e sobre a ativação de fatores de transcrição, e são precursores da síntese de mediadores lipídicos bioativos, como prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos, lipoxinas e resolvinas (Calder, 2008, Kalish et al., 2012, Calder 2013, Kendall & Nicolaou, 2013).

Alterações na composição de AG dos fosfolípidios de membranas podem influenciar as funções das células do sistema imune de várias maneiras, incluindo: alterações nas propriedades físicas das membranas, tais como fluidez e estrutura dos microdomínios glicolipoprotéicos, conhecidos como “rafts” lipídicos, nos quais estão localizados receptores e proteínas sinalizadoras, efeitos sobre as vias de sinalização celular, através de modificações na expressão, atividade ou avidéz dos receptores de membrana ou nos mecanismos de transdução de sinais intracelulares, e alterações no padrão de mediadores lipídicos produzidos pelas células, os quais possuem diferentes atividades biológicas (Wanten & Calder, 2007, Calder, 2008).

AGI regulam diferentemente as vias de ativação das respostas imune inata e adquirida. A imunidade inata

envolve os componentes das barreiras epiteliais como a pele (Elias, 2007) e a participação de receptores tipo *Toll* (TLR), que sinalizam a presença de micro-organismos invasores pelo reconhecimento de padrões moleculares conservados associados aos patógenos (Underhill & Ozinsky, 2002). AGI n-3 têm mostrado efeito benéfico sobre falhas que ocorrem na permeabilidade da barreira epitelial induzida por citocinas pró-inflamatórias em decorrência de modificações nos *rafts* lipídicos das membranas (Li et al., 2008). Por outro lado, AG saturados ativam vias pró-inflamatórias mediada por TLR-4, com estimulação do fator de transcrição nuclear NF- κ B e expressão da enzima COX-2, enquanto estes eventos são inibidos por AGI n-3 (Lee et al., 2003).

Os fagócitos, tais como neutrófilos e macrófagos, também são parte do sistema imune inato e desempenham um papel importante na resposta inicial à infecção, através da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e nitrogênio (RNS). No entanto, o excesso dessas moléculas no organismo pode desencadear injúrias em células e tecidos, contribuindo para o desenvolvimento de várias doenças (Segal, 2005). A formação dessas espécies reativas pode ser modulada por AGI. Geralmente, AGI inibem o estresse oxidativo quando fornecidos através da dieta, mas podem estimular ou inibir a produção de ROS e RNS quando adicionados em cultura de células (Pompéia et al., 2000, Lima et al., 2007). AGI n-3 mostra efeitos benéficos sobre a função dos neutrófilos através do aumento da capacidade fagocítica dessas células e redução dos danos teciduais causados devido à liberação de ROS (Pisani et al., 2009). Além disso, AGI n-3 e n-6 são capazes também de inibir a formação de ROS e RNS por macrófagos estimulados, através da regulação das enzimas envolvidas nesse processo (Lima et al., 2006, Ambrozova et al., 2010).

Os patógenos invasores podem desencadear uma resposta imune específica, que envolve a diferenciação dos linfócitos T auxiliares CD4⁺ *naive* (Th0) em diferentes subtipos celulares, incluindo células tipo 1 (Th1), as quais estão envolvidas na ativação de fagócitos e citotoxicidade celular, células tipo 2 (Th2), que regulam a produção de anticorpos e atuam principalmente nas infecções parasitárias, e células tipo 17 (Th17), as quais promovem respostas inflamatórias locais e estão associadas a doenças auto-imunes. Essa diferenciação é controlada por mediadores solúveis, e os tipos celulares são definidos por meio do padrão de citocinas secretadas. Uma vez ativados, os linfócitos Th1 secretam IL-2, IFN- γ e TNF, enquanto os linfócitos Th2 secretam IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13. Linfócitos

Th1 ativados, por sua vez, secretam IL-17, IL-21 e IL-22 (Abbas et al., 1996, Korn et al., 2009). Os efeitos dos AG sobre a produção de citocinas parecem ser exercidos ao nível da expressão gênica (Calder, 2013a). AGI atuam inibindo a produção de citocinas Th1 com pouca atividade sobre as citocinas Th2, sendo os efeitos dos AGI n-3 particularmente mais potentes que os dos AGI n-6. AG saturados, por sua vez, possuem efeitos mínimos sobre a produção dessas citocinas (Wallace et al., 2001).

A função imunológica de apresentação de antígenos às células T, que ocorre via moléculas MHC I ou MHC II de acordo com a natureza do antígeno, pode ser suprimida por AGI. Estudos *in vitro* mostram que uma dieta rica em óleo de peixe (AGI n-3) diminui a expressão de MHC II nas células dendríticas, reduzindo assim a capacidade de apresentação de antígenos às células T sensibilizadas (Sanderson et al., 1997). A expressão de MHC I em linfócitos B também foi reduzida de maneira dose-dependente após tratamento dessas células com AGI n-3 (DHA) e n-6 (AA), sendo os efeitos inibitórios do AA mais expressivos que do DHA (Shaikh & Edidin, 2007).

AGI exercem efeitos imunomoduladores sobre as funções dos linfócitos T CD4⁺ e dos linfócitos B (Shaikh et al., 2012). A ativação dos linfócitos é, geralmente, inibida por AGI e AG voláteis. Dietas ricas em AGI n-3 estão associadas a um baixo percentual de células T e B ativadas após estimulação, mas aumentam a resposta proliferativa de mitógenos de células T. Além disso, AGI modulam a produção, mudança de classe e secreção de anticorpos pelos linfócitos B. AGI n-3 inibe a produção de IgA, IgM e IgG, e modula as reações de hipersensibilidade imediata, induzindo menor produção de IgE quando comparado a AGI n-6 (Pompéia et al., 2000).

A participação de células T regulatórias (Treg) no controle de respostas imunológicas aos antígenos próprios e não-próprios tem sido bastante estudada. Recentemente, efeitos imunomodulatórios do EPA (AGI n-3) foram relatados por induzir a ativação de células Treg via mecanismo dependente de receptores nucleares, atuando como imunossupressor (Iwami et al., 2011), enquanto DHA (AGI n-3) reduziu as funções imunossupressoras e migratórias dessas células (Yessoufou et al., 2009).

Outro mecanismo essencial para regulação das funções do sistema imunológico é a apoptose ou morte celular programada. AG parecem induzir apoptose e necrose *in vitro* dos linfócitos, com LA (n-6) atuando sobre a despolarização mitocondrial e produção de ROS e RNS, enquanto OA (n-9) é

menos tóxico e afeta ativação de caspase 3 (Cury-Boaventura et al., 2006). Quando comparado com AGI n-6, AGI n-3 aumenta a morte de células Th1 induzida por ativação, mas não afeta a apoptose de células Th2 (Switzer et al., 2003). Isto sugere que AGI n-3 pode modular a imunidade mediada por células T pela eliminação seletiva de Th1, mantendo as respostas mediadas por Th2.

Assim, AGI podem controlar as respostas imunológicas através da ativação ou inibição de diferentes mecanismos e vias de sinalização, modulando a participação de biomarcadores celulares e moleculares específicos, os quais estão envolvidos no desenvolvimento das respostas imunes inata e adquirida.

PAPEL DOS AGI NA RESPOSTA INFLAMATÓRIA

A relação entre resposta inflamatória e AGI tem sido bastante investigada nos últimos anos. O interesse das pesquisas nesta área deve-se ao fato de que AGI com 20 átomos de carbono, especialmente AA (n-6) e EPA (n-3), são precursores dos eicosanóides, metabólitos biologicamente ativos que modulam inúmeros processos fisiológicos e bioquímicos e possuem importantes propriedades imunorregulatórias (Le et al., 2009, Kendall & Nicolaou, 2013). AGI n-9 produzidos endogenamente parecem não possuir papel expressivo na resposta inflamatória (Clifton, 2009), embora apresentem efeitos moduladores sobre outras funções imune-fisiológicas (Sales-Campos, 2013).

Em resposta a uma variedade de estímulos de ativação inespecíficos, AA é mobilizado a partir da bicamada de fosfolípidios de membrana das células inflamatórias pela ação da fosfolipase A₂ (PLA₂). AA é o principal substrato para as enzimas ciclooxigenase (COX) e lipoxigenase (LOX), originando mediadores que contribuem para o processo inflamatório: prostaglandinas (PG) e tromboxanos (TX) da série 2 (PGE₂, PGF₂, PGI₂, TXA₂) ou leucotrienos (LT) da série 4 (LTB₄, LTC₄, LTD₄, LTE₄), respectivamente. Esses mediadores têm papéis bem conhecidos na imunidade e inflamação (Rocca & Fitzgerald, 2002, Calder, 2009, Calder, 2013b, Kendall & Nicolaou, 2013).

PGE₂ induz febre, aumenta a permeabilidade vascular e está envolvida com a sensação de dor associada a processos inflamatórios, enquanto LTB₄ aumenta a permeabilidade vascular, é um potente quimioatraente para leucócitos, induz liberação de enzimas lisossômicas e ROS pelos neutrófilos, bem como a produção de TNF- α , IL-1 β e IL-6 (Calder,

2010). LTB_4 juntamente com TXA_2 promove vasoconstrição. Em reações inflamatórias nas quais ocorre produção de LTC_4 , LTD_4 e LTE_4 por mastócitos, basófilos e eosinófilos, esses mediadores têm atividades biológicas similares àquelas da histamina, promovendo vasodilatação atuando como potentes estimuladores da permeabilidade vascular nas reações de hipersensibilidade imediata (Peters-Golden et al., 2005, Calder, 2006). PGE_2 atua suprimindo a imunidade celular através da inibição da proliferação de linfócitos T (Calder et al., 1992) e da produção de citocinas Th1: IL-2 e IFN- γ (Betz & Fox, 1991). Assim, é possível que um suprimento excessivo de AG n-6 poderia agir para promover ou exacerbar estados de inflamação e imunossupressão (Calder, 2010).

Apesar da contínua ênfase dada aos efeitos pró-inflamatórios dos eicosanóides derivados do AA, propriedades anti-inflamatórias desses mediadores também tem sido relatadas (Calder, 2009). PGE_2 é uma potente inibidora da produção de duas citocinas pró-inflamatórias clássicas, IL-1 e TNF- α , por monócitos e macrófagos (Miles et al., 2002), bem como inibe a 5-LOX, diminuindo a produção de LT da série 4, e induz a 15-LOX promovendo a formação de lipoxinas (Levy et al., 2001), que tem sido relatadas por seus efeitos anti-inflamatórios, atuando na resolução da resposta inflamatória (Serhan et al., 2008).

EPA (n-3) e DHA (n-3) inibem o metabolismo do AA (n-6). Logo, a produção dos eicosanóides derivados do AA é diminuída por esses AG n-3 de maneira dose-dependente (Calder, 2009). EPA também atua como substrato para as enzimas COX e LOX, sendo convertido em PG e TX da série 3 e LT da série 5, respectivamente. Esses eicosanóides, por sua vez, apresentam ação anti-inflamatória no organismo (Wanten & Calder, 2007). Outros mediadores derivados do EPA e DHA são as resolvinas, enquanto DHA também produz protectinas (Weylandt et al., 2012). Estas moléculas são produzidas através de uma série de reações envolvendo as enzimas COX-2 e LOX e exercem potentes efeitos anti-inflamatórios sobre neutrófilos, macrófagos, células dendríticas e células T (Serhan et al., 2008, Weylandt et al., 2012).

Apesar dos eicosanóides gerados a partir de EPA e DHA serem descritos por apresentar menor potência biológica do que aqueles formados a partir do AA, tem sido relatado que nem sempre isso é verdadeiro (Calder, 2009). PGE_2 e PGE_3 mostraram ter efeitos inibitórios equivalentes sobre a produção de TNF- α e IL-1 β por células mononucleares humanas

estimuladas com lipopolissacarídeo (Miles et al., 2002).

AGI n-3 podem, ainda, originar AG eletrofilos através de um mecanismo catalisado por COX-2, especificamente em macrófagos ativadas. Essas moléculas podem modular a inflamação, funcionando como mediadores anti-inflamatórios por inibir a produção de citocinas pró-inflamatórias e óxido nítrico (NO). Dessa forma, os AG eletrofilos podem estar envolvidos nos efeitos anti-inflamatórios sistêmicos associados a dietas ricas em AGI n-3 (Groeger et al. 2010).

AGI também podem regular a expressão de moléculas de adesão, tais como integrinas e selectinas, nos leucócitos e células endoteliais. Esse tipo de regulação é importante para migração transendotelial dos leucócitos (Calder, 2013b). AGI n-3 reduz a expressão de ICAM-1, VCAM-1 e selectina-E nas células endoteliais, enquanto AGI n-6 aumenta a expressão de ICAM-1 e VCAM-1. AGI n-9, por sua vez, é capaz de aumentar o estado de afinidade da molécula de adesão Mac-1 (CD11b), permitindo maior adesão dos leucócitos às células endoteliais (Pompéia et al., 2000, Calder, 2006).

Um dos principais fatores de transcrição envolvido na produção de mediadores inflamatórios é o NF- κ B, cuja expressão pode ser modulada por AGI (Calder, 2013b). Estudos utilizando cultura de células endoteliais têm sugerido que o LA (n-6) pode desempenhar um importante papel na inflamação através da ativação do NF- κ B com aumento na produção de TNF- α , IL-6 e outros mediadores inflamatórios (Hennig et al., 1996), bem como da molécula de adesão VCAM-1 (Dichtl et al., 2002). Existem evidências que o AA (n-6) também pode ativar o NF- κ B (Camandola et al., 1996) e induzir a produção de TNF- α , IL-1 α e IL-1 β (Priant et al., 2002). A expressão de COX-2 também tem sido regulada pelo NF- κ B em resposta a diferentes estímulos pró-inflamatórios, como lipopolissacarídeo (LPS), TNF- α e IL-1, em diferentes tipos celulares (Tak & Firestein, 2001). EPA (n-3), por sua vez, é relatado por diminuir ativação do NF- κ B em cultura de monócitos, sugerindo um efeito direto dos AGI n-3 sobre a inibição da expressão de genes que codificam citocinas pró-inflamatórias (Novak et al., 2003). Entretanto, recentemente um estudo demonstrou que os AGI, independente da família a que pertencem, podem suprimir a atividade do NF- κ B e dos mediadores envolvidos nessa via de sinalização, indicando, assim, um novo mecanismo através do qual os AGI exercem seus efeitos anti-inflamatórios (Schumann & Fuhrmann, 2010).

Estudos recentes utilizando modelos experimentais têm explorado importantes efeitos anti-inflamatórios tópicos para os AGI presentes em óleos vegetais. O óleo da semente de pequi, rico em OA (AGI n-9), foi capaz de inibir a inflamação tópica induzida por xileno de maneira dose-dependente (Oliveira et al., 2010b). Esse óleo também apresentou efeito anti-edematogênico em modelos de inflamação tópica induzida por óleo de cróton, AA e fenol, sem antagonizar o edema causado pela histamina e capsaicina, sugerindo uma atividade anti-inflamatória tópica similar àquela de drogas clássicas que modulam a produção de metabólitos do AA (Saraiva et al., 2011). Ensaios preliminares também mostram que os óleos de abóbora (Oliveira et al., 2011), sucupira e andiroba, os quais apresentam diferentes proporções de AGI n-6 e n-9, mostraram resultados similares na inibição do processo inflamatório tópico, enquanto o óleo de linhaça (AGI n-3) apresentou a menor resposta no modelo utilizado (Oliveira et al., 2010a).

Dessa forma, AGI de diferentes classes podem atuar como agentes pró ou anti-inflamatórios quando administrados por via tópica ou oral. Isso pode ser verificado através de modificações nos biomarcadores celulares e moleculares, sobretudo no perfil de mediadores lipídicos e peptídicos gerados. Assim, alterações na composição lipídica da dieta ou de formulações tópicas, sobretudo na proporção de AGI n-3, n-6 e n-9 podem estar associadas à regulação de diferentes processos inflamatórios.

PAPEL DOS AGI NO PROCESSO CICATRICAL

A presença de AGI na pele é fundamental para manutenção da homeostase, hidratação e barreira cutâneas. Quando há rompimento dessa barreira mecânica, os AGI são mobilizados para restabelecer a continuidade da epiderme através do processo de cicatrização cutânea (Mccusker & Grant-Kels, 2010, Kendall & Nicolaou, 2013). No entanto, essas funções tornam-se reduzidas quando há deficiências nutricionais dos AG essenciais (Brown & Phillips, 2010).

Os receptores ativados por proliferadores de peroxissomo (PPAR) são fatores de transcrição pertencentes à família de receptores nucleares que regulam a homeostase da glicose e o metabolismo dos lipídios (Desvergne & Wahli, 1999). Estes receptores são expressos em diferentes tecidos, incluindo a pele, já tendo sido identificados em queratinócitos, células de Langerhans e melanócitos da epiderme (Michalik & Wahli, 2007). AGI n-3 são ligantes agonistas dos PPAR, ativando-os. A

ativação dos PPAR- β promove a sobrevivência das células por reduzir a apoptose. Isso é importante para o processo de reparo cutâneo, uma vez que PPAR- β é expresso nos queratinócitos das bordas da ferida durante todo o processo de cicatrização (Mccusker & Grant-Kels, 2010). Além disso, AGI n-3 parece aumentar a atividade dos PPAR- γ , resultando em efeitos anti-inflamatórios por interferir na ativação do NF- κ B durante a fase inflamatória do processo cicatricial (Van-Den-Berghe et al., 2003, Calder, 2013b).

Os benefícios do tratamento de feridas cutâneas com formulações contendo AG essenciais têm sido verificados na literatura (De Nardi et al., 2004, Manhezi et al., 2008, Oliveira et al., 2010b, Ferreira et al., 2012). Em modelos experimentais, a suplementação dietética com óleos de linhaça (AGI n-3) e girassol (AGI n-6 e n-9) retardou o fechamento de feridas cutâneas, bem como afetou o infiltrado inflamatório e a deposição de colágeno nas lesões (Otranto et al., 2010). Por outro lado, a aplicação tópica do óleo de pequi (n-9) acelerou o processo de reparo cutâneo (Oliveira et al., 2010b), assim como o óleo de gergelim (AGI n-6 e n-9), o qual também promoveu aumento da expressão do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e maior nível de angiogênese (Valacchi et al., 2011). Entretanto, o efeito da associação do AG essencial LA (n-6) com triglicerídeos de cadeia média (ácidos caprílico, cáprico, capróico e láurico), lecitina de soja e vitaminas A e E, aplicado por via tópica em úlceras cutâneas induzidas experimentalmente, não acelerou o processo de reparo tecidual por segunda intenção (Magalhães et al., 2008).

Um papel relevante da administração tópica isolada de AGI n-3, n-6 e n-9 sobre a cicatrização de feridas cutâneas também foi descrito. Esses AGI alteraram a deposição de fibras do tecido conjuntivo no sítio da ferida, sendo que o tratamento com AGI n-9 induziu uma menor resposta inflamatória local e fechamento mais rápido da ferida quando comparado a AGI n-3 e n-6. Além disso, AGI n-9 foi capaz de inibir a produção de NO nas primeiras horas, enquanto AGI n-3 retardou o fechamento da lesão, induziu pico de NO e intensa deposição de matriz extracelular (Cardoso et al., 2004).

AGI n-3 é capaz de aumentar a produção de citocinas pró-inflamatórias no sítio de feridas, as quais são responsáveis pela ativação de macrófagos, estimulando as fases seguintes do processo cicatricial (McDaniel et al., 2008). AGI n-6 e n-9 estimularam uma elevação dose-dependente dos níveis de IL-1 β e VEGF, enquanto AGI n-9 também estimulou a produção de uma citocina

quimioatraente para neutrófilos. Além disso, AGI n-6 e n-9 aumentaram a massa do tecido cicatrizado e não afetaram a permeabilidade vascular durante a fase inflamatória do reparo cutâneo. Juntos, esses efeitos pró-inflamatórios podem acelerar o processo de cicatrização (Pereira et al., 2008).

Ensaios *in vitro* mostram que os AGI n-6 e n-9 agem sobre neutrófilos aumentando a liberação de ROS. Essas moléculas são importantes sinalizadores durante o processo de reparo tecidual, e estão envolvidas na sinalização para migração e diferenciação células e liberação de citocinas (Hatanaka & Curi, 2007).

No processo cicatricial, a produção excessiva de citocinas por neutrófilos pode levar à injúria tecidual e a morte celular. A não produção de citocinas por neutrófilos pode afetar a migração de outros tipos celulares para o local da lesão. Sendo assim, a hiper ou hipo-responsividade encontrada em células tratadas com AGI pode desencadear ativação apropriada, contribuindo para o processo de reparo tecidual, ou inapropriada, aumentando a susceptibilidade do organismo à infecção por patógenos invasores (Hatanaka & Curi, 2007).

AGI também podem modificar o reparo tecidual por alterar o equilíbrio das metaloproteinases (MMP) da matriz extracelular e seus inibidores (TIMP), moléculas chaves na fase de remodelagem do processo cicatricial (Armstrong & Jude, 2002). Feridas cutâneas induzidas experimentalmente e tratadas com AGI n-9 apresentaram maior expressão de MMP e TIMP, sugerindo uma elevada remodelagem tecidual. AGI n-9 diminui a expressão de COX-2 e aumenta a expressão de colágeno III quando comparado a AGI n-3, e reduz o infiltrado inflamatório nas lesões sem induzir morte celular. Esses resultados sugerem novos mecanismos para a modulação da resposta imune pelo AGI n-9 na cicatrização (Cardoso et al., 2011, Sales-Campos, 2013).

As diferentes fases do processo cicatricial podem ser moduladas por AGI. Essas moléculas regulam positiva ou negativamente a ativação de diferentes tipos celulares e a secreção de seus produtos, bem como a expressão de biomarcadores moleculares envolvidos no restabelecimento da homeostase tecidual.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

AGI apresentam diferentes propriedades biológicas no organismo, incluindo importantes efeitos imunomoduladores, pró ou anti-inflamatórios e

cicatrizantes. Essas moléculas regulam as interações e sinalizações celulares através da estimulação ou inibição de receptores e fatores de transcrição, interferindo na produção de mediadores de natureza lipídica e peptídica, os quais controlam as respostas imunes inata e adquirida. Além disso, AGI participam diretamente da ativação de células envolvidas nas respostas imune-inflamatória e cicatricial, modulando processos tais como a secreção dos produtos celulares como citocinas, enzimas e moléculas específicas que estão envolvidas nas diferentes fases do reparo tecidual, a expressão de moléculas de adesão, a formação de ROS e RNS, a produção de anticorpos, a indução de apoptose, dentre outros.

Vale ressaltar ainda que a investigação de novos mecanismos pelos quais os AGI possam modular as respostas imunológicas é fundamental para geração de agentes terapêuticos cada vez mais eficazes.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

- Abbas, A.K., Murphy, K.M. & Sher, A. 1996. Functional diversity of helper T lymphocytes. *Nature*. 383:787-793.
- Aksoy, Y., Aksoy, H., Altinkaynak, K., Aydin, H.R. & Ozkan, A. 2006. Sperm fatty acid composition in subfertile men. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 75:75-79.
- Ambrozova, G., Pekarova, M. & Lojek, A. 2010. Effect of polyunsaturated fatty acids on the reactive oxygen and nitrogen species production by raw 264.7 macrophages. *European Journal of Nutrition*. 49:133-139.
- Armstrong, D.G. & Jude, E.B. 2002. The role of matrix metalloproteinases in wound healing. *Journal of the American Podiatric Medical Association*. 92:12-18.
- Betz, M. & Fox, B.S. 1991. Prostaglandin E2 inhibits production of Th1 but not Th2 lymphokines. *Journal of Immunology*. 146:108-113.
- Bezerra, B.M.O., Leite, L.O., Oliveira, M.L.M. & Nunes-Pinheiro, D.C.S. 2011. Effect of pretreatment with pequi (*Caryocar coriaceum*) oil on inflammation induced by carrageenan. *Anais da XXVI Reunião Anual da Federação de Sociedades de Biologia Experimental*, Rio de Janeiro, RJ. CD-ROM.
- Brown, K.L. & Phillips, T.J. 2010. Nutrition and wound healing. *Clinics in Dermatology*. 28:432-439.
- Calder, P.C., Bevan, S.J. & Newsholme, E.A. 1992. The inhibition of T-lymphocyte proliferation by fatty acids is via an eicosanoid-independent mechanism. *Immunology*. 75:108-115.
- Calder, P.C. 2013a. Long chain fatty acids and gene expression in inflammation and immunity. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, in press. DOI:10.1097/MCO.0b013e3283620616.
- Calder, P.C. 2013b. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: nutrition or pharmacology? *British Journal of Clinical Pharmacology*. 75:645-662.

- Calder, P.C. 2006. Polyunsaturated fatty acids and inflammation. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 75:197-202.
- Calder, P.C. 2009. Polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: New twists in an old tale. *Biochimie*. 91:791-795.
- Calder, P.C. 2010. The 2008 ESPEN Sir David Cuthbertson lecture: Fatty acids and inflammation - From the membrane to the nucleus and from the laboratory bench to the clinic. *Clinical Nutrition*. 29:5-12.
- Calder, P.C. 2008. The relationship between the fatty acid composition of immune cells and their function. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 79:101-108.
- Camandola, S., Leonarduzzi, G., Musso, T., Varesio, L., Carini, R., Scavazza, A., Chiarotto, E., Baeuerle, P.A. & Poli, G. 1996. Nuclear factor kB is activated by arachidonic acid but not by eicosapentenoic acid. *Biochemical and Biophysical Research Communication*. 229:643-647.
- Capelozzi, V.L. 2001. Entendendo o papel de marcadores biológicos no câncer de pulmão. *Jornal de Pneumologia*. 27:321-328.
- Cardoso, C.R.B., Souza, M.A., Ferro, E.A.V., Favoreto-Jr, S. & PENA, J.D.O. 2004. Influence of topical administration of n-3 and n-6 essential and n-9 nonessential fatty acids on the healing of cutaneous wounds. *Wound Repair and Regeneration*. 12:235-243.
- Cardoso, C.R., Favoreto-Jr, S., Oliveira, L.L., Vancim, J.O., Barban, G.B., Ferraz, D.B. & Silva, J.S. 2011. Oleic acid modulation of the immune response in wound healing: A new approach for skin repair. *Immunobiology*. 216:409-415.
- Chang, C.L. & Deckelbaum, R.J. 2013. Omega-3 fatty acids: mechanisms underlying 'protective effects' in atherosclerosis. *Current Opinion in Lipidology*, in press. DOI:10.1097/MOL.0b013e3283616364.
- Clifton, P. 2009. Dietary fatty acids and inflammation. *Nutrition and Dietetics*. 66:7-11.
- Cury-Boaventura, M.F., Gorjão, R., Lima, T.M., Newsholme, P. & Curi, R. 2006. Comparative toxicity of oleic and linoleic acid on human lymphocytes. *Life Science*. 78:1448-1456.
- De Nardi, A.B., Rodaski, S., Sousa, R.S., Baudi, D.L.K. & Castro, J.H.T. 2004. Cicatrização secundária em feridas dermoepidérmicas tratadas com ácidos graxos essenciais, vitaminas A e E, lecitina de soja e iodo polivinilpirrolidona em cães. *Archives of Veterinary Science*. 9:1-16.
- Desvergne, B. & Wahli, W. 1999. Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism. *Endocrine Reviews*. 20:649-688.
- Dichtl, W., Ares, M.P.S., Jonson, A.N., Jovinge, S., Pachinger, O., Giachelli, C.M., Hamsten, A., Eriksson, P. & Nilsson, J. 2002. Linoleic acid-stimulated vascular adhesion molecule-1 expression in endothelial cells depends on nuclear factor-kB activation. *Metabolism*. 51:327-333.
- Dubois, V., Breton, S., Linder, M., Fanni, J. & Parmentier, M. 2007. Fatty acid profiles of 80 vegetable oils with regard to their nutritional potential. *European Journal of Lipid Science and Technology*. 109:710-732.
- Elias, P.M. 2007. The skin barrier as an innate immune element. *Seminars in Immunopathology*. 29:3-14.
- Ferreira, A.M., Souza, B.M.V., Rigotti, M.A. & Loureiro, M.R.D. 2012. The use of fatty acids in wound care: an integrative review of the Brazilian literature. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*. 46:745-753.
- Ghosh, S., May, M.J. & Kopp, E.B. 1998. NF-κB and rel proteins: evolutionarily conserved mediators of immune responses. *Annual Review of Immunology*. 16:225-260.
- Gil, A. 2002. Polyunsaturated fatty acids and inflammatory diseases. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 56:388-396.
- Graziola, F., Solis, V.S. & Curi, R. 2002. Estrutura química e classificação dos ácidos graxos, p.7-23. In: Curi, R., Pompéia, C., Miyasaka, C.K. & Procopio, J. (ed.) Entendendo a gordura - Os ácidos graxos. 1a. ed. Editora Manole, Barueri.
- Groeger, A.L., Cipollina, C., Cole, M.P., Woodcock, S.R., Bonacci, G., Rudolph, T.K., Rudolph, V., Freeman, B.A. & Schopfer, F.J. 2010. Cyclooxygenase-2 generates anti-inflammatory mediators from omega-3 fatty acids. *Nature Chemical Biology*. 6:433-441.
- Gulliver, C.E., Friend, M.A., King, B.J. & Clayton, E.H. 2012. The role of omega-3 polyunsaturated fatty acids in reproduction of sheep and cattle. *Animal Reproduction Science*. 131:9-22.
- Hatanaka, E. & Curi, R. Ácidos graxos e cicatrização: uma revisão. *Revista Brasileira de Farmácia*. 88:53-58.
- Hennig, B., Toborek, M., Joshi-Barve, S., Barger, S.W., Barve, S., Mattson, M.P. & McClain, C.J. 1996. Linoleic acid activates nuclear transcription factor-kappa B (NF-kappa B) and induces NF-kappa B-dependent transcription in cultured endothelial cells. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 63:322-328.
- Hirata, T. & Narumiya, S. 2012. Prostanoids as regulators of innate and adaptive immunity. *Advances in Immunology*. 116:143-174.
- Hurst, S., Zainal, Z., Caterson, B., Hughes, C.E. & Harwood, J.L. 2010. Dietary fatty acids and arthritis. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 82:315-318.
- Iwami, D., Nonomura, K., Shirasugi, N. & Niimi, M. 2011. Immunomodulatory effects of eicosapentaenoic acid through induction of regulatory T cells. *International Immunopharmacology*. 11:384-389.
- Kaithwas, G. & Majumdar, D.K. 2010a. Evaluation of antiulcer and antisecretory potential of *Linum usitatissimum* fixed oil and possible mechanism of action. *Inflammopharmacology*. 18:137-145.
- Kaithwas, G. & Majumdar, D.K. 2010b. Therapeutic effect of *Linum usitatissimum* (flaxseed/linseed) fixed oil on acute and chronic arthritic models in albino rats. *Inflammopharmacology*. 18:127-136.
- Kalish, B.T., Fallon, E.M. & Puder, M. 2012. A tutorial on fatty acid biology. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 36:380-388.
- Keller, W.R., Kum, L.M., Wehring, H.J., Koola, M.M., Buchanan, R.W. & Kelly, D.L. 2013. A review of anti-inflammatory agents for symptoms of schizophrenia. *Journal of Psychopharmacology*. 27:337-342.
- Kendall, A.C. & Nicolaou, A. 2013. Bioactive lipid mediators in skin inflammation and immunity. *Progress in Lipid Research*. 52:141-164.
- Kinniry, P., Amrani, Y., Vachani, A., Solomides, C.C., Arguiri, E., Workman, A., Carter, J. & Christofidou-Solomidou, M. 2006. Dietary flax seed supplementation ameliorates inflammation and oxidative tissue damage in experimental models of acute lung injury in mice. *The Journal of Nutrition*. 136:1545-1551.

- Korn, T., Bettelli, E., Oukka, M. & Kuchroo, V.K. 2009. IL-17 and Th17 cells. *Annual Review of Immunology*. 27:485-517.
- Králová-Lesná, I., Suchánek, P., Brabcová, E., Kovář, J., Malínská, H. & Poledne, R. 2013. Effect of different types of dietary fatty acids on subclinical inflammation in humans. *Physiological Research*. 62:145-152.
- Laviano, A., Rianda, S., Molfino, A. & Fanelli, F.R. 2013. Omega-3 fatty acids in cancer. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 16:156-161.
- Lee, J.Y., Plakidas, A., Lee, W.H., Heikkinen, A., Chanmugam, P., Bray, G. & Hwang, D.H. 2003. Differential modulation of Toll-like receptors by fatty acids: preferential inhibition by n-3 polyunsaturated fatty acids. *Journal of Lipid Research*. 44:479-486.
- Le, H.D., Meisel, J.A., Meijer, V.E., Gura, K.M. & Puder, M. 2009. The essentiality of arachidonic acid and docosahexaenoic acid. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 81:165-170.
- Leite, L.O., Bezerra, B.M.O., Oliveira, M.L.M. & Nunes-Pinheiro, D.C.S. 2011. Effect of pretreatment with flaxseed and pequi fruit oils on topical inflammation and relative weight of organs in mice. *Anais da XXVI Reunião Anual da Federação de Sociedades de Biologia Experimental*, Rio de Janeiro, RJ. CD-ROM.
- Lenox, C.E. & Bauer, J.E. 2013. Potential adverse effects of omega-3 fatty acids in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 27:217-226.
- Lessard, M., Gagnon, N., Godson, D.L. & Petit, H.V. 2004. Influence of parturition and diets enriched in n-3 or n-6 polyunsaturated fatty acids on immune response of dairy cows during the transition period. *Journal of Dairy Science*. 87:2197-2210.
- Levy, B.D., Clish, C.B., Schmidt, B., Gronert, K. & Serhan, C.N. 2001. Lipid mediator class switching during acute inflammation: signals in resolution. *Nature Immunology*. 2:612-619.
- Lewis, G.S., Wulster-Radcliffe, M.C. & Herbein, J.H. 2008. Fatty acid profiles, growth, and immune responses of neonatal lambs fed milk replacer and supplemented with fish oil or safflower oil. *Small Ruminant Research*. 79:167-173.
- Li, Q., Zhang, Q., Wang, M., Zhao, S., Xu, G. & Li, J. 2008. n-3 polyunsaturated fatty acids prevent disruption of epithelial barrier function induced by proinflammatory cytokines. *Molecular Immunology*. 45:1356-1365.
- Lima T.M., Gorjão, R., Hatanaka, E., Cury-Boaventura, M.F., Portioli-Silva, E.P., Procopio, J. & Curi, R. 2007. Mechanisms by which fatty acids regulate leucocyte function. *Clinical Science*. 113:65-77.
- Lima, T.M., Lima L.S., Scavone, C. & Curi, R. 2006. Fatty acid control of nitric oxide production by macrophages. *FEBS Letters*. 580:3287-3295.
- Magalhães, M.S F., Fechine, F.V., Macedo, R.N., Monteiro, D.L.S., Oliveira, C.C., Brito, G.A.C., Moraes, M.E.A. & Moraes, M.O. 2008. Effect of a combination of medium chain triglycerides, linoleic acid, soy lecithin and vitamins A and E on wound healing in rats. *Acta Cirúrgica Brasileira*. 23:262-269.
- Manhezi, A.C., Bachion, M.M. & Pereira, A.L. 2008. Utilização de ácidos graxos essenciais no tratamento de feridas. *Revista Brasileira de Enfermagem*. 61:620-628.
- Martin, C.A., Almeida, V.V., Ruiz, M.R., Visentainer, J.E.L., Matshushita, M., Souza, N.E. & Visentainer, J.V. 2006. Ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 e ômega-6: importância e ocorrência em alimentos. *Revista de Nutrição*. 19:761-770.
- Martins, M.B., Suaiden, A.S., Piotto, R.F. & Barbosa, M. 2008. Propriedades dos ácidos graxos poliinsaturados - Ômega 3 obtidos de óleo de peixe e óleo de linhaça. *Revista do Instituto de Ciências da Saúde*. 26:153-156.
- Masteron, G.S., Plevris, J.N. & Hayes, P.C. 2010. Review article: omega-3 fatty acids - a promising novel therapy for non-alcoholic fatty liver disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 31:679-692.
- McCusker, M.M. & Grant-Kels, J.M. 2010. Healing fats of the skin: the structural and immunologic roles of the ω-6 and ω-3 fatty acids. *Clinics in Dermatology*. 28:440-451.
- McDaniel, J.C., Belury, M., Ahijevych, K. & Blakely, W. 2008. Omega-3 fatty acids effect on wound healing. *Wound Repair and Regeneration*. 16:337-345.
- Michalik, L. & Wahli, W. 2007. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) in skin health, repair and disease. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1771:991-998.
- Miles, E.A., Allen, E. & Calder, P.C. 2002. In vitro effects of eicosanoids derived from different 20-carbon Fatty acids on production of monocyte-derived cytokines in human whole blood cultures. *Cytokine*. 20:215-223.
- Murakami, K.T., Pinto, M.F. & Lima, V.M.F. 2008. Ácidos graxos ômega-3 e imunologia de frango de corte. *Veterinária e Zootecnia*. 15:112.
- Novak, T.E., Babcock, T.A., Jho, D.H., Helton, W.S. & Espot, N.J. 2003. NF-kappa B inhibition by omega-3 fatty acids modulates LPS-stimulated macrophage TNFalpha transcription. *The American Journal of Physiology, Lung Cellular and Molecular Physiology*. 284:L84-L89.
- Oliveira, M.L.M., Bezerra, B.M.O., Leite, L.O., Soares, A.C.C.F., Machado, L.K.A., Melo, D.F., Mota, E.F. & Nunes-Pinheiro, D.C.S. 2010a. Unsaturated fatty acids from vegetable oils modulate topical immune-inflammatory response in vivo. *Anais do XXXV Congresso da Sociedade Brasileira de Imunologia*, Porto Alegre, RS. CD-ROM.
- Oliveira, M.L.M., Leite, L.O., Bezerra, B.M.O. & Nunes-Pinheiro, D.C.S. 2011. Effect of unsaturated fatty acids from pumpkin seeds oil on topical inflammatory response. *Anais do XXXVI Congresso da Sociedade Brasileira de Imunologia*, Foz do Iguaçu, PR. CD-ROM.
- Oliveira, M.L.M., Nunes-Pinheiro, D.C.S., Tomé, A.R., Mota, E.F., Lima-Verde, I.A., Pinheiro, F.G.M., Campello, C.C. & Moraes, S.M. 2010b. In vivo topical anti-inflammatory and wound healing activities of the fixed oil of *Caryocar coriaceum* Wittm. seeds. *Journal of Ethnopharmacology*. 129:214-219.
- Otranto, M., Nascimento, A.P. & Monte-Alto-Costa, A. 2010. Effects of supplementation with different edible oils on cutaneous wound healing. *Wound Repair and Regeneration*. 18:629-636.
- Pereira, L.M., Hatanaka, E., Martins, E.F., Oliveira, F., Liberti, E.A., Farsky, S.H., Curi, R. & Pithon-Curi, T.C. 2008. Effect of oleic and linoleic acids on the inflammatory phase of wound healing in rats. *Cell Biochemistry and Function*. 26:197-204.
- Peters-Golden, M., Canetti, C., Mancuso, P. & Coffey M.J. 2005. Leukotrienes: underappreciated mediators of innate immune responses. *Journal of Immunology*. 174:589-594.
- Pisani, L.F., Lecchi, C., Invernizzi, G., Sartorelli, P., Savoini, G. & Cecilian, F. 2009. In vitro modulatory effect of omega-3 polyunsaturated fatty acid (EPA and DHA) on phagocytosis and

- ROS production of goat neutrophils. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 131:79-85.
- Pompéia, C., Lopes, L.R., Miyasaka, C.K., Procópio, J., Sannomiya, P. & Curi, R. 2000. Effect of fatty acids on leukocyte function. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 33:1255-1268.
- Priante, G., Bordin, L., Musacchio, E., Clari, G. & Baggio, B. 2002. Fatty acids and cytokine mRNA expression in human osteoblastic cells: a specific effect of arachidonic acid. *Clinical Science*. 102:403-409.
- Richard, D., Bausero, P., Schneider, C. & Visioli, F. 2009. Polyunsaturated fatty acids and cardiovascular disease. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 66:3277-3288.
- Riediger, N.D., Othman, R.A., Suh, M. & Moghadasian, M.H. 2009. A systemic review of the roles of n-3 fatty acids in health and disease. *Journal of the American Dietetic Association*. 109:668-679.
- Riserus, U., Willett, W.C. & Hu, F.B. 2009. Dietary fats and prevention of type 2 diabetes. *Progress in Lipid Research*. 48:44-51.
- Rocca, B. & Fitzgerald, G.A. 2002. Cyclooxygenases and prostaglandins: shaping up the immune response. *International Immunopharmacology*. 2:603-630.
- Rock, K.L., Latz, E., Ontiveros, F. & Kono, H. 2010. The sterile inflammatory response. *Annual Review of Immunology*. 28:321-342.
- Rosenstein, E.D., Kushner, L.J., Kramer, N. & Kazandjian, G. 2003. Pilot study of dietary fatty acid supplementation in the treatment of adult periodontitis. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 68:213-218.
- Salmeron, D.S. 2008. Ácidos graxos ômega 3 e 6. *Atualização Científica Mundo Animal*. 1:1-11.
- Sales-Campos, H., Souza, P.R., Peghini, B.C., Silva, J.S. & Cardoso, C.R. 2013. An overview of the modulatory effects of oleic acid in health and disease. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. 13:201-210.
- Sanderson, P., Macpherson, G.G., Jenkins, C.H. & Calder, P.C. 1997. Dietary fish oil diminishes the antigen presentation activity of rat dendritic cells. *Journal of Leukocyte Biology*. 62:771-777.
- Saraiva, R.A., Araruna, M.K.A., Oliveira, R.C., Menezes, K.D.P., Leite, G.O., Kerntopf, M.R., Costa, J.G.M., Rocha, J.B.T., Tomé, A.R., Campos, A.R. & Menezes, I.R.A. 2011. Topical anti-inflammatory effect of *Caryocar coriaceum* Wittm. (Caryocaraceae) fruit pulp fixed oil on mice ear edema induced by different irritant agents. *Journal of Ethnopharmacology*. 136:504-510.
- Schumann, J. & Fuhrmann, H. 2010. Impairment of NFκB activity by unsaturated fatty acids. *International Immunopharmacology*. 10:978-984.
- Segal, A.W. 2005. How neutrophils kill microbes. *Annual Review of Immunology*. 23:197-223.
- Serhan, C.N., Chiang, N. & Van-Dyke, T.E. 2008. Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. *Nature Reviews Immunology*. 8:349-361.
- Shaikh, S.R. & Edidin, M. 2007. Immunosuppressive effects of polyunsaturated fatty acids on antigen presentation by HLA class I molecules. *Journal of Lipid Research*. 48:127-138.
- Shaikh, S.R., Jolly, C.A. & Chapkin, R.S. 2012. N-3 Polyunsaturated fatty acids exert immunomodulatory effects on lymphocytes by targeting plasma membrane molecular organization. *Molecular Aspects of Medicine*. 33:46-54.
- Silva, D.R.B., Miranda-Júnior, P.F. & Soares, E.A. 2007. A importância dos ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa na gestação e lactação. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*. 7:123-133.
- Stulnig, T.M. 2003. Immunomodulation by polyunsaturated fatty acids: mechanisms and effects. *International Archives of Allergy and Immunology*. 132:310-321.
- Sudheendran, S., Chang, C.C. & Deckelbaum, R.J. 2010. N-3 vs. saturated fatty acids: effects on the arterial wall. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 82:205-209.
- Switzer, K.C., McMurray, D.N., Morris, J.S. & Chapkin, R.S. 2003. N-3 polyunsaturated fatty acids promote activation-induced cell death in murine T lymphocytes. *The Journal of Nutrition*. 133:496-503.
- Tada, T. 1997. The immune system as a supersystem. *Annual Review of Immunology*. 15:1-13.
- Tak, P.P. & Firestein, G.S. 2001. NF-kappaB: a key role in inflammatory diseases. *The Journal of Clinical Investigation*. 107:7-11.
- Trévizan, L. & Kessler, A.M. 2009. Lipídeos na nutrição de cães e gatos: metabolismo, fontes e uso em dietas práticas e terapêuticas. *Revista Brasileira de Zootecnia*. 38:15-25.
- Underhill, D.M. & Ozinsky, A. 2002. Toll-like receptors: key mediators of microbe detection. *Current Opinion in Immunology*. 14:103-110.
- Valacchi, G., Lim, Y., Belmonte, G., Miracco, C., Zanardi, I., Bocci, V. & Travagli, V. 2011. Ozonated sesame oil enhances cutaneous wound healing in SKH1 mice. *Wound Repair and Regeneration*. 19:107-115.
- Van-Den-Berghe, W., Vermeulen, L., Delerive, P., De Bosscher, K., Staels, B. & Haegeman, G. 2003. A paradigm for gene regulation: inflammation, NF-kappaB and PPAR. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 544:181-196.
- Viani, R. & Braz-Filho, R. 1996. Ácidos graxos naturais: importância e ocorrência em alimentos. *Química Nova*. 19:400-407.
- Wallace, F.A., Miles, E.A., Evans, C., Stock, T.E., Yaqoob, P. & Calder, P.C. 2001. Dietary fatty acids influence the production of Th1- but not Th2-type cytokines. *Journal of Leukocyte Biology*. 69:449-457.
- Wanten, J.A.G. & Calder, P.C. 2007. Immune modulation by parenteral lipid emulsions. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 85:1171-1184.
- Weylandt, K.H., Chiu, C.Y., Gomolka, B., Waechter, S.F. & Wiedemann, B. 2012. Omega-3 fatty acids and their lipid mediators: towards an understanding of resolvin and protectin formation. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*. 97:73-82.
- Yaqoob, P. 2002. Monounsaturated fatty acids and immune function. *European Journal of Clinical Nutrition*. 56:S9-S13.
- Yessoufou, A., Plé, A., Moutairou, K., Hichami, A. & Khan, N.A. 2009. Docosahexaenoic acid reduces suppressive and migratory functions of CD4⁺CD25⁺ regulatory T-cells. *Journal of Lipid Research*. 50:2377-2388.