

## Ácidos Grasos Omega-3 y Atopia

Juan Honeyman,<sup>1</sup> Marcela Gaete A.<sup>2</sup>, Eduardo Átalah S.<sup>3</sup>

### INTRODUCCIÓN

La prevalencia de las enfermedades alérgicas ha aumentado en los últimos años, principalmente en los países industrializados. En países europeos y Estados Unidos, la prevalencia de la dermatitis atópica (DA), ha aumentado 20 veces en las últimas 6 décadas, afectando un 17%-23% de la población. La "tríada atópica", dermatitis atópica, rinitis alérgica y asma, son patologías en las que predomina un proceso inmune inflamatorio. Hasta un 80% de los niños con dermatitis atópica, desarrollaran asma o rinitis alérgica en su vida.

Este aumento se ha relacionado con la modificación de la dieta occidental en los últimos cien años, producto de la revolución industrial. La agricultura moderna ha aumentado la producción de aceites vegetales  $\omega$ -6, y disminuido el contenido de ácidos grasos  $\omega$ -3 en los alimentos. En países industrializados, como Estados Unidos, el 72,1% del total de la energía diaria consumida, proviene de aceites vegetales, azúcares refinados, productos lácteos, cereales y alcohol. Estos productos no existen en la dieta pre-agricultura, y tienen un alto contenido de ácidos grasos de la serie n-6. La relación del consumo de ácidos grasos  $\omega$ -6/ $\omega$ -3, ha aumentado entre 5 a 10 veces en las últimas décadas, alcanzando valores de 20-30:1, en los países industrializados, en vez del valor de la dieta tradicional de 1-2:1

El estatus de los ácidos eicosapentaenoico (EPA, 20:5 n-3), y docosahexaenoico (DHA, 22:6 n-3) en el organismo, depende principalmente de su consumo como preformados,

ya que la síntesis a partir de su precursor, el ácido linolénico (ALA, 18:2 n-3) es baja. Esto concuerda con la observación que, madres vegetarianas, con un alto consumo de su precursor, tienen valores de DHA en su leche inferiores a los de omnívoras. El EPA y DHA, ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-3 con más de 20 carbonos, se encuentran principalmente en los pescados de alto contenido graso.

### *Ácidos grasos Omega 3 y respuesta inmune*

La piel es un sitio de activo metabolismo lipídico. La modulación de la respuesta inmune en dermatitis atópica, en relación a la suplementación con ácidos grasos n-3, ha sido demostrada por Dunstan et al. El autor, al suplementar con ácidos grasos poliinsaturados n-3 a madres atópicas desde las veinte semanas de gestación hasta el parto, modificó la respuesta inmune de los recién nacidos, disminuyendo su producción de citoquinas Th2, y los recién nacidos suplementados *in utero*, tuvieron menor severidad de la Dermatitis Atópica. Otros estudios en adultos, han demostrado que el consumo de ácidos grasos poliinsaturados n-3 produce una mejoría clínica en pacientes con DA.

En los pacientes con Dermatitis Atópica existe una excesiva respuesta linfocitaria T helper 2 (Th2), frente a los antígenos. Esta respuesta produce un aumento de la producción de interleukinas (IL)-4, IL-5 e IL-13, por los linfocitos Th2 activados. Estas citoquinas aumentan la síntesis de IgE y la expresión de receptores para IgE en las cé-

1. Servicio de Dermatología, Hospital Clínico Universidad de Chile.

2. Becada Dermatología, Universidad de Chile.

3. Departamento de Nutrición. Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

lulas de Langerhans, principales células presentadoras de antígenos en la piel.

La presentación de antígeno determina cambios conformacionales en el linfocito nativo Th, desencadenándose una respuesta linfocitaria Th1 o Th2. La mayor producción de PGE<sub>2</sub>, por los monocitos activados por antígeno, disminuye la respuesta linfocítica Th1, aumentando indirectamente la producción de citoquinas IL-4, IL-5, e IL-10, por los linfocitos T helper 2 (Th2). La Prostaglandina E<sub>2</sub> es producida a partir del ácido araquidónico (AA, 20:4 n-6), ácido graso poliinsaturado de la serie n-6, que se encuentra en los fosfolípidos plasmáticos y de membrana.

La serie de eicosanoides sintetizada dependerá del ácido graso predominante en los fosfolípidos de la membrana celular. En general, el ácido araquidónico es el principal precursor, y a partir de él se sintetizan la serie 2 de prostaglandinas y tromboxanos, y la serie 4 de leucotrienos. De los ácidos grasos omega-3, el EPA y DHA son los inhibidores más potentes de la producción de PGE<sub>2</sub>, mediado por una disminución de la actividad de la ciclooxigenasa-2.

En pacientes con asma alérgica, en que predomina la respuesta Th2, sus células dendríticas, al ser estimuladas *in vitro* por antígeno, producen una mayor cantidad de prostaglandina E<sub>2</sub> en relación a los pacientes normales. En animales se ha descrito la relación entre PGE<sub>2</sub> producida por macrófagos y la inhibición de la respuesta Th1.

Trebbel et al demostró que la suplementación con aceite de pescado, disminuye la producción de PGE<sub>2</sub> y aumenta la producción de INF- $\gamma$ , citoquina producida por las células Th1. La relación dosis respuesta entre la ingesta de EPA y DHA, y la producción de citoquinas tendría una curva de "tipo campana". En pacientes con Enfermedad de Crohn suplementados con 2,7 g de EPA y DHA, también se ha descrito una menor síntesis de PGE<sub>2</sub>.

Otra acción inmunomoduladora de los LC-PUFA n-3, es disminuir la presentación de antígenos en macrófagos y monocitos, mediante una menor expresión de los receptores MHC tipo II. Recientemente se ha planteado el aumento del stress oxidativo en la patogenia de la Dermatitis Atópica. Estudios en niños con dermatitis atópica, demuestran que en los períodos de exacerbación de la dermatitis, y en relación a su severidad, aumenta la eliminación de

pentosidina urinaria, índice del aumento del stress oxidativo. Niwa et al demuestran un aumento del daño oxidativo en proteínas del estrato córneo, en pacientes con DA. En el estrato córneo de voluntarios sanos, se observa un menor daño oxidativo probablemente por la exposición a oxidantes ambientales, como luz ultravioleta solar, químicos y contaminantes en suspensión. La disminución de la capa de ozono ha aumentado la exposición a la luz ultravioleta B, que induce una supresión de la respuesta inmune Th1, y aumenta la producción de PGE<sub>2</sub>. La mayor producción de radicales libres en pacientes con DA y la disminución del contenido de antioxidantes en su piel, favorecerían a su vez, el daño de la barrera cutánea, aumentando el proceso inflamatorio. Se ha demostrado que la actividad antioxidante del precursor del glutatión, N-acetyl-cisteína (NAC), con favorece la respuesta Th1, disminuyendo la producción de IL-4, IL-5 y  $\gamma$ -INF por los linfocitos Th2. El efecto antioxidante de los ácidos grasos n-3 ha sido demostrado por Calder et al al comprobar la disminución de la producción de superóxido, con la suplementación de aceite de pescado. Takahashi et al reportó en animales, un aumento de la transducción de genes de enzimas antioxidantes, al alimentarlos con una dieta con aceite de pescado.

En la Dermatitis Atópica existe también una alteración de la barrera cutánea. Se ha demostrado en cultivos de queratinocitos, que al activar los receptores nucleares PPAR $\gamma$  y PPAR $\alpha$  del queratinocito, se estimula la diferenciación del queratinocito, y acelera la recuperación de la permeabilidad de la barrera cutánea dañada. Estos efectos estarían mediados por un aumento de la expresión de la involucrina, filagrina y transglutaminasa 1. En estos estudios se ha utilizado la ciglitazona, como ligando exógeno de estos receptores nucleares. Los monocitos/macrófagos también presentan el receptor PPAR $\gamma$  y su activación inhibe la producción de citoquinas inflamatorias como TNF $\alpha$ , e interleuquina<sup>6</sup>. Recientemente se ha demostrado en cultivos celulares, que el EPA y DHA, ácidos grasos poliinsaturados n-3, aumentan el RNAm del PPAR-gamma, por lo que serían ligandos endógenos.

Todos estos hallazgos permitirían plantear un mecanismo por el cual el aceite de pescado tiene acciones antiinflamatorias e inmunomoduladoras. La activación del



PPAR-gamma disminuye la producción de NFkappaB. El NFkappa B es un factor de transcripción nuclear que aumenta la expresión de genes que codifican proteínas que favorecen la respuesta inflamatoria: COX-2, TNF- $\alpha$  dIL-1, IL-6 y la óxido nítrico sintetasa. La cicloxigenasa-2 (COX-2) aumenta la conversión del ácido araquidónico, de la serie n-6, a eicosanoides con acción proinflamatoria.

La mayor producción de PGE2 por las células presentadoras de antígeno, podría estar mediada por una regulación vía eicosanoides, lo que está en estudio. Está demostrado que la PGE2 actúa sobre los linfocitos T nativos, facilitando la respuesta Th2, descrita en enfermedades alérgicas, e inhibiendo la síntesis de IL-2 e IFN-gama, citoquinas de la respuesta Th12.

Se ha planteado el potencial rol terapéutico de los activadores exógenos del PPAR- $\gamma$  en dermatitis atópica, asma y otras enfermedades inflamatorias, como psoriasis, aterosclerosis y artritis. El consumo de pescado aumenta la biodisponibilidad de estos ácidos grasos, ligandos endógenos del PPAR gamma, siendo una herramienta terapéutica de bajo costo y mínimo riesgo.

## CONCLUSIONES

El menor consumo de ácidos grasos n-3 en la dieta occidental se asociaría a un aumento de prevalencia de las enfermedades alérgicas, en que predomina una respuesta linfocitaria Th2 exagerada. El mecanismo de acción de los ácidos grasos n-3 en la prevención de las enfermedades alérgicas, aún no está totalmente definido, siendo la activación del PPAR gamma y la disminución de los niveles de PGE2 en las etapas precoces de la activación del linfocito T nativo, las que mediarían su rol terapéutico.

## REFERENCIAS

- 1.- Levy R, Gelfand J, Yan A: The epidemiology of atopic dermatitis. *Clinics Dermatol* 2003; 21: 109-15.
- 2.- Novak N, Bieber T, Leung D: Immune mechanisms leading to atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 128-39.
- 3.- Honeyman J: Dermatitis atópica. Aspectos etiopatogénicos. *Med Cutan Iber Lat Am* 1997; 25: 285-314.
- 4.- Leung D, Boguniewicz M, Howell M, Nomura I, Hamid Q: New insights into atopic dermatitis. *J Clin Invest* 2004; 113: 651-57.
- 5.- Eichenfield L, Hanifin J, Beck L, et al: Atopic dermatitis and asthma: Parallels in the evolution of treatment. *Pediatr* 2003; 111: 608-16.
- 6.- Demmelmair H, Sauerwald T, Koletzko B: New insights into lipid and fatty acid metabolism via stable isotopes. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 70-4.
- 7.- Sanders T, Reddy S: The influence of a vegetarian diet on the fatty acid composition of human milk and the essential fatty acid status of the infant. *J Pediatr* 1992; 120: 71-7.
- 8.- Jury G, Urteaga C, Taibo M: Porciones de intercambio y composición química de los alimentos de la pirámide alimentaria chilena. Universidad de Chile, Instituto de Nutrición y Tecnología de los alimentos, 1999.
- 9.- Romero N, Robert P, Masson L, Luck C, Buschmann L: Composición en ácidos grasos y aporte de colesterol de conservas de jurel, sardina, salmón y atún al natural. *Arch Latin Nutr* 1996; 46: 75-7.
- 10.- Ziboh VA, Miller CC, Cho Y: Metabolism of polyunsaturated fatty acids by skin epidermal enzymes: generation of antiinflammatory and antiproliferative metabolites. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 361-6.
- 11.- Dunstan J, Mori T, Barden A, Beilin L, Holt P, Prescott S: Fish oil supplementation in pregnancy modifies neonatal allergen-specific immune responses and clinical outcomes in infants at high risk of atopy: a randomized, controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 1178-84.
- 12.- Van Gool CJAW, Zeegers MPA, Thijs C: Oral essential fatty acid supplementation in atopic dermatitis-a meta analysis of placebo-controlled trials. *Br J Dermatol* 2004; 150: 728-40.
- 13.- Mayser P, Mayer K, Mahloudjian M, et al: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of n-3 versus n-6 fatty acid-based lipid infusion in atopic dermatitis. *J Parenter Enteral Nutr* 2002; 26: 151-8.
- 14.- Prescott S, Calder P: N-3 polyunsaturated fatty acids and allergic disease. *Curr Opin Dermatol* 2004; 7: 123-9.
- 15.- Seo T, Blaner W, Deckelbaum R: Omega-3 fatty acids: molecular approaches to optimal biological outcomes. *Curr Opin Lipidol*, 2005, 16: 11-8.
- 16.- Long J, Fogel-Petrovic M, Knight D, Thompson P, Upham J: Higher prostaglandin E2 production by dendritic cells from subjects with asthma compared with normal subjects. *Am J Resp Crit Care Med* 2004; 170: 485-91.
- 17.- Kuroda E, Yamashita U: Mechanisms of enhanced

- macrophage-mediated prostaglandin E2 production and its suppressive role in Th1 activation in Th2 dominant BALB/c mice. *J Immunol* 2003; 170: 757-64.
- 18.- *Trebbble T, Wootton S, Miles E, et al:* Prostaglandin E2 production and T cell function after fish oil supplementation: response to antioxidant cosupplementation. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 376-82.
- 19.- *Trebbble T, Arden N, Wootton S, et al:* Fish oil and antioxidants alter the composition and function of circulating mononuclear cells in Crohn disease. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1137-44.
- 20.- *Briganti S, Picardo M:* Antioxidant activity, lipid peroxidation and skin diseases. What's new. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003; 17: 663-9.
- 21.- *Hughes D, Pinder A:* N-3 polyunsaturated fatty acids inhibit the antigen-presenting function of human monocytes. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 357-60.
- 22.- *Tsukahara H, Shibata R, Ohta N, et al:* High levels of urinary pentosidine, an advanced glycation end product, in children with acute exacerbation of atopic dermatitis: relationship with oxidative stress. *Metabolism* 2003; 52: 1601-5.
- 23.- *Niwa Y, Sumi H, Kawahira K, Terashima T, Nakamura T, Akamatsu H:* Protein Oxidative damage in the stratum corneum: evidence for a link between environmental oxidants and the changing prevalence and nature of atopic dermatitis in Japan. *Br J Dermatol* 2003; 149: 248-54.
- 24.- *Boonstra A, van Oudenaren A, Barendregt B, et al:* UVA irradiation modulates systemic immune responses by affecting cytokine production of antigen-presenting cells. *Int Immunol* 2000; 12: 1531-8.
- 25.- *Mao-Qiang M, Fowler AJ, Schmut M, et al:* Peroxisome proliferator activated receptor (PPAR) gamma activation stimulates keratinocyte differentiation. *J Invest Dermatol* 2004; 123: 305-12.
- 26.- *Li H, Ruan XZ, Powis SH, et al:* EPA and DHA reduce LPS induced inflammation responses in HK-2 cells: evidence for a PPAR gamma dependent mechanism. *Kidney Int* 2005; 67: 867-74.
- 27.- *Zhao Y, Joshi-Barve S, Barve S, Chen LH:* Eicosapentaenoic acid prevents LPS-induced TNF-alpha expression by preventing NF-kappaB activation. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 71-8.
- 28.- *Zeyda M, Saemann M, Stuhlmeier K, et al:* Polyunsaturated fatty acids block dendritic cell activation and function independently of NF-kB activation. *J Biol Chem* 2005; 280: 14293-301.
- 29.- *Katamura K, Shintaku N, Yamauchi Y, et al:* Prostaglandin E2 at priming of naive CD4+ T cells inhibits acquisition of ability to produce INF gamma and IL-2, but not IL-4 and IL-5. *FALTA EDITORIAL, AÑO, VOLUMEN, PÁGINAS.*
- 30.- *SanGiovanni JP, Chew EY:* The role of omega-3 long chain polyunsaturated fatty acids in health and disease of the retina. *Prog Retin Eye Res* 2005; 24: 87-138.