

Ácidos grasos esenciales y sistema inmune

Fernandez, I.

Catedra de Nutrición. Departamento de Sanidad, Nutrición, Bromatología y Toxicología. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad de Buenos Aires. Junin 956 - 2 do piso - cp 1113 - Buenos Aires. Argentina. Tel. 4964 - 8242, 4964 - 8243 (FAX)

RESUMEN: En los últimos 150 años, el incremento en el consumo de aceites vegetales ricos en ácidos grasos $\omega 6$ modificó la relación $\omega 6 / \omega 3$ de la dieta habitual llevándola de valores de 1-2: 1 hasta cifras de 10-20:1.

Trabajos actuales, han demostrado que un mayor consumo de aceites de pescado, disminuye la proporción de Acido Araquidónico en los fosfolípidos de las membranas celulares, en favor de mayores niveles de EPA y DHA, siendo este fenómeno dosis dependiente. Estos ácidos grasos son capaces de regular el sistema inmune a través de la modificación de funciones específicas como: la proliferación linfocitaria, la síntesis de citoquinas, la actividad de las células Natural Killer y la actividad fagocítica. Para explicar esto, la bibliografía internacional propone diferentes mecanismos: cambios en la fluidez de la membrana celular, peroxidación lipídica, síntesis de eicosanoides y regulación de la expresión de los genes.

SUMMARY: Over the past 150 years, the increase in the consumption of vegetables oils rich in $\omega 6$ fatty acids modified the $\omega 6/\omega 3$ ratio of the diet from 1-2:1 to 10-20:1.

Recent studies have demonstrated that a higher intake of fish oil decreases the amount of Arachidonic Acid in the cell membrane phospholipids, favoring higher levels of EPA and DHA, this effect being this effect dose dependent. These Fatty acids will be able to regulate the immune system by modifying specific functions such as: lymphocyte proliferation, cytokines synthesis, Natural Killer cell and phagocytic activity. International data have proposed different mechanisms to explain these findings: change in cell membrane fluidity, lipid peroxidation, eicosanoids production and regulation of gene expression.

* Correspondencia:

E-mail: inesafernandez@yahoo.com.ar -
fermi@ffybu.uba.ar

Nota

El presente trabajo fue presentado en la Conferencia "Ácidos Grasos Esenciales e Inmunidad" en el marco de las Primeras Jornadas Internacionales de Nutrición, Inmunidad e Infección, realizadas el 11 y 12 de Abril de 2003, en la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires. Dichas Jornadas fueron organizadas por el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (España), la Unidad de Asistencia Nutricional Sanatorio Mater Dei (Buenos Aires) y la Cátedra de Nutrición de la Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA.

Origen - síntesis - alimentos aportadores

El término **esencial**, utilizado para definir a los ácidos grasos Linoleico (familia $\omega 6$) y Linolénico (familia $\omega 3$), comprende no sólo la necesidad de ser aportados por la alimentación sino que también involucra la función que éstos desempeñan en el organismo (1).

En el reino vegetal, el Ácido Esteárico (AE) se convierte en Ácido Oleico (AO) por acción de una enzima específica, la $\Delta 9$ -desaturasa. Posteriormente, el AO por un proceso de desaturación producido por otra enzima específica, la $\Delta 12$ -desaturasa, se transforma en Ácido Linoleico (LA). Finalmente, éste último es capaz de interconvertirse en Ácido Linolénico (ALA) mediado por la acción de una $\Delta 15$ -desaturasa (Figura 1) (2).

En el reino animal, la carencia de estas dos enzimas ($\Delta 12$ -desaturasa y $\Delta 15$ -desaturasa) convierten al LA y al ALA en nutrientes que deberán ser necesariamente incluidos en la alimentación habitual (2).

Las familias de ácidos grasos esenciales $\omega 6$ y $\omega 3$ comparten la misma ruta biosintética ya que sus precursores utilizan las mismas enzimas -desaturasas y elongasas - (Figura 2), presentando la serie $\omega 3$ una mayor afinidad por éstas en comparación con la serie $\omega 6$ e incluso la serie $\omega 9$ (3,4,5,6).

Desde el punto de vista funcional y como representante de la familia $\omega 6$, el LA es precursor de Ácido Araquidónico (AA), responsable este último, de la síntesis de sustancias denominadas eicosanoides con una actividad fisiológica definida (Figura 2), mientras que el ALA, representante de la familia $\omega 3$, da origen a los Ácidos Eicosapentaenoico (EPA) y Docosahexaenoico (DHA), caracterizados por presentar 20 y 22 átomos de carbonos respectivamente (Figura 2) (7). Al igual que el AA, el EPA es precursor de eicosanoides de gran importancia biológica mientras que el DHA es considerado un componente necesario para el adecuado desarrollo de cerebro y retina, durante la vida fetal y la infancia, tanto en humanos como en animales. (1,8,9).

Las fuentes aportadoras de LA y ALA las constituyen los aceites de semillas en cantidades variables pero importantes (maíz, uva, algodón, girasol, nueces, soja, lino, canola, cártamo) (9,10).

Sin embargo, el EPA y el DHA son relativamente abundantes en los *organismos de origen marino*, tanto *vegetales como animales*. Los vegetales marinos (algas, microalgas y componentes del fitoplancton), lo sintetizan a partir de precursores más simples como el ácido alfa-linolénico, mediante procesos de desaturación y elongación realizados por enzimas presentes en los cloroplastos y en el citoplasma de los vegetales.

Las algas y el fitoplancton constituyen la base de la alimentación del krill y los mariscos, que a su vez sirven como alimento para otras especies marinas e incluso el hombre. Por lo tanto, la presencia del DHA en los animales de origen marino (peces, crustáceos, bivalvos y mamíferos) se deberá en parte a la incorporación de éste en la alimentación tal como ocurre con el EPA, pero además a la capacidad de ser sintetizado por algunos de ellos a partir de precursores más simples (3).

Los *vegetales terrestres* no sintetizan ni EPA ni DHA ya que estos ácidos no son requeridos para su normal desarrollo.

La actual recomendación propone obtener estos ácidos grasos a partir de fuentes naturales como pescado, mariscos y vegetales marinos u otros alimentos que provean los precursores metabólicos como vegetales de hojas verdes, semillas y frutos, manteniendo la relación $\omega 6 / \omega 3$ de la dieta dentro del rango 5:1 a 10:1, tal como lo establece FAO/WHO en su documento de 1994 (11).

Por otra parte, hoy en día, y con el rótulo de **alimentos funcionales**, es posible encontrar en el mercado una gran variedad de productos adicionales con DHA, tales como leche, yogurt, queso, margarina, mayonesa y chocolate. Las fuentes de DHA utilizadas más frecuentemente por la industria para estos fines comprenden: aceites marinos altamente refinados, fosfolípidos obtenidos de la yema del huevo, organismos unicelulares como microalgas y hongos y concentrados obtenidos mediante uso de lipasas y posterior fraccionamiento (3).

Evolución de la relación $\omega 6 / \omega 3$ en la alimentación

La relación $\omega 6 / \omega 3$ en la alimentación del hombre se ha modificado a lo largo de la historia, en respuesta a los cambios en la dieta habitual. Al prin-

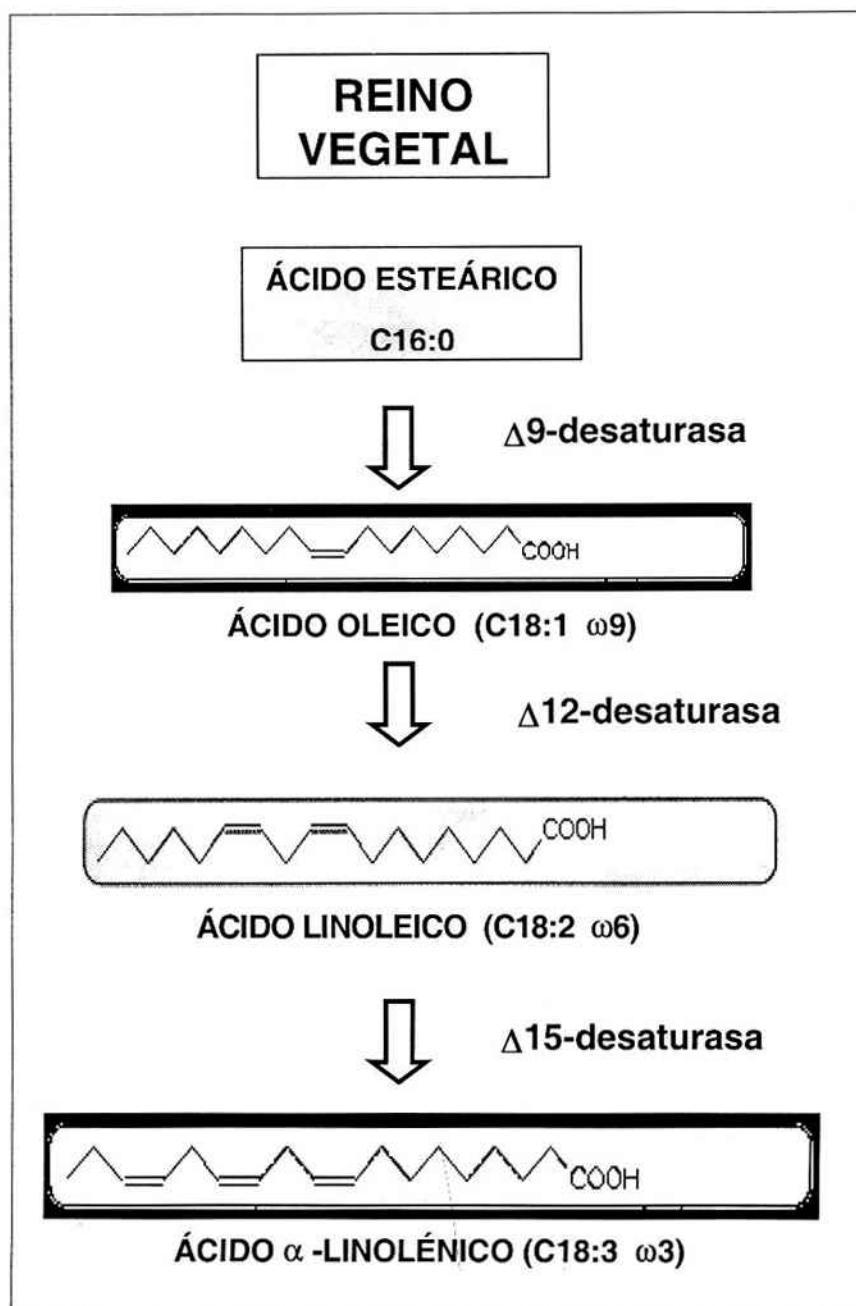
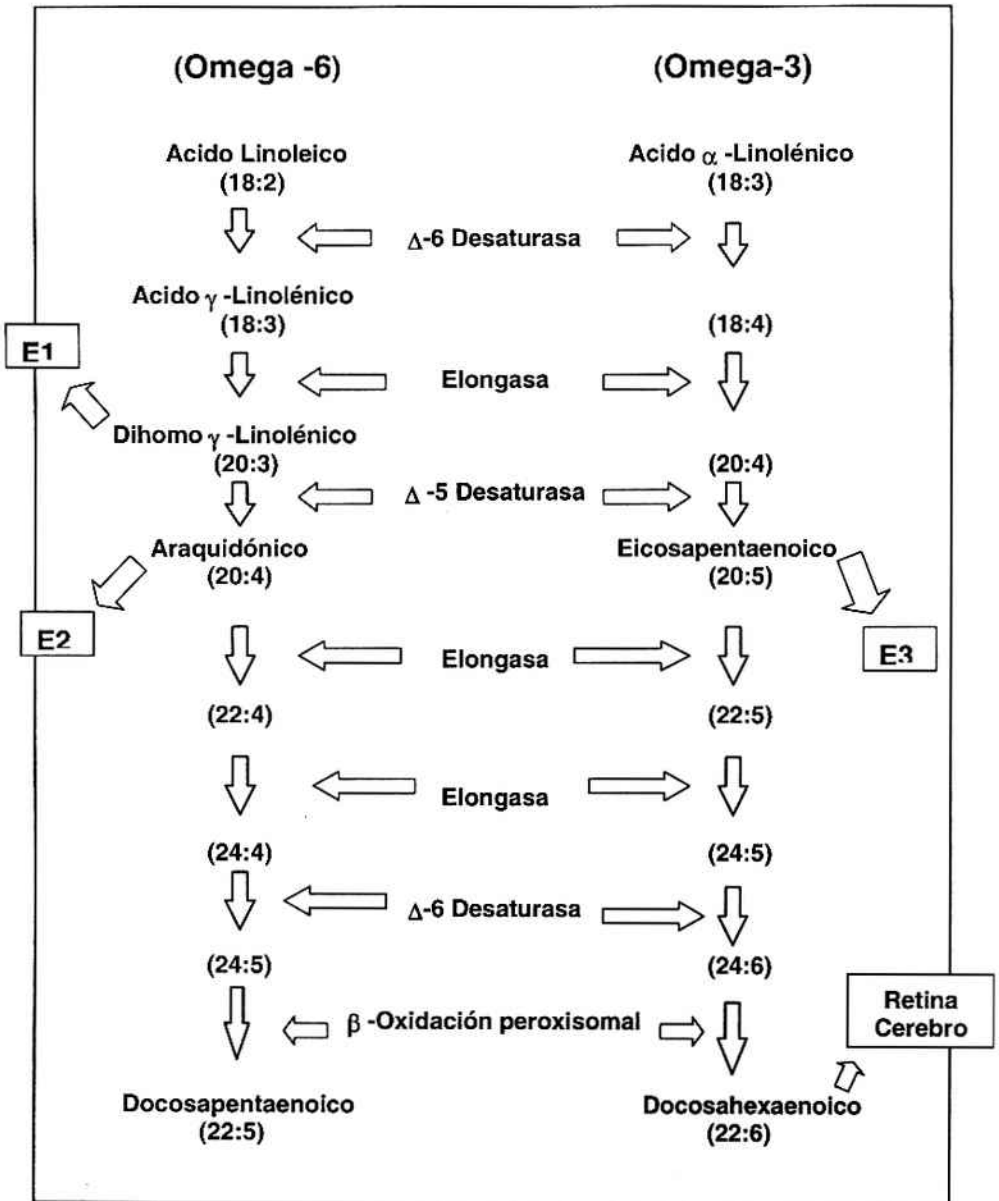
Figura 1: Síntesis de los Ácidos Grasos Esenciales en el Reino Vegetal

Figura 2: Biosíntesis de los Ácidos Grasos de la familia ω 6 y ω 3. Tomado y modificado de Simopoulos A.P., 1991. Omega-3 fatty acids in health and disease and in growth and development. Am J Clin Nutr 54: 438-463.



cipio, el hombre era herbívoro hasta que con el descubrimiento del fuego comenzó a incluir las carnes en su alimentación. La introducción de la agricultura y las prácticas de cría de ganado modificaron sus hábitos haciendo que se asentara en comunidades, precursoras de las ciudades existentes en la actualidad. Posteriormente, la revolución industrial, introdujo importantes modificaciones que llevaron a un incremento en el consumo de grasa animal (saturada) y de aceites vegetales ricos en $\omega 6$, así como a la introducción de las conservas y a la hidrogenación de los aceites para la obtención de margarinas, con la concomitante disminución en el consumo de pescado, ricos en $\omega 3$. Además, la incorporación de la técnica de prensado por extrusión y el proceso de desodorización hizo posible la utilización de distintos aceites vegetales en la preparación cotidiana de alimentos (**Figura 3**).

De esta manera, la relación $\omega 6 / \omega 3$ que inicialmente era de 1:1 ó 2:1, se fue modificando paulatinamente, adoptando valores de 10-11:1 al introducirse las fuentes vegetales, hasta llegar en la actualidad a valores cercanos a 20-25:1 en las zonas más industrializadas (3,6,12).

Antecedentes históricos

En 1950 muchos investigadores comenzaron a estudiar los efectos que el aceite de maíz y de pescado provocaban sobre las concentraciones séricas de colesterol en pacientes con aterosclerosis. Se observó que el aceite de maíz, fuente de ácidos grasos $\omega 6$, reducía estos valores en particular cuando reemplazaba en la dieta a la manteca o a la grasa de cerdo. En cuanto al aceite de pescado, fuente de ácidos grasos $\omega 3$, pese a disminuir simultáneamente los niveles de colesterol y triglicéridos, no recibió en su momento la importancia que merecía. Así, basados en sus propiedades hipocolesterolémicas, la dieta Americana (USA) y también la de Europa Occidental, reemplazó las grasas por los aceites vegetales dejando de lado a los ácidos grasos $\omega 3$ al no ser considerados agentes importantes en el control de las enfermedades cardiovasculares, no obstante la evidencia científica existente en ese momento.

Recién en 1970, la baja tasa de enfermedad coronaria y cáncer, encontrada en una población de esquimales en Groenlandia, que consumían eleva-

das cantidades de pescado en su dieta habitual, enfatizó la relevancia de aceites como el EPA, en la prevención de ataques cardíacos debido a sus efectos antitrombóticos, al incremento en el tiempo de sangría y a su capacidad de disminuir las concentraciones de colesterol (6,12).

En 1980, sobrevino una época de gran expansión en los conocimientos de los ácidos grasos poliinsaturados en general, y de los ácidos grasos de la serie $\omega 3$, en particular. Hoy sabemos, que estos ácidos son esenciales para el normal crecimiento y desarrollo de los individuos y que juegan un papel importante en la prevención y tratamiento de enfermedad arterio coronaria, hipertensión arterial, artritis, cáncer y otros desórdenes inflamatorios y autoinmunes. Para ello, el campo de la investigación ha sido vasto incluyendo trabajos en humanos, animales y estudios en cultivos celulares (6,12).

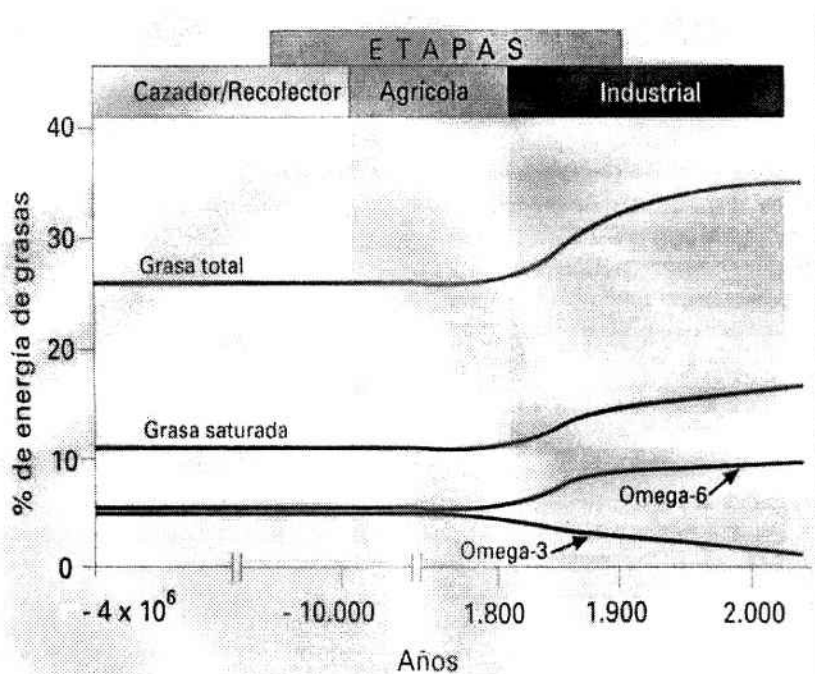
Efectos sobre el sistema inmune

El estado nutricional de los individuos condiciona el adecuado funcionamiento del sistema inmune. Diversos estudios han demostrado que el incremento en la disponibilidad de ácidos grasos de la serie $\omega 3$, a partir del consumo de aceites de pescado, provoca disminución de la proporción de AA en los fosfolípidos de las membranas celulares, en favor de una mayor proporción de EPA y DHA, siendo este fenómeno dosis dependiente. Estudios adicionales, han comprobado que la capacidad de reemplazar a los ácidos grasos $\omega 6$ se ha visto también en otras células como eritrocitos, plaquetas, células endoteliales, células neuronales, fibroblastos, células de la retina y hepatocitos (2,6,13,14,15,16).

Estos ácidos grasos son reconocidos por su capacidad de regular las funciones del sistema inmune, a través de la modificación de funciones específicas entre los que podemos mencionar: reducción de la proliferación linfocitaria, síntesis de citoquinas, modificación de la actividad de las células Natural Killer (NK) e incremento de la actividad fagocítica (17).

La bibliografía internacional propone diferentes mecanismos para explicar como los ácidos grasos dietarios llevan a cabo este accionar. Entre ellos podemos citar: cambios en la fluidez de la membrana celular, producción de peróxidos y eicosanoides y regulación de la expresión de genes (17).

Figura 3: Evolución de la relación $\omega 6/\omega 3$ en la alimentación. Simopoulos A.P., 1991. Omega-3 fatty acids in health and disease and in growth and development. *Am J Clin Nutr* **54**: 438-463.



Alteración de la fluidez de la membrana celular

El tipo de fosfolípidos, la composición en ácidos grasos y el contenido de colesterol de las biomembranas, dependerán del aporte de lípidos de la dieta, así como de la cantidad y el tiempo de administración de los mismos. Estos serán determinantes críticos de las propiedades físicas de las mismas y de su funcionalidad, afectando entre otras cosas la actividad integral de las enzimas, los mecanismos de transporte y la actividad de los receptores que en ellas se encuentren (13,14).

Los fosfolípidos de las células mononucleares humanas como por ejemplo linfocitos T, B y monocitos, contienen un 6-10% de LA, un 1-2% de dihomog- γ -linoléico y un 15-20% de AA. En contraste, las proporciones de ácidos grasos poliinsaturados ω 3 son bajas; los niveles de ALA son raros mientras que EPA y DHA representan el 0.1-0.8% y el 2-4%, respectivamente (2,18).

Los cambios estructurales que afectan la fluidez de estas membranas, influirán también en el adecuado funcionamiento de las proteínas allí presentes que cumplen distintas funciones. Estas proteínas forman parte de receptores de membrana, de canales iónicos o pueden favorecer la actividad de distintas enzimas a través de la unión a su receptor. Los cambios en la composición lipídica de la membrana celular de los macrófagos, pueden impedir la unión de determinadas citoquinas a sus receptores específicos, comprometiendo la funcionalidad de estas células.

Producción de peróxidos

El alto grado de insaturaciones que caracteriza a los ácidos grasos esenciales, sobre todo a los de la familia ω 3, los hace susceptibles de sufrir fenómenos de oxidación, dando lugar a la formación de peróxidos, sustancias significativamente tóxicas para las células. Algunos autores proponen que el efecto inhibidor que los ácidos grasos ejercen sobre la proliferación celular podría ser atribuida a la aparición de estos peróxidos. El incremento en la dieta de los niveles de vitamina E se utiliza como una medida de protección contra este proceso.

Sin embargo, otros autores han comprobado que la inhibición de la proliferación celular no tiene relación con la formación de peróxidos, ni se evita por el agregado de nutrientes antioxidantes, siendo

un efecto dependiente exclusivamente de la presencia de ácidos grasos en la dieta (17,18).

Producción de eicosanoides

Los eicosanoides se sintetizan a partir de distintos ácidos grasos liberados a partir de los fosfolípidos presentes en las membranas celulares (19). Así, el ácido dihomog- γ -linoléico originará eicosanoides de la serie 1, el AA originará eicosanoides de la serie 2 y el EPA originará eicosanoides de la serie 3 (Figura 2).

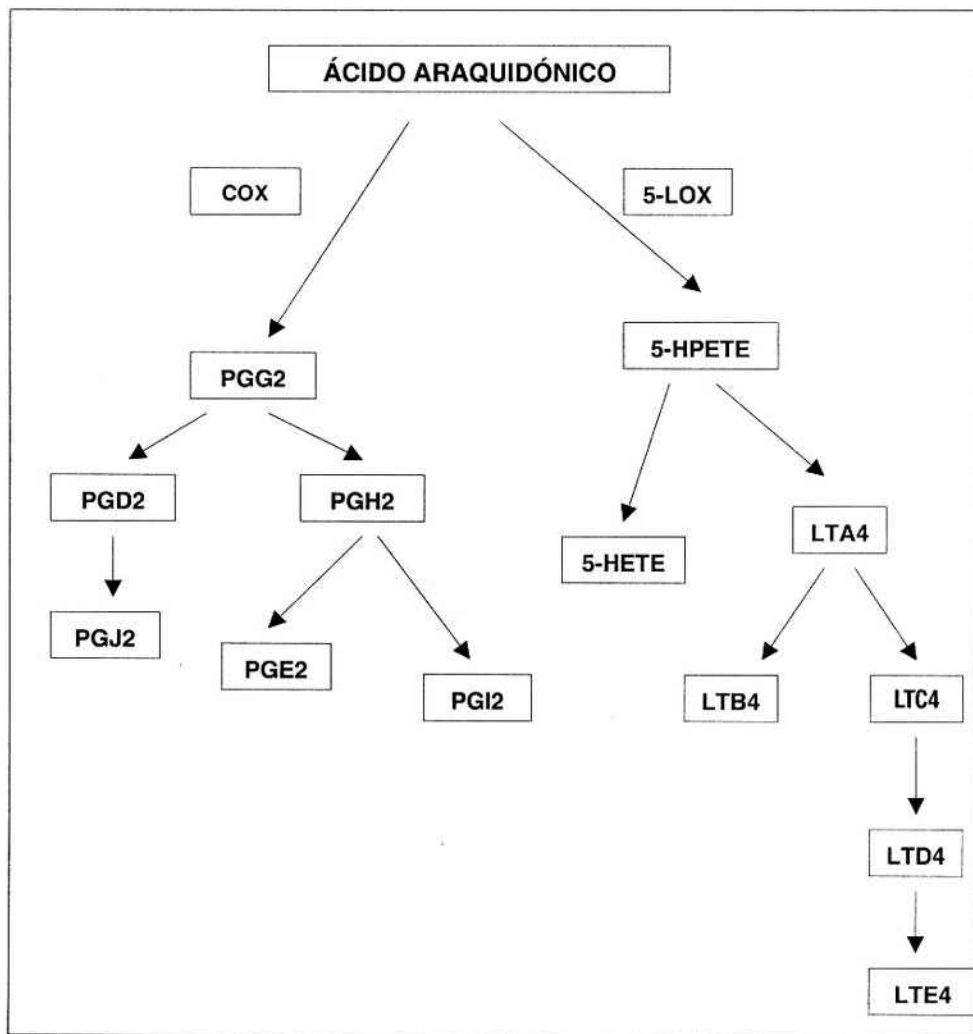
El AA es liberado por acción de la fosfolipasa A₂ la cual se activa en respuesta al estímulo celular. Este ácido, se caracteriza por ser sustrato de tres sistemas enzimáticos diferentes: la ciclooxigenasa, la lipooxigenasa y la vía del citocromo P-450 (Figura 4). La primera contribuye a la formación de prostaglandinas (PG) y tromboxanos (TX) de la serie 2. Existen dos isoformas de ciclooxigenasa (COX-1 y COX-2) (20). La de tipo 2 (COX-2), que aparece como respuesta a estímulos que experimentan las células del sistema inmune, sería la responsable de la marcada producción de prostaglandinas. Los monocitos y los macrófagos serán productores de grandes cantidades de PGE₂ y PGF₂, los neutrófilos producirán cantidades moderadas de PGE₂ y los mastocitos producirán PGD₂.

El metabolismo del AA, por acción de la lipooxigenasa, conduce a la síntesis de diversos compuestos: hidroxí e hidroperóxidos (HETE y HPETE), lipoxinas (A y B) y leucotrienos de la serie 4 (LTB₃). Existen tres isoformas de la lipooxigenasa cada una de las cuales estará presente en células específicas. La 5-lipoxigenasa (5-LOX) será característica de mastocitos, monocitos, macrófagos y granulocitos, la 12-lipooxigenasa (12-LOX) se podrá encontrar en plaquetas y algunas células endoteliales y la 15-lipooxigenasa (15-LOX) estará presente en algunas células epiteliales (21,22).

Finalmente, la vía del citocromo P-450 metaboliza al AA dando origen a epóxidos que luego se reducen a dioles que van a tener propiedades vasodilatadoras, movilizando grandes cantidades de calcio (1,18,23,24).

La inflamación es la respuesta inmediata del organismo frente a una injuria o un proceso infeccioso. Por lo tanto, las prostaglandinas (PG), los leucotrienos (LT) y demás compuestos relacionados,

Figura 4: Formación de Eicosanoides a partir de Ácido Araquidónico. COX, ciclooxigenasa; 5-LOX, 5-lipoxigenasa; PG, prostaglandinas; HPETE, ácido hidroperoxieicosatetraenoico; HETE, ácido hidroieicosatetraenoico; LT, leucotrienos. Calder PC., 2001. Polyunsaturated fatty acids, inflammation and immunity. *Lipids* 36 (9): 1007-1024.



cumplirán un papel importante en los procesos inflamatorios y en la regulación de la respuesta inmune.

Dentro de los efectos proinflamatorios atribuidos a la PGE_2 se destacan: estados febriles, aparición de eritema, incremento de la permeabilidad vascular y la vasodilatación y producción de dolor y edema en la zona injuriada, a través de otros agentes como la histamina. Además, se ha demostrado, que la PGE_2 inhibe la proliferación de los linfocitos, disminuye la actividad de las células NK e inhibe la producción de algunas citoquinas como el factor de necrosis tumoral (TNF), IL-1, IL-2, IL-6 y el interferón- γ , cumpliendo en este caso un rol inmunosupresor y anti-inflamatorio (Figura 5) (6,12,18,23).

Los LTB_4 incrementan la permeabilidad vascular y mejoran el flujo sanguíneo a nivel local, actúan como un potente agente quimioattractante de leucocitos, inducen la liberación de enzimas lisosomales, inhiben la proliferación linfocitaria y favorecen la actividad de las células NK. Por otra parte, se sabe que los LTB_4 regulan la producción de citoquinas como el TNF, la IL-1, la IL-2, la IL-6 y el interferón- γ (6,12,18,23).

Finalmente, el ácido 5-OH-eicosatetraenoico (5-HETE) promueve, mientras que el 15-OH-eicosatetraenoico (15-HETE) inhibe la proliferación linfocitaria (23).

En consecuencia, el AA será precursor de una gran variedad de compuestos con funciones opuestas, donde el efecto fisiológico final dependerá de la concentración de cada uno de ellos, la frecuencia de síntesis y la sensibilidad de las células target.

La alimentación con aceite de pescado, rico en EPA y DHA, lleva a un reemplazo parcial de AA en las membranas celulares, acompañado de una disminución en los eicosanoides de la serie 2 (25,26,27). Simultáneamente, se ha observado una menor liberación de AA como respuesta a la inhibición provocada por los ácidos grasos $\omega 3$, de la fosfolipasa A_2 (18,23,28).

El EPA compite con el AA por las mismas rutas metabólicas, originando eicosanoides con una acción biológica menos potente. La ciclooxigenasa dará lugar a la formación de PG y TX de la serie-3 y la lipooxigenasa a leucotrienos de la serie-5 (LTB_5), caracterizados estos últimos, por tener un efecto

quimioattractante, mucho menos potente sobre los neutrófilos (Figura 5) (18,23,29,30).

Algunos autores afirman que los LTB_5 y las PGE_3 son inhibidores más potentes de la proliferación linfocitaria que los eicosanoides derivados del AA. Sin embargo, otros investigadores han sugerido que el efecto inhibitor no recaería en los eicosanoides producidos, sino en los propios ácidos grasos (17,31).

Esta inhibición juega un papel importante en la disminución de los trastornos inflamatorios que padecen los individuos con enfermedad autoinmune como artritis reumatoidea, psoriasis, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal y asma, debido al menor efecto inflamatorio que caracteriza a estos eicosanoides (17,32).

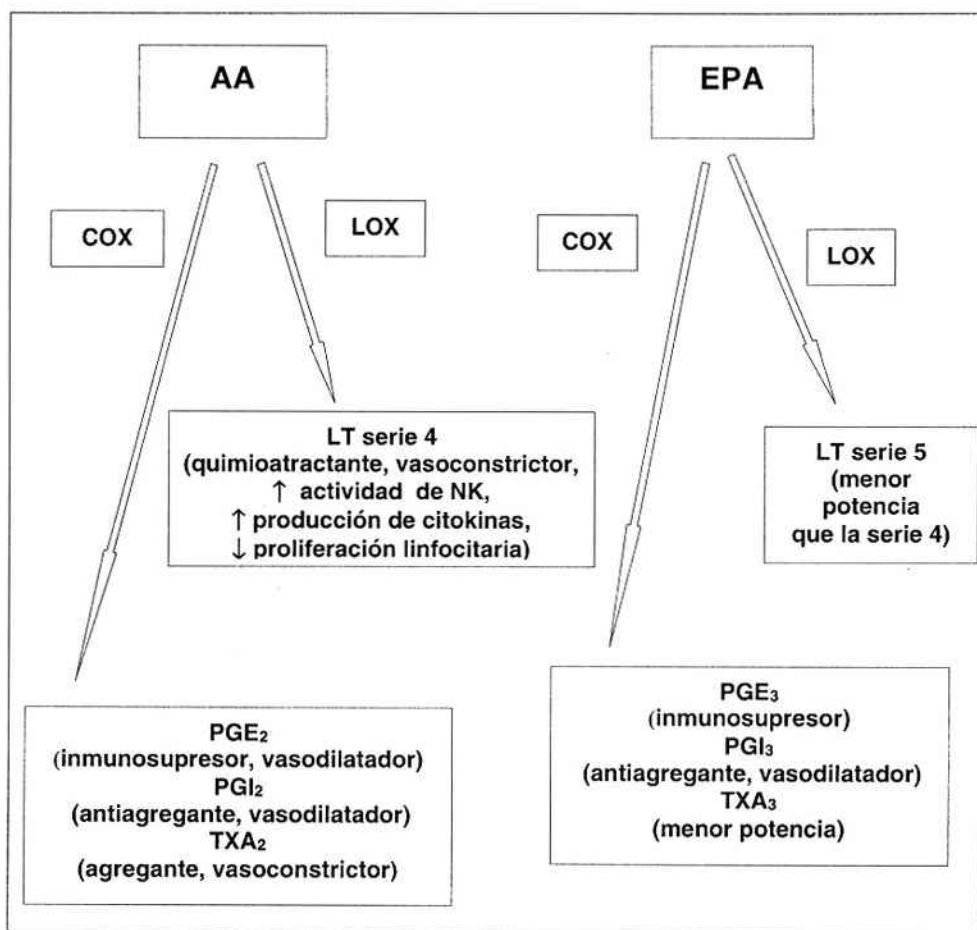
Otro factor a tener en cuenta es la cantidad de ácidos grasos en la dieta; elevados aportes de $\omega 3$ provocan un marcado efecto sobre la función inmune o inflamatoria, mientras que cantidades menores no las afectan. Algunos autores plantean que las discrepancias en los resultados obtenidos podrían deberse a las diferentes condiciones experimentales de los distintos trabajos de investigación (18,23). Cuando EPA y DHA representan menos del 10% de la ingesta calórica total, el efecto será antiinflamatorio.

Los corticoides utilizados habitualmente como terapia en algunas enfermedades autoinmunes, actúan inhibiendo a las fosfolipasas que normalmente favorecen la liberación de AA de las membranas biológicas, responsable de la síntesis de eicosanoides con propiedades inflamatorias, pero provocan per se una distorsión en el metabolismo de los hidratos de carbono a largo plazo.

Por otra parte, la aspirina y la indometacina - antiinflamatorios no esteroideos- inhiben a la ciclooxigenasa provocando una exacerbación de la ruta de los LTB_4 , responsables también de procesos anafilácticos. Por lo tanto, la incorporación de ácidos grasos $\omega 3$ en la alimentación, constituiría una alternativa beneficiosa en reemplazo de estos corticoides, puesto que los leucotrienos que se producen en estas condiciones, poseen propiedades antiinflamatorias.

Cuando la ingesta de $\omega 3$ es del orden del 10% de la energía total ingerida, los efectos serán de supresión de la respuesta inmune, como consecuencia de la acción de la PGE_3 .

Figura 5: Efectos Biológicos de los Eicosanoides derivados del AA y del EPA



Finalmente, cuando los ácidos grasos $\omega 3$ (EPA y DHA) representan entre el 25-50% de la energía total ingerida, se ha observado un efecto antitumoral. En tumores colónicos, estudiados en ratones, se comprobó que EPA y DHA presentan un efecto antitumoral marcado similar a la acción de las drogas antineoplásicas, retardando no sólo la aparición del mismo sino también disminuyendo su tasa de crecimiento.

Otros estudios en humanos sobre cáncer de colon y cáncer mamario, llegaron a resultados similares y muy promisorios. En general, se concluye que el mayor responsable de este comportamiento es el EPA, al cual se le podría atribuir además una acción anticarcinogénica (33). Por lo tanto, a través de estos estudios, se avala la idea de considerar a los eicosanoides de la serie $\omega 3$ como sustancias de reconocida acción antiinflamatoria e inmunomoduladora (18, 23, 34, 35).

Regulación de la expresión de genes

Los ácidos grasos de la serie $\omega 3$ participarán en diversas rutas de señalización intracelular a través de las cuales modularán las funciones del sistema inmune (36). De acuerdo a la bibliografía internacional, los ácidos grasos liberados de los fosfolípidos de las membranas celulares pueden actuar per se como segundos mensajeros, en reemplazo de los ya conocidos como el AMP cíclico o bien regular en forma directa y rápida la transcripción de genes específicos. Se ha descrito, que en algunos estudios realizados en animales alimentados con aceite de pescado, se produjo incremento en los niveles de mRNA de algunas citoquinas como IL-2, IL-4 y disminución en otras como IL-1, IL-6 y TNF (12,17,37,38).

Como se mencionó previamente, los cambios en la composición lipídica de las membranas celulares pueden afectar distintos mecanismos inmunológicos como: proliferación linfocitaria, síntesis de citoquinas, actividad de las células NK y fagocitosis.

Los efectos observados sobre la **proliferación linfocitaria**, dependen del tipo y tiempo de administración de los ácidos grasos dietarios. EPA y DHA suprimen significativamente dicha proliferación, en comparación con dietas ricas en grasas saturadas (39). Sin embargo, algunos trabajos demuestran que

estos efectos no fueron los mismos cuando se recibía aceite de pescado directamente, que cuando se administraba un suplemento conteniendo EPA y DHA. El DHA no logró inhibir la actividad de todos los linfocitos tal como lo hacía el aceite de pescado, postulándose, que tal vez la diferencia radicaba en que el aceite modula la respuesta inmune a través de la acción del EPA y sus eicosanoides, más que del DHA (17,18,23,40,41,42).

Los ácidos grasos tiene también la capacidad de inhibir la **producción de citoquinas**. Es interesante recordar que una de las funciones que caracterizan a estos mensajeros químicos es la capacidad de estimular la proliferación celular de linfocitos. Por lo tanto, si los ácidos grasos actúan inhibiendo la producción de citoquinas, por extensión se está inhibiendo también la proliferación celular. Dentro de las citoquinas que se estudiaron podemos citar la IL-1, la IL-2 y TNF, presentado los ácidos grasos de la serie $\omega 3$ los efectos más destacados (18,23,40). Dentro de las teorías propuestas para explicar este comportamiento se ha sugerido la inhibición en la expresión de la molécula que va a constituir el receptor para esa citoquina; o bien la regulación a nivel transcripcional de la producción del mRNA de esta citoquina (17).

Las células NK protegen el organismo contra virus, bacterias intracelulares y células tumorales. Estudios recientes cuestionan si los efectos del aceite de pescado son debido al EPA o al DHA. La administración de dietas con altos niveles de DHA (6gr/día) fueron capaces de emular las propiedades de los aceites de pescado; mientras que bajas cantidades demostraron no ejercer ningún efecto inmunológico (18,23,40).

Por otra parte, un estudio realizado en humanos demostró que la administración endovenosa de triglicéridos conteniendo EPA suprimía la actividad de los NK en sangre periférica, llevando a los autores a la conclusión de que estos eventos serían consecuencia de la acción directa de los eicosanoides producidos por este ácido. (17)

La fagocitosis es un mecanismo implementado por las distintas células para eliminar microorganismos y partículas extrañas mediante la producción de vesículas endocíticas. Por lo tanto, la fluidez de la membrana juega un importante papel en este proceso. En concordancia con lo analizado hasta

ahora, la actividad fagocítica de los macrófagos se incrementó cuando las dietas eran ricas en EPA y DHA. Nuevamente, la explicación de estas observaciones se asoció a la producción de los eicosanoides respectivos (18,23).

Es importante destacar además, que los ácidos grasos esenciales LA, ALA y AA, precursores de los eicosanoides antes mencionados, son capaces también de modular el funcionamiento del sistema inmune. No obstante, el EPA y el DHA son reconocidos como los compuestos con mayor actividad biológica (18,23).

Bibliografía

1. Spector A.A., 1999. Essentiality of fatty acids. *Lipids* **34** (S): 1-3.
2. Calder P.C. and Grimble R.F., 2002. Polyunsaturated fatty acids, inflammation and immunity. *Eur J Clin Nutr* **56** (3): S14-S19.
3. Valenzuela B.A., 1999. El ácido docosahexanoico (DHA) : su esencialidad y requerimientos. *Rev Chil* **26** (3):279-287.
4. Borno S., Reymúndez M.E. and Bosch V., 1999. Essential fatty acid status in malnourished children. *Lipids* **34** (S): 233.
5. Connor W.E., Neuringer M. and Reisbick S., 1992. Essential fatty acids: The importance of n-3 fatty acids in the retina and the brain. *Nutr Rev* **50** (4) :21-29.
6. Simopoulos A.P., 1991. Omega-3 fatty acids in health and disease and in growth and development. *Am J Clin Nutr* **54** : 438-463.
7. Schmidt E.B., Christensen J.H., Aardestrup I., Madsen T. et al, 2001. Marine n-3 fatty acids: basic features and background. *Lipids* **36** (S) : 65-68.
8. Weber N., Kiewitt I. and Mukherjee K.D., 1999. Modulation of brain lipids of rats by various oils: Sunflower, high-oleic sunflower, olive rapeseed or coriander oil. *Nutr Res* **19** (7): 997-1007.
9. Brenner R.R., 1993 . Los ácidos grasos esenciales y sus funciones. *Acta Bioquim Clin Lat* **27** (1):3-38.
10. Drevon C.A., 1992. Marine Oils and Their Effects. *Nutr. Rev.* **50** (4):38-45.
11. Simopoulos A.P., 2001. n-3 fatty acids and human health: defining strategies for public policy. *Lipids* **36** (S): 83-89.
12. Simopoulos, A.P., 2003. Essential Fatty Acids in Health and Chronic Diseases. En: "Modern Aspects of Nutrition. Present Knowledge and Future Perspectives". Forum of Nutrition. Basel, Karger. Editors Elmadfa I., Anklam E., König J.S. (Suiza). **56** : 67-70.
13. Wander R.C., Hall J.A., Gradin J.L., Du S.H. and Jewell D.E., 1997. The ratio of dietary n-6 to n-3 fatty acids influences immune system function, eicosanoids metabolism, lipid peroxidation and vitamin E status in aged dogs. *J Nutr* **127**: 1198-1205.
14. Rasmussen L.B., Kiens B., Pedersen B.K. and Richter E., 1994. Effect of diet and plasma fatty acid composition on immune status in elderly men. *Am J Clin Nutr* **59**: 572-577.
15. Hinds, A, and Sanders, T.A,B, 1993 . The effect of increasing levels of dietary fish oil rich in eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on lymphocyte phospholipid fatty acid composition and cell-mediated immunity in the mouse. *Br J Nutr* **69**: 423-429.
16. Gibney, M.J. and Hunter, B. 1993. The effect of short and long term supplementation with fish oil on the incorporation of n-3 polyunsaturated fatty acids into cells of the immune system in healthy volunteers. *Eur J Clin Nutr* **47**: 255-259.
17. De Pablo M.A. and Alvarez de Cienfuegos G., 2000. Modulatory effects of dietary lipids on immune system functions. *Immunol Cell Biol* **78** (1): 31-39.
18. Calder, P.C., 2001. N-3 Polyunsaturated Fatty Acids, Inflammation and Immunity: pouring oil on troubled waters or another fishy tale?. *Nutr Res* **21**: 1-2: 309-341.
19. Watkins B.A., Shen C.L., McMurtry J.P., Xu H. et al., 1997. Dietary lipids modulate bone prostaglandin E2 production, insulin-like growth factor-I concentration and formation rate in chicks. *J Nutr* **127**: 1084-1091.
20. Reilly M.P., Lawson J.A. and FitzGerald G.A., 1998. Eicosanoids and Isoeicosanoids : Indices of cellular function and oxidant stress. *J Nutr* **128** (2) :434S-438S.
21. Kelley D.S., Taylor P.C., Nelson G.J., Schmidt P.C. et al., 1997. Effects of dietary arachidonic acid on human immune response. *Lipids* **32** (4): 449-456.
22. Hwang D., 1989. Essential fatty acids and immune response. *Faseb J* **3**: 2052-2061.
23. Calder P.C., 2001. Polyunsaturated fatty acids, inflammation and immunity. *Lipids* **36** (9): 1007-1024.
24. Lemberg A., Margni R., Speziale N. y col., 1989. "Las Prostaglandinas". Editores López Libreros (Argentina).
25. Babcock T., Helton W.S. and Espat N.J., 2000. Eicosapentaenoic Acid (EPA): An antiinflammatory ω -3 fat with potencial clinical applications. *Nutrition* **16** (11/12): 1116-1118.
26. Johnson M.M., Swan D.D., Surette M.E., Stegner J. et al., 1997. Dietary supplementation with γ - Linolenic Acid alters fatty acids content and eicosanoid production in healthy humans. *J Nutr* **127**: 1435-1444.
27. Knapp H.R., Hullin F. and Salem N. Jr., 1994. Asymmetric incorporation of dietary n-3 fatty acids into membrane

aminophospholipids of human erythrocytes. *Journal of lipid Research* **35**: 1283-1291.

28. Whelan J., Surette M.E., Hardardóttir I., Lu G. et al., 1993. Dietary Arachidonate enhances tissue arachidonate levels and eicosanoid production in Syrian Hamsters. *J Nutr* **123**: 2174-2185.

29. Nelson G.J., Schmidt P.C., Bartolini G., Kelley D.S. and Kyle D., 1997. The effect of dietary arachidonic acid on platelet function, platelet fatty acid composition and blood coagulation in humans. *Lipids* **32** (4): 421-425.

30. Lefkowitz J.B., Morrison A., Lee V. and Rogers M., 1990. Manipulation of the acute inflammatory response by dietary polyunsaturated fatty acid modulation. *J Immunol* **145** (5): 1523-1529.

31. Zurier R.B., 1993. Fatty acids, inflammation and immune responses. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* **48** (1): 57-61.

32. Robinson D.R., Xu L.L., Tateno S., Guo M. and Colvin R.B., 1993. Suppression of autoimmune disease by dietary n-3 fatty acids. *Journal of lipid Research* **34**: 1435-1444.

33. Sanders T.A.B., 1993. Marine oils: metabolic effect and role in human nutrition. *Proc Nutr Soc* **52**: 457-472.

34. Kankaanpää P., Sutas Y., Salminen S., Lichtenstein A. and Isolauri E., 1999. Dietary fatty acids and allergy. *Ann Med* **31** (4): 282-287.

35. Bechoua S., Dubois M. et al., 1999. Very low dietary intake of n-3 fatty acids affects the immune function of healthy elderly people. *Lipids* **34** (S): 143.

36. Yaqoob P., 2003. Lipids and the immune response: from molecular mechanisms to clinical applications. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* **6**: 133-150.

37. Sessler A.M. and Ntambi J.M., 1998. Polyunsaturated fatty acid regulation of gene expression. *J Nutr* **128**: 923-926.

38. Alexander, J.W., 1998. Immunonutrition: The Role of ω -3 Fatty Acids. *Nutrition* **14**: 7/8: 627-633.

39. Chapkin R.S., McMurray D.N. and Jolly C.A., 2000. Dietary n-3 Polyunsaturated Fatty Acids Modulate T-Lymphocyte Activation. Clinical Relevance in Treating Diseases of Chronic Inflammation. En: "Nutrition and Immunology: principles and practice". Editores: Gershwin ME, German JB and Keen CL. Humana Press Inc. Totowa, New Jersey, (USA), 121-134.

40. Calder P.C., 1999. Dietary fatty acids and the immune system. *Lipids* **34**: S137-140.

41. Thies F., Nebe-von Caron G., Powell J.R., Yaqoob P. et al., 2001. Dietary supplementation with γ -linolenic acid or fish oil decreases T lymphocyte proliferation in healthy older humans. *J. Nutr.* **131**: 1918-1927.

42. James J.M., Gibson R.A. and Cleland L.G., 2000. Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production. *Am J Clin Nutr* **71** (S): 343S-8S.