

Influencia de los ácidos grasos de la dieta en la función inmunológica

M^aCARMEN OCHOA; OSCAR LAMAS; J. ALFREDO MARTÍNEZ Y AMELIA MARTI.

Departamento de Fisiología y Nutrición, Universidad de Navarra.

RESUMEN

La ingesta de n-3 PUFAs reduce notablemente la capacidad de respuesta del sistema inmune, ya sea inhibiendo la transcripción de proteínas involucradas en la función inmunológica (citoquinas, moléculas de adhesión, enzimas..), modificando la actividad de diversas enzimas (fosfolipasas, proteínquinas..) o modulando la producción de eicosanoides. Esta disminución de la respuesta inmunológica se manifiesta en una reducción de la actividad de las células del sistema inmune y de la producción de los mediadores químicos sintetizados por ellas (eicosanoides, citoquinas, moléculas de adhesión...).

La disminución de la actividad del sistema inmune puede ser beneficiosa en diversas patologías, pacientes que presenten desórdenes autoinmunes, alteraciones en la respuesta inflamatoria, alergias y ciertos tipos de cáncer. También es conveniente esta reducción de la capacidad de respuesta inmunológica en personas con órganos transplantados o injertos. El suplemento de la dieta de estos pacientes con aceite de pescado, una de las principales fuentes de n-3 PUFAs, puede atenuar sus complicaciones médicas.

Palabras clave: ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs) de las series 3 y 6 (n-3 y n-6).- Linfocitos.- Citoquinas.- Eicosanoides.

SUMMARY

Role of dietary fat on immune function

The intake of n-3 PUFAs notably reduced the degree of the immune response, by inhibiting the transcription of several proteins implicated in immune function (cytokines, adhesion molecules, enzymes), modifying the enzymatic activity (phospholipases, proteinkinases..) and also acting on eicosanoid production. The decreased immune response is associated with a lower activity of cells involved in the immune function and with the blockade of immune-cell mediators release (eicosanoids, cytokines, adhesion molecules..). A decrease in some of the immunological functions could be beneficial in patients with inflammatory diseases, allergies, cancer or autoimmune disorders. It may also be a convenient strategy for subjects having transplanted organs or autographs. Supplementing the diet of these patients with fish oil, rich in n-3 PUFAs, could contribute to improve their health status.

Key words: polyunsaturated fatty acids (PUFA n-3, n-6).- Lymphocytes.- Cytokines.- Eicosanoids.

INTRODUCCIÓN

Todos los mamíferos sintetizan ácidos grasos “de novo” mediante la condensación de moléculas de AcetilCoA, que una vez modificados por introducción de insaturaciones, son moléculas encargadas de mantener la estructura y función de las membranas plasmáticas. De esta manera se obtiene el ácido oléico (18:1, n-9) con 18 átomos de carbono y una insaturación en el carbono 9. Modificando el ácido oléico, las plantas sintetizan ácido linoléico (18:2, n-6) y ácido α -linolénico (18:3, n-3), ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs) de las series n-6 y n-3, respectivamente. Los mamíferos sin embargo, no disponen de los sistemas enzimáticos necesarios para transformar los ácidos grasos poliinsaturados de una serie en otra. (Fig 1)

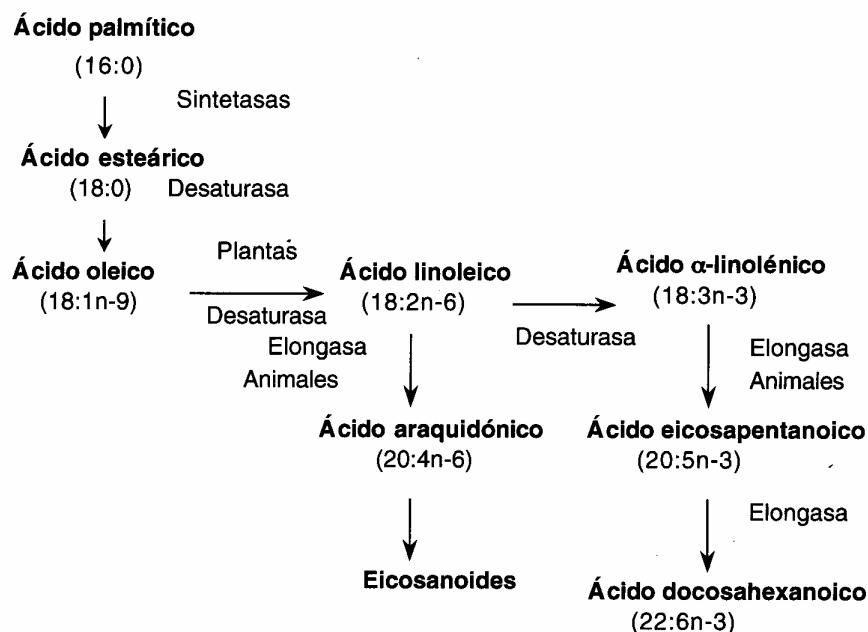


Figura 1. Biosíntesis de ácidos poliinsaturados a partir de los ácidos de la dieta.

El ácido linoléico es un componente de aceites vegetales utilizados en alimentación, como el aceite de maíz, azafrán y girasol. La célula animal metaboliza dicho ácido y lo transforma en ácido araquidónico, que es precursor de eicosanoides y otras moléculas. Los eicosanoides son un grupo de moléculas con propiedades proinflamatorias e inmunorreguladoras. Incluyen prostaglandinas (PG), leucotrienos (LT), y tromboxanos (TX) y pueden sintetizarse a partir de los ácidos araquidónico, dihomo- γ -linoléico y eicosapentanoico. El ácido eicosapentanoico inhibe competitivamente la síntesis de eicosanoides derivados del ácido araquidónico, por lo que la existencia de eicosanoides derivados de un precursor o de otro dependerá de la proporción en que estos se encuentren en la dieta¹.

Algas marinas unicelulares son capaces de transformar el ácido α -linoléico en ácido eicosapentanoico (20:5,n-3) y en ácido docosahexanoico (22:6,n-3). La transferencia de materiales que conlleva

la cadena alimentaria, explica que muchos aceites de pescado estén compuestos en un 40% por estos ácidos².

En la dieta Occidental predomina el ácido linoléico sobre el ácido eicosapentanoico así que los eicosanoides se sintetizan preferentemente a partir de ácido araquidónico. Por contraste, en Oriente se consume mayor cantidad de aceite de pescado (dieta más rica en ácido eicosapentanoico que linoléico) y se observa que esas poblaciones presentan una menor incidencia de enfermedades autoinmunes e inflamatorias³. Teniendo en cuenta que en esas personas la síntesis de eicosanoides se da mayoritariamente a partir de ácido eicosanoico, parece lógico suponer una relación entre los precursores de los eicosanoides y sus posteriores funciones.

EFFECTOS DE LOS ÁCIDOS GRASOS DE LA DIETA EN CÉLULAS DEL SISTEMA INMUNE

La proliferación de linfocitos B y T, aislados del bazo, estimulada por mitógenos (concanavalina A, lipopolisacárido...) es notablemente menor en animales de laboratorio alimentados con aceite de pescado que aquellos que consumen dietas basadas en manteca de cerdo, aceite de maíz, coco, azafrán o linaza⁴. Este efecto también se ha observado en linfocitos aislados de ganglios linfáticos de ratones⁵. Además, se ha demostrado que los ácidos eicosapentanoico y docosahexanoico parecen ser equipotentes en su capacidad de reducir la proliferación celular⁶.

Por otro lado, la actividad de las células NK (asesinas naturales) es menor en ratas alimentadas con dietas ricas en grasas que en las alimentadas con dieta de escaso contenido lipídico. No obstante, cuando grupos de ratas son alimentadas con grasas diversas (aceite hidrogenado de coco, aceite de oliva, de azafrán o de pescado), las que presentan células NK con menor actividad son las del grupo alimentado con aceite de pescado⁷.

En sujetos humanos se demuestra que los que poseen un alto porcentaje de grasa corporal presentan menor actividad en sus linfocitos periféricos y células NK comparado con los de porcentaje de grasa

corporal normal⁸. Además, los n-3 PUFAs afectan considerablemente a la actividad de las células NK, así una inyección intravenosa de ácido eicosapentanoico en sujetos sanos anula la respuesta de las mismas durante 24 horas⁹.

La suplementación de la dieta con n-3 PUFAs modifica la actividad de los neutrófilos, disminuyendo su capacidad para la quimiotaxis y para la síntesis de LTB₄ (leucotrienos de la serie cuatro) y otros derivados del ácido araquidónico. La actividad inflamatoria de neutrófilos y monocitos es estimulada por mediadores derivados del ácido araquidónico, por lo que la disminución de su síntesis supone una menor actividad inflamatoria. La presencia de n-3 PUFAs en cultivos de monocitos humanos disminuye la expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de tipo II (MHCII) y de moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1 y LFA-1), lo que sugiere una disminución en la capacidad de estas células para presentar antígenos a los linfocitos T y para la actividad quimiotáctica.

Los monocitos y neutrófilos están involucrados en la patogenia de la artritis reumatoide y otras enfermedades inflamatorias crónicas. El aporte de una cantidad extra de n-3 PUFAs en la dieta de estos pacientes consigue mejorar algunos parámetros inmunológicos y bioquímicos patológicos, además de disminuir la rigidez matinal de las articulaciones.

INFLUENCIA DE LOS N-3 PUFAS EN LAS INTERACCIONES ENTRE CÉLULAS DEL SISTEMA INMUNE

La interacción entre células del sistema inmune tiene lugar mediante la síntesis de mediadores químicos (eicosanoides, óxido nítrico:NO, citoquinas, ..) y por el contacto directo célula-célula mediado por moléculas de adhesión. Los n-3 PUFAs influyen en estos procesos de comunicación intercelular.

Las células del sistema inmune son una fuente de eicosanoides, pero a la vez están reguladas por ellos¹⁰. Así, las prostaglandinas y los leucotrienos están implicadas en la regulación de la intensidad y duración de las respuestas inflamatoria e inmune. La prostaglandina E₂ (PGE₂) tiene efectos proinflamatorios, como la inducción de la fiebre y del

eritema, la vasodilatación y el aumento de: la permeabilidad vascular, del dolor y del edema. Los leucotrienos de la serie 4 (LTB4) y la PGE2 regulan también la producción de citoquinas por macrófagos, linfocitos y monocitos¹¹ de forma que en condiciones de infección o inflamación crónica aumentan su síntesis.

La producción de citoquinas parece estar regulada por eicosanoides, aunque los resultados obtenidos en cultivos celulares *ex vivo* son algo contradictorios. En algunos trabajos se ha encontrado que la producción del factor de necrosis tumoral α (TNF- α) e interleuquinas 1 y 6 (IL-1, IL-6) parece depender más de las condiciones del cultivo celular que de la presencia de n-3 PUFAs¹¹⁻¹⁹. Los ensayos realizados con animales demuestran, sin embargo, que los n-3 PUFAs disminuyen la producción de TNF- α de células polimorfonucleares de la sangre periférica (PBMC)¹⁶ y causan un aumento de los niveles de TNF- α circulante en ratones alimentados con aceite de pescado¹³.

Los n-3 PUFAs disminuyen significativamente la síntesis *ex vivo* de IL-1 α , IL-1 β y TNF- α en PBMC aislados de individuos sanos y de pacientes con diversas afecciones: artritis reumatoide²⁰, enfermedades inflamatorias en piel²¹, diabetes tipo 1²² y esclerosis múltiple²³. La producción de estas citoquinas puede quedar suprimida hasta 10 semanas después de haber terminado la suplementación, por lo que parece que es necesario un periodo de tiempo para metabolizar el aceite de pescado. Otros estudios indican que los n-3 PUFAs reducen la producción de citoquinas en individuos jóvenes (20-33 años) y mayores (51-68 años)²⁴.

La producción de TNF- α , IL-1 e IL-6 es también inhibida por la PGE2²⁵. Además, como los n-3 PUFAs disminuyen la producción de PGE2 parece lógico suponer que los n-3 PUFAs modifican los niveles de TNF- α , IL-1 e IL-6 a través de este mecanismo. Por otro lado, los LTB4 aumentan los niveles de TNF- α , IL-1 e IL-6²⁶ y la alimentación con n-3 PUFAs produce una disminución de la producción de LTB4²⁷, por lo que se puede deducir que los efectos de los n-3 PUFAs sobre la producción de citoquinas pueden estar relacionados con el balance entre la producción de PGE2 y la producción de LTB4.

Las moléculas de adhesión actúan en muchas interacciones entre células. La interacción entre linfocitos T y las células presentadoras de antígenos está mediada por pares ligando-receptor: *Cluster of differentiation* (CD)11a y CD18-CD54, CD11a y CD18-CD102 y CD2-CD58²⁸⁻³⁰. Para una buena respuesta inmune es necesario un apropiado nivel de expresión de estas moléculas en los linfocitos T. Además, la adhesión de leucocitos al endotelio está mediada por numerosos pares ligando-receptor: CD11a y CD18-CD54, CD54-CD11a y CD18, CD49d y CD29-CD106, CD2-CD58, CD62L-MAcCAM-1 (molécula de adhesión celular de la mucosa) y CD44-hialuronato. El movimiento de leucocitos entre los distintos compartimentos del cuerpo, dentro y fuera de los órganos linfoides y en los lugares donde tiene lugar la respuesta inmune e inflamatoria requiere la expresión de estas moléculas de adhesión, que parece estar relacionada con algunos procesos agudos y crónicos de enfermedades inflamatorias.

Los macrófagos del peritoneo tratados con tioglicolato cuando se cultivan en medios ricos en n-3 PUFAs se adhieren menos a las superficies artificiales. Esta adhesión está mediada por las moléculas CD11a y CD18, lo que sugiere que el ácido eicosapentanóico y el docosahexanóico disminuyen la síntesis de una de las dos moléculas, o de las dos³¹. La adhesión de células endoteliales y monocitos está mediada por CD106, CD62E y CD54 y esta adhesión también se ve disminuída por la presencia de n-3 PUFAs³². Además, se sabe que al añadir ácido eicosapentanóico y ácido docosahexanóico al medio de cultivo de células procedentes de la vena umbilical humana, estimuladas con LPS o con citoquinas, disminuye la capacidad de adhesión de los linfocitos de la sangre periférica. Todos estos datos indican que los n-3 PUFAs disminuyen la expresión de moléculas de adhesión en macrófagos, linfocitos, monocitos y células endoteliales, lo que representa que los n-3 PUFAs de la dieta influyen en el movimiento de linfocitos y monocitos entre los compartimentos del cuerpo humano.

MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS N-3 PUFAS

Parece que la influencia de los n-3 PUFAs sobre la actividad de las células del sistema inmune está demostrada, aunque hay controversia sobre su efecto y mecanismo. Estos ácidos grasos alteran la producción de mediadores que influyen en la comunicación entre células del sistema inmune (eicosanoides, citoquinas, óxido nítrico...) y alteran la producción de moléculas de adhesión. La acción de los n-3 PUFAs sobre los eicosanoides puede explicar parcialmente sus efectos sobre el sistema inmune, pero muchos de los efectos observados no tienen relación con los eicosanoides, por lo que debemos considerar la existencia de otro mecanismo de acción de los n-3 PUFAs sobre las células del sistema inmune. Este mecanismo podría basarse en la regulación de los genes relacionados con el funcionamiento de las células del sistema inmune (ver figura 2).

Figura 2

Los ácidos grasos parecen afectar a genes relacionados con su metabolismo, con el metabolismo de las lipoproteínas del hígado y a genes relacionados con la diferenciación y el desarrollo de los adipocitos³²⁻³⁶. Los n-3 PUFAs de la dieta presentan efectos particularmente potentes sobre la expresión de genes relacionadas con la proliferación de peroxisomas hepáticos, con la oxidación de ácidos grasos y con la formación de las lipoproteínas. Sin embargo, son todavía escasos los estudios sobre la influencia de los ácidos grasos en la expresión de genes propios de las células del sistema inmune.

La inclusión de aceite de pescado en la dieta de ratones propensos a enfermedades autoinmunes aumenta los niveles de mRNA de la interleuquina-2 (IL-2), IL-4 y del factor β de crecimiento tumoral (TGF- β) mientras que disminuyen los niveles de mRNA del c-myc y del c-ras³⁷. La dieta rica en n-3 PUFAs también disminuye los niveles de mRNA de la IL-1 β , IL-6 y TNF- α . La transducción de señales a través de receptores de membrana también parece estar influida por los n-3 PUFAs, ya que la incubación de células endoteliales con ácido docosahexanóico produce una reducción de los niveles de mRNA de CD106.

Los macrófagos de peritoneo activados con tioglicolato y cultivados en presencia de ácido docosahexanóico disminuyen su producción de NO en respuesta a lipopolisacárido (LPS) e interferon- γ ; (la disminución es proporcional a la concentración de ácido docosahexanóico). La baja producción de NO es debida a la disminución de los niveles de mRNA de la enzima formadora, óxido nítrico sintasa³⁸.

MODIFICACIONES DE LA EXPRESIÓN DE GENES POR LOS N-3 PUFAS

Un mecanismo por el que los n-3 PUFAs pueden influir en la expresión de genes es modificando la cascada de señales desencadenada por la unión de un ligando a su receptor de membrana lo que conduce finalmente a la activación de los factores de transcripción (TF). Así, los n-3 PUFAs (y todos los PUFAs en general) se pueden unir directamente a los factores de transcripción y alterar así su actividad.

Algunos fosfolípidos tienen la función de activar o estabilizar enzimas relacionados con la señalización intracelular, como la fosfatidilserina que es necesaria para la activación de la PKC (proteín quinasa C). El diacilglicerol (DAG) activa algunas formas de PKC y otros enzimas formadores de segundos mensajeros. Es probable que cambiando el tipo de ácido graso presente se modifique la estructura del fosfolípido y sus propiedades de manera que afecte a la transducción de la señal. El tipo de fosfolípido presente en las membranas de linfocitos³⁹ y macrófagos⁴⁰ varía según la composición lipídica de la dieta. Así, los linfocitos de ratones alimentados con ésteres de ácido eicosapentanóico y ácido docosahexanóico y estimulados con concanavalina A (Con A) producen menos DAG que los linfocitos de ratones alimentados con aceite de azafrán⁴¹. Además los n-3 PUFAs producen la supresión de la generación de ceramidas en linfocitos estimulados con Con A⁴². De estos estudios se puede deducir que los n-3 PUFAs afectan de alguna manera a la actividad de una o más fosfolipasas responsables de la producción de segundos mensajeros⁴⁰.

Una dieta con alta concentración de n-3 PUFAs no afecta a los niveles de fosfolipasa C γ de linfocitos de rata, pero disminuye significativamente su actividad. La fosfolipasa C γ es activada por una o más tirosina-quinasa, lo que sugiere que el aceite de pescado afecta a las mismas. Las tirosinquinasa están asociadas a la membrana plasmática. Esta asociación requiere una cierta composición de fosfolípidos o unas determinadas propiedades físicas en la membrana, que pueden ser alteradas por la incorporación de n-3 PUFAs y así se puede impedir la actividad óptima de las enzimas.

Diversos estudios *in vitro* demuestran que la actividad de la PKC aumenta por la influencia del ácido docosahexanóico, lo que parece indicar que los ácidos grasos pueden alterar *per se* algunas vías de señalización intracelular⁴³. El ácido eicosapentanóico y el ácido docosahexanóico aumentan la actividad de la PKC del cerebro en ausencia de fosfatidilserina y DAG, mientras que en presencia de fosfatidilserina y de DAG se inhibe la actividad de la PKC un 60%⁴⁴, pero la actividad queda totalmente inhibida si además de fosfatidilserina y DAG hay calcio en el medio⁴⁵. Un cambio en la concentración de calcio puede afectar seriamente a las vías de señalización intracelular que estimulan a linfocitos, macrófagos y otras células a través de citoquinas, factores de crecimiento y antígenos. Además hay evidencia de que los ácidos grasos libres inciden en los cambios en la concentración de calcio. Algunos ácidos grasos insaturados (ácido α -linolénico, eicosapentanóico y docosahexanóico) inhiben la síntesis de anti-CD3 incrementando la concentración intracelular de calcio en células T⁴⁶. Los ácidos grasos parecen actuar por un doble mecanismo: bloqueando los canales de calcio e impidiendo así su entrada a la célula y modificando la síntesis de segundos mensajeros.

Otra posible forma de acción de los ácidos grasos de la dieta sobre el sistema inmune puede estar basada en la influencia que estos tienen sobre los factores de transcripción. El factor de transcripción NF kappa B (NF- κ B) regula la síntesis de ciertas citoquinas (IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α), de receptores de citoquinas (IL-2R), de moléculas de adhesión (CD54, CD62, CD 106) y de enzimas que sintetizan mediadores como la óxido nítrico sintasa. El NF- κ B es activado mediante la fosforilación de una de

sus subunidades. Esta fosforilación es llevada a cabo por la PKC. Los n-3 PUFAs pueden disminuir la actividad de algunas isoformas de PKC (por el mecanismo antes descrito) por lo que inhiben la activación del NF- κ B y así se puede suprimir la expresión de numerosos genes relacionados con el sistema inmune. Las ceramidas también pueden activar el NF- κ B independientemente de la actividad de la PKC. Los n-3 PUFAs disminuyen la producción de ceramidas, así por esta vía también reducen la expresión de mediadores de la respuesta inmune.

POSIBILIDADES TERAPEÚTICAS

Los efectos de los ácidos grasos de la dieta en el tratamiento de enfermedades autoinmunes y en la tolerancia oral han sido ampliamente estudiados en animales⁴⁷. Los ratones alimentados con dietas ricas en ácido α -linolénico presentan menos síntomas clínicos de ciertas alergias experimentales. Los ratones que reciben ovoalbúmina y después dietas ricas en n-3 PUFAs o en ácido α -linolénico tienen disminuida la respuesta de proliferación de linfocitos del bazo. Esto sugiere que los PUFAs de la dieta influyen en la tolerancia oral y modifican la reacción inmune tanto en la respuesta Th (T *helper*) tipo 1 como en la tipo 2.

En algunos trabajos se ha mostrado el efecto beneficioso del aceite de pescado en pacientes con enfermedades inflamatorias y con artritis reumatoide⁴⁸. Se ha observado que los pacientes con cáncer de páncreas presentan elevados los niveles de citoquinas proinflamatorias, lo que aumenta su gasto metabólico. Así, algunos de estos pacientes que habían perdido 2 kg de peso en un mes cuando fueron suplementados con ácido eicosapentanoico (6 g/día) durante 4 semanas lograron estabilizar el peso corporal e incluso recuperar su peso inicial⁴⁹.

Los n-3 PUFAs pueden tener un gran papel en la supervivencia de los injertos. Se ha realizado un estudio con animales sometidos a un trasplante de corazón, comparando el tiempo de supervivencia de los animales según, se le administraron lípidos por perfusión o una solución salina después de la operación. Los animales con perfusión salina

vivieron ocho días después del trasplante, mientras que aquellos que recibieron una perfusión con n-3 PUFAs, la supervivencia fue de diez días y los que recibieron aceite de pescado vivieron trece días. También se han obtenido resultados favorables cuando se ha suplementado la dieta de individuos con trasplante de riñón con aceite de pescado. En concreto, la combinación de aceite de pescado con las terapias tradicionales de inmunosupresión ha producido una considerable reducción del rechazo de este órgano⁵⁰.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Yaqoob P, Calder P. C. Effects of dietary lipids manipulation upon inflammatory mediators production by murine macrophages. *Cell Immunol* 1995; 163:120-128.
- (2) Miles E. A., Calder P.C. Modulation of immune function by dietary fatty acids. *P Nutr Soc* 1998; 57:277-292.
- (3) Calder P. C. Fat chance of immunomodulation. *Immunol Today* 1998; 19:244-247.
- (4) Alexander N. J., Smythe N.L. Dietary modulation of in vitro lymphocyte function. *Ann Nutr Metab* 1988; 32:192-199
- (5) Lim B. O., Jolly C. A., Zaman K, Fernandes G. Dietary (n-6) and (n-3) fatty acids and energy restriction modulate mesenteric lymph node lymphocyte function in autoimmune-prone (NZB x NZW) F1 mice. *J Nutr* 2000; 130: 1657-1664.
- (6) Jolly C. A., Jiang Y-H, Chapkin R. S., McMurray D. N. Dietary (n-3) polyunsaturated fatty acids suppress murine lymphoproliferation, interleukin-2 secretion and the formation of diacylglycerol and ceramide. *J Nutr* 1997; 127:37-43
- (7) Yaqoob P, Newsholme E. A., Calder P. C. Inhibition of natural killer cell activity by dietary lipids. *Immunol Lett* 1994; 41:241-247
- (8) Martí A, Martínez A. Obesidad y función inmunológica. *Nutrición y Obesidad* 2001; 3:186-193
- (9) Jeffery N. M., Sanderson P, Sherrington E. J., Newsholme E. A., Calder P.C. The ratio of n-6 to n-3 polyunsaturated fatty acids in the rat diet alters serum lipid levels and lymphocyte functions. *Lipids* 1996; 31:737-745.
- (10) Hwang D. Essential fatty acids and the immune response. *Faseb J* 1989; 3:2052-2061.
- (11) Rola-Pleszczynski M, Stankova J. Cytokine gene regulation by PGE₂, LTB₄ and PAF. *Mediat Inflamm* 1992; 1:5-8.
- (12) Turek J. J., Schoenlein I. A., Bottoms G. D. The effect of dietary n-3 and n-6 fatty acids on tumor necrosis factor- α production and leucine aminopeptidase levels in rat peritoneal macrophages. *Prostag Leukotr Ess* 1991; 43:141-149.
- (13) Watanabe S, Hayashi H, Onozaki K, Okuyama H. Effect of dietary α -linolenate/linoleate balance of lipopolysaccharide-induced tumor

- necrosis factor production in mouse macrophages. *Life Sci* 1991; 48:2013-2020.
- (14) Renier G, Skamene E, de Sanctis J, Radzioch D. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids prevent the development of atherosclerotic lesions in mice: Modulation of macrophage secretory activities. *Arterioscler Thromb* 1993; 13:1515-1524.
- (15) Hubbard N. E., Chapkin R. S., Erickson K. L. effect of dietary liseed oil on tumoricidal activity and eicosanoid production in murine macrophages. *Lipids* 1994; 29:651-655.
- (16) Somers S. D., Erickson K. L. Alteration of tumor necrosis factor- α production by macrophages from mice fed diet high in eicosapentanoic and docosahexanoic acids. *Cell Immunol* 1994; 153:287-297.
- (17) Billiar T, Bankey P, Svingen B et. al. Fatty acids uptake and Kupffer cell function: fish oil alters eicosanoid and monokine production to endotoxin simulation. *Surgery* 1988; 104:343-349.
- (18) Wallace F. A., Neely S. J., Miles E. A., Calder P.C. Dietary fish oil decreases the production of pro-inflammatory mediators by murine macrophages. *P Nutr Soc* 1998; 57:50A.
- (19) Lokesh B. R., Sayers T. J., Kinsella J. E. Interleukin-1 and tumor necrosis factor synthesis by mouse peritoneal macrophages is enhanced by dietary n-3 polyunsaturated fatty acids. *Immunol Lett* 1990; 23:281-286.
- (20) Lee T. H., Hoover R. L., Williams J. D. et al. Effects of dietary enrichment with EPA and DHA on in vitro neutrophil and monocyte leukotriene generation and neutrophil function. *New Engl J Med* 1985; 312:1217-1224.
- (21) Kremer J. M., Lawrence D. A., Jubiz W et al. Dietary fish oil and olive oil supplementation in patiens with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1990; 33:810-820.
- (22) Soyland E, Lea T, Sandstad B, Drevon A. Dietary supplementation with very long chain n-3 fatty acids in man decreases expression of the interleukin-2 receptor (CD25) on mitogen-stimulated lymphocytes from petiens with inflammatory skin diseases. *Eur J Clin Invest.* 1994; 24:236-242.
- (23) Endres S, Ghorbani R, Kelley V. E. et al. The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells. *New Engl J Med.* 1989; 320:265-271.
- (24) Gallay V, Sarchielli P, Trequattrini A et al. Cytokine secretion and eicosanoid production in the peripheral blood mononuclearcells of MS patiens undergoing dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids. *J Neuroimmunol.* 1993; 56:143-153.

- (25) Grimm H, Tibell A, Norrind b, Blecher C, Wilker S, Schwemmel K. Immunoregulation by parenteral lipids: impact of the n-3 to n-6 fatty acids ratio. *J. Parent Enter Nutr* 1994; 18:417-421.
- (26) Eendres S, Fulle H. J., Sinha B et al. Cyclic nucleotides differentially regulate the synthesis of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta by human mononuclear cells. *Immunology* 1991; 72:56-60.
- (27) Schade U. F., Ernst M, Reinke M, Wolter D. T. Lipoxygenase inhibitors suppress formation of tumor necrosis factor in vitro and in vivo. *Biochem Bioph Res Comm* 1989; 159:748-754.
- (28) Meydani S. M., Eendres S, Woods M. M. et al. Oral (n-3) fatty acid supplementation suppresses cytokine production and lymphocyte proliferation: comparison between young and older women. *J Nutr*. 1991; 121:547-555.
- (29) Stoolman L. M. Adhesion molecules controlling lymphocyte migration. *Cell* 1989; 56:907-910.
- (30) Springer T. A. Adhesion receptors of immune system. *Nature* 1990; 346:425-433.
- (31) Hogg N, Landis R. C. Adhesion molecules in cell interactions. *Curr Opin Immunol* 1993; 5:383-390.
- (32) Faull R. J. Adhesion molecules in health and disease. *Aust Nz J Med* 1995; 25:720-730.
- (33) Calder P. C., Bond J. A., Harvey D. J., Gordon S, Newsholme E. A. Uptake of saturated and unsaturated fatty acids into macrophages lipids and their effect upon macrophage adhesion and phagocytosis. *Biochem J* 1990; 269:807-814.
- (34) Sanderson P, Yaqoob P, Calder P. C. Effects of dietary lipid manipulation upon graft vs. host and host vs. graft responses in the rat. *Cell immunol* 1995; 164: 240-247.
- (35) Jump D. B., Ren B, Clarke S, Thelen A. Effects of fatty acids on hepatic gene expression. *Prostag Leukotr Ess* 1995; 48:107-111.
- (36) Ailhaud G, Amri E-Z, Grimaldi P-A. Fatty acids and adipose cell differentiation. *Prostag Leukotr Ess* 1995; 48:113-115.
- (37) Berthou L, Saladin R, Yaqoob P. Regulation of rat liver apolipoprotein A-I, apolipoprotein A-II and acil CoA oxidase gene expression by fibrates and dietary fatty acids. *Eur J Biochem* 1995; 232:179-187.
- (38) Fernandes G, Bysani C, Venkatraman J. T., Tomar V, Zhao W. Increased TGF- β and decreased oncogene expression by n-3 fatty acids in the spleen delays onset of auto-immune disease in B/W mice. *J Immunol* 1994; 152:5979-5987.

- (39) Khair-El-Din T, Sicher S. C., Vazquez M. A., Chung G. W., Stallworth K. A., Kitamura K, Miller R. T. Transcription of the murine iNOS gene is inhibited by docosahexanoic acid, a major constituent of fetal and neonatal sera as well as fish oils. *J Exp Med* 1996; 183:1241-1246.
- (40) Huang S-C, Fritsche K. L. Alteration in mouse splenic phospholipid fatty acid composition and lymphoid cell populations by dietary fat. *Lipids* 1992; 27:25-32.
- (41) Marignani P. A., Sebaldt R. J. Formation of second messenger diacylglycerol in murine peritoneal macrophages is altered after in vivo (n-3) polyunsaturated fatty acid supplementation. *J Nutr* 1995; 125:3030-3040.
- (42) Fowler K. H., Chapkin R. S., McMurray D. N. Effects of purified dietary n-3 ethyl esters on murine T lymphocyte function. *J Immunol.* 1993; 151:5186-5197.
- (43) Sumida C, Graber R, Nunez E. Role of fatty acids in signal transduction: modulators and messengers. *Prostag Leukotr Ess* 1993; 48:117-122.
- (44) Speizer L. A., Watson M. J., Brunton L. L. Differential effects of omega-3 fish oils on protein kinase activities in vitro. *Am J Physiol* 1991; 261:E109-E114.
- (45) May C. L., Southworth A. J., Calder P. C. Inhibition of lymphocyte protein kinase C by unsaturated fatty acids. *Biochem Biophys Res Comm* 1993; 195:823-828.
- (46) Peck M. D., Spalding P. B., Moffat F. L., Han T, Jy W. Dietary olive oil enhances murine lymphocyte calcium uptake. *J Trauma* 2000; 49: 109- 114.
- (47) Harbige L. S., Yeatman N, Amor S, Crawford M. A. Prevention of experimental autoimmune encephalomyelitis in Lewis rats by a novel fungal source of gamma-linolenic acid. *Br J Nutr* 1995; 74:701-715.
- (48) Calder P.C. Immunomodulatory and anti-inflammatory effects on n-3 polyunsaturated fatty acids. *Proc Nutr Soc* 1996; 55:737-774.
- (49) Wigmore S. J., Fearon K. C. H. Maingay J. P. Ross J. A. Down-regulation of the acute-phase response in patients with pancreatic cancer cachexia receiving oral eicosapentaenoic acid is mediated via suppression in interleukin-6. *Clin Sci* 1997; 92:215-221.
- (50) Grimm H, Tibell A, Norrind B, Schott J, Bohle R. M. Nutrition and allograft rejection impact of lipids. *Transplant Immunol* 1995; 3:62-67.