

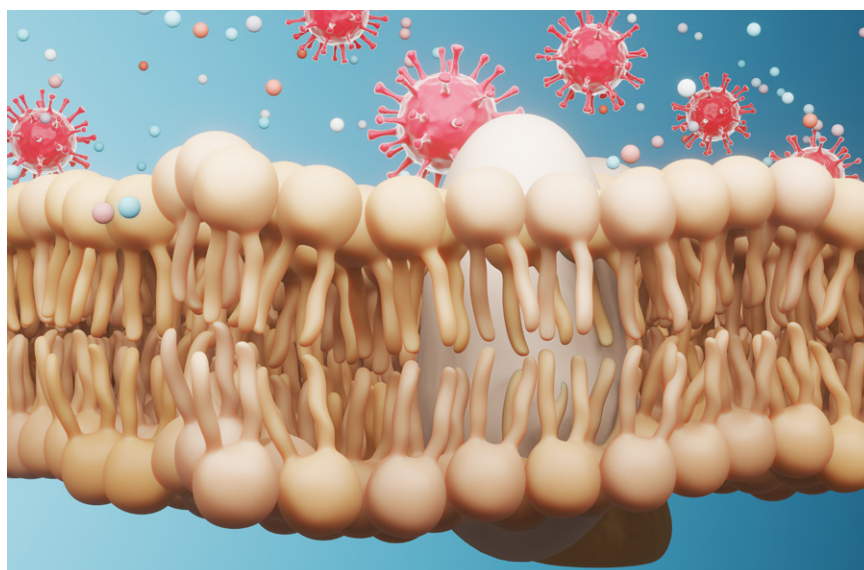
Monográfico: Ácidos grasos y COVID-19

Los ácidos grasos juegan diversas funciones en todas las células. Son importantes como fuente de energía y como componentes estructurales de la membrana celular. Cada tipo de ácido graso influye de una determinada manera en las propiedades físicas y funcionales de las membranas celulares, en las moléculas de señalización y en las moléculas reguladoras de la expresión génica⁽¹⁾.

Además, algunos ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPICL) como el ácido di-homo- γ -linolénico (DGLA), ácido araquidónico (AA), ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA) pueden servir como precursores para la síntesis de compuestos lipídicos bioactivos como prostaglandinas, leucotrienos, lipoxinas y resolvinas. A través de esta variedad de mecanismos, los ácidos grasos pueden modificar las actividades funcionales de las células del sistema inmune y de la respuesta inmune como un todo^(2,3).

Se ha realizado una investigación documental con palabras clave como fatty acids, essential fatty acids, polyunsaturated fatty acids, PUFA and coronavirus, COVID-19, SARS, MERS, SDRA, upper respiratory tract infection utilizando las principales fuentes y bases de datos biomédicas: Pubmed, Medline, The Cochrane Library, Google Scholar.

Los resultados de la búsqueda muestran que los ácidos grasos más reportados son el ácido gamma-linolénico, ácido araquidónico, ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico.



Microorganismos y ácidos grasos como primera defensa

Algunos de los mecanismos por los cuales los microorganismos invasores son eliminados o neutralizados incluyen la generación de varias citoquinas, especies reactivas al oxígeno (EROS), activación del sistema del complemento y otros medios específicos y no específicos para eliminarlos. En este proceso de protección y defensa se produce una cierta cantidad de inevitable inflamación, lesión y daño celular/tisular. Para reparar el daño tisular resultante del proceso, la resolución del proceso inflamatorio y la curación de heridas, necesita ocurrir de una manera coordinada y ordenada para restablecer la homeostasis.

La infección inducida por microorganismos invasores puede ser local o sistémica, mientras que la resolución de la inflamación, la cicatrización de los daños y restauración de la homeostasis es más un proceso local. Por ello, para que ocurran todos estos eventos, debe haber una conversación cruzada entre los microorganismos invasores, tejidos afectados, sistema inmune, y los eventos inflamatorios.

En este contexto, es notable que los ácidos grasos poliinsaturados y sus metabolitos (lípidos bioactivos) parecen tener un papel crucial. Se sabe que *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus coagulasa negativa* y los *Streptococcus* del grupo A presentes en la piel normal, se inactivan por la presencia de lípidos, especialmente los ácidos grasos insaturados, en la superficie de la piel.

Los estreptococos expuestos al ácido oleico mueren en menos de 5 minutos de exposición como resultado de una alteración en la integridad de la membrana celular⁽⁴⁾.

El ácido araquidónico, omega 6 altamente poliinsaturado, es eficaz frente a bacterias grampositivas y gramnegativas, hongos y envolturas de virus, incluidos el virus de gripe y del VIH^(5,6). Otros ácidos grasos como el ácido linoleico, oleico y palmitoleico, también^(7,8,9).

El ácido linolénico, el ácido palmitoleico, el ácido hexadecatrienoico, el ácido estearidónico, el ácido gamma linolénico y el ácido eicosapentaenoico (EPA) también se han identificado como agentes antimicrobianos contra la

estomatitis, periodontitis y gingivitis. Por lo tanto, los ácidos grasos libres pueden ser prometedores como un nuevo tratamiento tópico o sistémico para estas afecciones⁽¹⁰⁾.

La toxicidad de AGPI se ha atribuido a su actividad detergente, que altera las membranas de bacterias y virus (con cubierta lipídica) mediante formación de compuestos aldehídicos de cadena corta por autooxidación, e inhibe selectivamente la enoil-reductasa y cetoacil-reductasa bacteriana, un componente esencial de la síntesis bacteriana de ácidos grasos⁽¹¹⁾.

Factores de riesgo y Covid-19

En el 51% de los casos por SARS-CoV2 se observa **hiperglucemia**⁽¹²⁾. También se observó hiperglucemia en pacientes hospitalizados con SARS en 2003, en parte porque el virus conduce a un deterioro transitorio de la función de las células del islote pancreático⁽¹³⁾. Esta hiperglucemia también puede deberse a la hipersecreción de glucocorticoides inducida por el estrés endógeno. Informes recientes han mostrado un aumento del ambiente inflamatorio, lo que lleva a un perfil de citoquinas exacerbado (tormenta de citoquinas) en pacientes SARS-CoV-2, principalmente por aumento de interleucina IL-2, IL-7, factor estimulante de colonias de granulocitos, interferón γ y proteína inducible 10 (IP-10), proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP1), proteína inflamatoria de macrófagos 1- α y factor de necrosis tumoral- α (TNF α). La hiperglucemia o la DM2 establecida (generalmente asociada con la obesidad) han demostrado ser predictores independientes de mortalidad y morbilidad en pacientes con SRAS⁽¹⁴⁾.

Entre todas las interleuquinas, se encontró que la IL-6 estaba asociada con una infección más patógena por SARS-CoV-2, debido a una mayor replicación del virus principalmente en el tracto respiratorio inferior⁽¹⁵⁾. Además, los niveles de ferritina e IL-6 fueron estadísticamente significativamente más altos en los no sobrevivientes en comparación con los sobrevivientes en el reciente brote de SARS-CoV-2 en China⁽¹⁶⁾.

La **obesidad** es un factor de riesgo independiente para una infección más severa tanto de la pandemia de 2009 de la gripe A como la del SARS-CoV-2^(17,18). La obesidad representa un estado de inflamación de bajo grado, con diversos productos inflamatorios secretados directamente por tejido adiposo. El tejido adiposo hiperplásico o hipertrofiado libera citoquinas inflamatorias (TNF α , IL-1, IL-6, IL-10), factor de crecimiento transformante β (TGF- β), adipoquinas (leptina, resistina, adiponectina), MCP-1 (proteína quimioatrayente de monocitos-1), CXCL5, proteínas hemostáticas y proteínas que afectan la presión arterial, y moléculas angiogénicas⁽¹⁹⁾. Las principales citoquinas inflamatorias adiposas derivadas de tejidos son TNF α , IL-1, IL-6, que en conjunto comprenden una "tríada inflamatoria". Los niveles de TNF α aumentan en la obesidad, lo que indica un papel para esta citoquina en la inflamación y particularmente en la resistencia a la insulina y la diabetes. La interleuquina-1 puede conducir a la activación de factores de transcripción como NF- κ B, promoviendo la sobreexpresión de la señalización inflamatoria factor VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular), mientras que el aumento de los niveles de IL-6 en la obesidad desempeña un papel clave en la carcinogénesis asociada a la inflamación, a través de la vía de señalización JAK / STAT⁽²⁰⁾. Las características consecuentes de esta inflamación son la hipoxia y la isquemia. Tanto la hipoxia como la isquemia conducen a un

estado de estrés oxidativo, estimulando además la secreción de proteínas inflamatorias y EROS que dañan la funcionalidad mitocondrial y el ADN⁽²¹⁾. Por lo tanto, los adipocitos blancos hipertróficos y al mismo tiempo hipóxicos, cambian su síntesis proteica normal hacia la producción de citoquinas y proteínas inflamatorias, lo que conduce a resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólico, aterosclerosis, hipertensión arterial y varios tipos de cáncer⁽²²⁾. Entre los diversos productos del tejido adiposo, está la leptina. La leptina, es una citoquina que sirve como una alarma (señal de inhibición) para el cuerpo, con el fin de reducir el consumo de calorías. En la obesidad los niveles de leptina aumentan, pero la acción de leptina se reduce, de manera análoga a la acción de la insulina en pacientes con DM2. Se ha sugerido que la resistencia a la leptina podría agravar la evolución de los pacientes durante la pandemia de la gripe A (H1N1) de 2009, reduciendo la efectividad del organismo a controlar la infección viral⁽²³⁾. Además de tejido adiposo, la leptina es secretada por las células epiteliales (neumocitos tipo II), y por los macrófagos pulmonares, y ésta actúa en los receptores de leptina de las vías aéreas⁽²⁴⁾. Un mayor nivel de leptina en el líquido broncoalveolar se ha asociado con una mayor mortalidad en pacientes con SDRA⁽²⁵⁾. Algunos estudios previos también sugirieron que un nivel más alto de leptina se asocia con asma más grave, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y síndrome de apnea obstructiva del sueño⁽²⁶⁾.

A diferencia de la leptina, se ha considerado que la adiponectina es una adipoquina antiinflamatoria, y se han observado niveles más bajos de adiponectina en pacientes con sepsis⁽²⁷⁾. Las citoquinas proinflamatorias como el TNF- α suprimen la producción de adiponectina en los adipocitos, y también se ha demostrado que la adiponectina induce la producción de citoquinas antiinflamatorias, como el IL-10 y el antagonista del receptor de IL-1. La lesión pulmonar aguda también es más grave con deficiencia de adiponectina⁽²⁸⁾.

Ácidos grasos n-3

Los ácidos grasos omega 3 pueden ejercer efectos beneficiosos en varias patologías con base inflamatoria. La inflamación es un componente clave de la respuesta inmune. Esta respuesta es causada por una variedad de mediadores proinflamatorios, producidos por varios tipos diferentes de células, resultando en la entrada de fluidos, células inmunitarias y otros mediadores que trabajan para eliminar la infección. La inflamación generalmente se resuelve rápidamente al final de la respuesta inmune, debido a la activación de mecanismos específicos de retroalimentación negativa. Entre estos, los ácidos grasos omega-3, el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA) presentes en el sitio de inflamación son convertidos enzimáticamente a mediadores pro-resolución especializados (SPM) conocidos como resolvinas, protectinas y maresinas. Estas moléculas, junto con otras, funcionan juntas para orquestar la resolución de la inflamación y para apoyar la curación, incluso en el tracto respiratorio. En particular, las deficiencias nutricionales en estos ácidos grasos semiesenciales pueden provocar una resolución tardía o subóptima de la inflamación⁽³¹⁾.

Se cree que los efectos beneficiosos de los AGPI n-3 se deben en parte al reemplazo de un exceso de ácido araquidónico en los fosfolípidos de membrana de las células inflamatorias con

los AGPI n-3, lo que conduce a una capacidad reducida de las células inmunes para sintetizar LT y PG^(32,33).

Controlar la respuesta inflamatoria local y sistémica en la COVID-19 puede ser tan importante como realizar terapias con antivirales. Los lípidos bioactivos endógenos, como eicosanoides, prostaglandinas y lipoxinas desempeñan un papel fundamental en la modulación de la inflamación. El SARS-CoV-2 puede desencadenar muerte celular inducida por la tormenta de citoquinas, que a su vez inicia una respuesta inflamatoria excesiva. Está surgiendo un cambio de paradigma en la comprensión de la resolución de la inflamación como un proceso bioquímico activo con el descubrimiento de los SPM. Las resolvinas y otros SPM, facilitan que los macrófagos eliminen los desechos y que contrarresten la producción de citoquinas proinflamatorias, un proceso llamado resolución de la inflamación. Los SPM y sus precursores lipídicos exhiben actividad antiviral a dosis de nanogramos en el contexto de la influenza sin ser inmunosupresores⁽³⁴⁾. Los SPM también promueven la actividad de los linfocitos y los anticuerpos de las células B antivirales, destacando su uso potencial en el tratamiento COVID-19. Las resolvinas también atenúan la trombosis y promueven la eliminación del coágulo, que está emergiendo como una patología clave de la infección por COVID-19⁽³⁵⁾. Por lo tanto, los SPM pueden promover la resolución de la inflamación en COVID-19, reduciendo así el SDRA y otras complicaciones potencialmente mortales asociadas⁽³⁶⁾.

En la COVID-19, también encontramos linfocitosis hemofagocítica secundaria (sHLH), también conocida como síndrome de activación macrofágica⁽³⁷⁾, que consiste en un síndrome hiperinflamatorio, frecuentemente poco reconocido, que se caracteriza por una hipercitoquinemia fulminante y mortal con insuficiencia multiorgánica. El sHLH se desencadena con frecuencia por infecciones virales⁽³⁸⁾. En el SDRA se puede llegar a ver hasta en el 50% de los pacientes. Un perfil de citoquinas que se asemeja a sHLH se asocia con la gravedad de la enfermedad COVID-19⁽³⁹⁾. De hecho, en un estudio retrospectivo de casos confirmados de COVID-19 en Wuhan, la ferritina y la IL-6 estaban muy elevadas en pacientes que fallecieron, claramente sugiriendo que la mortalidad puede deberse a hiperinflamación viral. Los macrófagos juegan un papel clave. Inicialmente adoptan un fenotipo activo M1 proinflamatorio, que les permite eliminar los desechos y las bacterias. Posteriormente, los macrófagos cambian su fenotipo a un estado reparador M2 y producen citoquinas antiinflamatorias y lípidos bioactivos para amortiguar la inflamación y limpiar la zona⁽⁴⁰⁾. En este proceso, existe una estrecha interacción entre las citoquinas, los lípidos bioactivos y los macrófagos M1 y M2⁽⁴¹⁾. Concretamente, el DHA puede potenciar la polarización de los macrófagos a M2 mediante la vía de señalización MAPK p38 y la autofagia⁽⁴²⁾. Además, se han identificado dos mecanismos por los cuales el DHA puede suprimir la actividad del inflammasoma de los macrófagos, primero, inhibiendo la activación de NF- κ B probablemente a través de un mecanismo dependiente de β -arrestina-2 y, segundo, mejorando la autofagia, reduciendo así la formación del inflammasoma o presentando componentes para la destrucción. Estos estudios respaldan el uso específicamente del DHA, para aquellas situaciones clínicas caracterizadas por una actividad excesiva de macrófagos inflamatorios⁽⁴³⁾. El EPA ha mostrado menos actividad que el DHA⁽⁴⁴⁾.

Se ha demostrado en modelos animales que el DHA, puede proteger de la inflamación pulmonar inducida por bleomicina

y de la fibrosis consecuente. El DHA intratraqueal pudo mitigar la mortalidad inducida por bleomicina, la pérdida de peso, la inflamación, el daño histológico y la pérdida de la función pulmonar. Estos hallazgos proporcionan información sobre el proceso de la enfermedad y sugieren un nuevo enfoque terapéutico para la fibrosis pulmonar.

Aunque la patobiología exacta del SDRA, sepsis y shock séptico no está clara, hay evidencia significativa que sugiere que la inflamación e interrupción del sistema hemostático como resultado de la interacción de plaquetas-leucocitos, da como forma consecuente mayor producción de citoquinas inflamatorias tales como IL-1 β , IL-8, proteína quimiotáctica de monocitos 1 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)^(45,46).

Se ha demostrado en modelos animales que los SPM formados a partir del EPA y DHA protegen contra la lesión pulmonar aguda y SDRA, ayudando a resolver la inflamación⁽⁴⁷⁾.

Fórmulas nutricionales enterales que contienen antioxidantes y ácidos grasos EPA y DHA se han utilizado en varios estudios clínicos con pacientes con SDRA. Una reciente revisión Cochrane (2019) de estos estudios identificaron una mejora significativa en la oxigenación de la sangre y reducciones significativas en requerimiento de ventilación, fallos de órgano nuevos, tiempo de estancia en la unidad de cuidados intensivos y mortalidad en 28 días⁽⁴⁸⁾. Tomados en conjunto, estos hallazgos sugieren un papel importante para EPA y DHA en la mejora de la inflamación y lesión pulmonar, tal vez actuando a través de la conversión a SPM.

Begin et al⁽⁴⁹⁾ habían estudiado los niveles de lípidos plasmáticos en pacientes con SIDA y encontraron una falta selectiva y específica de los AGPI de cadena larga de la serie omega-3, que se encuentran en altas concentraciones en los aceites de pescado. Además, la proteína D1, el mediador lipídico derivado de AGPI omega-3, podría atenuar notablemente la replicación del virus de la influenza mediante la maquinaria de exportación de ARN. Además, el tratamiento de la protectina D1 con peramivir podría rescatar completamente a los ratones de la mortalidad por gripe. Leu et al encontraron que varios AGPI también tenían actividades contra el virus de la hepatitis C (VHC). Por lo tanto, los AGPI omega-3, incluida la protectina D1, que sirvió como un nuevo fármaco antiviral, podría considerarse como una de las posibles intervenciones de este nuevo virus, COVID-19.

Los receptores de células T (TCR) situados dentro de balsas lipídicas (las balsas lipídicas (*lipid rafts*) son microambientes dinámicos en la bicapa de lipídica de la membrana plasmática. Son ricas en ácidos grasos saturados, esfingolípidos, proteínas de anclaje, colesterol y glucosilfosfatidilinositol (GPI). Sirven de plataformas para facilitar la interacción de las moléculas de señalización entre tipos de células y facilitar la transducción de señales⁽⁵⁰⁾ al contacto con una célula presentadora de antígeno, forman una "sinapsis inmunológica" o zona de contacto, donde se cree que se inicia la señalización intracelular. Curiosamente el papel de las balsas en las membranas de las células Th1 y Th2 parece ser marcadamente diferente, con activación de TCR en células Th1 siendo dependiente de balsas, mientras que en las células Th2 no lo es. La razón de esta diferencia no está clara, pero se ha sugerido que puede ser debido a la diferencia de composición de ácidos grasos (EPA, DHA), distribución e incluso de cantidad de estas balsas⁽⁵¹⁾.

Es importante destacar que los estudios en animales han demostrado que la suplementación con EPA y DHA afecta a la señalización temprana en las células T, como la fosforilación de la fosfolipasa C-g1⁽⁶²⁾, y ha relacionado las alteraciones de las balsas de las células T por los AGPI n-3 con cambios funcionales como la disminución de la proliferación y producción de la IL-2. No hay información sobre en qué medida las balsas lipídicas en los linfocitos humanos podrían ser moduladas por los AGPI de la dieta, aunque los lípidos de los linfocitos humanos se modifican fácilmente con suplementos de aceite de pescado⁽⁶³⁾.

Los pacientes con sepsis muestran un aumento de la producción de anión superóxido, peróxido de hidrógeno (H₂O₂), y niveles elevados de peróxidos lipídicos circulantes con una disminución concomitante en el contenido de fosfolípidos en plasma de GLA, DGLA, AA de la serie n-6 y ALA, EPA y DHA de la serie n-3⁽⁶⁴⁾. Estos hallazgos implican que la disminución de la producción de lipoxina A₄, resolvinas, protectinas y maresinas puede ser debido a una deficiencia de sus precursores (AA, EPA y DHA), que son potentes lípidos bioactivos antiinflamatorios que puede conducir a la perpetuación del proceso inflamatorio visto en sepsis y SDRA. Aunque la causa exacta de esta deficiencia de GLA, DGLA, AA, ALA, EPA y DHA no está claro, esto puede deberse en parte a su peroxidación como resultado de la generación de radicales y la capacidad de TNF- α para suprimir la formación de DGLA, AA, EPA y DHA.

Esta interacción entre TNF- α y posiblemente, otras citoquinas proinflamatorias y metabolismo de los ácidos grasos esenciales es significativo ya que varios AGPICL inhiben la producción y el exceso de TNF- α y IL-6⁽⁶⁵⁾. Por lo tanto, la inducción del estado de deficiencia de AGE por TNF- α en la sepsis (y posiblemente, otras condiciones en las que hay una mayor producción de TNF- α) puede exacerbar el proceso inflamatorio debido a la ausencia de control de retroalimentación negativa ejercido por AGPI y sus metabolitos antiinflamatorios.

Ácidos grasos n-6

El ácido γ -linolénico (GLA, 18: 3 n-6) es un ácido graso poliinsaturado (AGPI) omega-6 (n-6), de 18 carbonos (18C) que se encuentra en la leche humana y en varios aceites de semillas botánicas (borraja [~21% GLA], grosellero negro [~17% GLA] y onagra [~10% GLA]), y generalmente se consume como parte de un complemento alimenticio.

El GLA ingresa en la ruta n-6 y se convierte de manera eficiente en DGLA por una actividad enzimática, codificado por un gen conocido como ELOVL5, en una amplia gama de células (incluidas varias células inflamatorias) y tejidos. Debido a su rápida conversión, el GLA se encuentra en niveles bajos en lípidos, células o tejidos circulantes. A diferencia de GLA, el producto ELOVL5, el DGLA se mide fácilmente en los lípidos circulantes y en la mayoría de las células los niveles de DGLA se elevan constantemente después de la suplementación con GLA. Una vez formado, el DGLA puede incorporarse en glicerolípidos celulares (principalmente fosfolípidos). Tras la activación celular, el DGLA puede ser liberado como un ácido graso libre por la fosfolipasa A₂ y convertirse enzimáticamente en varios metabolitos con propiedades predominantemente antiinflamatorias⁽⁶⁶⁾.

La introducción de estrategias de suplementación con GLA para lograr un alivio sintomático de la dermatitis atópica/ec-

cema fue precedida históricamente por el uso de dosis diarias relativamente grandes de ácido linoleico oral (LA) procedentes de aceites vegetales. Esto se basó en la premisa de que los pacientes con dermatitis/eccema atópico tenían signos cutáneos distintivos de deficiencia de ácidos grasos esenciales y un deterioro en la biosíntesis de los AGPI en una etapa temprana de la enzima FADS2 (Δ -6 desaturasa). Por ello se planteó la hipótesis de que los complementos de aceites vegetales con GLA podrían restaurar los AGPI necesarios y mitigar las patologías^(57,58).

Estudios realizados principalmente en los años 80 y 90 demostraron que los aceites vegetales enriquecidos con GLA (onagra, borraja, semillas de grosellero negro y derivados de hongos) tenían la capacidad de aliviar los signos y síntomas de varias enfermedades inflamatorias crónicas, incluida la artritis reumatoide (AR) y la dermatitis atópica⁽⁵⁹⁾.

Varios estudios también han investigado los efectos de GLA cuando se administra en combinación con AGPI de origen vegetal enriquecidos con omega-3 de origen marino. Preparados de nutrición enteral enriquecidos con aceites marinos que contienen AGPICL n-3 (EPA y DHA) junto con GLA han demostrado reducir la producción de citoquinas y el reclutamiento de neutrófilos en el pulmón, lo que resulta en menos días ventilación y estancias más cortas en la unidad de cuidados intensivos en pacientes con lesión pulmonar aguda o síndrome de dificultad respiratoria aguda^(60,61,62). Es importante destacar que estas combinaciones dietéticas también demostraron que reducen tanto la morbilidad como la mortalidad de pacientes críticos.

El DGLA y sus metabolitos han sido reconocidos por sus potentes efectos inhibitorios sobre la agregación de plaquetas y la inflamación. El impacto del DGLA en la agregación plaquetaria se reconoció por primera vez a principios de la década de 1970⁽⁶³⁾, donde Lagarde y sus compañeros demostraron que se necesitaban diez veces más colágeno y el doble de trombina para obtener la agregación cuando las plaquetas y las células endoteliales fueron tratadas previamente con DGLA en comparación con las plaquetas y las células endoteliales no tratadas⁽⁶⁴⁾. **Curiosamente, el DGLA fue mucho más potente que el EPA para inhibir la agregación plaquetaria**⁽⁶⁵⁾.

Los efectos antiinflamatorios del DGLA se han atribuido tanto a las propiedades antiinflamatorias de los metabolitos derivados del DGLA como a la capacidad del DGLA para competir con AA en la síntesis de productos de AA proinflamatorios^(66,67).

Las estrategias de complementación que proporcionan GLA junto con AGPICL n-3 (EPA y DHA) también se han utilizado en pacientes con asma y dermatitis atópica y han demostrado que bloquean la síntesis *ex vivo* de leucotrienos en sangre completa y neutrófilos aislados. Es importante destacar que cuando se administra en forma de emulsión, el consumo diario de estas combinaciones se asoció con una mejor calidad de vida en los pacientes con asma y una menor dependencia de la medicación de rescate.

Las infecciones víricas humanas aparecen asociadas a niveles reducidos de metabolitos de LA, causados por la inhibición de la actividad de la Δ -6-desaturasa. En consecuencia, se ven a su vez reducidos los niveles de prostaglandinas. Esto forma parte de la estrategia de los virus para bloquear la acción del interferón, que precisa de la presencia de prostaglandinas para efectuar su acción defensiva. Por tanto, la administración de

GLA tiene un efecto positivo contra la infección actuando como precursor de la síntesis de prostaglandinas.

Además, el GLA junto con el EPA, presentan una acción antiviral directa contra virus con envolturas lipídicas⁽⁶⁸⁾. Posiblemente actúen sinérgicamente con el interferón y otros agentes antivíricos. La administración de GLA junto con EPA ha mostrado resultados positivos en el tratamiento de la fatiga por síndrome post-viral⁽⁶⁹⁾.

Los pacientes con VIH presentan acusada deficiencia en AGPI. Además, se ha observado que una dieta deficitaria en GLA y EPA puede ser determinante en la susceptibilidad del organismo frente a esta enfermedad. El tratamiento de dichos pacientes con estos AGPI ha mostrado una mejora en ciertos síntomas, así como un aumento de linfocitos CD4⁽⁷⁰⁾.

Metabolismo de los AGPI

Existen dos AGE para el organismo, el ácido linoleico (LA, 18: 2) de la serie ω -6 y el ácido α -linoléico (ALA, 18: 3) de la serie ω -3. Las series ω -6 y ω -3 son metabolizadas por el mismo conjunto de enzimas a sus respectivos metabolitos de cadena larga. Mientras que algunas de las funciones de los AGE requieren su conversión a eicosanoides y otros productos, en la mayoría de los casos los mismos ácidos grasos ya son activos. LA se convierte en ácido γ -linoléico (GLA, 18: 3, n-6) por acción de la enzima Δ 6 desaturasa (D-6-D) y el GLA se alarga para formar dihomo-GLA (DGLA, 20: 3, N-6), el precursor de las prostaglandinas de la serie 1. El DGLA también puede convertirse en ácido

araquidónico (AA, 20: 4, n-6) mediante la acción de la enzima Δ 5 desaturasa (D-5-D). El AA es el precursor de las prostaglandinas de la a serie 2, tromboxanos y leucotrienos de la serie 4. El ALA se convierte en ácido estearidónico por la D6D y al ácido eicosapentaenoico (EPA, 20: 5, n-3) por la D5D. EL EPA es el precursor de las prostaglandinas de la serie 3 y de leucotrienos de la serie 5 (ver Figura 1 para el metabolismo de los AGE). El AA y EPA dan lugar a sus respectivos hidroxiácidos, que a su vez se convierten en sus leucotrienos respectivos. Además, el AA, EPA y DHA forman precursores de compuestos antiinflamatorios lipoxinas, resolvinas y protectinas (neuroprotectina D1 es uno de estos compuestos derivados de DHA). Las PGs, LTs, lipoxinas (LXs), y resolvinas son altamente activas, modulan la inflamación, y están involucradas en varios procesos fisiológicos y patológicos (Ver Figura 1).

Las reacciones de desaturación han sido reconocidas durante mucho tiempo como los pasos limitantes de la velocidad en esta ruta y las enzimas que catalizan estas reacciones están codificadas por los ácidos grasos desaturasa 1 y 2 (es decir, FADS1 y FADS2), los genes ubicados en el cromosoma 11. Estas mismas enzimas son responsables de los pasos que limitan la velocidad en la conversión de 18C-AGPI (n-3) (ALA y SDA) en AGPI(n-3) de cadena larga, incluidos el EPA y DHA. Los AGCL (n-6) biológicamente importantes, DGLA y AA pueden sintetizarse a partir del LA utilizando dos pasos enzimáticos, aunque la mayor parte del AA procede directamente de la dieta. El AA de la dieta se obtiene principalmente de productos animales, como carnes de órganos, huevos, aves y pescado, mientras que el EPA y el DHA en la dieta se encuentran principalmente en el pescado de agua fría y el marisco⁽⁷¹⁾.

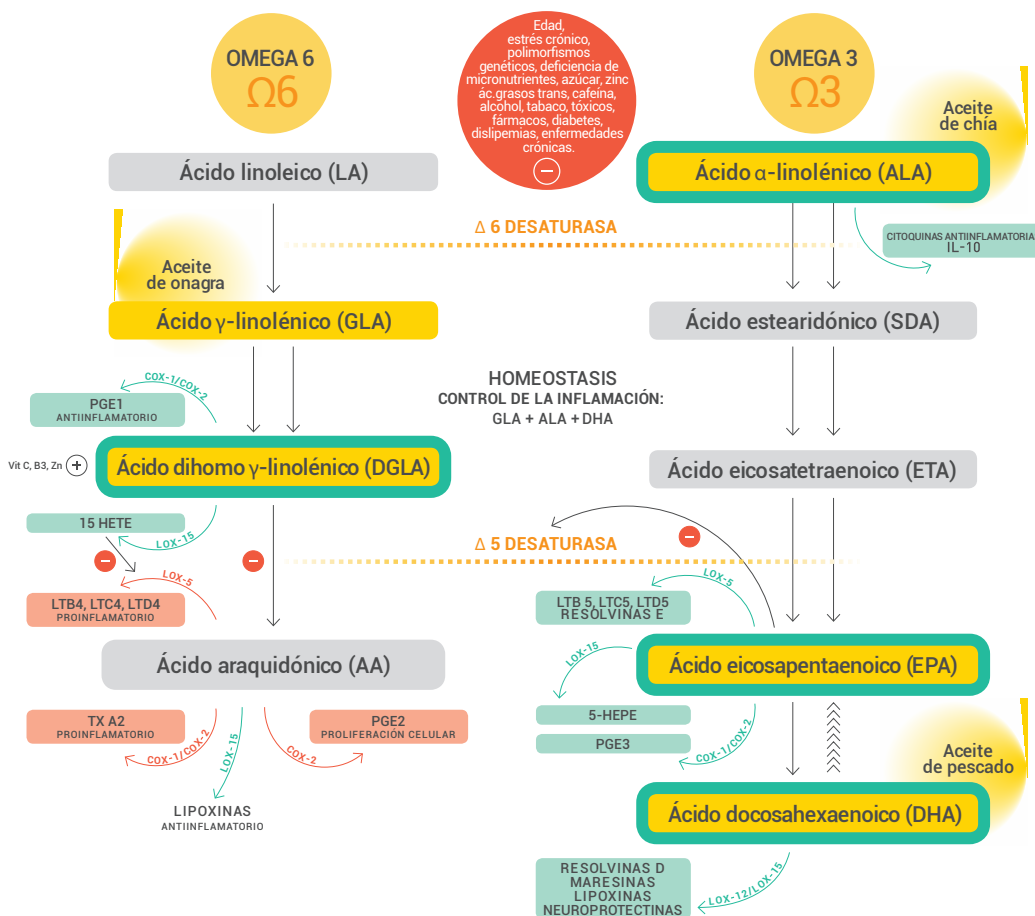


Figura 1 - Rutas de los AGPI n-3 y n-6.

Los ácidos grasos activos DGLA, ALA, EPA y DHA producen moléculas con tendencia más antiinflamatoria (o menos proinflamatoria) y AA produce moléculas, en general, más proinflamatorias y agregantes plaquetares. Sin embargo, AA también es necesario y precisa estar bajo control y en equilibrio junto con los demás omegas. La ingesta de GLA y ALA permite que la D6-desaturasa disponible active la vía omega 3 al no ser precisa para la vía omega 6, y por lo tanto se incrementa la producción de moléculas antiinflamatorias. EL EPA se puede incrementar mediante la ingesta de ALA y DHA. En cambio, el DHA no eleva suficientemente sus niveles con la ingesta de ALA o EPA. La ingesta de DHA incrementa los niveles en plasma de DHA y de EPA. De esta forma, la generación de AA queda autorregulada según las necesidades del organismo.

La eficacia de varios pasos en la ruta, en particular los pasos de la desaturasa, se ve altamente afectada por las variaciones genéticas dentro del grupo FADS, teniendo un impacto potencial en los niveles del GLA, DGLA y AA⁽⁷²⁾.

Impacto de las variaciones genéticas en las desaturasas

Hasta hace poco, se pensaba que la conversión de LA y ALA a AA y DHA, respectivamente, a través de la vía que se muestra en la Fig. 1 era ineficiente y uniforme para todas las poblaciones. Sin embargo, la creciente evidencia indica que las variaciones genéticas y epigenéticas dentro del grupo FADs (Fatty Acid Desaturase) afectan notablemente la tasa de conversión de GLA y otros AGPICL. Específicamente, los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) y el estado de metilación de los sitios CpG en los FADS están fuertemente asociados con los niveles de DGLA, AA y DHA en los tejidos plasmáticos y hepáticos^(73,74,75).

Estudios recientes respaldan claramente que existen asociaciones entre variantes genéticas y niveles de AGPI relacionadas fuertemente con el origen étnico. Por ejemplo, el 80% de africanos estadounidenses llevan dos copias de los alelos asociados con niveles elevados de AA y DHA y niveles reducidos de DGLA, en comparación con solo un 45% de los europeos. Estos estudios plantean preguntas importantes sobre si las interacciones gen-son los que conducen de manera diferencial al riesgo de enfermedades de inflamación en diversas poblaciones, y estas interacciones conducen a disparidades de salud⁽⁷⁶⁾.

Cómo prevenir la peroxidación lipídica

Cuando se usan los AGPICL n-3 como suplementos se debe tratar con cuidado su alta susceptibilidad a la degradación oxidativa. Se pueden usar varias estrategias para reducir la peroxidación lipídica. Por ejemplo, Raederstorff et al.⁽⁷⁷⁾ declaró que la ingesta de AGPI debería estar directamente relacionada con el requerimiento de vitamina E. **La vitamina E** es una vitamina liposoluble que tiene un papel principal en la defensa contra las lesiones de la membrana inducidas por radicales libres y sustancias oxidantes. También puede tener capacidades antiinflamatorias. Como la vitamina E reside en la membrana de la bicapa de los fosfolípidos en las células, al igual que los AGPI, facilita la estabilización de la membrana y la protección contra la peroxidación lipídica al eliminar

los radicales que luego se transferirán a antioxidantes de la fase líquida como la vitamina C. Por lo tanto, en función de la cantidad de AGPI en una dieta occidental promedio, los autores recomiendan una dosis de vitamina E entre 12 y 20 mg / día⁽⁷⁸⁾.

Otro posible grupo que puede ayudar a reducir la peroxidación lipídica son los flavonoides. Los flavonoides también tienen efectos antiinflamatorios más allá de su actividad antioxidante y pueden inhibir las enzimas involucradas en la producción de eicosanoides proinflamatorios. Mediante la interacción con radicales libres (superóxido O₂, radical hidroxilo OH y H₂O₂) y especies reactivas de nitrógeno, los flavonoides pueden terminar la reacción en cadena en la peroxidación lipídica causada por la formación de radicales libres antes de que la viabilidad celular se vea seriamente afectada y puedan modular los procesos inflamatorios. El flavonoide más estudiado podría ser la **quercetina** y se ha demostrado que sus metabolitos se localizan en la bicapa lipídica. La quercetina se puede encontrar en el vino tinto, las manzanas, el té verde y la cebolla y contiene propiedades antiinflamatorias y antioxidantes. Se ha informado que inhibe los niveles de leucotrieno B₄ en los macrófagos, reduce la expresión génica de las citoquinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1b, IL-6 e IL-8) y suprime la inflamación en las células epiteliales intestinales mediadas por la IgE. Por lo tanto, se puede considerar la **combinación de suplementos de AGPICL para la prevención de alergias alimentarias con flavonoides como la quercetina**, por sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias que pueden contribuir a los efectos de los AGPICL n-3 en la prevención de alergias⁽⁷⁹⁾.

Actualmente hay varios estudios clínicos con suplementación con ácidos grasos poliinsaturados omega 3 y/o omega 6 (GLA):

- Anti-inflammatory/Antioxidant Oral Nutrition Supplementation on the Cytokine Storm and Progression of COVID-19: A Randomized Controlled Trial (ONSCOVID19): suplementación con 1,1 g EPA, 450 mg DHA, 950 mg GLA, 2840 IU vitamina A como 1,2 mg β -caroteno, 205 mg vitamina C, 75 IU vitamina E, 18 ug selenio, y 5.7 mg zinc. (14.8 g proteína, 22.2 g grasa, 25 g carbohidrato, 355 kcal/100g) (NCT04323228).
- Kerecis Oral and Nasal Spray for Treating the Symptoms of COVID-19 (KONS-COVID-19). Producto sanitario clase I. Spray nasal y oral con omega 3 procedente del aceite de Nemm e hipérico. Para los síntomas de la COVID como tos, irritación de garganta, disnea, hipogeusia, agusia. NCT04357990
- A Randomized Controlled Study of Eicosapentaenoic Acid (EPA-FFA) Gastro-resistant Capsules to Treat Hospitalized Subjects With Confirmed SARS-CoV-2/EPA-FFA to Treat Hospitalised Patients With COVID-19 (SARS-CoV-2). Suplementación con cápsulas gastroresistentes de 500 mg de EPA. El modo de empleo son dos cápsulas dos veces al día (NCT04335032).

La información contenida está destinada a profesionales de la salud, con el objetivo de proporcionarles información científica sobre micronutrientes y salud. Es responsabilidad del profesional de la salud evaluar y contrastar la información proporcionada en cuanto a su posible uso y relevancia en la práctica profesional.

Protocolo micronutricional COVID-19

Adultos

PREVENCIÓN	SI SE PRESENTAN SÍNTOMAS, AUMENTAR A	POST- INFECCIÓN
CN Base^{LCN} 2-0-0 durante las comidas	CN Base^{LCN} 2-0-0 durante las comidas	CN Base^{LCN} 2-0-0 durante las comidas
InmunoRespir 3-0-3 más de 20 minutos antes de las comidas	InmunoRespir 3-3-3 más de 20 minutos antes de las comidas	InmunoRespir 3-0-3 más de 20 minutos antes de las comidas
(después de 1 mes o en épocas de baja exposición seguir con 2-0-2)	CN2 1-1-0 más de 20 minutos antes de las comidas	CN2 1-0-0 más de 20 minutos antes de las comidas

Seguir durante unos meses para evitar las secuelas de la infección.

Si la persona tiene patologías o factores de riesgo como exceso de peso, elevada hemoglobina glicosilada, glucemia, ferritina y/o fibrinógeno, hipertensión arterial, diabetes, cardiopatía, patología respiratoria, esteatosis hepática, insuficiencia renal, neuropatías, etc.

Añadir: **Omega Base^{LCN}** 2-0-0 con las comidas

Niños

PREVENCIÓN	SI SE PRESENTAN SÍNTOMAS, AUMENTAR A
Niños de 4 a 8 años	
Petit CN Base^{LCN} 1-0-0 durante las comidas	Petit CN Base^{LCN} 1-0-0 durante las comidas
InmunoRespir 2-0-0 más de 20 minutos antes de las comidas	InmunoRespir 1-1-1 más de 20 minutos antes de las comidas
Niños de 9 a 17 años	
Petit CN Base^{LCN} 1-0-0 durante las comidas	Petit CN Base^{LCN} 1-0-0 durante las comidas
InmunoRespir 2-0-2 más de 20 minutos antes de las comidas	InmunoRespir 2-2-2 más de 20 minutos antes de las comidas

Si ya se está tomando cualquier otro producto de **La Micronutrición Básica** se puede seguir con la misma pauta. Los micronutrientes que se incluyen en La Micronutrición Básica están formulados para trabajar en conjunto, **sin presentar contraindicaciones ni efectos secundarios** y actúan dentro de los parámetros de la micronutrición óptima.

La Micronutrición Básica



CN Base^{LCN}

Conjunto equilibrado de **vitaminas y minerales** en sus formas activas y más biodisponibles. Con **coenzima Q10 y ácido R-lipoico**.

Petit CN Base^{LCN}

Conjunto equilibrado de **vitaminas y minerales** (incluyendo **yodo y hierro**), **colina, scFOS** como prebiótico y **Saccharomyces boulardii** como probiótico.

Omega Base^{LCN}

Conjunto equilibrado de **omega 3 y omega 6: ALA, DHA y GLA**, en forma de **triglicéridos**.

Amino Base^{LCN}

Conjunto equilibrado de **aminoácidos proteicos, nucleótidos**, factores vitamínicos (**colina y mio-inositol**), **magnesio y vitamina C**.

La Micronutrición Específica



InmunoRespir

Complemento alimenticio para ayudar a **mejorar los síntomas respiratorios** y **reforzar las mucosas** y el sistema inmune.



CN2

Complemento alimenticio para ayudar al **metabolismo energético, proteico y glucídico**.



CN3

Complemento alimenticio para ayudar al **funcionamiento del corazón** y **disminuir el cansancio y la fatiga**.

BIBLIOGRAFÍA

- Calder PC & Burdge GC (2004) Fatty acids. In Bioactive Lipids, pp. 1–36 [A Nicolaou and G Kokotos, editors]. Bridgewater: The Oily Press
- Calder PC (2006) N-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *American Journal of Clinical Nutrition* 83, 1505S–1519S.
- Miles EA & Calder PC (1998) Modulation of immune function by dietary fatty acids. *Proceedings of the Nutrition Society* 57, 277–292.
- Speert DP, Wannamaker LW, Gray ED, et al. Bactericidal effect of oleic acid on group A streptococci: mechanism of action. *Infect Immun* 1979;26:1202e1210.
- Niemann C. Influence of trace amounts of fatty acids on the growth of microorganisms. *Bacteriol Rev* 1954;18:147e162.
- Sands J, Auperin D, Snipes W. Extreme sensitivity of enveloped viruses, including herpes simplex, to long chain unsaturated monoglycerides and alcohols. *Antimicrob Agents Chemother* 1979;15: 67e73.
- Kohn A, Gitelman J, Inbar M. Unsaturated free fatty acids inactivate animal enveloped viruses. *Arch Virol* 1980;66:301e306.
- Horowitz B, Pié MP, Prince AM, et al. Inactivation of lipid-enveloped viruses in labile blood derivatives by unsaturated fatty acids. *Vox Sang* 1988;54:14e20
- Das UN. Anti-biotic-like action of essential fatty acids. *Can Med Assoc J* 1985;132:1350
- Park NH, Choi JS, Hwang SY, Kim YC, Hong YK, Cho KK, Choi IS. Antimicrobial activities of stearidonic and gamma-linolenic acids from the green seaweed *Enteromorpha linza* against several oral pathogenic bacteria. *Bot Stud*. 2013 Dec;54(1):39.
- Knapp HR, Melly MA. Bactericidal effects of polyunsaturated fatty acids. *J Infect Dis*. 1986 Jul;154(1):84-94.
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395:507e13
- Ilias I, Zabolune L. Hyperglycemia and the novel Covid-19 infection: possible pathophysiologic mechanisms. *Med Hypotheses* 2020;139. 109699
- Ilias I, Zabolune L. Hyperglycemia and the novel Covid-19 infection: possible pathophysiologic mechanisms. *Med Hypotheses* 2020;139. 109699
- Ulhaq ZS, Soraya GV. Interleukin-6 as a potential biomarker of COVID-19 progression. *Med Maladies Infect* 2020 Apr 4. <https://doi.org/10.1016/j.med-mal.2020.04.002>. pii: S0399-077X(20)30088-3
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497e50
- Michalakakis K, Ilias I. SARS-CoV-2 infection and obesity: Common inflammatory and metabolic aspects. *Diabetes Metab Syndr*. 2020 Apr 29;14(4):469-471.
- Louie JK, Acosta M, Samuel MC, et al. A novel risk factor for a novel virus: obesity and 2009 pandemic influenza A (H1N1). *Clin Infect Dis*, 2011, vol. 52 (pg. 301-12)
- Divella R, De Luca R, Abbate I, Naglieri E, Daniele A. Obesity and cancer: the role of adipose tissue and adipocytokines-induced chronic inflammation. *J Canc* 2016;7:2346e59
- Michalakakis K, Venihaki M, Mantzoros C, Vazaiou A, Ilias I, Gryparis A, et al. In prostate cancer, low adiponectin levels are not associated with insulin resistance. *Eur J Clin Invest* 2015;45:572e8
- Ellulu MS, Patimah I, Khazai H, Rahmat A, Abed Y. Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. *Arch Med Sci* 2017;13:851e63
- Stone TW, McPherson M, Gail Darlington L. Obesity and cancer: existing and new hypotheses for a causal connection. *EBioMedicine* 2018;30:14e28.
- Zhang AJ, To KK, Li C, Lau CC, Poon VK, Chan CC, et al. Leptin mediates the pathogenesis of severe 2009 pandemic influenza A (H1N1) infection associated with cytokine dysregulation in mice with diet-induced obesity. *J Infect Dis* 2013;207:1270e80
- Mancuso P. Obesity and lung inflammation. *J Appl Physiol*, 2010, vol. 108 (pg. 722-8)
- Jain M, Buding GR, Lo A, et al. Leptin promotes fibroproliferative acute respiratory distress syndrome by inhibiting peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, vol. 183 (pg. 1490-8)
- Vernooy JH, Drummen NE, van Suylen RJ, et al. Enhanced pulmonary leptin expression in patients with severe COPD and asymptomatic smokers. *Thorax*, 2009, vol. 64 (pg. 26-32)
- Robinson K, Prins J, Venkatesh B. Clinical review: adiponectin biology and its role in inflammation and critical illness. *Crit Care*, 2011, vol. 15 (pg. 221)
- Konter JM, Parker JL, Baez E, et al. Adiponectin attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury through suppression of endothelial cell activation. *J Immunol*, 2012, vol. 188 (pg. 854-63)
- Calder, P.C. Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: effects, mechanisms and clinical relevance. *Biochim. Biophys. Acta* 1851, 469–484 (2015).
- Calder, P.C. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: Nutrition or pharmacology?: Omega-3 fatty acids and inflammation. *Br J Clin. Pharmacol.* 2012, 75, 645–662
- Basil, M.C.; Levy, B.D. Specialized pro-resolving mediators: Endogenous regulators of infection and inflammation. *Nat. Rev. Immunol.* 2016, 16, 51–67.
- Calder PC. Immunomodulation by omega-3 fatty acids. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2007;77:327–335.
- Stulnig TM. Immunomodulation by polyunsaturated fatty acids: mechanisms and effects. *Int Arch Allergy Immunol.* 2003;132:310–321.
- Tam, V. C., Quehenberger, O., Oshansky, C. M., Suen, R., Armando, A. M., Treuting, P. M., Thomas, P. G., Dennis, E. A., & Aderem, A. (2013). Lipidomic profiling of influenza infection identifies mediators that induce and resolve inflammation. *Cell*, 154(1), 213–227.
- Cherpokova, D., Jouvene, C. C., Liberros, S., DeRoo, E. P., Chu, L., de la Rosa, X., Norris, P. C., Wagner, D. D., & Serh, C. N. (2019). Resolvin D4 attenuates the severity of pathological thrombosis in mice. *Blood* 134 (17), 1458–1468.
- Panigrahy D, Gilligan MM, Huang S, Gartung A, Cortés-Puch I, Sime PJ, Phipps RP, Serhan CN, Hammock BD. Inflammation resolution: a dual-pronged approach to averting cytokine storms in COVID-19? *Cancer Metastasis Rev*. 2020 May 8.
- Karakike E, Giamarellos-Bourboulis EJ. Macrophage Activation-Like Syndrome: A Distinct Entity Leading to Early Death in Sepsis. *Front Immunol*. 2019 Jan 31;10:55.
- Kan et al. 2019. Dengue Infection Complicated by Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: Experiences From 180 Patients With Severe Dengue. *Clinical Infectious Diseases*.
- Mehta et al. 2020. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*
- Bouchery T, Harris N.L. Specific repair by discerning macrophages. *Science*. 2017;356:1014.
- Titos E, Rius B, Gonzalez-Periz A, Lopez-Vicario C, Moran-Salvador E, Martinez-Clemente M, Arroyo V, Claria J. Resolvin D1 and its precursor docosahexaenoic acid promote resolution of adipose tissue inflammation by eliciting macrophage polarization toward an M2-like phenotype. *J Immunol*. 2011;187:5408–5418.
- Kawano A, Ariyoshi W, Yoshioka Y, Hikiji H, Nishihara T, Okinaga T. Docosahexaenoic acid enhances M2 macrophage polarization via the p38 signaling pathway and autophagy. *J Cell Biochem*. 2019 Aug;120(8):12604-12617
- Williams-Bey Y, Boularan C, Vural A, Huang NN, Hwang IY, Shan-Shi C, Kehrl JH. Omega-3 free fatty acids suppress macrophage inflammasome activation by inhibiting NF-κB activation and enhancing autophagy. *PLoS One*. 2014 Jun 9;9(6):e97957.
- Weldon SM, Mullen AC, Loscher CE, Hurley LA, Roche HM. Docosahexaenoic acid induces an anti-inflammatory profile in lipopolysaccharide-stimulated human THP-1 macrophages more effectively than eicosapentaenoic acid. *J Nutr Biochem*. 2007;18:250–258.
- Shi G, Morrell CN. Platelets as initiators and mediators of inflammation at the vessel wall. *Thromb Res*. 2011;127:387–90.
- Smith TL, Weyrich AS. Platelets as central mediators of systemic inflammatory responses. *Thromb Res*. 2011;127:391–4.
- Gao, Y.; Zhang, H.; Luo, L.; Lin, J.; Li, D.; Zheng, S.; Huang, H.; Yan, S.; Yang, J.; Hao, Y.; et al. Resolvin D1 improves the resolution of inflammation via activating NF-κB p50/p50-mediated cyclooxygenase-2 expression in acute respiratory distress syndrome. *J. Immunol.* 2017, 199, 2043–2054.
- Dushianthan, A.; Cusack, R.; Burgess, V.A.; Grocott, M.P.; Calder, P.C. Immunonutrition for acute respiratory distress syndrome (ARDS) in adults. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2019.
- Begin ME, Manku MS, Horrobin DF. Plasma fatty acid levels in patients with acquired immune deficiency syndrome and in controls. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 1989;37:135–137.
- Yaqoob P, Calder PC. Fatty acids and immune function: new insights into mechanisms. *Br J Nutr*. 2007;98 Suppl 1:S41–S45.
- Zeyda M, Staffler G, Horejsi V & Waldhauser W (2002) LAT displacement from lipid rafts as a molecular mechanism for the inhibition of T cell signalling by polyunsaturated fatty acids. *Journal of Biological Chemistry* 277, 28418– 28423
- Sanderson P & Calder PC (1998) Dietary fish oil appears to prevent the activation of phospholipase C-g in lymphocytes. *Biochimica et Biophysica Acta* 1392, 300–308
- Gibney MJ & Hunter B (1993) The effects 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. *European Journal of Clinical Nutrition* 47, 255–259
- Das UN, Ramesh G, Kumar SG, et al. Free radicals, lipid peroxidation and essential fatty acids in patients with pneumonia, septicemia and collagen vascular diseases. *J Nutr Med*. 1992;3:117–27.
- Das UN. Lipoxins, resolvins, protectins, maresins and nitrolipids: Connecting lipids, inflammation, and cardiovascular disease risk. *Current Cardiovascular Risk Reports*. 2010;4:24–31.
- Sergeant S, Rahbar E, Chilton FH. Gamma-linolenic acid, Dihomo-gamma linolenic, Eicosanoids and Inflammatory Processes. *Eur J Pharmacol*. 2016 Aug 15;785:77-86.
- Burr, G.O., Burr, M.M., 1929. A new deficiency disease produced by the ridid exlusion of fat from the diet. *J Biol Chem* 82, 345-367.
- Burr, G.O., et al., 1932. On the fatty acids essential in nutrition. III. *J Biol Chem* 97, 1-9.
- Andreassi, M., et al., 1997. Efficacy of gamma-linolenic acid in the treatment of patients with atopic dermatitis. *J Int Med Res* 25, 266-274.
- Gadek, J.E., et al., 1999. Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 27, 1409-1420.
- Pontes-Arruda, et al., 2006. Effects of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, γ-linolenic acid, and antioxidants in mechanically ventilated patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 34, 2325-2333
- Singer, P., et al., 2006. Benefit of an enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid and gamma-linolenic acid in ventilated patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 34, 1033-1038.
- Willis, A.L., et al., 1974 . Dihomo-gamma-linolenate suppresses platelet aggregation when administered in vitro or in vivo. *Prostaglandins* 8, 509-519.
- Lagarde, M., et al., 1981. Human platelet PGE1 and dihomogammalinolenic acid. Comparison to PGE2 and arachidonic acid. *Prog Lipid Res* 20, 439-443.
- Lagarde, M., et al., 1981. Human platelet PGE1 and dihomogammalinolenic acid. Comparison to PGE2 and arachidonic acid. *Prog Lipid Res* 20, 439-443.
- Chilton-Lopez, T., et al., 1996. Metabolism of gammalinolenic acid in human neutrophils. *J Immunol* 156, 2941-2947.
- Levin, G., et al., 2002. Differential metabolism of dihomo-γ-linolenic acid and arachidonic acid by cyclo-oxygenase-1 and cyclo-oxygenase-2: implications for cellular synthesis of prostaglandin E1 and prostaglandin E2. *Biochem J* 365, 489-496.
- Horowitz B, Pié MP, Prince AM, Edwards CA, Lippin A, Walakovits LA. Inactivation of lipid-enveloped viruses in labile blood derivatives by unsaturated fatty acids. *Vox Sang*. 1988;54(1):14 20.
- Pullman-Moosar S, Laposata M, Lem D, et al. Alteration of the cellular fatty acid profile and the production of eicosanoids in human monocytes by gamma-linolenic acid. *Arthritis Rheum*. 1990;33(10):1526 1533.
- Bégin ME, Das UN. A deficiency in dietary gamma-linolenic and/or eicosapentaenoic acids may determine individual susceptibility to AIDS. *Med Hypotheses*. 1986;20(1):1 8.
- Hibbeln, J.R., et al., 2006. Healthy intakes of n-3 and n-6 fatty acids: estimations considering worldwide diversity. *Am J Clin Nutr* 83, S1483–1493S
- Sergeant S, Rahbar E, Chilton FH. Gamma-linolenic acid, Dihomo-gamma linolenic, Eicosanoids and Inflammatory Processes. *Eur J Pharmacol*. 2016 Aug 15;785:77-86.
- Chilton, F.H., et al., 2014. Diet-gene interactions and PUFA metabolism: A potential contributor to health disparities and human diseases. *Nutrients* 6, 1993-2022
- Hoile, S.P., et al., 2014. Supplementation with n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids or olive oil in men and women with renal disease induces differential changes in the DNA methylation of FADS2 and ELOVL5 in peripheral blood mononuclear cells. *PLoS ONE* 9, e109896.
- Mathias, R.A., et al., 2014. Genetic variants in the FADS gene: Implications for dietary recommendations for fatty acid intake. *Cur Nutr Rep* 3, 139-148.
- Mathias, R., et al., 2011. The impact of FADS genetic variants on omega-6 polyunsaturated fatty acid metabolism in African Americans. *BMC Genetics* 12, 50.
- Raederstorff D, Wyss A, Calder PC, Weber P, Eggersdorfer M. Vitamin E function and requirements in relation to PUFA. *Br J Nutr*. (2015) 114:1113–22.
- Hoppenbrouwers T, Cvejić Hogervorst JH, Garssen J, Wichers HJ, Willemsen LEM. Long Chain Polyunsaturated Fatty Acids (LCPUFAs) in the Prevention of Food Allergy. *Front Immunol*. 2019;10:1118. Published 2019 May 22.
- Zhang M, Swarts SG, Yin L, Liu C, Tian Y, Cao Y, et al. Antioxidant properties of quercetin. *Adv Exp Med Biol*. (2011) 701:283–9.