

Artículo de revisión  
Acceso Gratuito

# Tratamiento de la dermatitis atópica canina con ácidos grasos insaturados: el papel de los mastocitos y los posibles mecanismos de acción

J. Schumann, S. Basiouni, T. Gück, H. Fuhrmann  
Primera publicación: 17 marzo 2014

<https://doi.org/10.1111/jpn.12181>

Citas: 12

SECCIONES



.PDF

HERRAMIENTAS

COMPARTIR

## Resumen

La dermatitis atópica canina (CAD) es un trastorno inflamatorio de la piel que se caracteriza por prurito y cambios cutáneos asociados. Las intervenciones de tratamiento incluyen evitar alérgenos, inmunoterapia específica con alérgenos, así como una terapia sintomática con glucocorticoides y antihistamínicos. Además, se ha demostrado que una intervención dietética con ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) alivia los síntomas en algunos perros. Aunque los efectos beneficiosos de los AGPI en el tratamiento de la EAC se conocen desde hace varios años, su modo de acción aún no está claro. Esta revisión discute la base probatoria del uso terapéutico de los AGPI dietéticos en el tratamiento de la EAC. Se hará especial hincapié en el papel de los mastocitos cutáneos. Además, la evidencia reciente de estudios *in vitro* sobre la regulación de la exocitosis de mastocitos se utilizará para construir un modelo mecanicista del principio activo de PUFA. Se propone que los AGPI dietéticos se integren en las membranas de los mastocitos, lo que resulta en una reorganización de los microdominios de la membrana. Esto puede ir acompañado de cambios funcionales de proteínas asociadas a la membrana, como las fosfolipasas D (PLD), enzimas que tienen un impacto importante en los procesos de exocitosis de mastocitos.

# Introducción

En repetidas ocasiones, se ha descrito que los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) tienen efectos beneficiosos en el tratamiento de la dermatitis atópica canina (CAD) (Scott et al., [1997](#); Harvey, [1999](#); Saevik y otros, [2004](#); Bensignor et al., [2008](#)). Se ha demostrado que la suplementación dietética de los perros que sufren de CAD con AGPI reduce los signos clínicos como prurito en algunos casos y disminuye la cantidad de fármacos inmunosupresores necesarios para controlar la enfermedad (Saevik et al., [2004](#)). Sin embargo, los mecanismos de acción de los AGPI no se comprenden completamente. Esta revisión discutirá el conocimiento existente con respecto al uso terapéutico de los AGPI dietéticos en el tratamiento de la EAC con un enfoque en la desgranulación de mastocitos. Además, los datos recientes se integrarán en un nuevo modelo mecanicista que ilustra la acción reguladora de los AGPI sobre la exocitosis de mastocitos en la EAC y otras enfermedades inflamatorias crónicas.

## Dermatitis atópica canina

La dermatitis atópica canina es un trastorno inflamatorio de la piel de los perros, que ocurre con frecuencia en los países industrializados (Hillier y Griffin, [2001](#)). El síntoma predominante de la enfermedad es el prurito (Halliwell y Schwartzman, [1971](#)). El autotrauma exacerba el proceso inflamatorio y conduce a lesiones cutáneas secundarias como eritema, excoriaciones y liquenificación (Griffin y DeBoer, [2001](#)). Estos se acompañan comúnmente de infecciones bacterianas o por hongos (Griffin y DeBoer, [2001](#)). Las áreas corporales afectadas incluyen las orejas, las patas, el abdomen ventral, así como las regiones inguinal y axilar (Griffin y DeBoer, [2001](#)). El aumento en la incidencia de CAD puede deberse a la propagación del mantenimiento en interiores, las vacunas y los tratamientos antiparasitarios (Hillier y Griffin, [2001](#)). Los factores predisponentes para la aparición de CAD son la raza (Labrador, Retriever, Boxer, Pastor Alemán, West Highland White Terrier, Cocker Spaniel), la edad (6 meses a 3 años) y la temporada (temporada de polen) (Griffin y DeBoer, [2001](#)). Los trastornos del metabolismo de los ácidos grasos, es decir, una deficiencia de las enzimas  $\Delta 5$ -desaturasa y  $\Delta 6$ -desaturasa, también se consideran un factor predisponente o agravante de la EAC (Fuhrmann et al., [2006](#)). Estas enzimas son responsables de la síntesis de ácidos grasos  $n3$  y  $n6$  altamente insaturados a partir del ácido  $\alpha$ -linolénico (LNA) y el ácido linoleico (LA) (Sprecher et al., [1995](#); Jakobsson et al., [2006](#)), que son eficaces en la barrera lipídica epidérmica (Burr y Burr, [1930](#)). Su disfunción en la piel puede resultar en una barrera lipídica epidérmica defectuosa en la dermatitis atópica, contribuyendo así a la patogénesis de la EAC (Schlotter et al., [2009](#)).

Se cree que los defectos de la barrera cutánea facilitan la penetración del estrato córneo por los alérgenos (Hill y Olivry, [2001](#); Olivry et al., [2010a](#)). Esto puede desencadenar células presentadoras de antígeno en la epidermis (Hill y Olivry, [2001](#); Olivry et al., [2010a](#)). Los mediadores inflamatorios derivados de células inmunes activan los queratinocitos, que a su vez liberan citoquinas y quimiocinas adicionales (Olivry et al., [2010a](#)). Al mismo tiempo, hay una desgranulación mediada por IgE de los mastocitos cutáneos y una inmigración de granulocitos, linfocitos T y células dendríticas (Olivry et al., [2010a](#)). El daño dérmico y epidérmico resultante

en combinación con el autotrauma y las infecciones secundarias contribuyen a la inflamación autopropagante y las lesiones cutáneas crónicas (Olivry et al., [2010a](#)).

En los metanálisis, Olivry y sus colaboradores han distinguido repetidamente la efectividad de varias formas de terapia de CAD (Olivry et al., 2001, [2010a](#), b; Olivry y Bizikova, [2013](#)). Se ha encontrado que evitar los alérgenos o una inmunoterapia específica de alérgenos es eficaz para prevenir la enfermedad (Olivry y Sousa, [2001](#); Loewenstein y Mueller, [2009](#)). Los enfoques de terapia sintomática incluyen el uso de glucocorticoides, antihistamínicos o la combinación de ambos (Olivry y Sousa, [2001](#)). Se reportan buenos resultados para los corticosteroides y la ciclosporina A (Olivry y Sousa, [2001](#)). Estas sustancias con frecuencia conducen a efectos secundarios adversos y deben administrarse a largo plazo. Por lo tanto, la dosis debe mantenerse lo más baja posible. En este sentido, los suplementos de PUFA se consideran una valiosa adición terapéutica debido a su efecto ahorrador de glucocorticoides (Olivry y Bizikova, [2013](#)).

## ***El papel de los mastocitos en la CAD***

Se cree que el desarrollo de CAD es el resultado de una reacción compleja contra los alérgenos (Hillier y Griffin, [2001](#)). Sin embargo, se ha demostrado que los perros que sufren de CAD son similares en sus niveles de IgE en comparación con los perros no afectados (Lauber et al., [2012](#)). Por lo tanto, las pruebas serológicas o intradérmicas de IgE no se consideran suficientes para el diagnóstico inicial de EAC (Olivry et al., [2010a](#)). Las células conocidas por contribuir a la patogénesis de la CAD incluyen queratinocitos, células dendríticas, linfocitos T y mastocitos (Olivry et al., [2010a](#)). El impacto de los mastocitos en la EAC se ve corroborado por tres líneas de evidencia: (i) una correlación entre el número de mastocitos en la piel y el prurito de los perros que sufren de EAC (Auxilia y Hill, [2000](#)), (ii) aumento de la exocitosis por mastocitos de perros atópicos (DeMora et al., [1996](#)) y (iii) promoción de signos clínicos de enfermedades atópicas debido a la liberación de mediadores por mastocitos dérmicos (Marsella y Olivry, [2001](#)).

Los mastocitos están implicados en una variedad de alergias y trastornos autoinmunes. Las células efectoras de la respuesta inmune innata están llenas de vesículas, que contienen numerosos mediadores proinflamatorios potentes como histamina, prostaglandinas, leucotrienos, así como las enzimas hexosaminidasa, triptasa y quimasa (Hill y Olivry, [2001](#)). La activación de los mastocitos iniciada por la unión de anticuerpos IgE unidos a alérgenos a los receptores de IgE de los mastocitos conduce a una liberación inmediata de estos mediadores preformados (Hill y Olivry, [2001](#)). Como resultado, se produce una reacción de hipersensibilidad local o sistémica (Hill et al., [2001](#)).

La histamina tiene una multitud de efectos sobre los organismos animales, incluida la inducción de vasodilatación, un aumento de la permeabilidad capilar y la broncoconstricción (Rossbach et al., [2009](#)). Por lo tanto, la histamina desencadena procesos inflamatorios. Se cree que la liberación de histamina por mastocitos cutáneos activados induce prurito en ratones y hombres (Carr et al., [2009](#); Rossbach et al., [2009](#)). Sin embargo, en perros, se ha informado que

las inyecciones de histamina en la piel no provocan una respuesta de rascado (Carr et al., [2009](#); Rossbach et al., [2009](#)). Esto encaja con el hecho de que los antihistamínicos administrados como monoterapia son apenas efectivos en el tratamiento de la EAC (Baumer et al., [2011](#)). Sin embargo, un aumento crónico moderado de histamina podría desempeñar un papel en la patogénesis de la EAC.

Las prostaglandinas y leucotrienos se forman de novo a partir de fosfolípidos de membrana después de la activación de los mastocitos (Boyce, [2007](#)). Los múltiples efectos biológicos de los mediadores lipídicos incluyen la modulación de la contractilidad del músculo liso y la permeabilidad vascular, la sensación de prurito y dolor, así como la quimiotaxis de neutrófilos y la agregación plaquetaria (Boyce, [2007](#)).

Las proteasas de mastocitos afectan el proceso inflamatorio modificando la matriz extracelular directa o indirectamente mediante la regulación de las actividades de las enzimas de procesamiento de matriz extracelular (Pejler et al., [2010](#)). La degradación del procolágeno, colágeno, vitronectina y fibronectina compromete la adhesión celular a la matriz extracelular y facilita la afluencia de células inflamatorias al tejido (Pejler et al., [2010](#)).

## **Tratamiento de la CAD con AGPI**

El vínculo entre los ácidos grasos dietéticos y las enfermedades atópicas se remonta al año 1929 cuando Burr y Burr observaron procesos inflamatorios en la dermis de ratas, que fueron alimentadas con una dieta libre de grasa (Burr y Burr, [1929](#)). Se encontró que la inflamación de la piel se aliviaba con la suplementación de los ácidos grasos esenciales LNA (C18: 3n3) y LA (C18: 2n6) (Burr y Burr, [1930](#)). In vivo, estos ácidos grasos son alargados y desaturados dando como resultado ácido eicosapentaenoico (EPA, C20:5n3), ácido docosahexaenoico (DHA, C22:6n3) y ácido araquidónico (AA, C20:4n6) (Sprecher et al., [1995](#); Jakobsson y otros, [2006](#)). Estos también son importantes para la salud de la piel (Burr y Burr, [1930](#)). Para la síntesis de EPA, DHA y AA a partir de LNA y LA, se necesita la actividad catalítica de las enzimas  $\Delta$ 5-desaturasa y  $\Delta$ 6-desaturasa (Sprecher et al., [1995](#); Jakobsson y otros, [2006](#)). En perros atópicos, se ha encontrado una tasa de conversión reducida de LNA y LA a sus metabolitos, así como una incorporación disminuida de los AGPI en los lípidos de la piel (Olivry y Hill, [2001](#)). Este metabolismo epidérmico anormal de los lípidos ha llevado a la propuesta de que una actividad inadecuada de  $\Delta$ 5-desaturasa y una deficiencia de  $\Delta$ 6-desaturasa podrían ser una posible causa para el desarrollo de CAD (Olivry y Hill, [2001](#); Fuhrmann y otros, [2006](#)). De hecho, se informa que los perros que sufren de CAD tienen una barrera cutánea defectuosa, ya que muestran una mayor pérdida de agua transepidérmica (Olivry, [2011](#)). Además, se demostró que la administración de ácidos grasos resulta en una mejora de la barrera cutánea en un modelo de ratón sin pelo (Fujii et al., [2013](#)).

El impacto de una suplementación con AGPI en la patogénesis de la EAC se ha investigado repetidamente. Varios estudios informan que la alimentación de perros atópicos con dietas enriquecidas con PUFA resulta en una disminución del prurito (Scott et al., [1997](#); Harvey, [1999](#); Sævik y otros, [2004](#); Besignor et al., [2008](#)). Además, en una prueba cutánea de

hipersensibilidad de tipo retardado, se observó una supresión de las respuestas inmunes mediadas por células (Wander et al., [1997](#)). Además, se demostró que las dietas enriquecidas con PUFA en general mejoran el estado del cabello y la piel incluso en perros sanos (Marsh et al., [2000](#); Rees y otros, [2001](#)).

Es importante tener en cuenta que se encontró que los efectos beneficiosos de los ácidos grasos insaturados dependen de la cantidad y la proporción de ácidos grasos n6 a n3 en la dieta. Se observó una reducción en el prurito debido a la suplementación con AGPI cuando los AGPI se administraron en una proporción de 5 a 1 o 10 a 1 para n6 y n3 respectivamente (Scott et al., [1997](#); Olivry y otros, [2001](#); Saevik y otros, [2004](#)). Del mismo modo, en perros sanos, se informó que las proporciones n6 a n3 de 1.4 a 1, 5 a 1 y 10 a 1 pero no más altas resultaron en una reducción en la síntesis de prostaglandina E2 o leucotrieno B4 por monocitos estimulados, neutrófilos y piel (Vaughn et al., [1994](#); Wander y otros, [1997](#)).

Los signos clínicos generalmente mejoran después de 12 semanas de aplicación de AGPI (Olivry et al., [2001](#)). Se han reportado cambios en el patrón de ácidos grasos de membrana después de la suplementación dietética de AGPI después de 8 a 12 semanas en perros (Stoeckel et al., 2011, [2012](#)). Para monitorear un aumento inducido por la dieta en los ácidos grasos n3 tisulares, el análisis de los ácidos grasos plasmáticos es suficiente (Stoeckel et al., [2012](#)). Sin embargo, los ácidos grasos eritrocitarios deben analizarse si el efecto de una intervención dietética sobre los ácidos grasos n6 tisulares es de interés (Stoeckel et al., [2012](#)).

En conjunto, hay pruebas convincentes de que los AGPI están involucrados en la patogénesis de la CAD. En primer lugar, los ácidos grasos insaturados en general mejoran la condición de la piel. En segundo lugar, los PUFA modulan el sistema inmunológico, lo que lleva la respuesta inmune en una dirección antiinflamatoria.

## ***Impacto de los AGPI en la liberación del mediador de mastocitos***

Aunque la suplementación con AGPI se usa ampliamente en pacientes atópicos, su modo de acción sigue sin estar claro. Algunos conocimientos interesantes sobre el impacto de los AGPI en la exocitosis de mastocitos fueron proporcionados por estudios *in vitro* utilizando la línea de mastocitos caninos C2 (Gueck et al., 2003, [2004a,b](#); Seidel y otros, [2005](#); Schmutzler y otros, [2010](#); Basiouni et al., 2012, [2013](#)). Debido a la función deteriorada del receptor IgE expresada por las células C2 (Hunter et al., [2009](#)), el péptido de veneno de avispa mastoparan, que desencadena un receptor de proteína G, se utilizó para la estimulación. En una serie de experimentos, se analizaron las consecuencias de una suplementación de mastocitos con AGPI en concentraciones fisiológicamente relevantes. Los datos obtenidos son de particular importancia ya que el C2 utilizado aquí exhibe una actividad enzimática disminuida de la  $\Delta 5$ -desaturasa (Seidel et al., [2005](#)). Esto es similar a los pacientes atópicos. Se demostró que el enriquecimiento de mastocitos con el ARNI de AGPI n3 disminuye la exocitosis inducida por estimulación de los mediadores proinflamatorios en comparación con las células de control

(Gueck et al., [2003](#)). Los mastocitos suplementados con LNA se caracterizaron por una disminución de la liberación de histamina, una reducción en la producción de prostaglandina E2 y una disminución en la actividad de la enzima proinflamatoria triptasa (Gueck et al., [2003](#)). Del mismo modo, el enriquecimiento de DHA de los mastocitos estimulados resultó en una disminución significativa en la liberación de prostaglandina E2 en comparación con las células de control estimuladas (Gueck et al., [2004a](#)). Esta disminución en la liberación de mediadores proinflamatorios puede explicar los efectos beneficiosos de los AGPI n3 en el tratamiento de la EAC. En contraste, se encontró que la suplementación de C2 con los AGPI AA n6 mejora tanto el aumento espontáneo como el inducido por la estimulación en los niveles de histamina y prostaglandina E2, así como el aumento de la actividad de la triptasa (Gueck et al., [2004b](#)). Por lo tanto, una dieta baja en AA debe ser favorecida para los perros que sufren de CAD.

## Suplementación con AGPI y membranas de mastocitos

La función de los mastocitos depende fundamentalmente de la composición lipídica de la membrana plasmática que separa el interior de una célula del entorno circundante. Las proteínas integradas o asociadas, como los canales iónicos, los receptores y las enzimas unidas a la membrana, permiten un intercambio dirigido de sustancias, así como la transmisión de información de célula a célula. Típicamente, tras la activación, varias proteínas de membrana interactúan formando complejos proteicos para cumplir su función (Davey et al., 2007, [2008](#)). Por lo tanto, el movimiento lateral de las proteínas de membrana dentro de la bicapa lipídica es de considerable importancia para garantizar las reacciones adecuadas de una célula a las condiciones exteriores.

Las propiedades físicas de una membrana plasmática, por ejemplo la fluidez de la membrana, dependen del patrón de ácidos grasos de los fosfolípidos de la membrana (Stillwell y Wassall, [2003](#); Ma y otros, [2004](#); Wassall y Stillwell, [2008](#)). Un aumento de los ácidos grasos insaturados conduce a una mayor fluidez de la membrana, afectando así la dinámica de las proteínas (Koenig et al., [1997](#); Smaby y otros, [1997](#); Epanand, [1998](#); Ma y otros, [2004](#)). En este sentido, es importante mencionar que los ácidos grasos dietéticos de hecho modulan la composición lipídica de las membranas celulares (Biondo et al., [2008](#); Schmitz y Grandl, [2008](#)). Se ha demostrado que un mayor suministro de AGPI resulta en una incorporación de los ácidos grasos insaturados en las membranas de las células del cuerpo (Biondo et al., [2008](#); Schmitz y Grandl, [2008](#)).

Además, los estudios han demostrado que los fosfolípidos de la membrana no se distribuyen uniformemente dentro de la membrana celular, lo que lleva a subdominios estructural y funcionalmente distintos (Pike, [2003](#)). Estas balsas lipídicas se caracterizan por un enriquecimiento de colesterol y ácidos grasos saturados, así como por el predominio de proteínas de membrana particulares, incluido el receptor de IgE de alta afinidad (Pike, [2003](#)). Las balsas lipídicas son significativas para el rendimiento celular general y están implicadas en una variedad de procesos celulares como el tráfico, la transducción de señales y la clasificación

molecular (Simons y Toomre, [2000](#); Pike, [2003](#)). Con respecto a la relevancia de los microdominios como centro de agrupamiento de proteínas y plataforma de señalización, se cree que las perturbaciones de las balsas lipídicas, por ejemplo, por la incorporación de ácidos grasos insaturados, afectan el ensamblaje de proteínas y la transmisión de señales (Simons y Toomre, [2000](#); Van y Leo, [2002](#); Siddiqui y otros, [2007](#); Yaqoob, [2010](#)). Por ejemplo, la unión de anticuerpos IgE unidos a antígenos conduce a una agregación de receptores de IgE, que, a su vez, inicia la activación de los mastocitos (Davey et al., 2007, [2008](#)). Este ensamblaje de receptores de IgE generalmente tiene lugar en las balsas lipídicas (Davey et al., 2007, [2008](#)). Por lo tanto, una reorganización de las balsas lipídicas podría afectar la activación de los mastocitos, la exocitosis de los mastocitos y la liberación de mediadores de mastocitos preformados. Las investigaciones in vitro con mastocitos C2 caninos proporcionan evidencia de que una suplementación con AGPI conduce a una incorporación de los ácidos grasos insaturados en balsas lipídicas y dominios de membrana sin balsa (Basiouni et al., [2012](#)). Además, se demostró que el aumento en el contenido de PUFA va junto con un mayor índice de insaturación de los dominios de membrana (Basiouni et al., [2012](#)), que es un marcador de fluidez de la membrana. Por lo tanto, existen numerosos indicios de que la suplementación dietética de los perros que sufren de CAD con AGPI altera la función de los mastocitos a través de una modulación de la composición lipídica del microdominio de membrana.

## ***El papel de las fosfolipasas D***

*Un ejemplo de enzimas unidas a la membrana que podrían verse afectadas por los procesos de reorganización de la membrana celular debido a la suplementación con AGPI son las fosfolipasas D (PLD). Las fosfolipasas en general son hidrolasas que escinden los fosfolípidos, el componente clave de las membranas celulares, en ácidos grasos y otras sustancias lipofílicas. Debido a su actividad enzimática, las fosfolipasas son importantes en la síntesis y degradación de membranas biológicas, así como en la formación de orgánulos celulares (Selvy et al., [2011](#); Peng y Frohman, [2012](#)). Además, las fosfolipasas desempeñan un papel considerable en las cascadas de señalización intracelular, ya que sus productos de reacción son sustancias mediadoras y segundos mensajeros (Selvy et al., [2011](#); Peng y Frohman, [2012](#)).*

*Las fosfolipasas D escinden la fosfatidilcolina liberando ácido fosfatídico y colina soluble (Selvy et al., [2011](#); Peng y Frohman, [2012](#)). El producto de reacción ácido fosfatídico es una molécula de señalización bioactiva de corta duración que se ha demostrado que está implicada en el tráfico vesicular, incluida la endocitosis y la exocitosis (Selvy et al., [2011](#); Peng y Frohman, [2012](#)). En este contexto, la DLP se ha considerado esencial para la desgranulación celular (Selvy et al., [2011](#); Peng y Frohman, [2012](#)).*

*Hasta la fecha, se han descrito dos isoformas de la DLP en sistemas de mamíferos: PLD1 y PLD2 (Selvy et al., [2011](#); Peng y Frohman, [2012](#)). Ambos difieren en su actividad basal, así como en su localización subcelular. La PLD2 tiene una mayor actividad basal en comparación con la PLD1 y se encuentra en la membrana plasmática independientemente de su estado de activación (Colley et al., [1997](#); Selvy et al., [2011](#)). La PLD1 se colocaliza con vesículas secretoras y, tras la estimulación, se transloca a la membrana plasmática (Brown et al., [1998](#); Choi y otros, [2002](#)).*

Se cree que PLD1 media el movimiento de las vesículas secretoras y la fusión de estas vesículas con la membrana plasmática, mientras que PLD2 está involucrada solo en los procesos de fusión de membrana (Choi et al., [2002](#)).

## ***Impacto de los PUFA en la localización y actividad de PLD***

Se ha demostrado que las fosfolipasas D son objetivos relevantes para los impactos biológicos de los ácidos grasos insaturados. Se han descrito efectos dependientes de PLD de PUFA en células intestinales (Awad et al., 1994), células musculares lisas (Askari et al., 2002), así como en células inmunes tanto de los innatos [neutrófilos (Grenier et al., 2003), macrófagos (Wang y Oram, [2005](#))] como adaptativos [linfocitos (Bechoua et al., [1998](#); Kim y otros, [1999](#); Díaz et al., [2002](#))] sistema inmunológico. Una modulación mediada por PUFA del PLD también se aplica a los mastocitos. Se ha demostrado que los AGPI afectan la localización intracelular de PLD1 e influyen en la actividad enzimática de la DLP total (Gemeinhardt et al., [2009](#); Basiouni et al., [2013](#)).

La activación de los mastocitos se asocia con una translocación de PLD1 de estructuras vesiculares intracelulares a la membrana plasmática (Brown et al., [1998](#); Choi y otros, [2002](#)). El movimiento inducido por la estimulación de PLD1 se inhibe por el enriquecimiento de los mastocitos con LA, LNA, EPA o DHA, pero no con AA (Basiouni et al., [2013](#)). Como la translocación se considera esencial para la exocitosis mediada por PLD1, esta observación proporciona una explicación para la disminución de la liberación de mediadores de mastocitos suplementados con LA, LNA, EPA o DHA (Gueck et al., 2003, [2004a](#), b). El ácido araquidónico no tiene acción inhibitoria sobre la exocitosis de mastocitos, lo que concuerda con la noción de que AA no es adecuado para prevenir la translocación de PLD1 (Gueck et al., [2004b](#)).

Además, los AGPI aumentan la actividad total de DLP inducida por la estimulación, como se muestra para las células mononucleares sanguíneas (Bechoua et al., [1998](#)), la línea celular de mono similar a fibroblastos COS-1 (Gemeinhardt et al., 2009), así como para la línea de mastocitos caninos C2 (Basiouni et al., [2013](#)). Todos los PUFA probados, incluidos LNA, EPA, DHA, LA y AA, surgieron para promover la actividad enzimática total de la DLP de mastocitos (Basiouni et al., [2013](#)). Los estudios de inhibición que utilizaron inhibidores específicos de isoformas de PLD1 o PLD2 proporcionaron evidencia adicional de que AA tiene un efecto potenciador en ambas isoformas de PLD (Basiouni et al., [2013](#)). El DHA, por otro lado, solo impacta en la PLD2 (Basiouni et al., [2013](#)). Estas acciones divergentes de DHA y AA proporcionan información valiosa sobre los mecanismos subyacentes de la regulación de los mastocitos. El DHA inhibe y el AA promueve la liberación del mediador por los mastocitos (Gueck et al., [2004a,b](#)), por lo que la PLD1 parece de especial importancia en el control de los eventos secretores de mastocitos.

Surge la pregunta de por qué ciertos AGPI tienen efectos divergentes sobre la localización y actividad de la DLP de los mastocitos. Una respuesta puede encontrarse en las diferentes



interacciones de ácidos grasos insaturados con moléculas de señalización especiales. Por ejemplo, se ha informado que PLD1 se desplaza junto con la proteína quinasa C alfa (Pkc $\alpha$ ) (Mochly-Rosen et al., [1990](#); Garbi y otros, [2000](#); Hu y Exton, [2003](#)). Se sabe que tanto el DHA como el EPA inhiben la translocación de Pkc $\alpha$  (Nair et al., [2001](#); Denys et al., [2005](#)) por lo que también pueden impedir el movimiento de PLD1. AA, por el contrario, se ha demostrado que es un activador directo de Pkc $\alpha$  (Khan et al., [1995](#); López-Nicolás et al., [2006](#)), que encaja con la incapacidad de AA para detener la translocación de PLD1. También se han descrito impactos diferenciales de DHA y AA en los activadores de PLD1. Si bien se informa que AA tiene un efecto activador sobre los mediadores estimulantes de PLD1, a saber, las GTPasas pequeñas ARF y Rho, así como Pkc $\alpha$  (Fu et al., [1998](#); Araki et al., [2001](#)), se ha demostrado que el DHA promueve la IRA (Díaz et al., [2002](#)), pero inhibe la Rho y la Pkc $\alpha$  (Young et al., [2000](#); Yi y otros, [2007](#)).

## Conclusión

Aunque los efectos beneficiosos de los AGPI en el tratamiento de la EAC se conocen desde hace varios años, todavía hay una falta de conocimiento con respecto a su modo de acción. Los efectos positivos de una suplementación con PUFA en la función de barrera de la piel están bien descritos. No obstante, los ácidos grasos insaturados tienen un impacto en numerosas células involucradas en la patogénesis de la EAC. Estas células incluyen queratinocitos, células dendríticas, linfocitos T y mastocitos. Parece que los AGPI dietéticos se integran fácilmente en las membranas celulares, modulando así las propiedades de las bicapas lipídicas. Como resultado, hay una reorganización de los microdominios de membrana, particularmente las balsas lipídicas. Esto conduce a cambios funcionales asociados a la membrana como el PLD. Las fosfolipasas D, dianas de los ácidos grasos insaturados, son importantes para la regulación de los procesos de exocitosis de mastocitos y contribuyen a la patogénesis de la EAC. Tanto la localización como la actividad se alteran debido a un enriquecimiento de AGPI de los mastocitos. Estas observaciones proporcionan una base molecular de los efectos positivos de los AGPI dietéticos en la regulación a la baja de la desgranulación exagerada de los mastocitos.