



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

NETWORK DOS MEDIADORES LIPÍDICOS COM DOENÇAS AUTOIMUNES: UMA REVISÃO DE LITERATURA

NETWORK OF LIPID MEDIATORS WITH AUTOIMMUNE DISEASES: A LITERATURE REVIEW

Danielle Cristina Pereira², Débora Oléa Braga³, Laura Ballalai Swenson⁴, Martha Laura Simão Silva⁵, Myriam Victória Monteiro Frota⁶ Karina Furlani Zoccal¹

Submetido em: 25/04/2021

e24238

Aprovado em: 15/05/2021

RESUMO

Os mediadores lipídicos são moléculas orgânicas liberadas no processo inflamatório que podem estar relacionados tanto às ações fisiológicas quanto patológicas, como nas doenças autoimunes. No início da inflamação, mediadores lipídicos pró inflamatórios contribuem para vasodilatação e recrutamento de neutrófilos; nos estágios finais ocorre ativação anti-inflamatória, quando se inicia o processo de resolução, reduzindo o recrutamento de células no local da lesão. As doenças autoimunes são capazes de surgir a partir da resposta imune exacerbada, embora etiologicamente distintas, essas doenças são unificadas por meio da presença de componentes imunológicos desregulados. Este estudo buscou correlacionar os diferentes mediadores lipídicos com as doenças autoimunes: Artrite Reumatoide, Lúpus Eritematoso Sistêmico, Tireoidite de Hashimoto e Esclerose Múltipla por meio de uma revisão de literatura. Revisão bibliográfica utilizando como bases de dados o Google acadêmico, Medline, PubMed e SciELO. A busca foi realizada em artigos publicados no período de 2000 a 2020, em português e/ou inglês. A partir deste estudo é possível compreender como a complexidade da imunoregulação dos mediadores lipídicos pode elucidar a patogênese das doenças autoimunes, além de guiar futuras estratégias de tratamento.

PALAVRAS-CHAVE: Doenças Autoimunes. Mediadores Lipídicos. Artrite reumatoide. Lúpus Eritematoso Sistêmico. Tireoidite de Hashimoto. Esclerose Múltipla.

ABSTRACT

Lipid mediators are organic molecules released in the inflammatory process that can be related to both physiological and pathological actions, as well as autoimmune diseases. At the onset of inflammation, pro-inflammatory lipid mediators contribute to vasodilation and recruitment of neutrophils; in the final stages, anti-inflammatory activation occurs, when the resolution process begins, resulting in the recruitment of cells at the injury site. Autoimmune diseases are able to arise from an exacerbated immune response, although etiologically distinct, these diseases are unified through the presence of unregulated immune components. This study sought to correlate the different lipid mediators with autoimmune diseases: Rheumatoid Arthritis, Systemic Lupus Erythematosus, Hashimoto's Thyroiditis and Multiple Sclerosis through a literature review. Bibliographic review using the academic Google, Medline, PubMed and SciELO as databases. The search was carried out on articles published from 2000 to 2020, in Portuguese and / or English. From the study it is possible to understand how a complexity of the immunoregulation of lipid mediators can elucidate the pathogenesis of autoimmune diseases, in addition to guiding future treatment strategies.

² Acadêmica do 4o ano do curso de Medicina do Centro Universitário Barão de Mauá

³ Acadêmica do 4o ano do curso de Medicina do Centro Universitário Barão de Mauá

⁴ Acadêmica do 4o ano do curso de Medicina do Centro Universitário Barão de Mauá

⁵ Acadêmica do 4o ano do curso de Medicina do Centro Universitário Barão de Mauá

⁶ Acadêmica do 4o ano do curso de Medicina do Centro Universitário Barão de Mauá

¹ Professora titular do Centro Universitário Barão de Mauá e membro do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos. Possui doutorado e pós-doutorado pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo (USP)



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

NETWORK DOS MEDIADORES LIPÍDICOS COM DOENÇAS AUTOIMUNES:
UMA REVISÃO DE LITERATURA
Karina Furlani Zoccal, Danielle Cristina Pereira, Débora Oléa Braga,
Laura Ballalai Swenson, Martha Laura Simão Silva, Myriam Victória Monteiro Frota

KEYWORDS: Autoimmune diseases. Lipid Mediators. Rheumatoid arthritis. Systemic lupus erythematosus. Hashimoto's thyroiditis. Multiple sclerosis.

1 INTRODUÇÃO

Os mediadores lipídicos (ML), moléculas orgânicas liberadas no surgimento de uma inflamação, são derivados de ácidos graxos poli-insaturados (PUFAs), como o ácido araquidônico (AA), ácido eicosapentaenico (EPA) e ácido docosahexaenico (DHA) (BENNETT; GILROY, 2016). Sua presença pode estar relacionada tanto a ações fisiológicas quanto patológicas como câncer, doenças infecciosas, doenças inflamatórias, doenças autoimunes e cicatrização de lesões (TUNCER; BENERJEE, 2015; W. GILROY; BISHOP-BAILEY, 2019), sendo que podem desempenhar funções distintas, há os que coordenam o processo inflamatório (como as prostaglandinas) ou então, auxiliam a conter, dando um fim oportuno à inflamação exacerbada (como os leucotrienos) (DENNIS; NORRIS, 2015).

Entre os mediadores lipídicos mais relevantes encontra-se a família dos eicosanoides, que são derivados da oxidação do ácido araquidônico (SANAK, 2016), por exemplo, prostaglandinas, tromboxanos e prostaciclina, lipoxinas, leucotrienos, entre outros (DENNIS; NORRIS, 2015). Em relação a família EPA, foram identificados mediadores bioativos como por exemplo, as resolvinas da série E, e em relação DHA, os mediadores protectinas, resolvinas da série D e maresinas (SERHAN et al., 2015), conforme demonstrado na figura 1.

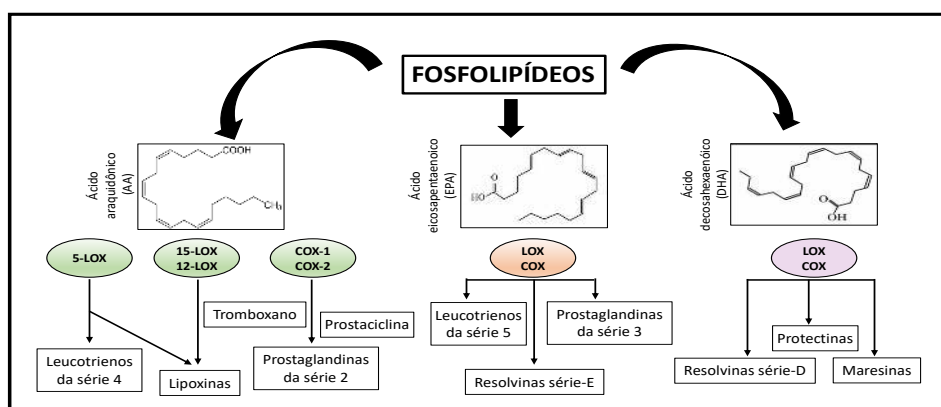


Figura 01. Sínteses dos mediadores lipídicos produzidos pelo AA, EPA e DHA. Após distúrbios imunológicos que estimulam a membrana celular, ocorre a liberação de fosfolipídeos. Estes podem sofrer ações enzimáticas favorecendo a formação do AA, EPA e DHA. Por meio das vias



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

NETWORK DOS MEDIADORES LIPÍDICOS COM DOENÇAS AUTOIMUNES:
UMA REVISÃO DE LITERATURA

Karina Furlani Zoccal, Danielle Cristina Pereira, Débora Oléa Braga,
Laura Ballalai Swenson, Martha Laura Simão Silva, Myriam Victória Monteiro Frota

enzimáticas lipoxigenase (LOX) e ciclooxigenase (COX), ocorre a produção de eicosanoides da série 4 dos leucotrienos (LTB₄, LTC₄ e LTE₄) e da série 2 das prostaglandinas (PGD₂, PGE₂, PGI₂), tromboxanos (TXA₂), prostaciclina (PGI₂) e lipoxinas (LXA₄ e BXB₄). O consumo de ácidos graxos da família ômega (ω)-3, como o ácido α -linolênico, EPA ou DHA, competem com o AA pelas mesmas vias enzimáticas (LOX e COX). Pelo EPA, temos a produção de prostanoídeos da série 3 (PGE₃, PGI₃ e TXA₃), leucotrienos da série 5 (LTB₅, LTC₅ e LTE₅) e resolvinas da série E (RvEs – RvE1, RvE2 e RvE3). Em relação ao DHA, pela ação de LOX e COX, temos a produção de RVDs (RVD1-RvD6), protectinas e maresinas. Fonte: Adaptado SERHAN et al., 2014.

No início da inflamação, mediadores lipídicos pró inflamatórios são liberados e contribuem para vasodilatação e recrutamento de neutrófilos, já nos estágios finais ocorre uma ativação anti-inflamatória dos mediadores, quando se inicia o processo de resolução, reduzindo o recrutamento de células no local da lesão (LAWRENCE et al., 2002). Sabe-se que a formação e a atividade dos mediadores lipídicos em seus respectivos receptores são conduzidas através das condições fisiológicas do organismo. Uma alteração enzimática ou no próprio receptor é capaz de gerar uma variedade de condições patológicas (SHIMIZU, 2009). Desse modo, um desequilíbrio nas vias de sinalização dos mediadores lipídicos auxilia no desenvolvimento de doenças de caráter inflamatório, autoimune, degenerativo e metabólico, e também na progressão de alergias, hipertensão e câncer (MURAKAMI, 2011).

Os mediadores especializados na pró-resolução (SPM), relacionam-se com a fase de resolução durante a resposta inflamatória e possuem atividades descobertas em defesa microbiana, proteção de órgãos, regeneração de tecidos, dor, cicatrização de feridas, câncer e reprodução e cognição neurobiológica (SERHAN et al., 2015). A resolução, indução da cascata por meio de agonistas inflamatórios, avança através de drogas baseadas na pró-resolução endógena que são capazes de restaurar a homeostase do organismo. Estudos reportaram que os mediadores lipídicos que participam da resolução são as lipoxinas, resolvinas e protectinas (BUCKLEY; GILROY; SERHAN, 2014). Deste modo, quando um estímulo danoso não é suprimido devido a uma falha na resolução da inflamação, as células imunes adaptativas recrutadas continuam ativadas e mantêm a pró-inflamação o que guia o desenvolvimento de muitas doenças inflamatórias crônicas (CHIURCHIU; LEUTI; MACARRONE, 2018). Além disso, a ativação persistente da imunidade inata e dos receptores de reconhecimento padrão (PPRs) contribuem também para a manutenção de respostas inflamatórias em doenças autoimunes (ARINGER et al., 2012).

Nesse contexto, as doenças autoimunes são capazes de surgir a partir da resposta imune exacerbada. Define-se como doença autoimune as que conciliam uma patogênese comum, o ataque imunomediado do corpo às células, tecidos e órgãos (ROSE, 2017). A tolerância imunológica em relação aos autos antígenos é rompida, linfócitos T reativos são ativados e ocorre a produção de autoanticorpos (LU, 2014). Embora, etiologicamente distintas essas doenças são unificadas por meio da presença de componentes imunológicos desregulados (GILROY; BISHOP-BAILEY, 2019). Neste contexto, os mediadores lipídicos têm participação no curso do



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

NETWORK DOS MEDIADORES LIPÍDICOS COM DOENÇAS AUTOIMUNES:
UMA REVISÃO DE LITERATURA

Karina Furlani Zoccal, Danielle Cristina Pereira, Débora Oléa Braga,
Laura Ballalai Swenson, Martha Laura Simão Silva, Myriam Victória Monteiro Frota

desenvolvimento das doenças imunomediadas, entretanto, os mecanismos ainda não estão totalmente esclarecidos.

Assim, o presente estudo buscou correlacionar os diferentes mediadores lipídicos com as doenças autoimunes por meio de uma revisão de literatura. A resolução da inflamação é amplamente coordenada e regulada, e o equilíbrio entre os mediadores lipídicos se torna essencial dentro do processo de homeostasia do organismo. Entender a complexidade dessa imunorregulação pode favorecer a compreensão da patogênese dessas doenças, além de facilitar futuras estratégias terapêuticas.

2 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo qualitativo de revisão narrativa a partir das bases de dados Google acadêmico, Medline, Center for Biotechnology Information (PubMed), e biblioteca eletrônica Scientific Electronic Library Online (SciELO). É uma análise ampla da literatura, sem definir uma metodologia replicável conforme proposto por Vosgerau e Romanowsk (2014). As palavras-chaves usadas para a seleção do artigo foram: Doenças Autoimunes; Mediadores Lipídicos; Artrite reumatoide; Lúpus Eritematoso Sistêmico; Tireoidite de Hashimoto; Esclerose Múltipla; além de suas respectivas palavras em inglês: Autoimmune diseases; Lipid Mediators; Rheumatoid arthritis; Systemic lupus erythematosus; Hashimoto's thyroiditis; Multiple sclerosis. Como critério de inclusão, foram selecionados artigos entre os anos de 2000 a 2020, buscando uma atualização da temática abordada.

3 DESENVOLVIMENTO

3.1 MEDIADORES LIPÍDICOS

3.1.1 Prostaglandinas

As prostaglandinas (PGs) são representativas da inflamação resultando em processos de dor, inchaço (tumor), eritema (rubor) e calor. Elas são membros de uma família de mediadores lipídicos denominado eicosanoide, que são provenientes do ácido araquidônico (CROFFORD, 2001). As PGs são subdivididas em PG1, PG2 e PG3 (SERHAN; HAEGGSTRÖM, 2010) e são denominadas como PGD, PGE, PGF, PGI's (prostaciclina) e tromboxanos (SMITH; URADE; JAKOBSSON, 2011). Estes mediadores possuem uma estrutura química em comum denominada prostanoide, composto por um ácido graxo poli-insaturado com 20 átomos de carbono que contém um anel de ciclopentano e um grupo 15-hidroxila.

A primeira etapa da síntese de PGs é mediada por enzimas fosfolipases que liberam aminoácidos das membranas fosfolipídicas (SMITH, 2018). Além das fosfolipases, a regulação de prostaglandinas é determinada pela expressão de enzimas na via metabólica. As enzimas cicloxigenase (COX-1 e COX-2) são responsáveis pela conversão do ácido araquidônico. A COX 1 é uma enzima que se manifesta na maioria dos tecidos e células animais, sendo sua expressão



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

NETWORK DOS MEDIADORES LIPÍDICOS COM DOENÇAS AUTOIMUNES:
UMA REVISÃO DE LITERATURA

Karina Furlani Zoccal, Danielle Cristina Pereira, Débora Oléa Braga,
Laura Ballalai Swenson, Martha Laura Simão Silva, Myriam Victória Monteiro Frota

máxima em linhagens de células que estão sofrendo o processo de diferenciação celular, mimetizando, assim, seu desenvolvimento (TANABE; TOHNAI, 2002). A COX-2 se encontra em menor quantidade nos tecidos dos mamíferos e é predominante no papel da inflamação, pois, sua presença induz rapidamente uma resposta de fatores de crescimento e citocinas (MORITA, 2002). As duas isoformas da enzima contribuem com a síntese de prostanoídes distintos. A COX-2, intermediada pelos efeitos da COX-1, altera o metabolismo do AA para a produção da PGI₂ e PGE₂. Ao passo que, a metabolização do AA pela COX-1 origina PGI₂, TxA₂, PGD₂ e ácido 12-hidroxiheptadecatrienoico (HHT), bem como em menor porção PGE₂ (FUNK, 2001). A biossíntese de prostanoídes possui importância clínica significativa visto que se trata do alvo farmacológicos dos anti-inflamatórios não esteroides (AINES), uma classe medicamentosa amplamente distribuída como recurso terapêutico de doenças inflamatórias (BENNETT; GILROY, 2016).

3.1.2 Leucotrienos

Os leucotrienos (LT), lipoxinas e resolvinas são os mediadores lipídicos biossintetizados através da via lipoxigenases (LOX) pela conversão do ácido araquidônico (HAEGGSTREOM; FUNK, 2011). As LOX são uma família de lipídios peroxidantes e a isoforma humana LOX tem sido aplicada em uma série de patologias de caráter inflamatório, hiperproliferativo (câncer) e neurodegenerativo (HORN et al., 2015). Existem vários LOX documentados nos mamíferos, em especial nos humanos, existem seis famílias principais: 5-LOX, 12-LOX, 15-LOX (15-LOX tipo 1 e 15-LOX tipo 2), 12R-LOX e LOX epidérmica (HORN et al., 2015). Os LT são os mais estudados e para sua formação, a 5-LOX é a enzima encarregada (RÅDMARK et al., 2014).

Sabe-se que os LT possuem uma variedade de ações biológicas e pró-inflamatórias importantes (FUNK, 2001). Entre as funções clássicas destes mediadores destacam-se quimiotaxia endotelial, aderência e ativação de leucócitos, formação de quimiocinas e contração da musculatura lisa da microcirculação e do trato respiratório (DI GENNARO; HAEGGSTRÖM, 2012). Quando produzido em quantidades patológicas, esses mediadores induzem dor, febre e inflamação (HORN et al., 2015), além de poder desempenhar um papel patogênico em doenças inflamatórias agudas e crônicas como asma e artrite reumatoide (DI GENNARO; HAEGGSTRÖM, 2012). O LTB₄ é um agente quimiotático poderoso e, portanto, encarregado de atrair células imunes inatas para a lesão tecidual, como exemplo, os leucócitos. Em contraste, o LTB₅ inibe ações inflamatórias do LTB₄. Por fim, os mediadores LTC₄, LTD₄ e LTE₄ são substâncias responsáveis por uma lenta anafilaxia, sendo os dois últimos encontrados em diversos tipos de câncer, sendo considerados tumorigênicos (CHRISTIE; HARWOOD, 2020).

3.1.3 Lipoxinas

As lipoxinas são eicosanóides derivadas da enzima lipoxigenase e são formadas a partir do AA e um ácido graxo ômega-6 (SERHAN, 2007). Essa classe, assim como os demais mediadores



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

NETWORK DOS MEDIADORES LIPÍDICOS COM DOENÇAS AUTOIMUNES:
UMA REVISÃO DE LITERATURA
Karina Furlani Zoccal, Danielle Cristina Pereira, Débora Oléa Braga,
Laura Ballalai Swenson, Martha Laura Simão Silva, Myriam Victória Monteiro Frota

lipídicos de pró-resolução, impede a infiltração de neutrófilos, e impulsionam a infiltração de células mononucleares de maneira a não promover o tráfego de quimiocinas pró-inflamatórias ou ativação dessas células (SERHAN, 2007). Além disso, sinalizam para os macrófagos efetivarem a fagocitose de células inflamatórias (KIERAN; MADERNA; GODSON, 2004), limitam a ação de células polimorfonucleares (PMN), induzem a quimiotaxia e adesão ao local de inflamação (SERHAN, 2008). Assim, são fundamentais na fase de resolução sendo, portanto, capazes de inibir a inflamação e promover a homeostase do tecido.

Estudos demonstraram que as lipoxinas, modulam ações dos LT e citocinas, de modo que um desequilíbrio entre lipoxinas e leucotrienos pode dar origem a patologias de origem inflamatória. Sendo assim, devido a habilidade de agonismo anti-inflamatório, análogos de lipoxinas são vistos como uma novidade no tratamento, pois a partir de uma regulação endógena espera-se menores efeitos adversos (SERHAN; HAEGGSTRÖM, 2010).

3.1.4 Resolvinas

As resolvinas são sintetizadas a partir do ácido graxo poli-insaturado (PUFA) ômega-3 possuindo duas bioformas, série E, composta pela resolvina E1 ou RvE1, e série D, formada pela resolvina D1 ou RvD1, e, são relevantes devido a sua potência na resolução da inflamação (SERHAN; HAEGGSTRÖM, 2010). A série E é derivada do ácido eicosapentaenoico (EPA), enquanto a série D é biossintetizada a partir do ácido docosahexaenóico (DHA) (SERHAN, 2006).

Estes mediadores são caracterizados como precursores agonistas e/ou indutores, que promovem a resolução, interrompendo o fluxo de neutrófilos ao tecido (SERHAN et al., 2000). As evidências científicas atuais mostram que as resolvinas possuem importantes ações anti-inflamatórias e imunorregulatórias. Dentre elas destacam-se a inibição da produção de mediadores pró-inflamatórios, além de ordenar o tráfego de leucócitos e mediadores para os locais de inflamação (SERHAN; CHIANG; VAN DYKE, 2008). Além disso, estudos demonstram que estes mediadores reduziram a progressão de citocinas nas células do sistema nervoso (HONG et al., 2003).

3.1.4 Tromboxanos

Os tromboxanos (TX) são considerados produtos das prostaglandinas, possuindo uma estrutura química semelhante à dos prostanoídes (NAKAHATA, 2008). A ativação dos receptores de tromboxano (TP) causa processos fisiopatológicos variados compreendendo a agregação de plaquetas e contração do músculo liso vascular. Além disso, o estímulo de TP endotelial favorece a adesão de moléculas e infiltração de monócitos/macrófagos (FÉLÉTOU; VANHOUTTE; VERBEUREN, 2010).

O principal TX a ser estudado é o tromboxano A₂ (TXA₂) por se tratar de metabólitos do AA encarregado da função de vasoconstrição e agregação plaquetária. O TXA₂ é produzido através da



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

NETWORK DOS MEDIADORES LIPÍDICOS COM DOENÇAS AUTOIMUNES:
UMA REVISÃO DE LITERATURA
Karina Furlani Zoccal, Danielle Cristina Pereira, Débora Oléa Braga,
Laura Ballalai Swenson, Martha Laura Simão Silva, Myriam Victória Monteiro Frota

catálise, via enzima COX, do AA seguido da ação da enzima tromboxano sintase (TXS) (NAKAHATA, 2008). O TXA2 está envolvido em vários fatores fisiopatológicos como trombose, asma, infarto do miocárdio, inflamação, imunidade adquirida e aterogênese (NAKAHATA, 2008). A ativação plaquetária constitui o principal evento na formação do trombo (DAVI; SANTILLI; VAZZANA, 2012), como consequência a essa ocorrência, há esforços significativos na busca de inibidores de sua síntese.

Estudos demonstraram que, TXA2 e PGI2 possuem efeitos antagônicos, e, é essencial um equilíbrio entre esses mediadores para uma adequada saúde cardiovascular e manutenção da homeostase vascular (SMYTH, 2010). No entanto, sabe-se que PGI2 é o principal prostanoide produzido pelo endotélio e possui a função de inibição da agregação plaquetária, contribuindo para a uma proteção cardiovascular (MITCHELL; KIRKBY, 2019).

Dados da literatura demonstraram que os antagonistas de TP possuem um potencial único no tratamento de doenças cardiovasculares devido a capacidade de conter a disfunção endotelial em doenças como diabetes e hipertensão, além de caracterizarem como agentes antitrombóticos e eficientes no combate ao processo inflamatório dos vasos (FÉLÉTOU; VANHOUTTE; VERBEUREN, 2010).

3.2 MEDIADORES LIPÍDICOS e DOENÇAS AUTOIMUNES

3.2.1 ARTRITE REUMATOIDE

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune inflamatória crônica sistêmica e proliferativa não supurativa caracterizada principalmente pela inflamação das articulações (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2013). A inflamação da membrana sinovial (sinovite) causa repercussões clínicas representadas por sinais cardinais da inflamação (dor, rubor, calor, edema e perda de função), afetando principalmente articulações das mãos, acometendo as articulações metacarpofalangeanas e interfalangeanas proximais, poupando as interfalangeanas distais (SANO et al., 2020). A AR tem como principais sintomas a rigidez matinal (que pode durar horas), dor e inchaço nas articulações, perda de peso e fadiga, causando impacto significativo sobre a sociedade devido a sua morbidade, efeitos adversos na qualidade de vida da população que sofre com a doença, e, indiretamente causa um alto custo relacionado à limitação da capacidade funcional (CARVALHO et al., 2014).

A doença é multifatorial e depende, portanto, de fatores genéticos combinados aos fatores ambientais para manifestação da doença (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2013). Estima-se que entre metade dos pacientes suscetíveis ao desenvolvimento da AR exista a relação com o principal fator genético para a doença: polimorfismos no locus HLA-DRB1; as alterações nesse locus promovem a ativação desregulada de células T (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2013). Dentre os fatores ambientais, é possível observar uma forte relação com o tabagismo, sendo este o principal fator modificável. Além disso, agentes bacterianos como o micoplasma, o *Mycobacterium* e bactérias da microbiota



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

NETWORK DOS MEDIADORES LIPÍDICOS COM DOENÇAS AUTOIMUNES:
UMA REVISÃO DE LITERATURA

Karina Furlani Zoccal, Danielle Cristina Pereira, Débora Oléa Braga,
Laura Ballalai Swenson, Martha Laura Simão Silva, Myriam Victória Monteiro Frota

intestinal podem influenciar na etiopatogênese da AR, assim como o vírus Epstein-Barr (CARVALHO et al., 2014).

A AR é causada pela quebra da tolerância do sistema imunológico a antígenos próprios, levando a produção de autoantígenos (fator reumatoide) ao recrutamento de, principalmente, células padrão TH17 e, ocasionalmente, de padrão TH1 (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2013). Por consequência, a ativação de células presentes na cápsula articular e membrana sinovial (fibroblastos, condrócitos e células sinoviais) causa sua proliferação e, concomitantemente, a liberação de enzimas proteolíticas e mediadores lipídicos, que resultam na destruição da articulação e até mesmo na destruição do tecido ósseo (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2013).

Dados reportados na literatura demonstraram que os principais mediadores lipídicos com potencial pró-inflamatório envolvidos na patogenia da AR são PGE2 e LTB4. A PGE2 apresentou papel na indução da febre, na vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular, potencializando a dor e o edema (HILÁRIO et al., 2006). O papel pró-inflamatório do LTB4 na patogenia da AR é devido sua grande afinidade com os neutrófilos, tornando-se um grande fator quimiotático (ANN INTERN MED, 2011). Entretanto, outros estudos na área de tratamentos alternativos para AR, exploraram a propriedade anti-inflamatória da PGE2, demonstrando potencial inibitório na produção de citocinas, fator de necrose tumoral (TNF) e IL-1 (COSTA; BECK, 2011). Além disso, a PGE2 apresentou potencial imunossupressor ao inibir a proliferação de linfócitos, atividade de células Natural killers (NK) e a produção de IL-2 e interferon- γ (COSTA; BECK, 2011).

3.2.2 LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença autoimune crônica multifatorial que engloba fatores de riscos genéticos e ambientais capazes de induzir resposta imune (BECCASTRINI et al., 2013). A patogênese da doença é caracterizada pela perda de autotolerância dos linfócitos B e consequente produção de autoanticorpos contra antígenos nucleares e citoplasmáticos, principalmente contra o ácido desoxirribonucleico (DNA) (PONTILLO et al., 2012). O dano tecidual acomete vários órgãos e sistemas, principalmente pele, articulações, sistema hematopoiético, rins, pulmões e sistema nervoso central e é proveniente de vários mecanismos envolvidos na fisiopatologia da doença, como fatores genéticos e epigenéticos, produção de células dendríticas autorreativas, estímulo de linfócitos TCD4 e linfócitos B, produção de autoanticorpos IgG, ativação do sistema complemento e estímulo de citocinas pró-inflamatórias, sobretudo o IFN- α (MANSON; ISENBERG, 2003; FORTUNA; BRENNAN, 2013). Assim, a imunopatogenia do LES envolve a ativação tanto do sistema imune inato, marcado pela desregulação de células dendríticas e neutrófilos, estes envolvidos no processo de netoses (apoptose via NETs), quanto do sistema imune adaptativo, por meio da presença de linfócitos B e T autorreativos (FORTUNA; BRENNAN, 2013). Sabe-se que a patogenia da doença também está relacionada com alterações lipídicas, incluindo o metabolismo e a oxidação lipídica, além de mediadores lipídicos, relacionados com as



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

NETWORK DOS MEDIADORES LIPÍDICOS COM DOENÇAS AUTOIMUNES:
UMA REVISÃO DE LITERATURA
Karina Furlani Zoccal, Danielle Cristina Pereira, Débora Oléa Braga,
Laura Ballalai Swenson, Martha Laura Simão Silva, Myriam Victória Monteiro Frota

disfunções nos linfócitos T e com a inflamação sistêmica, nas quais desempenham importante função regulatória (FERREIRA et al., 2019).

A ativação e a superexpressão da COX-2, isoforma enzimática que promove a oxidação do AA e subsequente produção dos mediadores lipídicos, determinam que células T ativas nos pacientes com LES sejam resistentes à apoptose e anérgicas (estágio quando as células não respondem aos estímulos) (GILROY; BISHOP-BAILEY, 2019; XU et al., 2004). Tais achados corroboram para a busca por alvos terapêuticos, apesar de que apenas alguns inibidores da COX-2 sejam capazes de suprimir a produção de autoanticorpos contra o DNA e levar à apoptose de linfócitos T (XU et al., 2004). Na nefrite proliferativa, forma mais prevalente da nefrite lúpica (NF), que é comum no LES, foi demonstrado aumento da produção de metabólitos do AA, principalmente o TXA₂, produto da TXA₂ sintetase (TXA₂S) e mediador lipídico vasoconstritor pró-inflamatório; da prostaglandina e prostaciclina, mediador lipídico antiagregante plaquetário e vasodilatador (KANEKO et al., 2002; OATES et al., 2011). Essa biossíntese aumentada pode ser mensurada na urina, na qual há níveis elevados de TBX₂ e 2,3-Dinor-6-ceto-PGF₁α (sal de sódio), formas excretadas dos mediadores lipídicos supracitados, respectivamente, além de leucotrieno B₄ (LTB₄), mediador lipídico também derivado do ácido araquidônico, envolvido na quimiotaxia e recrutamento de neutrófilos (BEL; BRUNET; GOSSSELIN, 2014; SUN et al., 2001). O aumento desses mediadores favorece a nefropatia por LES por ocasionarem mudanças na hemodinâmica glomerular. Tal fato corrobora para o uso desses eicosanoides, principalmente o TXA₂, como marcadores imunológicos da lesão glomerular (HORIBA et al., 2002).

A importância do TXA₂ na NF é muito discutida, já que esse mediador parece exercer ação patogênica na função renal, visto que em modelos murinos, o tratamento com antagonistas dos receptores TXA₂ e inibidores da TXA₂S melhoram a função renal, patologia glomerular e a sobrevivência desses animais (OATES et al., 2011). Vários estudos pesquisam se o aumento do TXA₂ no rim dos pacientes com lúpus provém da ativação de COX-1 ou COX-2, a fim de determinar alvos terapêuticos mais eficazes na redução seletiva desse mediador (KANEKO et al., 2002). Dados da literatura demonstraram que em modelo murino, a produção renal de TXA₂ é dependente da COX-2, contudo, o tratamento com inibidores dessa isoforma da COX não melhorou a disfunção renal, mostrando-se tratar de uma abordagem terapêutica controversa (OATES et al., 2011).

A PGE₂ é outro mediador lipídico de grande interesse no LES. Apesar de modular processos inflamatórios e induzir a produção de citocinas inflamatórias, seu papel na imunopatogenia da doença permanece incerto (CHAE et al., 2008). Em modelo murino com lúpus induzido por pristano, alcanço saturado capaz de induzir LES em roedores, notou-se o aumento da produção de PGE₂ estimulada por macrófagos peritoneais, quando comparado com o grupo controle. Além disso, foi observado que a PGE₂ exógena levou a desregulação de citocinas pró-inflamatórias, aumentando a produção de IL-6, IL-10, IFN-gama e NO pelos macrófagos, esplenócitos e tímócitos em murinos com lúpus, além de diminuir a produção de TNF-α pelos macrófagos desses animais em



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

NETWORK DOS MEDIADORES LIPÍDICOS COM DOENÇAS AUTOIMUNES:
UMA REVISÃO DE LITERATURA

Karina Furlani Zoccal, Danielle Cristina Pereira, Débora Oléa Braga,
Laura Ballalai Swenson, Martha Laura Simão Silva, Myriam Victória Monteiro Frota

comparação ao grupo controle (CHAE et al., 2008). Dessa forma, a PGE2 pode regular a liberação de citocinas pró-inflamatórias. Contudo, os achados relacionados ao mediador PGE2, em humanos, são diferentes. Estudos demonstraram que a PGE2 atua sobre receptores de prostaglandina EP4 e EP2 inibindo principalmente a secreção de INF-alfa, pelas células dendríticas plasmocitoides (CDp), e em menor nível, a secreção de TNF- α (FABRICIUS et al., 2010). Além disso, a secreção de citocinas por linfócitos TH1, como IL-2 e IFN-gama, foi suprimida pela atuação do PGE2 sobre as CDp. A PGE2 e seus análogos, portanto, podem representar uma nova abordagem terapêutica nas doenças mediadas por IFN- α , como o LES (FABRICIUS et al., 2010).

A PGD2 também parece desempenhar papel relevante na fisiopatologia da doença. Esse mediador lipídico é um derivado do AA, via COX-1 e COX-2, e tem efeitos sobre a broncoconstrição, termorregulação e vasodilatação (SANTINI et al., 2016). No LES, a PGD2 amplifica a doença. Pacientes com LES possuem uma expressão elevada de PTGDR (receptores de PGD2) nos basófilos sanguíneos e aumento dos metabólitos da PGD2, no plasma. O aumento de PGD2 e a interação com os receptores PTGDR leva a externalização do CXCR4 (C-X-C chemokine receptor type 4) em basófilos, que se acumulam nos órgãos linfoides secundários, que corroboram para a maturação e diferenciação das células T e B (CHARLES et al., 2010; PELLEFIGUES et al., 2018). Portanto, o eixo PGD2/PTGDR também se apresenta como um potencial alvo para o tratamento do LES (PELLEFIGUES et al., 2018).

Assim, nota-se a importância dos mediadores lipídicos não só na patogenia do LES, mas também como importantes biomarcadores e alvos terapêuticos para a doença. Nesse contexto, mais estudos são necessários a fim de elucidar interações imunológicas e medicamentosas.

3.2.3 TIREOIDITE DE HASHIMOTO

Tireoidite de Hashimoto (TH) é uma doença autoimune que afeta a glândula tireoide. É a doença autoimune mais comum, sendo sua etiologia composta por fatores genéticos, imunes e ambientais (CATUREGLI; REMIGIS; ROSE, 2014). É mais comum em mulheres, na faixa etária de 20-50 anos, além de ter maior prevalência em asiáticos e caucasianos. As manifestações clínicas refletem o hipotireoidismo, e incluem cansaço, fraqueza, pele seca, queda de cabelo, além de dificuldade de concentração e distúrbios de memória. Caso não tratada, a TH pode levar a problemas cardíacos, depressão, e até mesmo déficit cognitivo (GOLDMAN; AUSIELLO, 2009). A patogenia desta doença envolve principalmente a interrupção na autotolerância aos autoantígenos tireoidianos, a partir da formação de autoanticorpos contra a tiroglobulina e a peroxidase tireoidiana, o que desencadeia depleção progressiva dos tirócitos, inflamação e fibrose da tireoide (KUMAR et al., 2010). A inflamação dessa glândula, provocada pela TH, traz o questionamento acerca da participação de mediadores lipídicos em sua fisiopatogenia (CORNETTA et al., 2002).

Sabe-se que as COX são enzimas que catalisam a conversão de AA em prostaglandinas. Estas, por sua vez, são mediadores lipídicos produzidos em locais de dano ou lesão tecidual



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

NETWORK DOS MEDIADORES LIPÍDICOS COM DOENÇAS AUTOIMUNES:
UMA REVISÃO DE LITERATURA

Karina Furlani Zoccal, Danielle Cristina Pereira, Débora Oléa Braga,
Laura Ballalai Swenson, Martha Laura Simão Silva, Myriam Victória Monteiro Frota

(ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2012). Dados da literatura demonstraram em tecidos de pacientes com tireoidite a expressão da COX-2 é regulada positivamente durante a inflamação, quando comparado com espécimes de tecido de tireoide humana embebidos em parafina de indivíduos saudáveis (CORNETTA et al., 2002). Corroborando essas informações, níveis aumentados de prostaglandinas podem levar ao aumento da resposta inflamatória nos indivíduos com Hashimoto, pois estudos, *in vitro*, com células T demonstraram que as citocinas IL-1, TNF- alfa e IFN- gama, que são expressas nessa doença, regulam positivamente a produção de prostaglandinas (MIKOŚ et al., 2014). Assim, pode-se inferir que a expressão de prostaglandinas pode exercer um papel relacionado à inflamação na fisiopatologia da TH.

O papel PGI2 em distúrbios da tireoide também foi investigado. Dados publicados recentemente demonstraram que o uso de epoprostenol, um análogo sintético da PGI2, em pacientes com hipertensão arterial pulmonar, está correlacionado com acometimentos da tireoide. Isso pode ser explicado pelo fato de a PGI2 regular positivamente o AMP cíclico na tireoide, um mensageiro secundário que regula a atividade celular. Assim, pode-se inferir que a PGI2 causa proliferação celular exacerbada, e, conseqüentemente, inflamação nos distúrbios da glândula tireoide (MENON et al., 2019). Entretanto, também foi demonstrado em um estudo com amostras de tecido de tireoide de indivíduos com TH, que não há participação da COX-2 nos mecanismos envolvendo na doença, o que contesta o papel dos ML nesse contexto (KRAWCZYK-RUSIECKA et al., 2014). Assim, estudos ainda são necessários para esclarecer a ação dos ML na TH, bem como o mecanismo de ação das prostaglandinas envolvidas nesse processo.

3.2.4 ESCLEROSE MÚLTIPLA

Descrita pela primeira vez por Charcot em 1868, a Esclerose Múltipla (EM) é uma doença crônica e multifatorial do Sistema Nervoso Central (ZALC, 2018). A EM é caracterizada como uma doença desmielinizante, imunomediada e que dispõe de grandes processos inflamatórios e neurodegeneração. A EM ocorre aproximadamente 3 vezes mais em mulheres do que homens e a média de idade de seu surgimento é dos 20 aos 40 anos, sendo pouco mais tardia em homens do que mulheres, porém a doença pode ocorrer em todas as fases da vida. Pessoas de pele branca correm maiores riscos de desenvolverem EM do que africanos ou asiáticos e há um componente genético sobre a patogenia da doença (JAMESON et al., 2013). A causa específica da EM permanece desconhecida, porém sabe-se que os baixos níveis séricos de vitamina D, a obesidade infantil, o tabagismo e a infecção pelo vírus Epstein-Barr (VEB) atuam no aparecimento da doença (DOBSON; GIOVANNONI, 2018).

A causa da ativação de mecanismos autoimunes na EM é desconhecida, porém é elucidado que linfócitos autorreativos infiltram o sistema nervoso central (SNC) e iniciam uma neuroinflamação, um processo complexo que envolve a ativação de macrófagos/células microgliais, a diferenciação de células Th1 e secreção de citocinas inflamatórias (BRANDÃO et al., 2020). Os



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

NETWORK DOS MEDIADORES LIPÍDICOS COM DOENÇAS AUTOIMUNES:
UMA REVISÃO DE LITERATURA
Karina Furlani Zoccal, Danielle Cristina Pereira, Débora Oléa Braga,
Laura Ballalai Swenson, Martha Laura Simão Silva, Myriam Victória Monteiro Frota

autoantígenos da mielina, principalmente a Proteína Básica da Mielina e a Glicoproteína Mielodendrítica (MOG), são apresentados por macrófagos às células TCD4+, iniciando uma cascata inflamatória (RANGACHARI; KUCHROO, 2013). Esses processos culminam na lesão ou destruição da bainha de mielina desencadeando os sintomas da doença como ataxia, fraqueza de membros, espasticidade e fadiga (ROBBINS; COTRAN; KUMAR, 2010). Estudos trazem evidências de que as vias metabólicas de ML são reguladas distintamente no líquido cefalorraquidiano de pacientes com EM se alterando de acordo com a severidade da doença (KOOIJ et al., 2020). Assim, as prostaglandinas, leucotrienos, lipoxinas, resolvinas e tromboxanos, entre outros mediadores lipídicos, possuem importantes papéis na patogênese da EM.

Dados da literatura demonstraram que a Fosfolipase A2, enzima responsável por catalisar a hidrólise de fosfolípidos para formação do AA, também está envolvida no desenvolvimento e progressão da Encefalomielite Autoimune Experimental (EAE) (KALYVAS; DAVID, 2004). Ainda, foi verificado que a inibição farmacológica dessa enzima impediu o desenvolvimento e a progressão da EAE (MARUSIC et al., 2008). A EAE é um modelo animal utilizado para estudo dos mecanismos autoimunes, das peculiaridades do modelo de inflamação, da ação de mediadores inflamatórios e do processo de desmielinização da EM. Esse processo se assemelha intimamente à EM em humanos, sendo de extrema importância para a análise da doença (SILVA; DE PAULA; FERREIRA, 2009). Estudos demonstraram que as PGs, principalmente a PGE2, induz a diferenciação para células Th1 e Th17 por meio de receptores EP4 e EP2 (ESAKI et al., 2010; YAO et al., 2009), e que a deficiência do receptor EP4 levou a supressão do desenvolvimento da EAE (ESAKI et al., 2010). Em análise mais recente, foi observado que ao inibir a produção de PGE2 e diminuir a expressão do receptor EP2, por ação do ácido fosfatídico cíclico 2-Carba, ocorreu uma atenuação da neuroinflamação (SHIBAIKE et al., 2019). Além disso, através da análise imunohistoquímica, observou-se que a prostaglandina E sintetase-1 microsomal (mPGES-1) induzida em Células Endoteliais Vasculares atuou regulando positivamente a vascularidade e a liberação de IL-1 β em células TCD4 e células endoteliais facilitando a inflamação, desmielinização e paralisia de forma a proporcionar uma exacerbação da EAE (TAKEMIYA; KAWAKAMI; TAKEUCHI, 2018). Assim, é possível observar que o eixo mPGES-1-PGE2-EP2/4 da cascata do AA está presente no desenvolvimento e na progressão da EM, exacerbando sua patologia, se mostrando bom alvo para estudos terapêuticos.

A PGI2 também se mostrou presente nos mecanismos imunes da EAE. Dados da literatura demonstraram que a sinalização pelo receptor PGI2-IP atuou na resposta inflamatória promovendo a diferenciação Th17 em células TCD4 pela liberação de IL-17A, em modelo de EAE, já a sua deficiência resultou no atraso do início da doença (ZHOU et al., 2012). A PGD2, apesar de se apresentar como o eicosanoide mais abundante na medula espinhal de camundongos *naive*, se manifesta em níveis suprimidos na fase aguda da EAE e com níveis basais na fase crônica da doença. Essa supressão pode estar relacionada com a redução da enzima L-PGDS, a qual é



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

NETWORK DOS MEDIADORES LIPÍDICOS COM DOENÇAS AUTOIMUNES:
UMA REVISÃO DE LITERATURA

Karina Furlani Zoccal, Danielle Cristina Pereira, Débora Oléa Braga,
Laura Ballalai Swenson, Martha Laura Simão Silva, Myriam Victória Monteiro Frota

expressa em oligodendrócitos. Entretanto, o metabólito da PGD₂, 15-deoxy-delta prostaglandina J₂ (15-d-PGJ₂), apresenta-se aumentado na medula espinhal de camundongos, em modelo EAE (KIHARA et al., 2009). A 15-d-PGJ₂, por sua vez, se liga seletivamente ao receptor PPAR_γ, o qual atua inibindo a produção de citocinas pró-inflamatórias, atuando na resolução da inflamação e recuperação tecidual no sistema nervoso central (CAI et al., 2018). Camundongos tratados com antagonistas PPAR_γ tiveram a duração e gravidade da EAE aumentada (RAIKWAR et al., 2005), ainda, a administração de injeções de 15-d-PGJ₂ diminuíram a duração e gravidade clínica da EAE (NATARAJAN; BRIGHT, 2002); já a administração de agonistas de forma tanto profilática quanto terapêutica reduziram a severidade clínica e atenuaram a inflamação na EAE (FEINSTEIN et al., 2002; NIINO et al., 2001), indicando que a produção de 15d-PGJ₂ atua como fator regulador da progressão da EAE.

A via 5-LO também foi demonstrada em macrófagos das lesões da EM e em cérebros de ratos no modelo EAE, indicando um componente pró-inflamatório importante no processo de desmielinização (WHITNEY et al., 2001). Durante a desmielinização induzida por cuprizone, um quelante de cobre que produz desmielinização tóxica em ratos a qual se assemelha a EM a via da 5-LO contribuiu com a ativação de micróglia, neuroinflamação e dano axonal resultando em disfunções motoras (YOSHIKAWA et al., 2011). Sendo assim, era de se esperar que a ausência da 5-LO atenuasse ou impedisse a progressão da EAE, entretanto, a deficiência desta enzima não preveniu, mas ainda agravou a clínica da doença (EMERSON; LEVINE, 2004). Além disso, ao utilizar o medicamento Zileuton, um inibidor seletivo da 5-lipooxigenase (5-LO), normalmente utilizado como profilático e terapêutico contra a asma, verificou-se um adiamento do início e uma redução na severidade da EAE (MARUSIC, et al., 2008). Assim, mais estudos são necessários para o entendimento dos mecanismos correlacionados com a via 5-LO.

Os Cistenil-leucotrienos (CysLTs), grupo composto pelos leucotrienos C₄, D₄ e E₄, são mediadores pró-inflamatórios de alta potência. Recentemente, foi descoberto que tanto esta classe de leucotrienos quanto seu receptor (CysLT₁) estão presentes em níveis aumentados na EAE e que antagonistas direcionados ao receptor CysLT₁, utilizados no tratamento de asma, Montelukast e Zafirlukast, quando utilizados no tratamento da EAE, resultaram em um bloqueio efetivo da infiltração de células inflamatórias no SNC e a uma redução na incidência, no pico de gravidade e escores clínicos da EAE (WANG et al., 2011). O medicamento Montelukast foi utilizado novamente em modelos mais recentes e sua atuação reduziu a neuroinflamação em camundongos mais velhos através da inibição do receptor GPR17, o qual é ativado pelos leucotrienos C₄ e D₄ (MARSCHALLINGER et al., 2015). Portanto, neste panorama, é possível sugerir que a ação dos leucotrienos pode agravar a EAE. Além disso, foi observado, *in vitro*, que células Th17 expressam altos níveis dos receptores LTB₄R1 e CysLT₁, ainda, a migração de células Th17 para tecidos inflamados foi induzida por LTs, principalmente, LTB₄ e LTD₄. O medicamento Montelukast, antagonista de CysLT₁, foi novamente utilizado em modelos EAE e levou a redução da severidade



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

NETWORK DOS MEDIADORES LIPÍDICOS COM DOENÇAS AUTOIMUNES:
UMA REVISÃO DE LITERATURA

Karina Furlani Zoccal, Danielle Cristina Pereira, Débora Oléa Braga,
Laura Ballalai Swenson, Martha Laura Simão Silva, Myriam Victória Monteiro Frota

da doença por inibição da migração de células Th17 para o SNC. Essa migração de células Th17 mediadas por LTs pode ser positiva ao hospedeiro ao induzir respostas inflamatórias para combater uma infecção patogênica, entretanto, a falta de especificidade desses mediadores lipídicos pode causar uma inflamação exagerada ao serem ativados, desencadeando doenças autoimunes (LEE; KIM; LEE 2014). Portanto, é possível observar que os LTs possuem papel essencial no desenvolvimento e progressão da EAE através da ativação Th17.

Em relação aos TXs, poucos são os trabalhos dedicados a elucidarem a participação dos mesmos na patogenia da EM. Na desmielinização induzida por cuprizone, foram encontrados níveis aumentados de TXB2 em córtex de camundongos, juntamente com maiores níveis de PGE2, PGD2 e PGI2. Entretanto, durante o processo de remielinização, apenas o TXB2 permaneceu aumentado após 3 semanas da retirada do cuprizone, enquanto as PGs retornaram a níveis normais. Tal fato pode decorrer da suprarregulação de COX-1 em micróglia e astrócitos durante a fase de remielinização, o que manteve o aumento na produção de TXs (PALUMBO et al., 2011).

Dentre os mediadores especializados em pró-resolução (SPMs) estão as lipoxinas e resolvinas, as quais atuam orquestrando a resolução da inflamação. Pacientes com EM altamente ativa possuem essas vias de resolução não exaustivas ou atrasadas, o que sugere um processo resolutivo da inflamação defeituoso na doença (PRÜSS et al., 2013). Considerando que as quantidades desses mediadores especializados pró-resolutivos não se encontram adequadas na EM, métodos visando a produção ou administração desses mediadores podem ser alvos terapêuticos efetivos na prevenção e tratamento da doença. Ainda, a quantificação dos níveis urinários, plasmáticos e no LCR dessas moléculas podem ser utilizados como marcadores de progressão, resolução e até mesmo para o prognóstico da doença, uma vez que o processo inflamatório possui um papel significativo na EM (DAS, 2011; DAS, 2012).

A RvD1 foi encontrada positivamente regulada, de forma significativa, no LCR de pacientes com EM altamente ativa, entretanto, seus precursores não. O mesmo ocorreu com outros mediadores lipídicos como a PGE2 e o ácido 15-hidroxicicosatetraenóico (15-HETE), indicando que a sua produção, na EM ativa, não é regulada pela liberação de moléculas precursoras, mas sim por uma ativação ou expressão de vias de oxidação enzimáticas direcionadas a uma resposta e progressão específica (PRÜSS et al., 2013). Em contrapartida, foram encontrados níveis diminuídos de RvD1 progressivamente relacionados ao curso da doença no plasma de pacientes com EM (KOOIJ et al., 2020). No mais, níveis significativamente reduzidos de RvD1 no plasma de camundongos com EAE crônica e com EAE Remitente-Recorrente foram demonstrados durante a progressão da doença (POISSON et al., 2015). A administração oral de RvD1 mostrou-se efetiva para a redução da severidade e retardo da progressão da EAE através da redução do meio pró-inflamatório no SNC, com a supressão de células T autorreativas e a indução de um fenótipo M2 de monócitos/macrófagos e células microgliais em camundongos com EAE crônica. Ainda, em análise do plasma desses camundongos, os metabólitos mais alterados foram os categorizados como



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

NETWORK DOS MEDIADORES LIPÍDICOS COM DOENÇAS AUTOIMUNES:
UMA REVISÃO DE LITERATURA

Karina Furlani Zoccal, Danielle Cristina Pereira, Débora Oléa Braga,
Laura Ballalai Swenson, Martha Laura Simão Silva, Myriam Victória Monteiro Frota

lipídios, sugerindo que o metabolismo lipídico foi fortemente perturbado no modelo crônico da EAE (POISSON et al., 2015). Além da deficiência da 5-LO descrita, a deficiência da 12/15-LO também acarretou uma EAE mais severa, o que sugere que a diminuição da formação dos metabólitos desta via, entre eles as lipoxinas (LXs) e resolvinas, pode levar a exacerbação da doença (EMERSON; LEVINE, 2004). Trabalhos recentes demonstraram que os ML pró-resolução especializados são expressos de modo diferente em cada fase da EM. Ainda, esses mediadores, principalmente as LXA4, LXB4 e RvD1 atenuam respostas inflamatórias de monócitos e neutralizam a disfunção da barreira hematoencefálica, levando a uma menor migração transendotelial de monócitos (KOOIJ et al., 2020). Portanto, os achados deste estudo revelaram defeitos na via de resolução da EM, sugerindo que, de fato, essa classe de mediadores representa uma potencial forma diagnóstica e terapêutica para a doença. Assim, os estudos, em conjunto, demonstram que a deficiência de LXA4 e o excesso de LTs e de PGE2 podem ser os maiores responsáveis pela patogenia da EM.

Mesmo após 153 anos de sua primeira descrição, a patogenia e os mecanismos imunes da EM se mantêm em processo de esclarecimento. Sabe-se que há grande participação dos ML na patogenia da doença, tornando-os grande alvo potencial terapêutico. Portanto, é de extrema importância a elaboração de mais estudos sobre os mecanismos imunes dos ML para entendimento de terapias mais eficazes para a EM.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir deste estudo é possível compreender como a complexidade da imunorregulação dos ML pode elucidar a patogênese das doenças autoimunes, além de guiar futuras estratégias de tratamento. Os ML são importantes biomarcadores no LES e na EM, além de serem considerados alvos terapêuticos nas doenças TH e na AR. Os principais ML com potencial pró-inflamatório envolvidos na patogenia dessas doenças são as PGs e LTs, apesar das resolvinas, tromboxanos, lipoxinas e prostaciclina também apresentarem diferentes papéis nesse processo. A relação entre a fisiopatologia dessas doenças e o mecanismo de ação desses mediadores não é completamente esclarecida, portanto, é de extrema importância a investigação dos mecanismos da resposta imune para o entendimento e elaboração de imunoterapias.

REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. H. I. V. **Imunologia celular e molecular**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

ANN INTERN MED. The Role of Leukotrienes in Inflammation. **Basic Science Review**, Seattle, v. 9, p. 121, 2011.

ARINGER, M.; GÜNTHER, C.; LEE-KIRSCH, M. A. Innate immune processes in lupus erythematosus. **Clinical Immunology**, v. 147, n. 3, p. 216-222, 2012.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

NETWORK DOS MEDIADORES LIPÍDICOS COM DOENÇAS AUTOIMUNES:
UMA REVISÃO DE LITERATURA

Karina Furlani Zoccal, Danielle Cristina Pereira, Débora Oléa Braga,
Laura Ballalai Swenson, Martha Laura Simão Silva, Myriam Victória Monteiro Frota

BECCASTRINI, E.; D'ELIOS, M. M.; EMMI, G.; SILVESTRI, E.; SQUATRITO, D.; PRISCO, D.; EMMI, L. Systemic Lupus Erythematosus: Immunopathogenesis and Novel Therapeutic Targets. **Internacional Journal of Immunopathology and Pharmacology**, v. 26, n. 3, p. 586-596, 2013.

BEL, M. L.; BRUNET, A.; GOSSELIN, J. Leukotriene B₄, an endogenous stimulator of the innate immune response against pathogens. **Journal of Innate Immunity**, v. 6, n. 2, p. 159-168, 2014.

BENNETT, M.; GILROY, D. W. Lipid Mediators in Inflammation. **Microbiology Spectrum**, v. 4, n. 6, p. 1-21, 2016.

BRANDÃO, W. N.; OLIVEIRA, M. G.; ANDREONI, R. T.; NAKAYA, H.; FARIAS, A. S.; PERON, J. P. S. Neuroinflammation at single cell level: What is new?. **Journal of Leukocyte Biology**, v. 108, p. 1-9, 2020.

BUCKLEY, C. D.; GILROY, D. W.; SERHAN, C. N. Pro-Resolving lipid mediators and Mechanisms in the resolution of acute inflammation. **Immunity**, v. 40, n. 3, p. 315-327, 2014.

CAI, W.; YANG, T.; LIU, H.; HAN, L.; ZHANG, K.; HU, X.; ZHANG, X.; YIN, K.; GAO, Y.; BENNETT, M.; LEAK, R.; CHEN, J. Peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ): A master gatekeeper in CNS injury and repair. **Progress in Neurobiology**, p. 27-58, 2018.

CATUREGLI, P.; REMIGIS, A.; ROSE, N. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. **Autoimmunity reviews**, v. 13, n. 4-5, p. 391-397, 2014.

CHAE, B; SHIN, T. Y.; KIM, D. K.; EUN, J. S.; LEEM, J. Y.; YANG, J. H. Prostaglandin E₂-Mediated Dysregulation of Proinflammatory Cytokine Production in Pristane-Induced Lupus Mice. **Archives of Pharmacal Research**, v. 31, n. 4, p. 503-510, 2008.

CHARLES, N.; HARDWICK, D.; DAUGAS, E.; ILLEI, G. G.; RIVERA, J. Basophils and the T helper 2 environment can promote the development of lupus nephritis. **Nature Medicine**, v. 16, n. 6, p. 701-707, 2010.

CHIURCHIU, V.; LEUTI, A.; MACARRONE, M. Bioactive Lipids and Chronic Inflammation: Managing the Fire Within. **Frontiers in Immunology**, v. 9, p. 1-11, 2018.

CHRISTIE, W. W.; HARWOOD, J. L. Oxidation of polyunsaturated fatty acids to produce lipid mediators. **Essays in Biochemistry**, v. 64, p. 401-421, 2020.

CORNETTA, A. J.; RUSSEL, J. P.; CUNNANE, M.; KEANE, W. M.; ROTHSTEIN, J. L. Cyclooxygenase-2 Expression in Human Thyroid Carcinoma and Hashimoto's Thyroiditis. **The Laryngoscope**, v. 112, n. 2, p. 238-242, 2002.

COSTA, J; BECK, S. Avanços no diagnóstico e tratamento da artrite reumatóide. **Saúde (Santa Maria)**, v. 37, n. 1, p. 65-76, 2011.

CROFFORD, L. J. Prostaglandin biology. **Gastroenterology Clinics of North America**, v. 30, n. 4, p. 863-876, 2001.

DAS, U. Is multiple sclerosis a proresolution deficiency disorder?. **Nutrition**, v. 28, p. 951-958, 2012.

DAS, U. Lipoxins as biomarkers of lupus and other inflammatory conditions. **Lipids in Health and Disease**, v. 10, p. 1-8, 2011.

DAVI, G.; SANTILLI, F.; VAZZANA, N. Thromboxane Receptors Antagonists and/or Synthase Inhibitors. *In*: **HANDBOOK of Experimental Pharmacology**, v. 210, p. 261-286, 2012.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

NETWORK DOS MEDIADORES LIPÍDICOS COM DOENÇAS AUTOIMUNES:
UMA REVISÃO DE LITERATURA

Karina Furlani Zoccal, Danielle Cristina Pereira, Débora Oléa Braga,
Laura Ballalai Swenson, Martha Laura Simão Silva, Myriam Victória Monteiro Frota

DENNIS, E. A.; NORRIS, P. C. Eicosanoid storm in infection and inflammation. **Nature Reviews Immunology**, v. 15, n. 8, p. 511–523, 2015.

DI GENNARO, A.; HAEGGSTRÖM, J. Z. The Leukotrienes: Immune-Modulating Lipid Mediators of Disease. **Advances in Immunology**, v. 116, p. 51-92, 2012.

DOBSON, R.; GIOVANNONI, G. Multiple sclerosis – a review. **European Journal of Neurology**, v. 26, p. 27–40, 2018.

CARVALHO, Marco; LANNA, Cristina; BERTOLO, Manoel; FERREIRA, Gilda. Doenças Inflamatórias Do Tecido Conjuntivo Adulto. In: **REUMATOLOGIA: Diagnóstico e Tratamento**. 5. ed. [S. l.]: Ac Farmaceutica, 2014. cap. 5.

EMERSON, M.; LEVINE, S. Experimental allergic encephalomyelitis is exacerbated in mice deficient for 12/15-lipoxygenase or 5-lipoxygenase. **Brain Research**, v. 1021, p. 140-145, 2004.

ESAKI, Y.; LI, Y.; SAKATA, D.; YAO, C.; SEGI-NISHIDA, E.; MATSUOKA, T.; FUKUDA, K.; NARUMIYA, S. Dual roles of PGE2-EP4 signaling in mouse experimental autoimmune encephalomyelitis. **PNAS**, v. 107, n. 27, p. 12233-12238, 2010.

FABRICIUS, D.; NEUBAUER, M.; MANDEL, B.; SCHUTZ, C.; VIARDOT, A.; VOLLMER, A.; JAHRSDORFER, B.; DEBATIN, K. Prostaglandin E2 inhibits IFN-alpha secretion and Th1 costimulation by human plasmacytoid dendritic cells via E-prostanoid 2 and E-prostanoid 4 receptor engagement. **The Journal of Immunology**, v. 184, n. 2, p. 677-684, 2010.

FEINSTEIN, D.; GALEA, E.; GAVRILYUK, V.; BROSNAN, C.; WHITACRE, C.; DUMITRESCU-OZIMEK, L.; LANDRETH, G.; PERSHADSINGH, H.; WEINBERG, G.; HENEKA, M. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-γ Agonists Prevent Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. **Annals of Neurology**, v. 51, p. 694-702, 2002.

FÉLÉTOU, M.; VANHOUTTE, P. M.; VERBEUREN, T. J. The Thromboxane/Endoperoxide Receptor (TP): The Common Villain. **HIGHLIGHTED MEETINGS SERIES**, v. 44, n. 4, p. 317-332, 2010.

FERREIRA, H. B.; PEREIRA, A. M.; MELO, T.; PAIVA, A.; DOMINGUES, M. R. Lipidomics in autoimmune diseases with main focus on systemic lupus erythematosus. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 174, n. 1, p. 386-395, 10 set. 2019.

FORTUNA, G.; BRENNAN, M. T. Systemic Lupus Erythematosus: Epidemiology, Pathophysiology, Manifestations, and Management. **Dental Clinics of North America**, v. 57, n. 4, p. 631-655, 2013.

FUNK, C. Prostaglandins and leukotrienes: advances in eicosanoid biology. **science**, v. 294, n. 5548, p. 1871-1875, 2001.

GILROY, D.; BISHOP-BAILEY, D. Lipid mediators in immune regulation and resolution. **British Pharmacological Society**, v. 176, n. 8, p. 1009-1023, 2019.

GOLDMAN, L.; AUSIELLO, D. **Cecil Medicina**. Rio de Janeiro: Elsevier Saunders, 2009.

HAEGGSTREOM, J. Z.; FUNK, C. D. Lipoxygenase and Leukotriene Pathways: Biochemistry, Biology, and Roles in Disease. **Chemical Reviews**, v. 10, p. 5866–5898, 2011.

HILÁRIO, Maria; TERRERI, Maria; LEN, Cláudio. Antiinflamatórios não-hormonais: inibidores da ciclooxigenase 2. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 82, n. 5, 2006.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

NETWORK DOS MEDIADORES LIPÍDICOS COM DOENÇAS AUTOIMUNES:
UMA REVISÃO DE LITERATURA

Karina Furlani Zoccal, Danielle Cristina Pereira, Débora Oléa Braga,
Laura Ballalai Swenson, Martha Laura Simão Silva, Myriam Victória Monteiro Frota

HONG, S.; GRONERT, K.; DEVCHAND, P. R.; MOUSSIGNAC, R.; SERHAN, C. N. Novel Docosatrienes and 17S-Resolvins Generated from Docosahexaenoic Acid in Murine Brain, Human Blood, and Glial Cell. **The Journal of Biology Chemistry**, v. 278, n 17, p. 14677-14687, 2003.

HORIBA, N.; KUMANO, E.; WATANABE, T.; SHINKURA, H.; SUGIMOTO, T.; INOUE, M. Subtotal Nephrectomy Stimulates Cyclooxygenase 2 Expression and Prostacyclin Synthesis in the Rat Remnant Kidney. **Nephron**, v. 91, n. 1, p. 134-141, 2002.

HORN, T.; ADEL, S.; SCHUMANN, R.; SUR, S.; KAKULARAM, K. R.; POLAMARASETTY, A.; REDANNA, P.; KUHN, H.; HEYDECK, D. Evolutionary aspects of lipoxygenases and genetic diversity of human leukotriene signaling. **Progress in Lipid Research**, v. 57, p. 13-39, 2015.

JAMESON, J. L.; FAUCI, A. S.; KASPER, D. L.; HAUSER, S. L.; LONGO, D. L.; LOSCALZO, J. **Medicina Interna de Harrison: Bases Patológicas das Doenças**. 18. ed. São Paulo: Mc Graw Hill, 2013.

KALYVAS, A.; DAVID, S. Cytosolic Phospholipase A2 Plays a Key Role in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis-like Disease. **Neuron**, v. 41, p. 323-335, 2004.

KANEKO, N.; MASUYAMA, J.; NARA, H.; HIRATA, D.; IWAMOTO, M.; OKAZAKI, H.; MINOTA, S.; YOSHIO, T. Production of thromboxane A2 and prostaglandin I2 affected by interaction of heat aggregated IgG, endothelial cells, and platelets in lupus nephritis. **The Journal Of Rheumatology**, v. 29, n. 10, p. 2106-2113, 2002.

KIERAN, N. E.; MADERNA, P.; GODSON, C. Lipoxins: Potential anti-inflammatory, proresolution, and antifibrotic mediators in renal disease. **Kidney International**, v. 65, p. 1145–1154, 2004.

KIHARA, Y.; MATSUSHITA, T.; KITA, Y.; UEMATSU, S.; AKIRA, S.; KIRA, J.; ISHII, S.; SHIMIZU, T. Targeted lipidomics reveals mPGES-1-PGE2 as a therapeutic target for multiple sclerosis. **PNAS**, v. 106, ed. 51, p. 21807–21812, 2009.

KOOIJ, G.; TROLETTI, C.; LEUTI, A.; NORRIS, P.; RILEY, I.; ALBANESE, M.; RUGGIERI, S.; LIBREROS, S.; POL, S.; HOF, B.; SCHELL, Y.; GUERRERA, G.; BUTTARI, F.; MERCURI, N.; CENTONZE, D.; GASPERINI, C.; BATTISTINI, L.; DE VRIES, H.; SERHAN, C.; CHIURCHIÙ, V. Specialized pro-resolving lipid mediators are differentially altered in peripheral blood of patients with multiple sclerosis and attenuate monocyte and blood-brain barrier dysfunction. **Haematologica**, v. 105, p. 2056-2070, 2020.

KRAWCZYK-RUSIECKA, K.; WOJCIECHOWSKA-DURCZYNSKA, K.; CYNIAK-MAGIERSKA, A.; ZYGMUNT, A.; LEWINSKI, A. Assessment of cyclooxygenase-1 and 2 gene expression levels in chronic autoimmune thyroiditis, papillary thyroid carcinoma and nontoxic nodular goitre. **Thyroid Research**, v. 7, n. 1, p. 10-10, 2014.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; FAUSTO, N.; ASTER, J. C. **Bases Patológicas das Doenças**. 8. ed. São Paulo: Elsevier, 2010.

KUMAR, Vinay; ABBAS, Abul K; ASTER, Jon C. Ossos, Articulações e Tumores de Tecidos Moles: Articulações. *In*: ROBBINS. **Patologia Básica**. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013. cap. 20.

LAWRENCE, T.; WILLOUGHBY D. A.; GILROY D. W. Anti-inflammatory lipid mediators and insights into the resolution of inflammation. **Nature**, v. 2, p. 787-795, 2002.

LEE, W.; KIM, H. S.; LEE, G. R. Leukotrienes induce the migration of Th17 cells. **Immunology and Cell Biology**, v. 93, p. 472-479, 2014.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

NETWORK DOS MEDIADORES LIPÍDICOS COM DOENÇAS AUTOIMUNES:
UMA REVISÃO DE LITERATURA

Karina Furlani Zoccal, Danielle Cristina Pereira, Débora Oléa Braga,
Laura Ballalai Swenson, Martha Laura Simão Silva, Myriam Victória Monteiro Frota

LU, Q. Unmet Needs in Autoimmunity and Potential New Tool. **Clinical Reviews in Allergy & Immunology**, v. 47, n. 2, p. 111-118, 2014.

MANSON, J.; ISENBERG, D. The pathogenesis of systemic lupus erythematosus. **The Netherlands Journal of Medicine**, v. 61, n. 11, p. 343-346, 2003.

MARSCHALLINGER, J.; SCHÄFFNER, I.; KLEIN, B. *et al.* Structural and functional rejuvenation of the aged brain by an approved anti-asthmatic drug. **Nature Communications**, v. 6, p. 1-16, 2015.

MARUSIC, S.; THAKKER, P.; PELKER, J. W. *et al.* Blockade of cytosolic phospholipase A2 α prevents experimental autoimmune encephalomyelitis and diminishes development of Th1 and Th17 responses. **Journal of Neuroimmunology**, v. 204, p. 29-37, 2008.

MASUYAMA, Jun-Ichi; NARA, Hiroyuki; HIRATA, Daisuke; IWAMOTO, Masahiro; OKAZAKI, Hitoaki; MINOTA, Seiji; YOSHIO, Taku. Production of thromboxane A2 and prostaglandin i2 affected by interaction of heat aggregated IgG, endothelial cells, and platelets in lupus nephritis. **The Journal Of Rheumatology**, v. 29, n. 10, p. 2106-2113, 2002.

MENON, A.; SAHAY, S.; BRAVERMAN, L.; FARBER, H. Thyroid Dysfunction in Patients with Pulmonary Artery Hypertension (PAH): the effect of therapies affecting the prostanoid pathway. **Lung**, v. 197, n. 6, p. 761-768, 2019.

MIKOŚ, H.; MIKOŚ, M.; OBARA-MOSZYŃSKA, M.; NIEDZIELA, M. The role of the immune system and cytokines involved in the pathogenesis of autoimmune thyroid disease (AITD). **Endokrynologia Polska**, v. 65, n. 2, p. 150-155, 2014.

MITCHELL, J. A.; KIRKBY, N. S. Eicosanoids, prostacyclin and cyclooxygenase in the cardiovascular system. **British Journal of Pharmacology**, v. 176, p. 1038–1050, 2019.

MORITA, I. Distinct functions of COX-1 and COX-2. **Prostaglandins & other lipid mediators**, v. 68, p. 165-175, 2002.

MURAKAMI, M. Lipidic Mediators in Life Science. **Experimental Animals**, v. 60, n. 1, p. 7-20, 2011.

NAKAHATA, N. Thromboxane A2: Physiology/pathophysiology, cellular signal transduction and pharmacology. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 118, p. 18–35, 2008.

NATARAJAN, C; BRIGHT, J. J. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonists inhibit experimental allergic encephalomyelitis by blocking IL-12 production, IL-12 signaling and Th1 differentiation. **Genes & Immunity**, v. 3, p. 59–70, 2002.

NIINO, M.; IWABUCHI, K.; KIKUCHI, S.; ATO, M.; MOROHASHI, T.; OGATA, A.; TASHIRO, K.; ONOE, K. Amelioration of experimental autoimmune encephalomyelitis in C57BL/6 mice by an agonist of peroxisome proliferator-activated receptor-g. **Journal of Neuroimmunology**, v. 116, p. 40-48, 2001.

OATES, J.; HALUNSHKA, P. V.; HULCHISON, F. N.; RUIZ, P.; GILKESON, G. S. Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitor Suppresses Renal Thromboxane Production but Not Proliferative Lesions in the MRL/lpr Murine Model of Lupus Nephritis. **The American Journal of the Medical Sciences**, v. 341, n. 2, p. 101-105, 2011.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

NETWORK DOS MEDIADORES LIPÍDICOS COM DOENÇAS AUTOIMUNES:
UMA REVISÃO DE LITERATURA

Karina Furlani Zoccal, Danielle Cristina Pereira, Débora Oléa Braga,
Laura Ballalai Swenson, Martha Laura Simão Silva, Myriam Victória Monteiro Frota

PALUMBO, S.; TOSCANO, C. D.; PARENTE, L.; WEIGERT, R.; BOSETTI, F. Time-dependent changes in the brain arachidonic acid cascade during cuprizone-induced demyelination and remyelination. **Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids**, v. 85, p. 29-35, 2011.

PELLEFIGUES, C.; DEMA, B.; LAMRI, Y. et al. Prostaglandin D2 amplifies lupus disease through basophil accumulation in lymphoid organs. **Nature Medicine**, v. 9, n. 1, p. 725-739, 2018.

POISSON, L. M.; SUHAIL, H.; SINGH, J.; DATTA, I.; DENIC, A.; LABUZEK, K.; HODA, N.; SHANKAR, A.; KUMAR, A.; CERGHET, M.; ELIAS, S.; MOHNEY, R. P.; RODRIGUEZ, M.; RATTAN, R.; MANGALAM, A. K.; GIRI, S. Untargeted Plasma Metabolomics Identifies Endogenous Metabolite with Drug-like Properties in Chronic Animal Model of Multiple Sclerosis. **Journal of Biological Chemistry**, v. 290, p. 30697-30712, 2015.

PONTILLO, A.; GIRARDELLI, M.; KAMADA, A. J.; PANCOTTO, J. A. T.; DONADI, E. A.; CROVELLA, S.; SANDRIN-GARCIA, P. Polymorphisms in Inflammasome Genes Are Involved in the Predisposition to Systemic Lupus Erythematosus. **Informa Healthcare**, v. 45, n. 4, p. 271-278, 2012.

PRÜSS, H.; ROSCHE, B.; SULLIVAN, A. B.; BROMMER, B.; WENGERT, O.; GRONERT, K.; SCHWAB, J. M. Proresolution Lipid Mediators in Multiple Sclerosis - Differential, Disease Severity-Dependent Synthesis - A Clinical Pilot Trial. **PLoS One**, v. 8, p. e55859, 2013.

RADMARK, O.; WERZ, O.; STEINHILBER, D.; SAMUELSSON, B. 5-Lipoxygenase, a key enzyme for leukotriene biosynthesis in health and disease. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1851, p. 331-339, 2014.

RAIKWAR, H.; MUTHIAN, G.; RAJASINGH, J.; JOHNSON, C.; BRIGHT, J. PPAR γ antagonists exacerbate neural antigen-specific Th1 response and experimental allergic encephalomyelitis. **Journal of Neuroimmunology**, v. 167, p. 99-107, 2005.

RANGACHARI, M.; KUCHROO, V. Using EAE to better understand principles of immune function and autoimmune pathology. **Journal of Autoimmunity**, v. 45, p. 31-39, 2013.

ROBBINS, S. L.; COTRAN, R. S.; KUMAR, V. **Patologia: Bases Patológicas das Doenças**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

ROSE, N. R. Autoimmune Diseases. **International Encyclopedia of Public Health**, v. 1, n. 2, p. 192-195, 2017.

SANAK, M. Eicosanoid Mediators in the Airway Inflammation of Asthmatic Patients: What is New? **Allergy Asthma & Immunology Research**, v. 8, n. 6, p. 481-490, 2016.

SANO, Yutaka; TOYOSHIMA, Shota; MIKI, Yoshimi; TAKETOMI, Yoshitaka; ITO, Mana; LEE, Hyunho; SAITO, Shu; MURAKAMI, Makoto; OKAYAMA, Yoshimichi. Activation of inflammation and resolution pathways of lipid mediators in synovial fluid from patients with severe rheumatoid arthritis compared with severe osteoarthritis. **Asia Pacific Allergy**, v. 10, n. 2, 2020.

SANTINI, G.; MORES, N.; MALERBA, M.; MONDINO, C.; MACIS, G.; MONTUSCHI, P. Investigational prostaglandin D2 receptor antagonists for airway inflammation. **Expert Opinion on Investigational Drugs**, v. 25, n. 6, p. 639-652, jun. 2016.

SERHAN, C. N. Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. **Nature**, v. 5, n. 510, p. 92-101, 2014.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

NETWORK DOS MEDIADORES LIPÍDICOS COM DOENÇAS AUTOIMUNES:
 UMA REVISÃO DE LITERATURA

Karina Furlani Zoccal, Danielle Cristina Pereira, Débora Oléa Braga,
 Laura Ballalai Swenson, Martha Laura Simão Silva, Myriam Victória Monteiro Frota

SERHAN, C. N. Controlling the Resolution of Acute Inflammation: A New Genus of Dual Antiinflammatory and Proresolving Mediators. **Journal of Periodontology**, v. 79, n. 8, p. 1520-1526, 2008.

SERHAN, C. N. Novel Chemical Mediators in the Resolution of Inflammation: Resolvins and Protectins. **Anesthesiology clinics of North America**, v. 24, p. 341 – 364, 2006.

SERHAN, C. N. Resolution Phase of Inflammation: Novel Endogenous Anti-Inflammatory and Proresolving Lipid Mediators and Pathways. **Annual Review of Immunology**, v. 25, p. 101–137, 2007.

SERHAN, C. N.; CHIANG, N.; DALLI, J. The Resolution Code of Acute Inflammation: Novel ProResolving Lipid Mediators in Resolution. **Semin Immunol**, v. 27, n. 3, p. 200–215, 2015.

SERHAN, C. N.; CHIANG, N.; VAN DYKE, T. E. Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and proresolution lipid mediators. **Nature Reviews Immunology**, v. 8, n. 5, p. 349–361, 2008.

SERHAN, C. N.; CLISH, C. B.; BRANNON, J.; COLGAN, S. P.; CHIANG, N.; GRONERT, K. Novel Functional Sets of Lipid-derived Mediators with Antiinflammatory Actions Generated from Omega-3 Fatty Acids via Cyclooxygenase 2–Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and Transcellular Processing. **Journal of Experimental Medicine**, v. 192, n. 8, p. 1197-1204, 2000.

SERHAN, C. N.; HAEGGSTROM, J. Z. Lipid mediators in acute inflammation and resolution: Eicosanoids, PAF, resolvins and proteins. *In: FUNDAMENTALS OF INFLAMMATION*. Cambridge University Press, 2010. p. 153-174.

SHIBAIKE, Y.; GOTOH, M.; OGAWA, C.; NAKAJIMA, S.; YOSHIKAWA, K.; KOBAYASHI, T.; MURAKAMI-MUROFUSHI, K. 2-Carba cyclic phosphatidic acid inhibits lipopolysaccharide-induced prostaglandin E2 production in a human macrophage cell line. **Biochemistry and Biophysics Reports**, v. 19, n. 100668, p. 1-5, 2019.

SHIMIZU, T. Lipid mediators in health and disease: enzymes and receptors as therapeutic targets for the regulation of immunity and inflammation. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**, v. 49, p. 123–150, 2009.

SILVA, A.; DE PAULA, M. L.; FERREIRA, A. P. Imunopatologia da encefalomielite auto-imune experimental murina mediada por linfócitos T. **HU Revista**, v. 34, p. 205-212, 2009.

SMITH, W. L. Prostanoid biosynthesis and mechanisms of action. **The American Journal of Physiology**, v. 263, n. 2, p. 181-191, 2018.

SMITH, W. L.; URADE, Y.; JAKOBSSON, P. Enzymes of the Cyclooxygenase Pathways of Prostanoid Biosynthesis. **National Institutes of Health**, v. 111, n. 10, p. 5821–5865, 2011.

SMYTH, E. M. Thromboxane and the thromboxane receptor in cardiovascular disease. **Clinical Lipidology**, v. 5, n. 2, p. 209–219, 2010.

SUN, Li K.; BECK-SCHIMMER, B.; OERTLI, B.; WÜTHRICH, R. Hyaluronan-induced cyclooxygenase-2 expression promotes thromboxane A2 production by renal cells. **Kidney International**, v. 59, n. 1, p. 190-196, jan. 2001.

TAKEMIYA, T.; KAWAKAMI, M.; TAKEUCHI, C. Endothelial Microsomal Prostaglandin E Synthetase-1 Upregulates Vascularity and Endothelial Interleukin-1 β in Deteriorative Progression of



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

NETWORK DOS MEDIADORES LIPÍDICOS COM DOENÇAS AUTOIMUNES:
 UMA REVISÃO DE LITERATURA

Karina Furlani Zoccal, Danielle Cristina Pereira, Débora Oléa Braga,
 Laura Ballalai Swenson, Martha Laura Simão Silva, Myriam Victória Monteiro Frota

Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 3647, p. 1-17, 2018.

TANABE, T.; TOHNAI, N. Cyclooxygenase isozymes and their gene structures and expression. **Prostaglandins & other lipid mediators**, v. 68, p. 95-114, 2002.

TUNCER, S.; BANERJEE, S. Eicosanoid pathway in colorectal cancer: Recent updates. **World Journal of Gastroenterology**, v. 21, p. 11748-11766, 2015.

VOSGERAU, D. S. A.R.; ROMANOWSKI, J. P. Estudos de revisão: implicações conceituais e metodológicas. **Revista de Diálogo Educacional**, v. 14, n. 41, p. 165-189, 2014.

WANG, L.; DU, C.; LV, J.; WEI, W.; CUI, Y.; XIE, X. Antiasthmatic Drugs Targeting the Cysteinyl Leukotriene Receptor 1 Alleviate Central Nervous System Inflammatory Cell Infiltration and Pathogenesis of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. **The Journal of Immunology**, v. 187, p. 2337-2345, 2011.

WHITNEY, L.; LUDWIN, S.; MCFARLAND, H.; BIDDISON, W. Microarray analysis of gene expression in multiple sclerosis and EAE identifies 5-lipoxygenase as a component of inflammatory lesions. **Journal of Neuroimmunology**, v. 121, p. 40-48, 2001.

XU, L.; ZHANG, L.; YI, Y.; KANG, H.; DATTA, S. K. Human lupus T cells resist inactivation and escape death by upregulating COX-2. **Nature Medicine**, v. 10, n. 4, p. 411-415, 2004.

YAO, C.; SAKATA, D.; ESAKI, Y.; LI, Y.; MATSUOKA, T.; KUROIWA, K.; SUGIMOTO, Yukihiro; NARUMIYA, Shuh. Prostaglandin E2-EP4 signaling promotes immune inflammation through Th1 cell differentiation and Th17 cell expansion. **Nature Medicine**, v. 15, p. 633-640, 2009.

YOSHIKAWA, K.; PALUMBO, S.; TOSCANO, C. D.; BOSETTI, F. Inhibition of 5-lipoxygenase activity in mice during cuprizone-induced demyelination attenuates neuroinflammation, motor dysfunction and axonal damage. **Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids**, v. 85, n. 1, p. 43-52, jul. 2011.

ZALC, B. One hundred and fifty years ago Charcot reported multiple sclerosis as a new neurological disease. **BRAIN: A Journal of Neurology**, v. 141, n. 12, p. 3482-3488, 2018.

ZHOU, W.; DOWELL, D. R.; HUCKABEE, M. M.; NEWCOMB, D. C.; BOSWELL, M. G.; GOLENIEWSKA, K.; LOTZ, M. T.; TOKI, S.; YIN, H.; YAO, S.; NATARAJAN, C.; WU, P.; SRIRAM, S.; BREYER, R. M.; FITZGERALD, G. A.; PEEBLES, R. S. Prostaglandin I2 Signaling Drives Th17 Differentiation and Exacerbates Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. **PLoS ONE**, v. 7, p. e33518, 2012.