



**HAL**  
open science

# Effet protecteur des acides gras polyinsaturés n-3 sur la neuroinflammation : implication des dérivés lipidiques

Charlotte Rey

## ► To cite this version:

Charlotte Rey. Effet protecteur des acides gras polyinsaturés n-3 sur la neuroinflammation : implication des dérivés lipidiques. Alimentation et Nutrition. Université de Bordeaux, 2017. Français. NNT : 2017BORD0820 . tel-01706977

**HAL Id: tel-01706977**

**<https://theses.hal.science/tel-01706977>**

Submitted on 12 Feb 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE PRÉSENTÉE  
POUR OBTENIR LE GRADE DE  
**DOCTEUR DE  
L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX**

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTÉ  
SPÉCIALITÉ NUTRITION

Par

Charlotte REY

**Effet protecteur des acides gras polyinsaturés n-3 sur la  
neuroinflammation: implication des dérivés lipidiques**

Sous la direction du Dr Corinne JOFFRE

Soutenue le 4 décembre 2017

Membres du jury:

**Dr Pierre Gressens**, Directeur de recherche, INSERM, Paris, France

**Pr Richard Bazinet**, Professeur Associé, Université Toronto, Canada

**Dr Niyazi Acar**, Chargé de recherche, INRA, Dijon, France

**Dr Corinne Joffre**, Chargé de recherche, INRA, Bordeaux, France

**Dr Sophie Layé**, Directeur de recherche, INRA, Bordeaux, France

**Dr Carole Vaysse**, Responsable NMS, ITERG, Bordeaux, France

**Président, Examineur**

**Rapporteur**

**Rapporteur**

**Directeur de thèse**

**Invitée**

**Invitée**



## RESUME

---



## **EFFET PROTECTEUR DES ACIDES GRAS POLYINSATURES N-3 SUR LA NEUROINFLAMMATION : IMPLICATION DES DERIVES LIPIDIQUES**

### **RESUME :**

Le cerveau est très riche en acide docosahexaénoïque (DHA, acide gras polyinsaturé (AGPI) n-3) et en acide arachidonique (AGPI n-6) qui sont de puissants immunomodulateurs. Ils pourraient être impliqués dans le contrôle de la neuroinflammation via leur conversion en dérivés lipidiques bioactifs. Dans ce contexte, notre objectif était de définir le rôle des médiateurs lipidiques dérivés des AGPI n-3 possédant des propriétés anti-inflammatoires et pro-résolutives dans la régulation de l'inflammation au niveau du cerveau.

Nous avons d'abord caractérisé l'impact d'une modulation nutritionnelle en AGPI n-3 sur la composition lipidique cérébrale. Dans un modèle d'inflammation cérébrale, la consommation d'AGPI n-3 induit 1) une augmentation des métabolites lipidiques dérivés des AGPI n-3, 2) une diminution des métabolites lipidiques dérivés des AGPI n-6, et 3) une diminution de l'inflammation dans l'hippocampe. De plus, un apport en AGPI n-3 au cours de la période périnatale n'affecte pas la composition lipidique des cellules immunitaires du cerveau, les cellules microgliales. Ensuite, nous avons choisi une approche thérapeutique afin de démontrer *in vitro* dans un modèle de cellules microgliales que la RvD1, dérivée du DHA, en se fixant à son récepteur ALX/Fpr2, atténue l'inflammation via la régulation de la voie NFκB et de microARN. *In vivo*, l'injection i.c.v. de la RvD1 et du DHA atténue l'inflammation dans l'hippocampe par des processus différents.

Les dérivés lipidiques bioactifs issus des AGPI n-3 pourraient être les médiateurs par lesquels les AGPI n-3 exercent leur effet bénéfique sur la régulation de l'inflammation au niveau du cerveau, la RvD1 étant fortement impliquée.

**MOTS CLES : AGPI, DERIVES LIPIDIQUES BIOACTIFS, RESOLVINE D1, NEUROINFLAMMATION, MICROGLIE**



## SUMMARY

---



## PROTECTIVE EFFECT OF POLYUNSATURATED FATTY ACIDS ON NEUROINFLAMMATION: ROLE OF LIPID DERIVATIVES

### ABSTRACT:

The brain is highly enriched in docosahexaenoic acid (DHA, n-3 polyunsaturated fatty acid, PUFA) and in arachidonic acid (n-6 PUFA) that are strong immunomodulators. They could be involved in the regulation of neuroinflammation through their conversion into bioactive lipid derivatives. Then, our objective was to define the role of n-3 PUFA derived lipid mediators that have anti-inflammatory and pro-resolutive properties in the regulation of brain inflammation.

First, we characterized the impact of dietary n-3 PUFA modulation on brain lipid composition. In a central inflammatory model, n-3 PUFA intake induced 1) an increase in n-3 PUFA-derived lipid mediators, 2) a decrease in n-6 PUFA-derived lipid mediators, and 3) a decrease in inflammation in the hippocampus. Moreover, n-3 PUFA intake during the perinatal period did not affect lipid composition of brain immune microglial cells. Then, we chose a therapeutic approach to demonstrate *in vitro* in microglial cells that RvD1 derived from DHA, through the binding on its receptor ALX-Fpr2, attenuated inflammation *via* the regulation of NFκB pathway and microRNA expressions. *In vivo*, intracerebral injection of RvD1 and DHA reduced inflammation in the hippocampus by different pathways.

Thus, the bioactive lipid derivatives from n-3 PUFA could be the mediators by which n-3 PUFA exert their beneficial effects on neuroinflammation, RvD1 playing a crucial role in this regulation.

**KEYWORDS:** PUFA, BIOACTIVE LIPID DERIVATIVES, RESOLVIN D1, NEUROINFLAMMATION, MICROGLIA



## Unité de recherche

Laboratoire NutriNeuro – UMR INRA 1286 – Université de Bordeaux

Bâtiment UFR Pharmacie - 2ème Tranche - 2ème Etage – CC34

Université de Bordeaux, site de Carreire

146 rue Léo Saignat

33076 BORDEAUX Cedex – France

Le travail de cette thèse a été effectué dans le cadre d'une convention CIFRE (Conventions Industrielles de Formation par la Recherche) n°2013/1325 entre l'ANRT (Association Nationale de la Recherche et de la Technologie), l'ITERG (Institut des Corps Gras) et le laboratoire NutriNeuro (Nutrition et Neurobiologie Intégrée, UMR INRA 1286).





## SOMMAIRE

---



Résumé.....	1
Summary.....	5
Unité de recherche.....	9
Sommaire.....	11
Liste des illustrations.....	17
Liste des abréviations.....	21
Avant-propos.....	25
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>29</b>
<b>I. Les acides gras polyinsaturés.....</b>	<b>31</b>
<b>1.1 Généralités.....</b>	<b>31</b>
1.1.1 Structure, nomenclature et classification des acides gras.....	31
1.1.2 Voie de synthèse des AGPI à longue chaîne.....	32
1.1.3 Sources alimentaires en AGPI.....	33
1.1.4 Recommandations nutritionnelles et données de consommation en France.....	34
<b>1.2 Les AGPI dans le cerveau.....</b>	<b>35</b>
1.2.1 Composition lipidique du cerveau.....	35
1.2.2 Spécificités régionales et cellulaires du cerveau.....	36
1.2.3 Incorporation cérébrale des AGPI.....	38
1.2.4 Mécanismes de transport des AGPI vers le cerveau.....	39
<b>1.3 La nutrition : un facteur de variation important des teneurs en AGPI cérébrales.....</b>	<b>42</b>
1.3.1 Impact d'une modulation nutritionnelle en AGPI n-3 sur la composition en acides gras des structures cérébrales.....	42
1.3.2 Impact d'une modulation nutritionnelle en AGPI n-3 sur la composition en acides gras des cellules cérébrales.....	45
<b>1.4 Rôles des AGPI dans le fonctionnement cérébral.....</b>	<b>46</b>
1.4.1 Rôle dans la neuroprotection.....	46
1.4.2 Rôle dans la plasticité cérébrale.....	46
1.4.3 Rôle dans la régulation des troubles de la cognition.....	49
1.4.4 Rôle immunomodulateur.....	51

<b>II. Les AGPI : régulateurs de l'inflammation cérébrale.....</b>	<b>51</b>
<b>2.1 Le système de l'immunité innée cérébrale .....</b>	<b>51</b>
2.1.1 L'immunité innée .....	51
2.1.2 La neuroinflammation .....	54
2.1.3 Les cellules microgliales, acteurs clés de l'immunité innée .....	55
2.1.4 Les cytokines, facteurs protéiques clés de l'immunité innée .....	61
<b>2.2 Effet anti-inflammatoire des AGPI n-3 dans le cerveau .....</b>	<b>66</b>
2.2.1 Etudes chez l'Homme.....	66
2.2.2 Etudes chez l'animal.....	67
2.2.3 Etudes <i>in vitro</i> .....	69
<b>2.3 Mécanismes d'immunomodulation des AGPI n-3 dans le cerveau .....</b>	<b>70</b>
2.3.1 Régulation génique.....	71
2.3.2 Modulation de la structure des membranes .....	72
2.3.3 Production de métabolites lipidiques par les AGPI : les endocannabinoïdes et les oxylipines .....	73
<b>III. Les médiateurs lipidiques dérivés des AGPI : Acteurs clés de la résolution de l'inflammation.....</b>	<b>75</b>
<b>3.1 La résolution de l'inflammation .....</b>	<b>75</b>
3.1.1 Définition de la résolution de l'inflammation .....	75
3.1.2 Découverte des métabolites impliqués dans la résolution de l'inflammation.....	77
3.1.3 Méthode de dosage des oxylipines.....	78
<b>3.2 Voies de synthèse .....</b>	<b>78</b>
3.2.1 Voies de synthèse des oxylipines .....	78
3.2.2 Enzymes impliquées dans la synthèse des oxylipines .....	79
<b>3.3 Rôles Biologiques et mécanismes d'action des oxylipines .....</b>	<b>83</b>
3.3.1 Dérivés de l'AA .....	84
3.3.2 Dérivés de l'EPA.....	89
3.3.3 Dérivés du DHA.....	91
3.3.4 Le cas particulier de la résolvine D1 .....	95

<b>3.4 Impact des modulations nutritionnelle et inflammatoire sur la synthèse des médiateurs lipidiques .....</b>	<b>101</b>
3.4.1 Régulation de la synthèse des médiateurs lipidiques par la consommation d'AGPI .....	101
3.4.2 Régulation de la synthèse des médiateurs lipidiques par l'inflammation ....	103
<b>OBJECTIFS .....</b>	<b>107</b>
<b>Objectif 1 – Impact d'une modulation nutritionnelle en AGPI n-3 sur les médiateurs lipidiques impliqués dans l'inflammation au niveau cérébral.....</b>	<b>110</b>
<b>Objectif 2 – Implication de la résolvine D1 dérivée du DHA dans la régulation de l'inflammation.....</b>	<b>112</b>
<b>OBJECTIVES .....</b>	<b>113</b>
<b>Objective 1 – Impact of dietary n-3 PUFA supply on lipid mediators implicated in the central inflammation .....</b>	<b>116</b>
<b>Objective 2 – DHA-derived Resolvin D1 involvement in the regulation of central inflammation.....</b>	<b>117</b>
<b>RESULTATS.....</b>	<b>119</b>
Chapitre 1.....	121
<b>Dietary n-3 long chain PUFA supplementation impacts brain oxylipin profile and neuroinflammation.....</b>	<b>121</b>
Chapitre 2.....	147
<b>Maternal n-3 polyunsaturated fatty acid dietary supply modulates microglia lipid content in the offspring .....</b>	<b>147</b>
Chapitre 3.....	165
<b>Resolvin D1 and E1 promote resolution of inflammation in microglial cells <i>in vitro</i> ....</b>	<b>165</b>
Chapitre 4.....	179
<b>DHA and Resolvin D1 protect from neuroinflammation .....</b>	<b>179</b>
<b>DISCUSSION GENERALE .....</b>	<b>199</b>
<b>I. Synthèse des principaux résultats.....</b>	<b>201</b>
<b>II. Modèles utilisés pour caractériser l'impact des AGPI sur la réponse inflammatoire.....</b>	<b>202</b>

<b>A. Modèles nutritionnels et méthodes d'injection des traitements inflammatoire et lipidique chez le rongeur.....</b>	<b>202</b>
Choix du modèle nutritionnel.....	202
Modèle d'inflammation aiguë .....	204
Modèle d'infusion intracérébrale des lipides.....	205
<b>B. Modèle de cellules microgliales en culture.....</b>	<b>206</b>
<b>III. Régulation de la réponse inflammatoire aiguë par les AGPI n-3 dans le cerveau : implication des oxylipines.....</b>	<b>207</b>
<b>A. La consommation d'AGPI n-3 modifie le profil lipidique cérébral : de la structure à la cellule microgliale.....</b>	<b>207</b>
L'hippocampe est impacté par la modulation des apports alimentaires en AGPI n-3.....	207
Les cellules microgliales sont impactées par la modulation des apports alimentaires en AGPI n-3 à l'âge adulte .....	210
<b>B. Le profil lipidique cérébral influence la réponse inflammatoire .....</b>	<b>214</b>
L'amplitude de la réponse inflammatoire dépend du niveau d'apport en AGPI n-3.....	214
Mécanisme sous tendant les effets protecteurs des AGPI n-3 dans la neuroinflammation : implication des oxylipines.....	215
<b>IV. Conclusion générale.....</b>	<b>220</b>
<b>V. General conclusion.....</b>	<b>222</b>
Références bibliographiques .....	225
Liste des publications et des communications .....	262
Annexes .....	265

## LISTE DES ILLUSTRATIONS

---

## FIGURES

---

- Figure 1 :** Structure générale des acides gras
- Figure 2 :** Structure moléculaire des principaux AGPI
- Figure 3 :** Synthèse des AGPI
- Figure 4 :** Composition en acides gras des PE et des PC dans le cerveau de rongeur adulte (Aid et al., 2005)
- Figure 5 :** Accumulation du DHA et de l'AA dans le cerveau au cours du développement (Adapté de Green et al., 1999)
- Figure 6 :** Taux d'incorporation des AGPI dans le cerveau à partir des pools plasmatiques (Adapté de Chen et al., 2008)
- Figure 7 :** Mécanisme de transport des AGPI dans le cerveau (Adapté de Bazinet and Laye, 2014)
- Figure 8 :** Interaction du LPS avec son récepteur (Adapté de Lu et al., 2008)
- Figure 9 :** Voies dépendante et indépendante de MyD88 (Adapté de Lu et al., 2008)
- Figure 10 :** Ontogénie de la microglie et développement du cerveau (Adapté de Ginhoux and Prinz, 2015)
- Figure 11 :** Proposition de classification de la polarisation phénotypique de la microglie (Adapté de Hu et al., 2014)
- Figure 12 :** Processus moléculaires et cellulaires impliqués dans l'inflammation périphérique et sa résolution (Adapté de Sugimoto et al., 2016)
- Figure 13 :** Principales voies de synthèse des oxylipines (Adapté de Gabbs et al., 2015)
- Figure 14 :** Contribution des oxylipines au cours du temps de l'initiation de l'inflammation à la résolution (Adapté de Serhan et al., 2014)
- Figure 15 :** Voie de synthèse des prostaglandines et leurs récepteurs (Adapté de Ricciotti et al., 2011)
- Figure 16 :** Voie de synthèse de la TxA2 et son récepteur
- Figure 17 :** Voie de synthèse des leucotriènes et leurs récepteurs
- Figure 18 :** Voie de synthèse des lipoxines et leurs récepteurs
- Figure 19 :** Voie de synthèse des EETs et leurs récepteurs
- Figure 20 :** Voie de synthèse de la résolvine E1 et ses récepteurs
- Figure 21 :** Voie de synthèse des dérivés du DHA

**Figure 22** : Structure de la 17S-RvD1 (A) et de la 17R-RvD1 (B)

**Figure 23** : Internalisation du récepteur ALX/Fpr2 suite à sa stimulation par la LxA4 (Maderna et al., 2010)

**Figure 24** : Mécanisme d'action de la RvD1 (Adapté de Fredman et Serhan, 2011)

**Figure 25** : Accumulation de la résolvine D1 (Resolvin 7,8,17R-triHDHA) dans l'hippocampe

**Figure 26** : Ratio AGPI n-6/AGPI n-3 de différentes populations (Simopoulos et al., 2008)

**Figure 27** : Cellules microgliales BV2 (Bocchini et al., 1992)

**Figure 28** : Composition en AGPI des cellules microglies isolées de cerveau de souris nourries depuis le sevrage pendant 2 mois avec un régime déficient, équilibré ou enrichi en AGPI n-3

**Figure 29** : Quantification des métabolites dérivés du DHA et de l'EPA dans les cellules microgliales en culture et le surnageant en réponse à un traitement au DHA (30  $\mu\text{mol/L}$ ) et au LPS (1  $\mu\text{g/ml}$ )

**Figure 30** : Cinétique de la réponse inflammatoire aiguë périphérique et des dérivés lipidiques impliqués (Adapté de Fredman et Serhan, 2011)

**Figure 31** : N-3 PUFAs and their derivatives modulate neuroinflammation

## TABLEAUX

---

**Tableau 1** : Classification des AGPI

**Tableau 2** : Composition moyenne en AGPI n-3 et AGPI n-6 de quelques sources alimentaires (Référence Table Ciquel ANSES)

**Tableau 3** : ANC recommandés par l'ANSES pour un adulte consommant 2000 kcal/jour et profil moyen d'apport en acides gras chez l'adulte issu de l'analyse des données INCA 2

**Tableau 4** : Composition en acides gras de différentes structures cérébrales chez le rongeur (exprimé en % des acides gras totaux) (n-6/n-3 : ratio des AGPI n-6 totaux sur les AGPI n-3 totaux) (Adapté de Joffre et al., 2016)

**Tableau 5** : Proportion d'acides gras (% des acides gras totaux) dans les cellules cérébrales de rongeur adulte soumis à un régime enrichi en huile de soja (Adapté de Bourre et al., 1984)

**Tableau 6** : Oxylipines synthétisées et localisation cérébrale des principales enzymes impliquées



## LISTE DES ABREVIATIONS

---

2-AG	2-arachidonoyglycérol
AA	acide arachidonique
AE	apport énergétique
AEA	anandamine
AGMI	acide gras monoinsaturé
AGPI	acide gras polyinsaturé
AGPI-LC	AGPI à longue chaîne
AGS	acide gras saturé
Akt	protéine kinase B
ALA	acide $\alpha$ -linoléinique
ALX/Fpr2	<i>formyl peptide receptor 2</i>
ANC	apport nutritionnel conseillé
ANSES	agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
AP1	<i>activator protein 1</i>
AT-LXA4	<i>aspirin-triggered LxA4</i>
AT-NPD1	<i>aspirin-triggered NPD1</i>
ATP	adénosine triphosphate
AT-RvD1	<i>aspirin-triggered RvD1</i>
AVC	accident vasculaire cérébral
Bcl-2	<i>B-cell lymphoma 2</i>
BDNF	facteur neurotrophique dérivé du cerveau
BHE	barrière hématoencéphalique
BLT	récepteur de la leucotriène B4
CD	cluster de différenciation
ChemR23	<i>chemokine like receptor 1</i>
COX	cyclooxygenases
cPLA2	PLA2 cytosolique du groupe IV
CX3CR1	<i>CX3C chemokine receptor 1</i>
CYP450	cytochrome P450
CysLT	<i>cyteinyll leukotriene receptor</i>
DAMP	<i>danger-associated molecular pattern</i>
DD	domaine intracellulaire de mort
DGLA	acide dihomog- $\gamma$ -linoléinique
DHA	acide docosahexaénoïque
DP	récepteur de prostaglandine D2
DPA	acide docosapentaénoïque
eCB	endocannabinoïde
EET	acide epoxy-eicosatriénoïque
EP	récepteur de prostaglandine E2
EPA	acide eicosapentaénoïque
ETE	acide eicosatétraénoïque
FABP	<i>fatty acid binding protein</i>
FAT	<i>fatty acid translocase</i>
FATP	<i>fatty acid transport protein</i>
FP	récepteur de prostaglandine F
GABA	acide $\gamma$ aminobutyrique
GPCR	récepteur couplé à la protéine G
HpDHA	acide hydroxy-péroxy-docosahexaénoïque
HEPE	acide hydroxy-eicosapentaénoïque
HETE	acide hydroxy-eicosatétraénoïque
HODE	acide hydroxy-octadécadiénoïque
i.c.v.	intracérébroventriculaire
INCA2	étude individuelle nationale de consommation alimentaire
i.p.	intra-péritoneal

IFN	interféron
IKK	I $\kappa$ B kinase
IL	interleukine
IL-10R	récepteur à l'IL-10
IL-1R	récepteur à l'IL-1 $\beta$
IL-1RacP	protéine accessoire du récepteur à l'IL-1 $\beta$
IP	récepteur des prostacyclines ou prostaglandine I2
iPLA2	PLA2 calcium-indépendante du groupe VI
IRF	<i>IFN regulatory factor</i>
i.v.	intra veineux
JAK	<i>janus kinase</i>
JNK	jun N-terminal kinase
LA	acide linoléique
LAP	peptide de latence
LBP	protéine liant le LPS
LDL	<i>low density lipoprotein</i>
LC-MS/MS	chromatographie en phase liquide-spectrométrie de masse
LCR	liquide céphalo-rachidien
LOX	lipoxigénase
LPS	lipopolysaccharide
LT	leucotriène
LxA4	lipoxine A4
LXR	<i>liver X receptor</i>
MAPK	<i>mitogen activated protein kinase</i>
Mar1	marésine 1
MFSD2A	<i>major facilitator superfamily domain-containing DA</i>
miARN	micro-ARN
MMSE	<i>mini mental state examination</i>
MyD88	<i>myeloid differentiation primary response gene 88</i>
NF $\kappa$ B	<i>nuclear factor-kappa B</i>
NMDA	récepteur N-méthyl-D-aspartique
NO	oxyde nitrique
NOS	<i>nitric oxide synthase</i>
NPD1	neuroprotectine D1
NSAID	anti-inflammatoire non stéroïdien
OCV	organes circumventriculaires
PAMP	<i>pathogen associated molecular pattern</i>
PC	phosphatidylcholine
PD1	protectine D1
PDCD4	<i>programmed cell death 4</i>
PE	phosphatidyléthanolamine
PG	phosphatidylglycérol
PG « x »	prostaglandines
PI	phosphatidylinositol
PL	phospholipide
PLA2	phospholipase A2
PLsEn-PLA2	PLA2 plasmalogène-sélective
PMN	neutrophile polymorphonucléaire
PPAR	<i>peroxisome proliferator-activated receptor</i>
PRR	<i>pattern recognition receptor</i>
PS	phosphatidylsérine
RANTES	<i>regulated on activation normal T cell expressed and secreted</i>
ROS	espèce réactive de l'oxygène
Rv	résolvine
RXR	<i>retinoid X receptor</i>

sEH	époxyde hydrolase
SIRT-1	<i>NAD-dependent deacetylase sirtuin-1</i>
SNC	système nerveux central
SPM	médiateur spécialisée de la résolution
sPLA2	PLA2 sécrétoire calcium-dépendante du groupe IIA ou V
STAT	<i>signal transducer and activator of transcription</i>
TACE	<i>TNF-<math>\alpha</math> converting enzyme</i>
TGF	facteur de croissance tumorale
SM	sphingomyéline
TIR	<i>toll-and IL-1R like</i>
TIRAP	<i>toll-interleukine 1 receptor domain containing adaptor protein</i>
TLR	<i>toll-like receptor</i>
TNFR	récepteur au TNF
TNF- $\alpha$	facteur de nécrose tumorale- $\alpha$
TP	récepteur de thromboxane
TRPV	<i>transient receptor potential vanilloide</i>
Tx	thromboxane
VLDL	<i>very low density lipoprotein</i>

## AVANT-PROPOS

---



Dans les pays industrialisés d'Europe et d'Amérique du Nord, les données de la consommation lipidique obtenues au cours de ces dernières décennies font état d'un apport insuffisant en acides gras polyinsaturés (AGPI) n-3, et plus particulièrement en acide docosahexaénoïque (DHA), en faveur d'une trop grande consommation d'AGPI n-6, au regard des recommandations nutritionnelles (Simopoulos, 2011b). Ce déséquilibre d'apport alimentaire semble être associé à l'incidence d'un certain nombre d'altérations physiologiques, notamment par le développement de pathologies neurologiques caractérisées par une composante inflammatoire (Simopoulos, 2008, 2011a, Janssen and Kiliaan, 2014). La neuroinflammation est un mécanisme de défense du système nerveux central (SNC) face à une agression. Bien que l'inflammation soit un processus de protection permettant de contrôler l'infection et promouvoir la réparation des tissus endommagés, elle peut aussi entraîner des dommages neuronaux importants si elle n'est pas finement régulée (Williamson and Bilbo, 2013). Les cytokines sont les principaux médiateurs de l'inflammation dont l'expression est rapidement induite afin de coordonner la réponse inflammatoire. Dans le cerveau, elles sont produites par les cellules endothéliales et les cellules gliales incluant les astrocytes, les oligodendrocytes et les cellules microgliales (Becher et al., 2017). Les cellules microgliales sont les cellules immunocompétentes majeures résidentes du SNC et constituent la première ligne de défense du SNC. Elles sont capables d'assurer le maintien de l'homéostasie des tissus en contrôlant et protégeant les cellules voisines (Colonna and Butovsky, 2017).

Outre leurs effets dans la fonctionnalité du cerveau, les AGPI n-3 et n-6 dont le DHA et l'acide arachidonique (AA) qui représentent les AGPI majoritaires du cerveau, possèdent des propriétés immunomodulatrices et incarnent à ce titre des candidats pertinents à exploiter dans des stratégies nutritionnelles ou pharmacologiques afin de lutter contre l'inflammation (Bazinet and Laye, 2014). En effet, la composition en AGPI n-3 et n-6 des membranes cellulaires va déterminer la vulnérabilité à l'inflammation du SNC. Des études chez l'Homme ont montré qu'une supplémentation en AGPI n-3 peut avoir des effets bénéfiques sur les pathologies neurologiques à composante inflammatoire telles que la maladie d'Alzheimer, l'autisme, la schizophrénie ou encore les troubles de l'humeur (Calon, 2011, Madore et al., 2016, Pawelczyk et al., 2016, Messamore et al., 2017, Yanai, 2017). Chez le rongeur, de nombreuses études ont démontré que l'exposition à des régimes déficients en AGPI n-3 entraîne une diminution du DHA dans le cerveau et une augmentation de l'inflammation associée à des troubles cognitifs telles qu'une perte de mémoire et d'apprentissage (Delpech et al., 2015b, Leyrolle, 2016). Un régime enrichi en AGPI n-3 ou un enrichissement des membranes cérébrales en AGPI n-3 permet alors de prévenir ou restaurer ces altérations (Delpech et al., 2015b). Par ailleurs, des études *in vitro*

sur des cellules microgliales ont mis en évidence que le DHA permettait d'atténuer la réponse inflammatoire en inhibant l'expression des cytokines pro-inflammatoires (De Smedt-Peyrusse et al., 2008). Ainsi, prévenir l'inflammation dans le SNC en modulant le profil en AGPI cérébral est une réelle stratégie afin de limiter l'apparition de troubles neurologiques.

Le DHA et l'AA sont des précurseurs de dérivés lipidiques bioactifs (Serhan et al., 2008). Il a été démontré dans des modèles d'inflammation que ces métabolites jouent un rôle majeur dans l'orchestration de la réponse inflammatoire dans les tissus périphériques (Serhan et al., 2015). Ils sont synthétisés spontanément en réponse à un stimulus inflammatoire, les dérivés de l'AA vont permettre de propager l'inflammation tandis que les dérivés du DHA possèdent des propriétés anti-inflammatoires et sont impliqués dans la phase de résolution de l'inflammation (Levy et al., 2001). Notamment, la résolvine D1 est un dérivé bioactif du DHA dont les fonctions anti-inflammatoires et pro-résolutives, déjà établies en périphérie, restent à déterminer dans le SNC.

Dans ce contexte, ce travail de thèse a pour objectif général d'approfondir les connaissances quant aux effets protecteurs des AGPI n-3 sur la neuroinflammation par le biais de l'étude de l'implication de leurs dérivés lipidiques dans la réponse inflammatoire cérébrale.

## INTRODUCTION

---



## I. LES ACIDES GRAS POLYINSATURÉS

### 1.1 GENERALITES

#### 1.1.1 Structure, nomenclature et classification des acides gras

Les acides gras sont des acides carboxyliques à chaîne aliphatique hydrophobe saturée ou insaturée, c'est-à-dire portant des simples ou doubles liaisons. Ils possèdent tous un groupement méthyle, une chaîne hydrocarbonée et une fonction carboxylique (Figure 1).



**Figure 1 Structure générale des acides gras**

Les acides gras diffèrent entre eux selon la longueur de la chaîne carbonée et le nombre, la position et la structure spatiale (*cis*, *trans*) des doubles liaisons. Dans la nature, les doubles liaisons sont majoritairement en position *cis*. Les acides gras sont notés *n:m*, le *n* représentant le nombre de carbone et *m* le nombre de double liaison.

Les acides gras peuvent être saturés, monoinsaturés ou polyinsaturés selon leur degré d'insaturation. Les acides gras saturés (AGS) sont composés de liaison simple. La plupart des AGS contiennent 12 à 22 atomes de carbone et ont un nombre pair de carbone. Les acides gras monoinsaturés (AGMI) possèdent une double liaison tandis que les acides gras polyinsaturés (AGPI) présentent aux moins deux doubles liaisons. Chaque double liaison est distante d'une autre de 3 atomes de carbone. La position de la double liaison s'identifie par *n-x* ou *x* correspond au premier atome de carbone compté à partir de l'extrémité méthyle où se trouve l'insaturation. Il existe des acides gras *n-9*, *n-7*, *n-6* et *n-3* correspondant à la double liaison présente respectivement à la 9<sup>ème</sup>, 7<sup>ème</sup>, 6<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> position à partir de l'extrémité méthyle. Les AGPI se répartissent en deux familles principales : les omégas 6 ( $\omega$ 6 ou AGPI *n-6*) et les omégas 3 ( $\omega$ 3 ou AGPI *n-3*) incluant l'acide linoléique (LA), l'acide arachidonique (AA) et l'acide docosapentaénoïque (DPA *n-6*) pour les AGPI *n-6* et l'acide  $\alpha$ -linoléique (ALA), l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et l'acide docosahexaénoïque (DHA) pour les AGPI *n-3* (Figure 2).

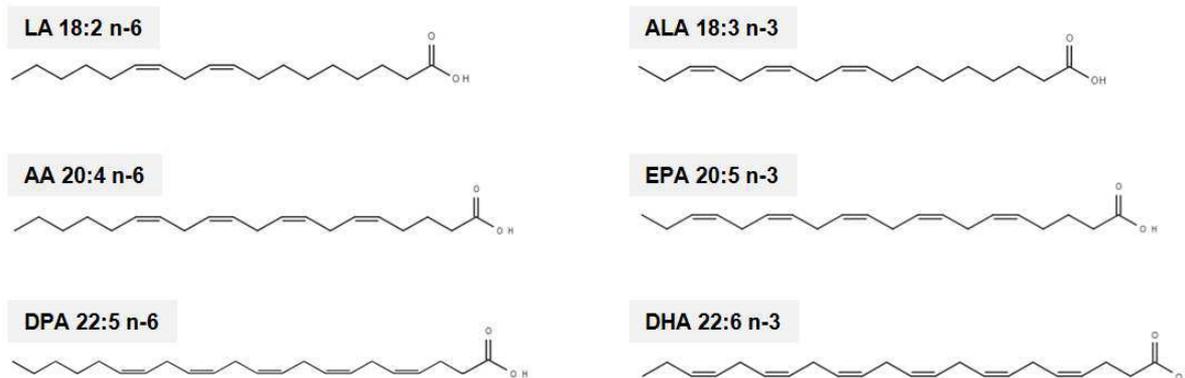


Figure 2 Structure moléculaire des principaux AGPI

Les AGPI sont classés selon le nombre d'atomes de carbone de leur chaîne et le nombre de doubles liaisons (Tableau 1).

Nom	Famille	Nombre d'atomes de carbone	Nombre de double liaison	Symbole
Linoléique (LA)	AGPI n-6	18	2	18:2 n-6
Arachidonique (AA)	AGPI n-6	20	4	20:4 n-6
Docosapentaénoïque (DPA) n-6	AGPI n-6	22	5	22:5 n-6
$\alpha$ -linoléique (ALA)	AGPI n-3	18	3	18:3 n-3
Eicosapentaénoïque (EPA)	AGPI n-3	20	5	20:5 n-3
Docosapentaénoïque (DPA) n-3	AGPI n-3	22	5	22:5 n-3
Docosahexaénoïque (DHA)	AGPI n-3	22	6	22:6 n-3

Tableau 1 Classification des AGPI

### 1.1.2 Voie de synthèse des AGPI à longue chaîne

Les mammifères ne possèdent pas les enzymes (désaturases) permettant d'insérer les doubles liaisons *cis* aux positions n-3 et n-6 des acides gras. Parmi les AGPI, le LA et l'ALA sont donc des acides gras dits indispensables. Une fois absorbés, ils peuvent être convertis en AGPI à chaîne longue par une série de désaturations (ajout de doubles liaisons) et d'élongations (ajout de deux atomes de carbone) successives sous l'action de désaturases et d'élongases, respectivement (Figure 3).

L'ALA et le LA sont en compétition pour les mêmes enzymes dans la voie de synthèse des AGPI à longue chaîne (Figure 3). Une rétroconversion du DHA en EPA peut aussi se dérouler dans les peroxysomes (Gronn et al., 1991). Les élongases 2 et 5 ainsi que les  $\Delta 6$  et

$\Delta 5$  désaturases sont fortement exprimées dans le foie par rapport aux autres tissus tels que le cerveau, faisant du foie le principal organe de synthèse des AGPI (Cho et al., 1999, Wang et al., 2005, Rapoport et al., 2007).

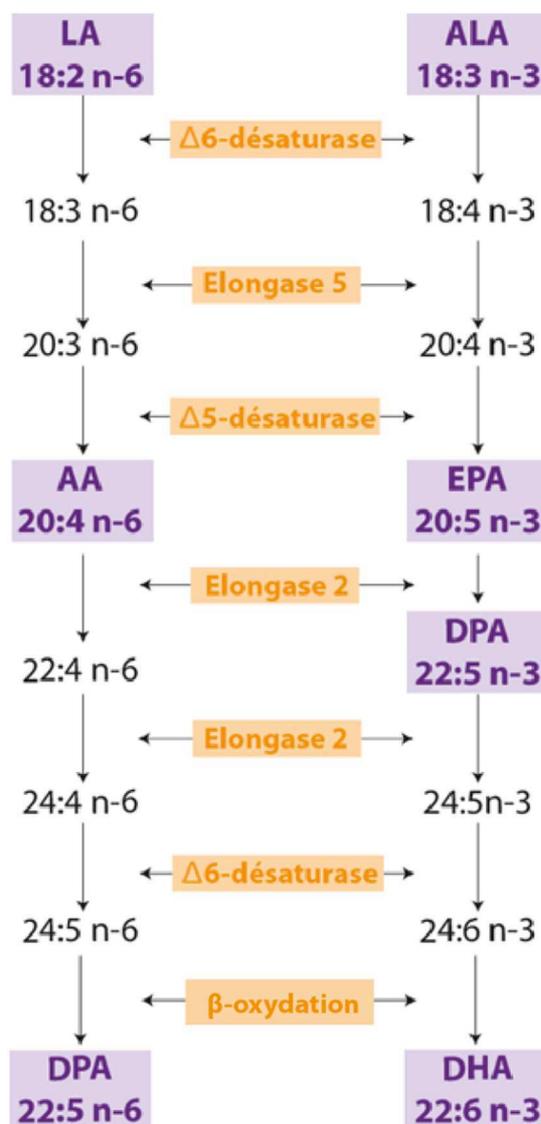


Figure 3 Synthèse des AGPI

### 1.1.3 Sources alimentaires en AGPI

Les AGPI de notre alimentation proviennent de sources végétales et animales. Les huiles végétales sont particulièrement riches en LA et ALA, les poissons sont riches en EPA et DHA tandis que l'AA est majoritairement présent dans la viande rouge et la volaille (Tableau 2).

		LA	AA	ALA	EPA	DHA	AGPI totaux
		g/100g d'aliment					
<b>Huile</b>	Tournesol	54,4	0	0,08	0	0	54,5
	Noix	56,1	0	11,9	0	0	69,6
	Colza	19,3	0	7,6	0	0	26,1
<b>Fruit à coque et graines</b>	Noix	36,7	0	7,4	0	0	44,1
	Chia	5,8	-	17,8	-	-	23,7
	Lin	4,3	0	16,7	0	0	24,9
<b>Poisson</b>	Sardine	0,2	-	0,8	1,9	2,6	5,8
	Maquereau	0,1	0,1	0,1	0,9	1,6	3,9
	Saumon	-	-	-	0,3	1,1	2,4
<b>Viande rouge</b>	Abats	1,9	0,7	0,1	trace	0,4	2
	Bœuf	0,3	0,2	trace	trace	trace	0,5
<b>Volaille</b>	Porc	2,1	trace	trace	0	trace	2
<b>Œuf</b>	Œufs	1,8	0,3	trace	0	trace	1,8
	Poulet	3,0	trace	trace	trace	trace	3,0

**Tableau 2 Composition moyenne en AGPI n-3 et AGPI n-6 de quelques sources alimentaires (Référence Table Ciqual ANSES)**

#### 1.1.4 Recommandations nutritionnelles et données de consommation en France

##### Recommandations nutritionnelles

En 2010, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) a réactualisé les apports nutritionnels conseillés (ANC) pour les acides gras. Les acides gras représentent 30-35% de l'apport énergétique (AE) total dans les pays industrialisés (ANSES, 2011).

Un apport en acides gras totaux inférieur à 30% de l'AE conduit à réduire significativement les apports en AGPI en dessous des besoins. Ainsi, un apport en lipides totaux représentant 35 à 40 % de l'AE est conseillé chez l'adulte consommant 2000 kcal/jour. Pour un tel apport, les ANC pour les acides gras sont rapportés dans le tableau 3 (Tableau 3). Concernant l'apport en AGPI, l'ANSES préconise la consommation d'un AGPI n-3 pour quatre AGPI n-6.

##### Données de consommations en France

L'étude individuelle nationale de consommation alimentaire (INCA 2) a été effectuée afin de disposer d'une base de données précise de la consommation alimentaire de la population vivant en France métropolitaine au cours des années 2006-2007.

L'apport moyen quotidien en AGPI n-3 est deux fois inférieur aux ANC (Tableau 3) : 0,4 % de l'AE pour l'ALA (ANC de 1 %), 137 mg pour le DHA (ANC de 250 mg) et 102 mg pour l'EPA (ANC de 250 mg). Seule 14,6% de la population adulte atteint les recommandations pour le DHA, 7,8% pour l'EPA, et seulement 1,2% pour l'ALA, pourtant essentiel, ne pouvant pas être synthétisé par l'organisme. En revanche, l'apport moyen en LA est satisfaisant par rapport à la recommandation de l'ANSES (3,9 % de l'AE pour un ANC de 4%). Ainsi, les apports nettement insuffisants en ALA induisent un rapport LA/ALA moyen de 9,6 (pour une recommandation de l'ANSES <5), malgré un apport équilibré en LA.

	Acides gras	ANC 2010	Apport moyen quotidien
<b>AG indispensables</b>	LA 18:2 n-6	4 %	3,9%
	ALA 18:3 n-3	1 %	0,4 %
	DHA 22:6 n-3	250 mg	137 mg
<b>AG non indispensables</b>	EPA 20:5 n-3	250 mg	102 mg
	AGS spécifiques	<8 %	9,5%
	AGS totaux	< 12 %	14,4%
	Acide oléique 18:1 n-9	15-20 %	10,8%

**Tableau 3 ANC recommandés par l'ANSES pour un adulte consommant 2000 kcal/jour et profil moyen d'apport en acides gras chez l'adulte. Données issues de l'analyse des données INCA 2.**

Les données sont exprimées en % par rapport à l'AE ou en mg/jour. (AGS spécifiques : Acide laurique, myristique et palmitique). LA : acide linoléique, ALA : acide  $\alpha$ -linoléique, DHA : acide docosahexaénoïque, EPA : acide eicosapentaénoïque, AGS : acide gras saturé.

## 1.2 LES AGPI DANS LE CERVEAU

### 1.2.1 Composition lipidique du cerveau

Le cerveau est le deuxième organe le plus riche en lipides après le tissu adipeux, il contient 50-60% de lipides (Sastry, 1985).

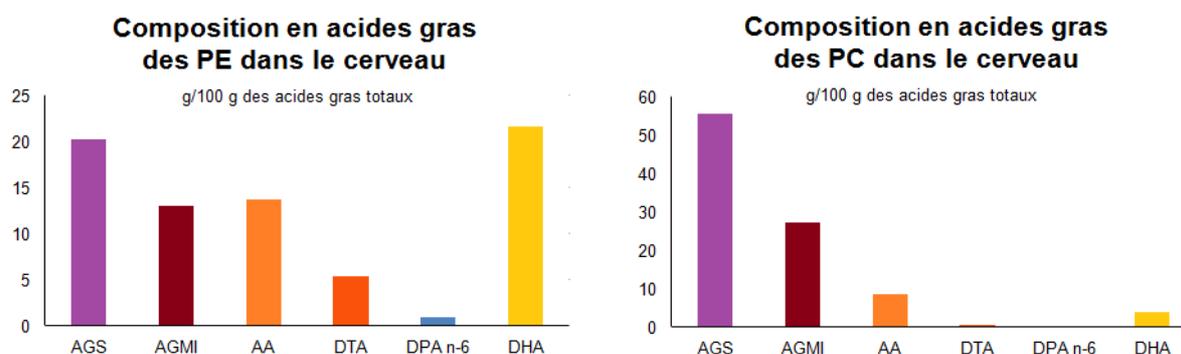
Dans le cerveau, les AGPI sont présents majoritairement sous forme estérifiée dans les phospholipides (PL) qui représentent 50% des lipides totaux cérébraux. Ils sont principalement incorporés dans les phosphatidylcholines (PC), les phosphatidyléthanolamines (PE), les phosphatidylsérines (PS), les phosphatidylinositols (PI) ou encore les phosphatidylglycérols (PG). Les PC représentent 42-44% des PL totaux, les PE 36-40%, les PS 11-13%, et les PI 2-3% (Sastry, 1985). A ces principales classes s'ajoutent la sphingomyéline (SM) et quelques lysophospholipides (Sastry, 1985).

Le DHA est majoritairement présent dans les PE et les PS tandis que l'AA est porté par les PC et les PI (Garcia et al., 1998, Bazinet and Laye, 2014, Bascoul-Colombo et al., 2016).

Chez l'Homme, Mc Namara et Carlson ont analysé la composition en acides gras du cortex préfrontal *post-mortem* chez l'adulte (McNamara and Carlson, 2006). Il est composé de ~40% d'AGS par rapport aux acides gras totaux, ~30% d'AGMI, ~30% d'AGPI, (McNamara and Carlson, 2006). Les principaux AGPI sont l'AA (~9%) et le DHA (~14%) tandis que le LA, le DPA n-6, l'ALA, l'EPA et le DPA n-3 représentent chacun moins de 1% des acides gras totaux du cortex préfrontal (McNamara and Carlson, 2006).

Chez le rongeur adulte, les proportions en acides gras sont approximativement les mêmes que chez l'Homme avec environ 40% d'AGS, 25% d'AGMI, 25% d'AGPI et 10% de diméthylacétal dans le cortex préfrontal (Xiao et al., 2005, Joffre et al., 2016). Les AGPI majoritaires sont le DHA (~12%) et l'AA (~10%) (Carrie et al., 2000, Little et al., 2007, Chung et al., 2008, Joffre et al., 2016). L'EPA, l'ALA et le LA sont présents à des concentrations <1% (Joffre et al., 2016). Les proportions d'AGPI dans les phospholipides varient en fonction de l'espèce moléculaire de phospholipides (Aid et al., 2005) (Figure 4). De plus, les travaux de Little et Yetimler montrent que les taux de DHA dans le cerveau dépendent de l'âge (Little et al., 2007, Yetimler et al., 2012). Chez le rongeur âgé de 22 mois, les taux de DHA diminuent par rapport à des rongeurs de 2-4 mois (Little et al., 2007, Yetimler et al., 2012).

Dans le cerveau, Le DHA et l'AA sont également présents sous forme libre à des concentrations très faibles par rapport aux formes estérifiées : 1nmol/g de tissu versus 10µmol/g (Green et al., 2010).



**Figure 4 Composition en acides gras des PE et des PC dans le cerveau de rongeur adulte (Aid et al., 2005)**

### 1.2.2 Spécificités régionales et cellulaires du cerveau

La distribution des AGPIs dans le cerveau est hétérogène, elle varie d'une région à l'autre et également d'un type cellulaire à l'autre.

Chez la souris à l'âge adulte, l'hippocampe et le cortex préfrontal contiennent les plus fortes teneurs en AA et en DHA et l'hypothalamus est la structure avec le plus haut ratio n-

6/n-3 (Carrie et al., 2000, Xiao et al., 2005, Joffre et al., 2016) (Tableau 4). L'EPA, l'ALA et le LA sont présents à de très faibles concentrations quelle que soit la structure cérébrale (Xiao et al., 2005, Delpech et al., 2015b, Joffre et al., 2016).

Acides gras	Cortex	Cortex préfrontal	Cervelet	Hypothalamus	Hippocampe	Tronc cérébral
<b>AGS</b>	42,2	45,0	40,0	46,0	45,7	36,4
<b>AGMI</b>	24,0	19,2	27,9	22,9	18,8	33,3
<b>AGPI</b>	23,3	27,9	21,7	22,9	27,6	17,8
<b>AA</b>	7,7	9,7	6,5	8,5	10,2	5,5
<b>DHA</b>	11,9	14,3	12,2	10,1	13,7	8,2
<b>n-6/ n-3</b>	0,9	0,9	0,7	1,2	1,0	0,9

**Tableau 4 Composition en acides gras de différentes structures cérébrales chez le rongeur (exprimé en % des acides gras totaux) (n-6/n-3 : ratio des AGPI n-6 totaux sur les AGPI n-3 totaux) (Adapté de Joffre et al., 2016)**

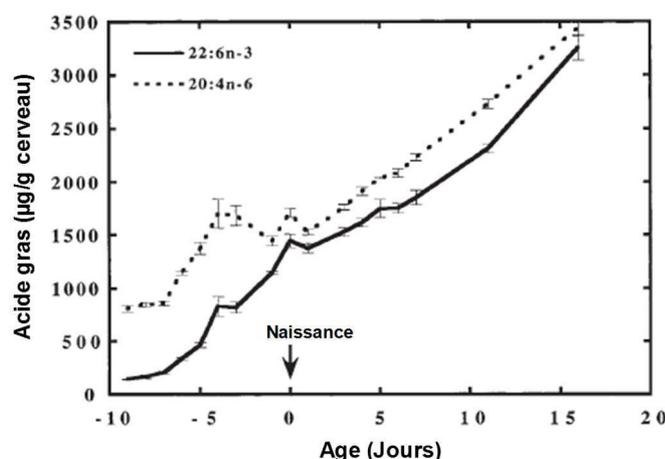
Le système nerveux central (SNC) se compose de plusieurs types cellulaires incluant les cellules neuronales et les cellules gliales. Parmi les cellules gliales, les astrocytes représentent jusqu'à 70% de la névroglie, les oligodendrocytes environ 10-15% et les cellules microgliales environ 10-15% (Renaud et al., 2015). La composition en acides gras des astrocytes, des neurones et des oligodendrocytes est présentée dans le tableau 5 (Bourre et al., 1984). Les AGPI majoritaires dans ces cellules sont l'AA et le DHA. Il a été démontré que la barrière hématoencéphalique (BHE) pouvait elle-même produire des AGPIs à longue chaîne *via* les cellules endothéliales et les astrocytes initiant les étapes de désaturation et d'élongation (Moore et al., 1990, Zhang et al., 2017b) mais en faible proportion (Demar et al., 2005, Rapoport et al., 2007). Les neurones ne produisent que de très faibles quantités d'AGPI à longue chaîne mais sont par contre capables de capter ces acides gras et de les intégrer dans les membranes (Moore et al., 1991).

AGPI	Astrocytes	Oligodendrocytes	Neurones
<b>LA</b>	1,2	2,7	7,0
<b>AA</b>	10,2	9,3	10,3
<b>DPA n-6</b>	2,7	3,5	2,2
<b>DHA</b>	12,1	5,1	8,3
<b>DPA n-3</b>	2,5	-	1,8

**Tableau 5 Proportion d'acides gras (% des acides gras totaux) dans les cellules cérébrales de rongeur adulte soumis à un régime enrichi en huile de soja (Adapté de Bourre et al., 1984)**

### 1.2.3 Incorporation cérébrale des AGPI

L'incorporation des AGPI dans le cerveau est maximale au cours de la période périnatale : chez l'Homme, du dernier trimestre de la grossesse jusqu'aux premières années de vie de l'enfant. Chez le rongeur, la majorité de l'accumulation des acides gras se fait également au cours du dernier trimestre de gestation, entre E14 et E17, et au cours de la lactation (Green et al., 1999) (Figure 5). Cette période est très importante dans le neuro-développement car elle est associée à des processus actifs de neurogénèse, de migration et différenciation neuroblastique, de synaptogénèse et de myélinisation (McNamara and Carlson, 2006, Bazinet and Laye, 2014).

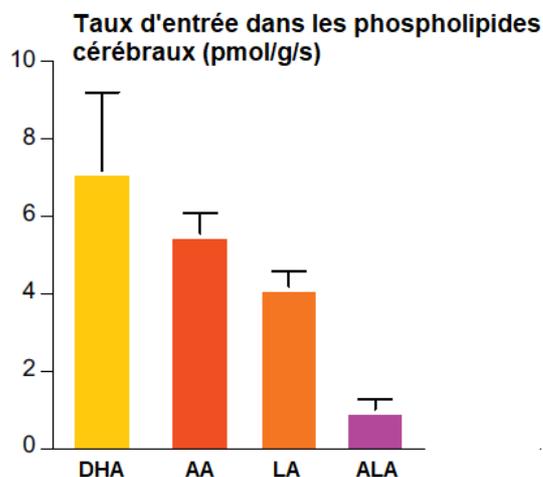


**Figure 5 Accumulation du DHA et de l'AA dans le cerveau au cours du développement (Adapté de Green et al., 1999)**

Une fois cette phase de croissance rapide achevée, puis jusqu'à l'âge adulte, le taux d'AGPI à longue chaîne dans le cerveau se stabilise, les modifications de composition persistent mais de manière moins importante. Une étude menée chez le rat a montré grâce à l'injection intraveineuse d'AA et de DHA que les acides gras accumulés dans les membranes cérébrales sont constamment renouvelés à l'âge adulte (Rapoport et al., 2001). Ainsi, 3 à 5% de l'AA et 2 à 8% du DHA se renouvellent chaque jour dans le cerveau. Chez l'animal, la demi-vie de l'AA et du DHA sont de 42 jours et 33 jours respectivement (DeMar et al., 2004, Green et al., 2010, Chen et al., 2011). Leur taux de renouvellement est beaucoup plus faible chez l'Homme, la demi-vie de l'AA et du DHA étant estimée à 147 et 773 jours respectivement (Bazinet and Laye, 2014).

L'ALA et le LA, de par leur faible concentration dans le cerveau, ne contribuent pas significativement au stock de DHA et d'AA (Demar et al., 2005, Rapoport et al., 2007). Ainsi, l'AA et le DHA du cerveau proviennent quasi exclusivement de la circulation sanguine (Rapoport et al., 2001). Les taux d'incorporation du DHA, de l'AA, du LA et de l'ALA provenant du pool plasmatique, dans le cerveau, sont de l'ordre de 2-10pmol/g/sec chez le

rongeur (Figure 6). Par ailleurs, les travaux de Kitson (Kitson et al., 2016) montrent que le DHA apporté sous forme de phospholipides permet un enrichissement plus important du cerveau que lorsqu'il est apporté sous forme de triglycérides.



**Figure 6 Taux d'incorporation des AGPI dans le cerveau à partir des pools plasmatiques (Adapté de Chen et al., 2008)**

#### 1.2.4 Mécanismes de transport des AGPI vers le cerveau

Les AGPI sont principalement transportés depuis le foie dans la circulation sanguine vers le cerveau par des lipoprotéines telles que les LDL (low density lipoprotein) et les VLDL (very low-density lipoprotein) ou bien sous forme de complexe avec l'albumine. Ils peuvent être transportés sous forme estérifiée ou non-estérifiée (Liu et al., 2015).

Des études chez le rongeur ont montré que des AGPI non-estérifiés radioactifs injectés dans le plasma peuvent entrer dans le cerveau (Washizaki et al., 1994, Rapoport et al., 2001, Taha et al., 2016). Les lipoprotéines transportant les AGPI sont hydrolysées au niveau des cellules endothéliales par la lipoprotéine lipase permettant le transfert des acides gras non-estérifiés à travers la membrane (Brecher and Kuan, 1979, Shirai et al., 1986, Purdon et al., 1997).

Une fois arrivés au niveau du cerveau, les acides gras vont traverser la BHE qui constitue une barrière protectrice entre les vaisseaux sanguins cérébraux et l'environnement extracellulaire du cerveau. Deux points de vue s'affrontent concernant le transport des acides gras dans le cerveau : par diffusion passive par un mécanisme appelé « flip-flop » ou par transport actif impliquant l'action de protéines de transport (Figure 7).

Diffusion passive

Les acides gras à chaîne courte et moyenne ont un haut coefficient de perméabilité et peuvent traverser facilement la bicouche lipidique. Les acides gras à plus de 12 atomes de carbone sont moins solubles, ils doivent être transportés sous forme non-ionique pour traverser plus rapidement la membrane. Un modèle artificiel de BHE a permis de mettre en évidence la capacité des acides gras à traverser les bicouches lipidiques sans transporteur spécifique. Ils se lient à la surface luminale des cellules endothéliales, intègrent la bicouche de phospholipides et se transloquent dans le feuillet interne de la bicouche lipidique par le mécanisme de « flip-flop » (Hamilton and Brunaldi, 2007, Zhang et al., 2017b).

Protéines de transport

Il existe 5 types de protéines de transport d'acides gras impliquées dans le transport des AGPI dans le cerveau. Leur expression varie selon la région du cerveau mais aussi selon la période de développement.

La protéine « **fatty acid translocase/CD36** » (**FAT/CD36**) est exprimée dans le cerveau et plus précisément dans les cellules endothéliales et les cellules microgliales. Ce transporteur a une forte affinité pour les AGPI à chaîne longue. Son mécanisme d'action n'est pas bien connu. Il semblerait qu'il agisse plus comme un médiateur de transport plutôt qu'un réel transporteur car il facilite la dissociation du complexe acide gras/albumine (Mitchell and Hatch, 2011). Des études récentes démontrent qu'il aurait surtout un rôle dans le métabolisme des acides gras en améliorant l'estérification des acides gras dans les cellules (Xu et al., 2013a).

La protéine « **fatty acid binding protein** » (**FABP**) facilite la dissociation des acides gras de l'albumine pour les accumuler dans la bicouche lipidique et induire ultérieurement le mécanisme de flip-flop (Zhang et al., 2017b). Plus précisément, elle prévient l'oxydation des AGPI, régule leur transport cellulaire et leur métabolisme et permet leur stockage pour enclencher ultérieurement la diffusion dans la membrane plasmique (Zhang et al., 2017b). Ces protéines ont aussi la capacité de faciliter le transport des acides gras vers les récepteurs nucléaires (Wolfrum, 2007). La FABP-5 se lie préférentiellement aux AGS. La FABP-7 a une forte affinité pour les AGPI n-3 et plus spécifiquement pour le DHA et est abondamment exprimée dans les zones où la neurogénèse est prédominante comme l'hippocampe et les cellules gliales. La FABP-3 a une affinité préférentielle pour les AGPI n-6 et est fortement exprimée dans les neurones présents dans l'hippocampe et les couches corticales.

La protéine « **fatty acid transport protein** » (**FATP**) facilite le transport des acides gras à chaîne longue supérieure à 10 atomes de carbone spécifiquement (Mitchell and Hatch, 2011). La FATP-1 est la protéine la plus exprimée dans le SNC, elle peut être régulée par différents facteurs comme PPAR ou RXR. La FATP-4 est aussi exprimée dans le cerveau et permet l'internalisation des AGPI (Zhang et al., 2017b).

Les **calvéoles** sont de petites invaginations intracellulaires des membranes plasmiques qui sont formées à partir des rafts lipidiques permettant de transporter les acides gras (Mitchell and Hatch, 2011). La calvéoline-1 est présente sur les cellules endothéliales mais aussi au niveau des astrocytes et peut agir indirectement en contrôlant la localisation de CD36 (Kagawa et al., 2015).

Le **transporteur MFSD2A** (« **major facilitator superfamily domain-containing protein D2A** ») a été récemment identifié comme un transporteur majeur du DHA. MFSD2A est exclusivement et constitutivement exprimé dans les cellules endothéliales de la BHE. Il transporte spécifiquement le DHA sous forme de lyso-PC (Nguyen et al., 2014). Il semble également jouer plusieurs rôles dans le maintien et le développement de l'intégrité de la BHE et le métabolisme des lipides (Ben-Zvi et al., 2014).

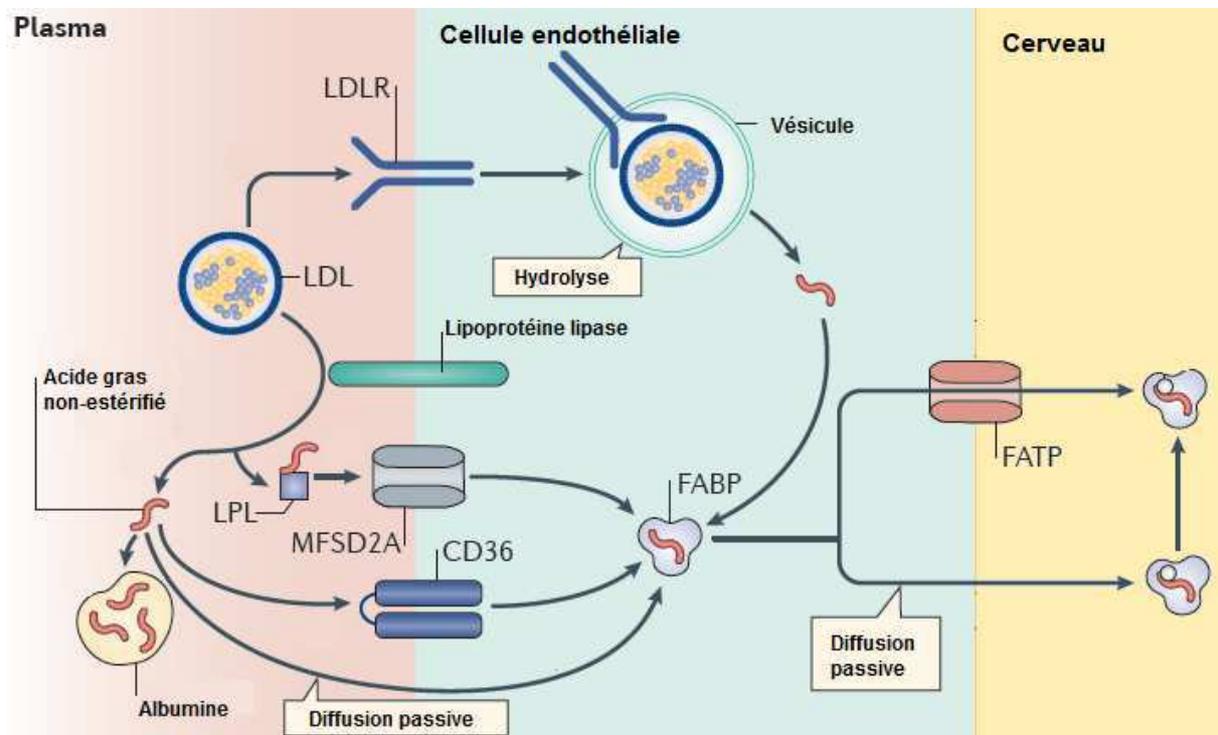


Figure 7 Mécanisme de transport des AGPI dans le cerveau (Adapté de Bazinet and Laye, 2014)

Une fois dans le cerveau, les AGPI estérifiés vont être libérés des membranes par des phospholipases A2 (PLA2) qui hydrolysent les acides gras estérifiés en position sn-2 des phospholipides. Il existe plusieurs isoformes de PLA2. Dans le cerveau, on trouve la PLA2 cytosolique du groupe IV (cPLA2), la PLA2 sécrétoire calcium-dépendante du groupe IIA ou V (sPLA2), la PLA2 calcium-indépendante du groupe VI (iPLA2) et la PLA2 plasmalogène-sélective (PLsEtn-PLA2) (Farooqui and Horrocks, 2006) qui vont permettre notamment l'hydrolyse de l'AA, du DHA et de l'EPA :

- 85% de l'**AA** injecté dans le plasma est retrouvé dans les phospholipides du cerveau (Washizaki et al., 1994). L'AA est hydrolysé par la cPLA2 qui possède un domaine de liaison des phospholipides dépendant de la présence de calcium. Environ 97% de l'AA libéré par la cPLA2 va aussitôt être réincorporé à la membrane et une faible quantité sera  $\beta$ -oxydée ou entraînera la génération de seconds messagers lipidiques, les oxylipines.
- Le **DHA** va être hydrolysé par la iPLA2 ou par le PLsEtn-PLA2. Une majorité du DHA libéré, environ 90%, va être re-estérifiée en position sn-2, une autre partie va être transformée en oxylipines ou être  $\beta$ -oxydé (Chen et al., 2008, Green et al., 2008).
- Les taux d'**EPA** retrouvés dans le cerveau sont 250 à 300 fois inférieurs au taux de DHA. Ces taux faibles d'EPA sont le résultat d'une  $\beta$ -oxydation rapide lors de son entrée dans le cerveau (Chen et al., 2009). Ainsi, une fois entré dans le cerveau, une grande partie de l'EPA est rapidement  $\beta$ -oxydée, une autre génère des dérivés lipidiques et seulement très peu est estérifiée dans les phospholipides.

### **1.3 LA NUTRITION : UN FACTEUR DE VARIATION IMPORTANT DES TENEURS EN AGPI CEREBRALES**

#### **1.3.1 Impact d'une modulation nutritionnelle en AGPI n-3 sur la composition en acides gras des structures cérébrales**

Le cerveau est sensible aux changements environnementaux et notamment à une modulation nutritionnelle. La teneur en AGPI du cerveau est influencée par des changements d'apports alimentaires en AGPI quelle que soit la période de vie, de la gestation à l'âge adulte (Alashmali et al., 2016). Les teneurs en AA et en DHA dans le cerveau varient aussi selon la structure cérébrale. Néanmoins, toutes les structures sont impactées par les régimes, seule l'amplitude de la réponse aux modulations en AGPI varie (Joffre et al., 2016).

Un régime supplémenté en AGPI n-3 permet de moduler les taux en AGPI, et notamment d'enrichir le cerveau en DHA quel que soit le type d'AGPI n-3 apporté (ALA ou

EPA/DHA). Un régime enrichi en ALA (ratio n-6/n-3<5) ou en ALA+DHA (ratio n-6/n-3<4) donné depuis la gestation jusqu'à l'âge adulte, permet d'augmenter les taux de PC-DHA, PS-DHA, PE-DHA et PI-DHA dans le cerveau de rongeurs (Murthy et al., 2002, Hiratsuka et al., 2009). Chez le rongeur adulte, plusieurs études ont démontré qu'un apport en AGPI n-3 à longue chaîne, par un régime enrichi en huile de poisson, contenant du DHA et de l'EPA, va augmenter également les taux de DHA et diminuer les taux de AA et de DPA n-6 dans le cerveau (Hiratsuka et al., 2009, de Theije et al., 2015, Skorve et al., 2015, Kitson et al., 2016).

Lacombe *et al.* ont comparé l'apport en ALA et l'apport en DHA depuis la gestation pendant 2 générations (Lacombe et al., 2017). Ils mesurent par analyse du <sup>13</sup>C les taux de DHA cérébraux et montrent qu'un régime riche en DHA est plus efficace pour augmenter les taux de DHA dans le cerveau qu'un régime riche en ALA quelle que soit la génération (Lacombe et al., 2017). De façon intéressante, Diné *et al.* (Diné et al., 2016) décrivent que des animaux nourris depuis la gestation avec un régime riche en lipides laitiers plutôt qu'en lipides végétaux est plus efficace pour augmenter les taux de DHA chez la souris à P14 et P90.

D'autres études se sont intéressées à l'effet d'une supplémentation en AGPI n-3 chez l'animal âgé. Le rat âgé de 20 mois présente un taux plus faible de DHA dans le cortex par rapport au rat jeune de 2 mois (Little et al., 2007). La consommation de DHA de l'âge de 16 semaines jusqu'à l'âge de 16 mois enrichit le cortex, l'hippocampe et le cervelet en PE-DHA, PC-DHA tandis que les taux de PE-AA, PC-AA et PS-AA sont réduits (Bascoul-Colombo et al., 2016). Une supplémentation commencée plus tard à 20 mois pendant 2 mois permet aussi d'augmenter le DHA dans le cerveau, ainsi que l'EPA et le DPA n-3 (Labrousse et al., 2012). A ces études chez le rongeur s'ajoutent des études chez le primate. L'équipe de Diau décrit qu'une supplémentation en DHA pendant la lactation jusqu'à l'âge de 24 jours permet d'augmenter le DHA dans le cerveau des nouveau-nés dans toutes les structures du cerveau (Diau et al., 2005).

Le modèle de souris transgénique Fat-1 est porteur du gène *fat-1* codant pour une désaturase catalysant la conversion des AGPI n-6 en AGPI n-3 (Kang et al., 2004). Ces souris présentent un taux endogène élevé en AGPI n-3 dans les tissus et un ratio n-6/n-3 très faible (Kang et al., 2004). Dans le cerveau, Delpech *et al.* montrent que les taux de DPA n-3 et d'EPA augmentent dans l'hippocampe par rapport à une souris non-transgénique tandis que les taux d'AA diminuent (Delpech et al., 2015a). Dans ce modèle, les taux de DHA ne sont pas modulés par le transgène (Delpech et al., 2015a, Siegert et al., 2017). De façon intéressante, si les animaux Fat-1 et contrôles sont nourris avec un régime déficient en

AGPI n-3, les taux de DHA sont amplifiés dans le cerveau, et le taux de DPA n-6 diminue alors que le taux d'EPA n'est pas modulé par le transgène par rapport au contrôle (Boudrault et al., 2010, Orr et al., 2010). Le régime déficient en AGPI n-3 n'altère pas les taux d'AA ou induit une légère diminution chez les animaux Fat-1 (Boudrault et al., 2010, Orr et al., 2010).

De plus, il a été démontré que la diminution des apports nutritionnels en AGPI n-3 altère les taux de DHA du cerveau. Un régime déficient en AGPI n-3 administré à partir du sevrage pendant 2-4 mois induit une diminution de tous les AGPI n-3 et en particulier du DHA dans toutes les structures du cerveau, l'hippocampe est la structure majoritairement impactée tandis que l'hypothalamus est la structure la plus résistante à ces changements (Delpech et al., 2015b, Joffre et al., 2016). Cette diminution en DHA est associée à une augmentation en DPA n-6, l'analogue métabolique de la série n-6 du DHA, pour compenser la perte en fluidité de la membrane (Mingam et al., 2008, Joffre et al., 2016). Ainsi, les diminutions des taux en DHA sont aussi associées à une augmentation des taux en AA et en DPA n-6, dans le cerveau (Delpech et al., 2015b, Joffre et al., 2016). Par contre, un régime dont seul le taux de DHA est diminué entraîne une diminution des taux de DHA dans le cerveau mais les taux d'AA ne sont pas impactés (Watanabe et al., 2003). Au cours de la période périnatale, une déficience en AGPI n-3 dès la gestation induit une déplétion des taux de DHA à P0 (naissance) et à P21 (sevrage) qui est compensée par une augmentation des taux de DPA n-6 dans le cortex des souris (Madore et al., 2014). Si le régime est consommé jusqu'à l'âge adulte, ces altérations persistent. En effet, Lafoucade *et al.* (Lafoucade et al., 2011) décrivent une augmentation de DPA n-6 et une diminution du DPA n-3 et du DHA dans le cerveau de souris adulte. De plus, chez l'animal âgé, une déficience en AGPI n-3 depuis la gestation jusqu'à l'âge de 20 mois induit également une diminution des taux de DHA et une augmentation des taux d'AA et de DPA n-6 dans le cortex (Moranis et al., 2012).

Il est important de préciser que les pertes cérébrales en DHA induites par ces régimes déficients en AGPI n-3 ne sont pas immuables. L'apport d'un régime supplémenté en huile de poisson au sevrage chez des animaux nourris depuis la gestation avec un régime déficient en AGPI n-6 permet au bout de deux mois de diminuer les taux de DPA n-6 et de restaurer les taux de DHA dans l'hippocampe (Orr et al., 2013). D'autres études ont étudié l'effet d'une déficience en AGPI n-3 induite pendant plusieurs générations et la capacité du cerveau à rétablir les niveaux en AGPI n-3 lorsque la dernière génération est supplémentée en AGPI n-3 (Xiao et al., 2005). Un régime déficient en AGPI n-3 (0% de DHA et EPA et <0.01% d'ALA) pendant 2 générations induit une déplétion de 75% en DHA dans le cerveau (Xiao et al., 2005). La seconde génération est ensuite supplémentée à l'âge de 5 semaines avec de l'ALA (3,5%) pendant 12 semaines (Xiao et al., 2005). Ce régime permet de restaurer les niveaux de DHA dans la plupart des régions du cerveau sachant que

l'hippocampe est la structure où la récupération du taux initial de DHA est la plus lente (Xiao et al., 2005). De plus, l'étude de Kodas (Kodas et al., 2002) montre, dans le même modèle de déficience sur plusieurs générations, qu'un enrichissement en AGPI n-3 apporté soit à partir de la naissance, soit au jours 7, 14 ou au sevrage, permet également de restaurer des taux en DHA équivalents aux souris contrôles. Moriguchi *et al.* montrent également que les niveaux de DHA dans le plasma et le foie sont restaurés (Moriguchi et al., 2001). Par ailleurs, une étude chez le primate a mis également en évidence la capacité du cerveau à restaurer des taux élevés de DHA. Des primates ont été soumis à une déficience en AGPI n-3 de la gestation jusqu'à l'âge de 10 mois puis ils ont été supplémentés en huile de poisson jusqu'à l'âge de 24 mois. A partir de 12-16 semaines, les taux de DHA et de DPA n-6 sont normalisés comparativement au groupe contrôle (Connor et al., 1990).

Rapoport *et al.* (Rapoport et al., 2007) ont montré de façon très intéressante que la demi-vie du DHA varie selon le régime alimentaire. Ainsi, un régime déficient en AGPI n-3 va augmenter la demi-vie du DHA de 33 à 90 jours et ralentir ainsi la perte en DHA dans le cerveau de 0,25  $\mu\text{mol/g/jour}$  à 0,06  $\mu\text{mol/g/jour}$ . Inversement, Taha *et al.* (Taha et al., 2016) ont montré qu'un régime pauvre en AGPI n-6 (LA) diminue le taux d'incorporation de l'AA dans le cerveau.

Aussi, l'alimentation peut impacter l'expression des enzymes impliquées dans le métabolisme des AGPI dans le foie et dans le cerveau. Au niveau du cerveau, il a été montré qu'un régime déficient en AGPI n-6 va entraîner une augmentation d'iPLA2 responsable de la libération de DHA et une diminution de cPLA2 associé à l'estérification de l'AA dans le cerveau (Kim et al., 2011). Dans le foie, un régime déficient en AGPI n-3 conduit à l'augmentation de l'activité de la  $\Delta 6$ -désaturase et des élongases (Cho et al., 1999, Wang et al., 2005, Igarashi et al., 2007). Ces résultats suggèrent que le métabolisme des AGPI dans le foie dépend des apports nutritionnels en AGPI qui définissent ainsi la disponibilité des AGPI à chaîne longue pour le cerveau.

### 1.3.2 Impact d'une modulation nutritionnelle en AGPI n-3 sur la composition en acides gras des cellules cérébrales

Les cellules du SNC sont également impactées par différents niveaux d'apport alimentaire en AGPI. Ainsi, un régime déficient en AGPI n-3 (ALA 0,2% vs 6,5%) administré depuis la gestation jusqu'à l'âge de 2 semaines post-natal chez le rat entraîne une diminution des taux en DHA des neurones, des astrocytes et des oligodendrocytes. Cette diminution est compensée par une augmentation des taux de DPA n-6 (Bourre et al., 1984). Plus tard, Bourre *et al.* ont étudié l'effet d'une déficience en AGPI n-3 induite pendant plusieurs générations sur les cellules du cerveau du rat et la capacité des neurones,

astrocytes et oligodendrocytes à rétablir leurs niveaux en AGPI n-3 lorsque la dernière génération est supplémentée en AGPI n-3 (Bourre et al., 1989). La déficience en AGPI n-3 diminue de moitié les taux de DHA dans les cellules. A l'âge de 2 mois, le régime déficient en AGPI n-3 est changé par un régime supplémenté en ALA (7,4% vs 0,4%). Après 4 mois de régime, les neurones et astrocytes recouvrent 75% des taux de DHA et les oligodendrocytes 50% des taux de DHA par rapport aux animaux nourris avec un régime supplémenté en ALA depuis 3 générations (Bourre et al., 1989).

D'autres études se sont portées sur l'effet d'un apport en AGPI n-3 à chaîne longue sur les cellules gliales. Un régime supplémenté en DHA ou DHA+EPA, administré au cours de la gestation et de la lactation, augmente les taux de PE-DHA et PS-DHA dans les cellules gliales (Bowen and Clandinin, 2005, Destailats et al., 2010). Une supplémentation en DHA+EPA entraîne une diminution des taux en AA et DPA n-6 alors qu'une supplémentation en DHA seul conduit uniquement à une réduction du taux de DPA n-6 (Bowen and Clandinin, 2005, Destailats et al., 2010).

## **1.4 ROLES DES AGPI DANS LE FONCTIONNEMENT CEREBRAL**

### **1.4.1. Rôle dans la neuroprotection**

De nombreux travaux ont démontré l'importance des AGPI n-3 à longue chaîne dans la survie cellulaire ou neuroprotection. En effet, l'ALA protège de la mort neuronale dans certaines pathologies cérébrales incluant l'épilepsie ou les ischémies cérébrales en limitant notamment la transmission glutamatergique (Lauritzen et al., 2000, Blondeau et al., 2002). Des études expérimentales chez le rongeur ont également mis en évidence le rôle neuroprotecteur du DHA. Une injection intraveineuse (i.v.) de DHA après un accident vasculaire cérébral (AVC) agit comme un agent neuroprotecteur en diminuant la taille et la sévérité de l'AVC, restaurant les fonctions mitochondriales, atténuant les marqueurs pro-inflammatoires et diminuant les troubles neurologiques (Belayev et al., 2011, Berresse et al., 2016). De plus, le DHA est un stimulateur de la survie neuronale *via* sa capacité à réguler la voie de la protéine kinase B, Akt, qui est essentielle dans la survie cellulaire (Akbar et al., 2005). Par ailleurs, une supplémentation en DHA et EPA lors de la gestation et lactation va induire l'augmentation des taux de la protéine anti-apoptotique Bcl-2 dans le cerveau de rat de 2 semaines (Sinha et al., 2009).

### **1.4.2. Rôle dans la plasticité cérébrale**

La plasticité cérébrale est un processus adaptatif du SNC correspondant à la réorganisation des réseaux neuronaux afin d'en optimiser le fonctionnement (Nava and

Roder, 2011). Elle prend en compte la neurogénèse, la plasticité synaptique et la neurotransmission aussi appelé transmission synaptique (Duffau, 2006).

Un régime déficient en AGPI n-3 administré au cours de la période périnatale altère la plasticité synaptique hippocampique (Madore et al., 2014), le métabolisme des neurotransmetteurs comme la dopamine et la sérotonine et l'activité membranaire de leurs enzymes et récepteurs associés (Innis, 2007). Ces modifications pourraient être la cause d'altérations neurodéveloppementales. En effet, un déficit alimentaire en AGPI n-3 est également associé à des désordres neurologiques sévères mis en évidence chez des patients schizophréniques (McNamara, 2013).

Plus précisément, les AGPI n-3 ont tout d'abord un rôle dans la formation de neurones fonctionnels, on parle de **neurogénèse** (Crupi et al., 2013). En effet, un régime déficient en AGPI n-3 au cours de la période périnatale entraîne des altérations de la neurogénèse (Fan et al., 2016). A l'opposé, il a été démontré qu'un traitement au DHA favorise la neurogénèse dans un modèle *in vitro* de cellules souches neuronales ainsi qu'*in vivo* après administration orale de DHA chez le rat (Kawakita et al., 2006, Borsini et al., 2017). De plus, chez le rat âgé, un régime enrichi en EPA et DHA pendant 12 semaines à partir de 24 mois permet de stimuler la neurogénèse dans l'hippocampe (Dyall et al., 2010). Un traumatisme cérébral est un bon modèle pour étudier l'impact des AGPI sur la neurogénèse car il est caractérisé par une augmentation de la mort neuronale. Suite à un traumatisme cérébral, des administrations quotidiennes en intrapéritonéale (*i.p.*) de DHA et EPA accompagnées d'un régime supplémenté en huile de poisson pendant 14 jours chez des souris adultes permettent d'atténuer la mort neuronale dans le cortex et le striatum par rapport aux animaux nourris avec un régime standard, grâce à la génération de neurones immatures et de micro-vaisseaux (Pu et al., 2017). L'équipe de Blondeau (Blondeau et al., 2009) montre aussi que des injections en *i.v.* d'ALA permettent de stimuler la neurogénèse et notamment d'augmenter les marqueurs de neurones immatures et les marqueurs de la synaptogénèse. Les souris Fat-1, dont la teneur en AGPI n-3 cérébrale est élevée, présentent une augmentation de la prolifération cellulaire dans l'hippocampe (He et al., 2009). Les AGPI n-3 apportés soit par l'alimentation sous forme de DHA et d'EPA pendant 4 à 6 semaines ou soit par injections répétées *i.v.* sous forme d'ALA chez le rongeur adulte permettent de stimuler les neurotrophines dont fait partie le BDNF qui favorise la prolifération et la différenciation cellulaire (Wu et al., 2004, Blondeau et al., 2009, Venna et al., 2009).

Le DHA et l'EPA sont aussi impliqués dans le processus de **plasticité synaptique**, qui regroupe l'ensemble des phénomènes de modifications de l'efficacité de la transmission synaptique. Au niveau hippocampique, la potentialisation à long terme (LTP), mécanisme de

renforcement synaptique persistant, a en particulier été étudié pour son rôle dans les processus de mémoire (Stuchlik, 2014).

Une déficience en AGPI n-3 a été associée à une altération de la plasticité synaptique à long terme dans l'hippocampe (Delpech et al., 2015b) et à une diminution des récepteurs NMDA au glutamate impliquée dans la LTP (Cao et al., 2009). De façon intéressante, le blocage de la iPLA2 inhibe la LTP et l'application de DHA sur la tranche de cerveau permet de la restaurer (Mazzocchi-Jones, 2015). L'EPA restaure également la LTP dont l'inhibition a été induite par un traitement au LPS (Kavanagh et al., 2004). Par ailleurs, un régime supplémenté en EPA permet d'améliorer la LTP suite à un stimulus inflammatoire ou dans un modèle de rat âgé (Martin et al., 2002, Minogue et al., 2007).

Les AGPI n-3 sont aussi impliqués dans le processus de **neurotransmission** correspondant à la libération des neurotransmetteurs dans la fente synaptique qui, en activant les récepteurs cibles, vont permettre la transduction du signal entre les compartiments pré et post synaptiques (Harvey Lodish, 2000). Les AGPI n-3 régulent le transport et le stockage des neurotransmetteurs (glutamate, dopamine, sérotonine, acétylcholine...) (Hennebelle et al., 2014). En effet, il a été démontré qu'une déficience en AGPI n-3 induit une diminution du stockage de la dopamine et de son récepteur (Chalon et al., 1998, Zimmer et al., 2000, Kuperstein et al., 2005) et une augmentation des taux de sérotonine et d'acétylcholine libérés en situation basale (Aid et al., 2003, Kodas et al., 2004, Chalon, 2006). Une stimulation à l'amphétamine révèle également une altération de la libération de la dopamine chez les animaux soumis à un régime déficient en AGPI n-3 (Zimmer et al., 2002). Comme vu précédemment, ce régime diminue l'expression du récepteur D2 à la dopamine dans le cortex préfrontal mais il l'augmente dans le noyau accumbens (Zimmer et al., 2002). Kodas *et al.* montrent chez des animaux dont la 1<sup>ère</sup> génération est soumise à un régime déficient en AGPI n-3, qu'une supplémentation en AGPI n-3 pendant la période de lactation de la 2<sup>nde</sup> génération permet de rétablir la neurotransmission dopaminergique (Kodas et al., 2002).

Lors d'un stress chronique, Vancassel *et al.* montrent que les taux de sérotonine sont diminués dans le cerveau de souris (Vancassel et al., 2008). Un gavage en DHA et EPA tous les jours pendant 8 semaines au cours de la période d'induction de stress permet de restaurer les taux de sérotonine dans le cerveau (Vancassel et al., 2008). De plus, Perez *et al.* montrent qu'une supplémentation en DHA et EPA depuis le sevrage jusqu'à l'âge de 2 mois restaure la transmission GABAergique synaptique dans l'hippocampe altérée par un stress de contention (Perez et al., 2017). Par ailleurs, dans un modèle d'allergie alimentaire altérant les taux de dopamine cérébraux, les niveaux de dopamine sont restaurés dans le

cortex préfrontal grâce à un apport nutritionnel en DHA et EPA pendant 6 semaines (de Theije et al., 2015).

#### 1.4.3. Rôle dans la régulation des troubles de la cognition

De nombreuses études chez l'Homme et le rongeur ont mis en évidence que les AGPI n-3 sont impliqués dans le maintien des performances cognitives.

##### Etudes chez l'Homme

Beaucoup d'études ont évalué la relation entre les performances cognitives et le statut en AGPI chez l'Homme à différentes périodes de la vie (période périnatale, âge adulte, vieillissement). Elles se sont basées sur des mesures cognitives réalisées en parallèle avec des analyses d'acides gras plasmatiques ou des questionnaires alimentaires. Des études chez l'enfant ont montré des effets positifs des AGPI n-3 administrés au cours de la période périnatale sur le développement mental (Helland et al., 2003, Fewtrell et al., 2004, Clandinin et al., 2005, Kirby et al., 2010, Lassek and Gaulin, 2011, Joffre et al., 2014). Chez des personnes âgées présentant des altérations cognitives modérées, l'apport en DHA pendant plusieurs mois améliore la mémoire de travail et la mémoire à long terme (Freund-Levi et al., 2006, Lee et al., 2013). A l'âge adulte, une supplémentation en AGPI n-3 est associée à une diminution du risque de développer des altérations cognitives (Fontani et al., 2005). L'équipe de Muldoon a montré que des taux élevés en DHA dans le sang sont associés à des scores élevés aux tests de performances cognitives chez des volontaires âgés de 35 à 54 ans (Muldoon et al., 2010). De façon intéressante, Bauer *et al.* montrent qu'une supplémentation pendant 30 jours en EPA chez les patients de 20 à 34 ans est plus efficace qu'une supplémentation en DHA pour améliorer les performances de mémoire (Bauer et al., 2014). D'autres études n'ont pas rapporté d'effet bénéfique des AGPI n-3 sur la cognition (Boston et al., 2004, Kennedy et al., 2009, Quinn et al., 2010, Karr et al., 2012, Kiecolt-Glaser et al., 2012, Stough et al., 2012, Gould et al., 2013), suggérant qu'il existe une grande disparité dans les résultats des études interventionnelles chez l'Homme. Ces résultats contradictoires quant à l'effet des AGPI n-3 sur la cognition pourraient être attribués à la variabilité des doses d'AGPI n-3 apportés, de la source d'AGPI n-3 utilisée, du type d'AGPI n-3 administré (précurseur *versus* chaîne longue), de la durée du traitement, du niveau social démographique et de la tranche d'âge de la population étudiée.

##### Etudes chez l'animal

De nombreuses études réalisées chez le rongeur ont étudié l'impact d'une déficience ou d'une supplémentation en AGPI n-3 à différentes périodes de la vie. Les travaux de Moriguchi évaluent l'effet de plusieurs générations de déficience en AGPI n-3 et montrent

que la mémoire de travail est plus affectée chez les animaux déficients en AGPI n-3 par rapport aux animaux contrôles quelle que soit la génération mais la 3<sup>ème</sup> génération est encore plus impactée que la 2<sup>nde</sup> (Moriguchi et al., 2000). Les auteurs expliquent cette différence par la variation du ratio DPA n-6/DHA qui est plus élevé dans le cerveau des animaux de la 3<sup>ème</sup> génération de déficience comparé à la 2<sup>nde</sup> (Moriguchi et al., 2000). Bien que le DPA n-6 soit l'analogue structurale du DHA et compense les pertes de DHA dans le cerveau (Delion et al., 1997, Chalon, 2006, Fedorova and Salem, 2006, Levant et al., 2007, Chung et al., 2008), il ne le remplace pas dans l'amélioration des performances cognitives (Moriguchi et al., 2000, Lim et al., 2005, Delpech et al., 2015b). De plus, l'équipe de Lozada montre que des altérations de mémoire induites par une déficience en AGPI n-3 de la gestation à l'âge adulte ne sont pas rétablies si la supplémentation en AGPI n-3 (ALA) s'effectue après 3 semaines d'âge (Lozada et al., 2017). Si la supplémentation en DHA et en EPA intervient à l'âge de 2 mois, la mémoire de travail peut être améliorée mais elle n'est pas totalement restaurée au niveau du groupe contrôle (Chung et al., 2008). Par contre, des rats déficients en AGPI n-3 depuis trois générations soumis à un régime contenant des quantités adéquates d'ALA et de DHA dès la naissance ou le sevrage, présentent des performances d'apprentissage spatial équivalentes aux témoins (Moriguchi and Salem, 2003).

Peu d'études se sont consacrées à l'impact de la déficience en AGPI n-3 sur la cognition chez l'adulte. En 2012, Agrawal et Pinilla montrent que 6 semaines de régime déficient en AGPI n-3 chez le rat adulte induisent une altération de l'apprentissage et de la mémoire (Agrawal and Gomez-Pinilla, 2012). De façon intéressante, Delpech *et al.* démontrent qu'un régime déficient en AGPI n-3 depuis le sevrage jusqu'à l'âge adulte induit une altération de la mémoire spatiale uniquement lorsque les animaux sont soumis à une inflammation, suggérant que la déficience en AGPI n-3 induit une vulnérabilité à l'inflammation à l'âge adulte (Delpech et al., 2015b).

Une supplémentation alimentaire en AGPI n-3 permet d'améliorer les fonctions cognitives (Joffre et al., 2014). Le modèle de souris transgéniques Fat-1 qui contient plus d'AGPI n-3, est préservé des déficits cognitifs induits par une inflammation à l'âge adulte (Delpech et al., 2015a). De plus, la consommation de DHA et d'EPA débuté au cours de la gestation ou au sevrage jusqu'à l'âge adulte améliore les capacités d'apprentissage et les performances de mémoire de travail par rapport aux animaux nourris avec un régime standard (Fedorova and Salem, 2006, Chung et al., 2008). Par ailleurs, il a été démontré qu'un apport nutritionnel en DHA débuté à l'âge adulte améliore les performances de mémoire spatiale (Lim and Suzuki, 2000, Pan et al., 2011). Chez les animaux âgés, une supplémentation en DHA et EPA depuis la gestation jusqu'à l'âge de 20 mois, protège des

altérations cognitives observés chez les animaux contrôles (Labrousse 2012). Cependant, il existe aussi de nombreuses études qui n'ont observé aucun effet de la supplémentation en AGPI n-3 sur la cognition chez le nouveau-né ou à l'âge adulte (Wainwright et al., 1999, Coluccia et al., 2009, Perez et al., 2017). En effet, chez l'animal, les effets d'une supplémentation sont principalement visibles lorsque les animaux sont initialement déficients en AGPI n-3. Certaines études montrent même qu'un apport trop élevé en AGPI n-3 peut aussi être néfaste pour la cognition. Un apport supérieur à 600mg/kg par jour de DHA pendant 1 mois chez l'animal adulte induit de graves altérations de l'apprentissage spatial et de la mémoire de travail (Pan et al., 2011).

#### 1.4.4. Rôle immunomodulateur

Les AGPI n-3 et n-6 jouent un rôle majeur dans la régulation de l'inflammation dans le cerveau. La fonction essentielle de ces AGPI dans l'inflammation sera développée dans la partie II.

## II. LES AGPI : REGULATEURS DE L'INFLAMMATION CEREBRALE

### 2.1 *LE SYSTEME DE L'IMMUNITE INNEE CEREBRALE*

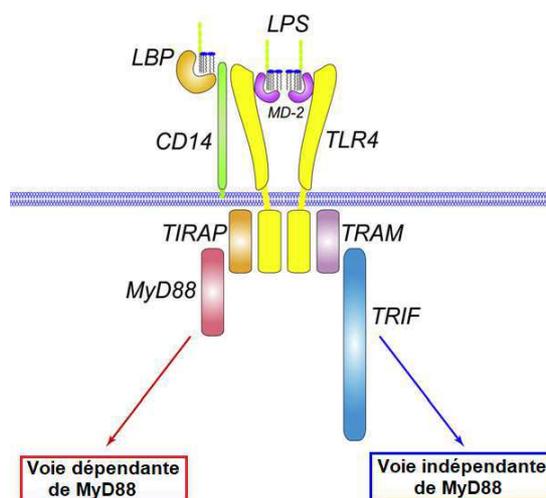
#### 2.1.1 L'immunité innée

Le système immunitaire est un système biologique complexe essentiel pour défendre l'organisme contre des agressions et restaurer l'homéostasie lorsqu'elle est affectée. L'homéostasie désigne la capacité de l'organisme à maintenir à l'équilibre ses fonctions physiologiques internes. L'immunité innée est la première ligne de défense vis-à-vis des agents infectieux et pathogènes. Elle met en jeu des barrières anatomiques et physiologiques constituées de la peau, des muqueuses et de la BHE ainsi qu'un processus inflammatoire exercé par les cellules immunitaires. Chaque microorganisme est porteur d'un motif moléculaire caractéristique désigné par PAMPs pour « pathogen associated molecular patterns », dit du « non soi », essentiel pour la survie du pathogène. Lors de l'arrivée d'un pathogène, celui-ci va être reconnu *via* le motif PAMP par les récepteurs PRR pour « pattern recognition receptor, dit « du soi » comme les récepteurs TLR pour « toll-like receptor (Medzhitov, 2001, Hanke and Kielian, 2011). La liaison des PAMPs aux récepteurs PRRs entraîne la production de cytokines pro-inflammatoires, de chemokines et de médiateurs lipidiques pro-inflammatoires par les neutrophiles, les macrophages, les cellules dendritiques et les mastocytes (Freire and Van Dyke, 2013). Ces facteurs libérés vont permettre de contrôler l'induction de l'inflammation et de réguler son amplitude et sa durée. Le rôle

primordial de cette réponse inflammatoire est d'éliminer les substances étrangères par phagocytose et de présenter ces antigènes aux cellules du système de l'immunité adaptative, les lymphocytes. Le système de l'immunité adaptative se caractérise par la reconnaissance d'antigène du « non-soi » et la capacité de mémorisation des cellules immunitaires pour se défendre contre une attaque ultérieure.

### *Immunité innée et voie de signalisation du TLR4*

Le TLR4 est le TLR le mieux caractérisé, il reconnaît un composant de la membrane externe des bactéries à gram négatif, le lipopolysaccharide (LPS) (Beutler and Rietschel, 2003). Afin d'activer la voie de signalisation du TLR4, le LPS interagit avec différentes protéines dont la protéine liant le LPS (LBP), CD14, MD-2 et TLR4 (Figure 8) (Lu et al., 2008). MD-2 est une protéine soluble qui s'associe au récepteur TLR4 mais peut aussi se lier au LPS en absence de TLR4. Par contre, TLR4 ne peut pas se lier directement au LPS, il peut simplement faciliter la liaison du LPS à MD-2. LBP est une protéine navette soluble qui se lie directement au LPS et facilite l'association entre le LPS et CD14. CD14 est une protéine ancrée à un glycosyl-phosphatidylinositol, pouvant aussi exister sous forme soluble, facilitant le transfert du LPS au complexe TLR4/MD-2. Une fois le LPS associé au TLR4, le TLR4 va recruter des molécules adaptatrices et des kinases, initialisant une cascade de signalisation aboutissant à la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires et de chémokines. La transduction du signal de TLR4 est divisé en deux voies : l'une dépendante de la protéine MyD88 (myeloid differentiation primary response gene 88) responsable de l'expression des cytokines pro-inflammatoires et l'autre indépendante de MyD88 (dépendante de TRIF) induisant l'induction d'interféron (IFN) et des gènes induits par l'IFN (Lu et al., 2008) (Figures 8-9).



**Figure 8 Interaction du LPS avec son récepteur (Adapté de Lu et al., 2008)**

**Voie dépendante de MyD88** – Cette voie nécessite la protéine adaptatrice TIRAP (« Toll-interleukine 1 receptor domain containing adaptor protein ») et MyD88 pour initier la cascade aboutissant à la production de cytokines pro-inflammatoires (Trotta et al., 2014). En réponse au LPS, MyD88 va recruter une série de protéines (Figure 9) commandant l'activation des protéines IKK (« I $\kappa$ B kinase ») et des voies des MAP (mitogen-activated protein) kinases (MAPK) qui induisent les facteurs de transcription NF $\kappa$ B (nuclear factor-kappa B) et AP-1 (protéines activatrice 1). D'autres protéines sont dépendantes de la protéine MyD88 et sont rapidement induites par le LPS : I $\kappa$ B $\zeta$  et IRF5 (« interferon regulatory factor 5) (Lu et al., 2008). Cette voie dépendante de MyD88 aboutit à l'expression de l'oxyde nitrique synthase (iNOS), de cytokines pro-inflammatoires, de chémokines et de leurs récepteurs (Trotta et al., 2014).

**Voie indépendante de MyD88** – Cette voie est contrôlée par les protéines adaptatrices qui activent le facteur de transcription IRF3 (« IFN regulatory factor 3), NF $\kappa$ B et AP-1 stimulant la production d'IFN, de la chémokine RANTES (« Regulated on activation normal T cell expressed and secreted ») et d'autres gènes cibles inflammatoires (Lu et al., 2008, Trotta et al., 2014) (Figure 9).

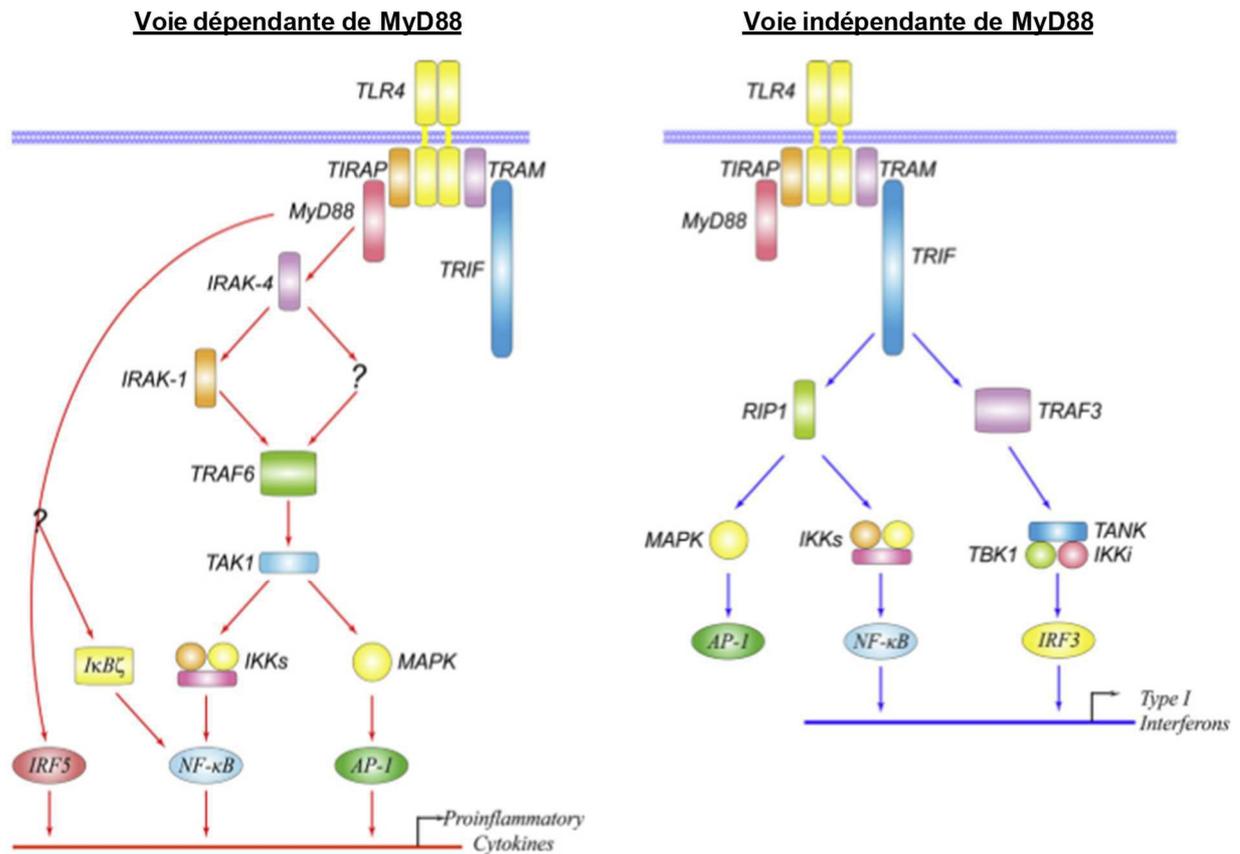


Figure 9 Voies dépendante et indépendante de MyD88 (Adapté de Lu et al., 2008)

### 2.1.2 La neuroinflammation

Le SNC a longtemps été considéré comme un organe privilégié car protégé par la BHE du passage des composants extérieurs. Pourtant, le SNC n'est pas inaccessible et possède un système immunitaire inné développé. La réaction immunitaire innée s'amorce au niveau des cellules endothéliales, des macrophages périvasculaires et des organes circumventriculaires (OCV) qui ne possèdent pas de jonctions serrées semblables à celles qui caractérisent la BHE et vont reconnaître le signal inflammatoire *via* leurs PRR ou des récepteurs aux molécules issues de l'inflammation périphérique telles que les cytokines (Vallieres and Rivest, 1997, Lacroix and Rivest, 1998, Nadeau and Rivest, 1999, Laflamme and Rivest, 2001). L'inflammation s'étend ensuite progressivement à tout le tissu cérébral, mettant en jeu les cellules de l'immunité innée cérébrale sources des cytokines inflammatoires, les cellules microgliales, qui sont les macrophages résidents du cerveau, et les astrocytes (Aloisi, 2001, Dong and Benveniste, 2001). Comme à la périphérie, les cytokines sont les principaux médiateurs de l'immunité innée du SNC. L'activation organisée, coordonnée et finement régulée des cellules de l'immunité innée cérébrale pourrait être déterminante dans la protection neuronale au cours d'une infection.

Le SNC se compose de plusieurs types cellulaires incluant les cellules neuronales et les cellules gliales. Avant l'invention de nouvelles techniques de comptage cellulaire, les neuroscientifiques s'accordaient pour dire que les cellules gliales représentaient 10 à 50 fois plus de cellules que les neurones (Kandel ER, 2000, Bear MF, 2007, von Bartheld et al., 2016). Cependant, de récentes études chez l'Homme ont démontré que le ratio glie:neurone se rapprochait plutôt de 3 :1 à 1 :1 selon la région du cerveau (von Bartheld et al., 2016). Parmi les cellules gliales, les astrocytes représentent jusqu'à 70% de la névroglie, les oligodendrocytes 10-15% et les cellules microgliales environ 10-15% (Renaud et al., 2015, von Bartheld et al., 2016).

Chacun de ces types cellulaires joue un rôle dans le maintien de l'homéostasie du cerveau. Ces cellules communiquent par des interactions cellulaires directes ou par la libération de facteurs solubles comme les cytokines qui jouent un rôle prépondérant dans la régulation de l'inflammation. Toutefois, les cellules immunocompétentes majeures du SNC sont les cellules microgliales.

### 2.1.3 Les cellules microgliales, acteurs clés de l'immunité innée

#### A. Origine des cellules microgliales

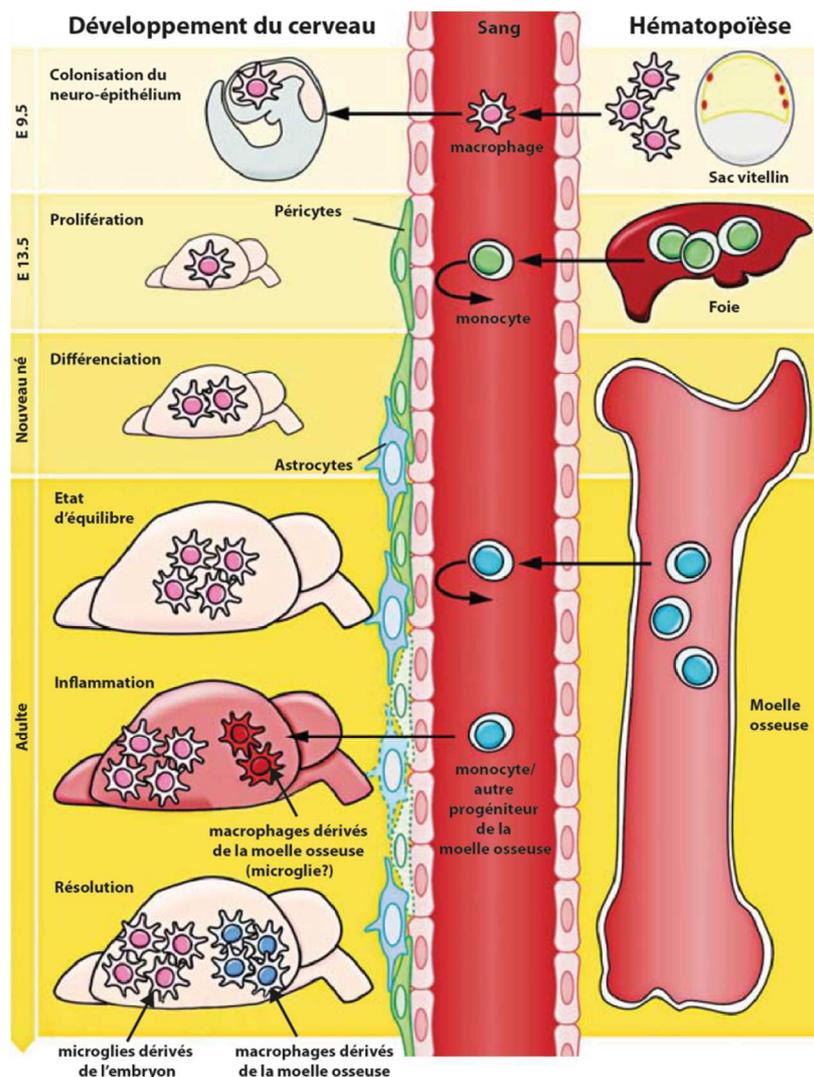
Au cours du développement, les cellules microgliales envahissent le SNC de l'embryon. Les cellules progénitrices des cellules microgliales proviennent de l'hématopoïèse primitive mésodermique. En condition pathologique, les cellules microgliales peuvent également avoir une origine monocyttaire.

#### **Origine mésodermique**

Pio Del Rio-Hortega a été le premier à identifier les cellules microgliales dans le SNC. Il décrit une petite population de cellules phagocytaires ayant la capacité de migrer et les définit comme les « cellules migratoires ». Il postule alors qu'elles sont d'origine mésodermique. Ils les distinguent des neurones, des astrocytes et des oligodendrocytes constituant la « macroglia » (Del Rio-Hortega, 2012). Plus tard, Alliot et al. observent en 1999 des cellules microgliales au stage embryonnaire E9.5 dans le cerveau de rongeur et suggère que les précurseurs des cellules sont originaires du sac vitellin, formé du mésoderme et de l'endoderme (Alliot et al., 1999). Le sac vitellin est le siège de l'hématopoïèse où se déroule la différenciation des macrophages primitifs (Figure 10). Ces macrophages sont libérés dans la circulation sanguine et colonisent les tissus. Le neuroépithélium est alors le premier organe colonisé à E9.5, les microglies embryonnaires se forment et vont ensuite s'étendre, coloniser tout le cerveau et se maintenir tout au long de la vie (Ginhoux and Prinz, 2015).

## Origine monocytaire

Après la naissance, la population microgiale continue de s'accroître suggérant une origine différente des cellules microgiales embryonnaires. De nombreuses études ont proposé que les monocytes circulants dérivés de la moelle osseuse pouvaient être à l'origine des cellules microgiales colonisant le cerveau pendant la période post-natale (Ling, 1976, Imamoto and Leblond, 1978). Cependant, les études de l'équipe de Ginhoux et Kierdorf démontrent que les cellules microgiales proviennent exclusivement d'une source embryonnaire sans faire appel aux monocytes circulants (Ginhoux et al., 2010, Kierdorf et al., 2013). En effet, à E13.5 chez le rongeur, la BHE commence à se construire et isole le cerveau de la colonisation des monocytes (Ginhoux and Prinz, 2015). Seules des circonstances particulières, lorsque la microglie embryonnaire est éradiquée ou lorsque la BHE est endommagée, ont montré que les monocytes circulants pouvaient infiltrer le SNC (Beers et al., 2006, Ginhoux et al., 2013).



**Figure 10 Ontogénie de la microglie et développement du cerveau (Adapté de (Ginhoux and Prinz, 2015))**

### Plasticité morphologique des cellules microgliales

Les cellules microgliales représentent environ 10-15% des cellules gliales et sont distribuées dans toutes les régions du cerveau (Carson et al., 2006). La densité microgliale est la plus forte dans le cortex, puis dans le système limbique, les ganglions de la base, le diencephale, le tronc cérébral et le cervelet (Yang et al., 2013).

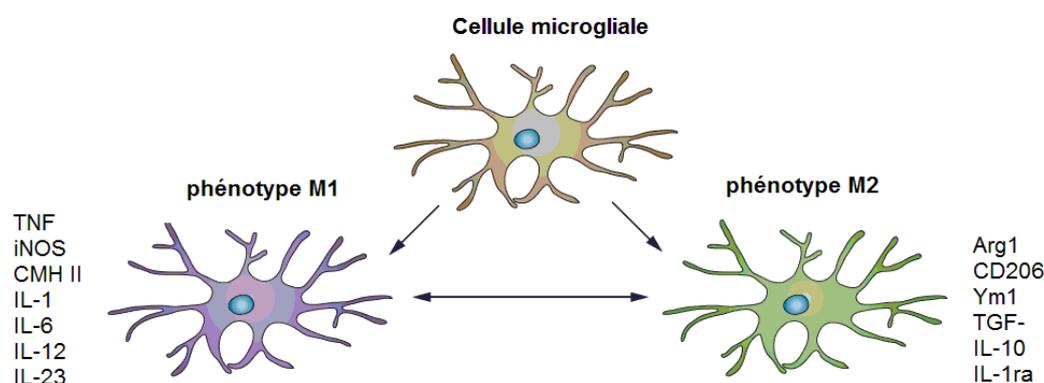
En condition physiologique, la microglie présente un phénotype dit quiescent où elle est pourtant très active. Elle adopte un profil morphologique ramifié caractéristique avec de longs processus fins et arborisés en perpétuels mouvements (Davalos et al., 2005, Nimmerjahn et al., 2005). Lorsqu'elle reconnaît un agent infectieux, la microglie s'active et change de phénotype. Les cellules adoptent une morphologie plus arrondie dite « amiboïde » en rétractant leurs prolongements et en augmentant la taille de leur noyau (Nimmerjahn et al., 2005). Elles expriment alors de nombreux marqueurs membranaires témoignant d'une activité macrophagique et sont capables de produire de nombreuses cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine (IL)-1 $\beta$ , le facteur de nécrose tumorale (TNF)- $\alpha$  et l'IL-6 mais aussi anti-inflammatoire telles que l'IL-10, l'IL-1ra et le facteur de croissance transformant (TGF)- $\beta$  (Orihuela et al., 2016). Cependant, la microglie ne se limite pas à ces deux seuls états morphologiques. En effet, les modifications d'activité de la microglie ne s'accompagnent pas toujours de modifications morphologiques (Eskes et al., 2003).

La nomenclature des phénotypes microgliaux repose sur celles décrites pour les macrophages périphériques (Mosser and Edwards, 2008). En 2007, Mantovani *et al.* proposent que les phénotypes macrophagiques qui sont reconnaissables par l'expression de marqueurs spécifiques à la surface de ces cellules, ne sont pas figés mais dynamiques en suivant un continuum d'activation temporelle au cours de la réaction inflammatoire (Mantovani et al., 2007). Les phénotypes des macrophages M1 et M2, ont été proposés sur la base des morphotypes décrits précédemment pour les lymphocytes T (Th1 et Th2). Le phénotype microglial M1 serait induit sous l'effet de l'interféron (IFN)- $\gamma$  et du LPS (Chhor et al., 2013, Orihuela et al., 2016). Il correspond aux cellules microgliales activées classiquement qui ont un rôle de défense du cerveau lésé ou infecté. Les cellules microgliales synthétisent des cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-1 $\beta$ , l'IL-6 et le TNF- $\alpha$ , iNOS et la cyclooxygénase (COX)-2 (Colton, 2009, Hirai et al., 2013) et expriment le marqueur de surface CD86 (Remington et al., 2007) (Figure 11). Cependant, cet état d'activation M1, s'il est prolongé, peut être délétère pour le cerveau (Hagberg et al., 2012).

Le phénotype M2 ou phénotype activé de manière alternative serait induit par l'IL-4/IL-13 (Orihuela et al., 2016). Il correspond à un état de neuroprotection et de réparation

tissulaire dans lequel la microglie synthétise des cytokines anti-inflammatoires telles que l'IL-4, l'IL-10, l'IL-13 ou le TGF- $\beta$  (Orihuela et al., 2016). Ce phénotype participe également à l'élimination des débris cellulaires et moléculaires par phagocytose (Colton, 2009) (Figure 11). Les cellules microgliales sont caractérisées par l'expression des marqueurs de surface CD206 et CD36 (Hirai et al., 2013, Orihuela et al., 2016).

Cependant, la microglie étant hautement plastique, ce concept de classification a été remis en cause car il ne prend pas en compte la diversité des phénotypes existants *in vivo*. A présent, les chercheurs analysent et compilent les profils d'expression génomiques de microglie *ex-vivo* dans différents modèles de développement ou de pathologies afin de catégoriser les différents états de la microglie évitant ainsi le cloisonnement M1/M2 (Crotti and Ransohoff, 2016).



**Figure 11 Proposition de classification de la polarisation phénotypique de la microglie (Adapté de Hu et al., 2014)**

### Propriétés des cellules microgliales en situations physiologiques et pathologiques

#### **Motilité et migration microgliale**

En condition physiologique, la microglie est en permanence dans un état dynamique afin de surveiller son environnement moléculaire et cellulaire. La microglie possède des prolongements qui peuvent s'allonger ou se rétracter, le soma quant à lui reste fixe (Nimmerjahn et al., 2005). Dans cet état, la microglie interagit avec les neurones, les astrocytes et les vaisseaux sanguins et nettoie le parenchyme de composants métaboliques ou de débris tissulaires (Nimmerjahn et al., 2005). Les mouvements de la microglie sont en partie dus à l'adénosine triphosphate (ATP) (Nimmerjahn et al., 2005). La neurotransmission glutamatergique ou de GABAergique est également un facteur régulant la motilité de la microglie (Fontainhas et al., 2011). Les cellules microgliales scannent les signaux environnant grâce aux récepteurs de surface à la fractalkine CX3CR1 (Liang 2009) ou purinergiques (ATP) (Davalos et al., 2005, Liang et al., 2009). Cette motilité implique une réorganisation du cytosquelette de l'actine.

En situation pathologique, la microglie va avoir la capacité de migrer immédiatement vers le site de lésion afin de participer à l'élimination des débris et la réparation tissulaire (Davalos et al., 2005). Le nombre de microglie répondante dépend de la sévérité des dommages. La microglie change de morphologie et adopte une forme amiboïde indiquant une activité phagocytaire. La convergence des cellules microgliales en direction du site de la lésion témoigne de la présence d'un gradient chimiotactique d'ATP (Davalos et al., 2005). En effet, les neurones, les astrocytes, les oligodendrocytes et les cellules endothéliales sont capables de libérer de l'ATP lors d'une agression (Davalos et al., 2005). La migration dépend aussi du gradient de chemokines et de l'expression à leurs surfaces des récepteurs à la fractalkine, à l'ATP, du complément, des immunoglobulines, des molécules d'adhésions ou d'un stimulus inflammatoire (Flynn et al., 2003, Dijkstra et al., 2004, Tanuma et al., 2006, Wang et al., 2008a).

### **Plasticité synaptique**

La régulation de l'activité neuronale est un processus qui peut intégrer, en plus des neurones pré-synaptiques et post-synaptiques, les astrocytes afin de réguler l'activité synaptique : on parle de synapse tripartite (Halassa and Haydon, 2010, Perea and Araque, 2010). Cette notion a de nouveau évolué et intègre également la microglie qui serait le quatrième partenaire de cette synapse permettant de réguler la transmission synaptique (Coull et al., 2005, Pascual et al., 2012, Schafer et al., 2013).

Un modèle de déplétion des cellules microgliales montre une altération des tâches d'apprentissage suggérant son rôle dans la formation des synapses (Parkhurst et al., 2013). De plus, *in vitro*, l'ajout de microglie sur des cultures de neurones modulent la transmission synaptique en augmentant la LTP (Hayashi et al., 2006). L'activation de la microglie par du LPS entraîne une augmentation de l'activité des synapses et module l'activité neuronale sur des tranches hippocampiques (Pascual et al., 2012). D'ailleurs, La microglie possède des récepteurs aux neurotransmetteurs (Colonna and Butovsky, 2017) et change de morphologie lorsqu'on la met en contact avec du GABA (Nimmerjahn et al., 2005).

Cette modulation de l'activité neuronale s'effectue *via* l'ATP libéré par la microglie qui agit sur les astrocytes. En effet, les astrocytes et les cellules microgliales communiquent *via* de nombreux signaux par la libération d'ATP, de TGF- $\beta$  et de GABA (Colonna and Butovsky, 2017). Un fois le signal capté, les astrocytes libèrent alors à leur tour de l'ATP et du glutamate qui régulent la neurotransmission (Pascual et al., 2012). La microglie joue aussi sur les courants GABAergiques en inversant les courants *via* la libération de BDNF (Tsuda et al., 2003, Coull et al., 2005).

Les cytokines jouent aussi un rôle central dans la plasticité synaptique. Par sa sécrétion d'IL-1 $\beta$ , la microglie altère la cascade de signalisation du facteur neurotrophique BDNF favorisant la formation d'épines dendritiques essentielles à la plasticité synaptique (Lynch, 2015, Colonna and Butovsky, 2017). L'IL-1 $\beta$  est aussi impliquée dans la consolidation de la mémoire et l'apprentissage (Goshen et al., 2007), au même titre que l'IL-6 et le TNF- $\alpha$  (Boulanger, 2009, Yirmiya and Goshen, 2011). Par ailleurs, les cytokines pro-inflammatoires libérées par la microglie peuvent également activer les astrocytes capables d'augmenter le courant synaptique (Colonna and Butovsky, 2017).

### *Phagocytose*

Une des fonctions principales de la microglie est la phagocytose. L'élimination des cellules apoptotiques, des débris cellulaires, des résidus protéiques et des pathogènes exogènes par la microglie sont des actions importantes pour maintenir l'homéostasie du SNC (Chan et al., 2001). C'est un phénomène essentiel se déroulant en condition physiologique et pathologique.

Le processus de phagocytose commencent par l'étape de chemoattraction (signal « find-me ») où la microglie capte les signaux moléculaires détaillés précédemment comme l'ATP et migre. Ensuite, la microglie reconnaît sa cible (signal « eat-me ») qui possède des récepteurs différents du reste du parenchyme (PAMP sur les pathogènes, DAMP (danger-associated molecular pattern) sur les cellules endommagées ou en apoptose) et l'entoure (Savill et al., 2002, Ravichandran, 2011). Le processus de formation d'un pseudopode englobant la cible décrit pour les macrophages reste encore à démontrer (Lee et al., 2007). Enfin, le phagosome subit des étapes de maturation pour dégrader la cible qui est également un processus encore peu étudié (signal « digest-me ») (Nimmerjahn et al., 2005, Sierra et al., 2010).

La phagocytose s'effectue tout au long de la vie, du développement à l'âge adulte. Au cours du développement, la microglie optimise la mise en place des réseaux neuronaux en phagocytant les cellules apoptotiques nécessaires à la maturation du SNC (Ashwell, 1990, Rakic and Zecevic, 2000, Dalmau et al., 2003). A l'âge adulte, parmi les nouveaux neurones générés lors de la consolidation de la mémoire (Kempermann et al., 2004), la majorité d'entre eux doit être éliminée par apoptose. La microglie est alors capable de phagocyter ces nouveaux neurones, elle reste en phénotype de surveillance et s'aide de ses ramifications pour les phagocyter (Sierra et al., 2010).

Une autre fonction importante de la phagocytose est l'élagage synaptique correspondant à l'élimination des épines dendritiques du neurone. En situation pathologique, après une lésion axonale, l'élagage synaptique peut réduire l'activité synaptique afin de

favoriser la réorganisation des synapses (Schiefer et al., 1999, Moran et al., 2004, Trapp et al., 2007, Kettenmann et al., 2013). La microglie semble aussi impliquée dans la perte synaptique observée dans la pathologie d'Alzheimer (Yoshiyama et al., 2007). En situation physiologique, l'élagage synaptique permet une élimination et un renouvellement d'épines qui sont nécessaires à la mise en place du processus d'apprentissage (Yang et al., 2009a, Lai and McLaurin, 2012). De plus, au cours du développement, l'élimination des synapses non-fonctionnelles est également essentielle. Paolicelli *et al.* montrent que la microglie participe à cet élagage dans la période post-natale *via* le récepteur à la fractalkine (Paolicelli et al., 2011). Les travaux de Stevens montrent également que les facteurs du complément sont impliqués dans ce processus de phagocytose (Schafer and Stevens, 2010, Schafer et al., 2012, Stephan et al., 2012).

### **Synaptogénèse et neurogénèse**

La microglie joue un rôle dans la formation de nouveaux neurones : la neurogénèse. En effet, la microglie est nécessaire à l'assemblage d'un réseau neuronal complexe. Au cours du développement et de sa migration vers le SNC, elle rencontre les neurones et les axones et les guide vers la formation d'un premier circuit neuronal (Squarzoni et al., 2015). A l'âge adulte, elle phagocyte les cellules souches neuronales apoptotiques générées au cours de la neurogénèse (Li et al., 2013). Au cours du vieillissement, *via* la libération de cytokines, elle inhibe la prolifération de cellules souches neuronales (Solano Fonseca et al., 2016, Colonna and Butovsky, 2017).

La microglie contrôle également la création de nouvelles synapses : la synaptogénèse. En effet, elle sécrète des protéines thrombospondines qui stimulent la formation synaptique par interaction avec des protéines transmembranaires présentes sur les neurones (Chamak et al., 1995, Moller et al., 1996, Christopherson et al., 2005).

La microglie joue donc un rôle majeur dans la régulation de l'homéostasie du SNC, cependant, elle peut être impliquée dans des pathologies comme la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer, la sclérose en plaques. En effet, une sur-activation de la microglie induit une augmentation excessive de la phagocytose et de la libération de cytokines pro-inflammatoires pouvant entraîner une démyélinisation des neurones et la mort neuronale (Hanisch and Kettenmann, 2007).

#### **2.1.4 Les cytokines, facteurs protéiques clés de l'immunité innée**

Les cytokines, du grec « cyto » : cellules et « kinos » : mouvement, sont de petites protéines d'un poids moléculaire faible inférieur à 60 kDa pouvant être sécrétées par un grand nombre de type cellulaire et possédant des récepteurs spécifiques. Les cytokines

incluent les interleukines (IL), les facteurs de nécroses tumorales (TNFs), les interférons (IFN), les chemokines et les facteurs de croissance transformant (TGF). Elles agissent de façon autocrine (sur la cellule productrice), paracrine (sur les cellules voisines) ou plus rarement endocrine (à distance). Leur activité biologique se manifeste à très faible concentration, par liaison à des récepteurs membranaires spécifiques de haute affinité. Elles forment un réseau interdépendant de médiateurs qui influencent mutuellement leur synthèse par des boucles de rétro-action positives et négatives (Cavaillon and Haeffner-Cavaillon, 1993). Elles ont pour but d'induire, de contrôler ou d'inhiber l'intensité et la durée de la réponse immunitaire. Il existe deux grandes catégories de cytokines, les cytokines pro- et anti-inflammatoires.

#### A. Cytokines pro-inflammatoires

Il existe aujourd'hui plus de 35 cytokines, dont un grand nombre appartient à la famille de l'IL-1. Seuls l'IL-1 $\beta$ , le TNF- $\alpha$  et l'IL-6 jouent vraisemblablement un rôle majeur dans la neuroinflammation et seront décrits dans ce paragraphe.

#### *Interleukine 1 $\beta$*

L'IL-1 est la première interleukine à avoir été identifiée dans les années 40 (Atkins, 1960). Les cytokines de la famille de l'IL-1 sont au nombre de trois principalement, deux agonistes, l'IL-1 $\alpha$  et l'IL-1 $\beta$  et un antagoniste naturel, l'IL-1ra (Dinarello, 1996). Bien que tous les composants microbiens, tels que le LPS, soient capables de stimuler sa production, l'IL-1 $\beta$  est avant tout capable de stimuler sa propre synthèse et sécrétion. Ce processus de boucle rétroactive permet d'amplifier la réponse à l'IL-1  $\beta$  par voie autocrine ou paracrine. Dans le SNC, l'IL-1 $\beta$  est majoritairement synthétisée par les cellules microgliales, les macrophages périvasculaires et les astrocytes (Vitkovic et al., 2000).

L'IL-1 $\beta$  se lie aux récepteurs ubiquitaires de type I et II, IL-1R1 et IL-1R2. La protéine accessoire du récepteur à l'IL-1 $\beta$ , IL-1RacP, sert de corécepteur nécessaire à la transduction du signal du complexe IL-1 $\beta$ /IL-1R1 (Weber et al., 2010). L'activité biologique de l'IL-1 $\beta$  est sous-tendue par l'IL-1R1, capable d'effectuer la transduction d'un signal intracellulaire et d'activer les voies de signalisation grâce à la présence du domaine intracellulaire Toll/IL-1 Receptor (TIR). Par contre, le récepteur IL-1R2, est un leurre à l'IL-1 $\beta$  car il ne génère aucun signal intracellulaire en raison de l'absence de ce domaine TIR. Ceci permet de réguler négativement la signalisation de l'IL-1 $\beta$ , au même titre que l'antagoniste de l'IL-1 $\beta$ , IL-1ra, qui est capable de se lier avec la même spécificité et la même affinité au récepteur IL-1R1 inhibant ainsi l'interaction IL-1 $\beta$ /IL1R1 (Weber et al., 2010). La fixation de l'IL-1 $\beta$  sur son récepteur fonctionnel va induire l'activation des voies de signalisation NF $\kappa$ B et MAPK, qui vont conduire à la transcription de gènes codant pour la plupart des protéines de l'immunité

innée, telles que les cytokines pro-inflammatoires (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ), les chemokines, et les enzymes productrices des prostaglandines (PG), la COX-2 et celle productrice de NO, la iNOS (Glezer et al., 2007).

L'IL-1 $\beta$  est considérée comme le chef d'orchestre de la synthèse des cytokines. A elle seule, elle est capable de reproduire les effets physiologiques et comportementaux induits par le LPS (Dantzer and Kelley, 1989, Bluthé et al., 1992, Turnbull and Rivier, 1999).

### ***Facteur de nécrose tumorale TNF- $\alpha$***

Le TNF- $\alpha$  a été décrit pour la première fois il y a 50 ans comme un facteur induisant une nécrose tumorale (Aggarwal et al., 2012).

Le TNF- $\alpha$  est sécrété par les cellules immunitaires périphériques et cérébrales, dont les cellules microgliales mais aussi les astrocytes, certains neurones et les cellules endothéliales (McCoy and Tansey, 2008). Il est exprimé sous forme d'un précurseur inactif transmembranaire de 26 kDa. Celui-ci peut alors être clivé par l'enzyme TACE (matric metalloprotease TNF alpha converting enzyme) pour donner un trimère circulant soluble du peptide actif de 17 kDa. Son expression est constitutive dans le SNC (Perry et al., 2002).

TNF- $\alpha$  est connu pour interagir avec deux récepteurs distincts : le récepteur de type 1, TNFR1 et le récepteur de type 2, TNFR2. Le TNFR1 est exprimé dans la majorité des types cellulaires et est activé par les deux formes de TNF- $\alpha$  (transmembranaire et soluble). Il possède un domaine intracellulaire dit de mort (DD) et possède une action cytotoxique. En effet, le TNFR1 peut induire *via* l'activation des caspases à la fois la survie et la mort cellulaire. Il possède également une action pro-inflammatoire *via* l'activation des voies NF $\kappa$ B et MAPKs (Kalliolias and Ivashkiv, 2016). Le TNFR2 a une expression prédominante dans les cellules immunitaires, les cellules endothéliales et les neurones. Il est activé exclusivement par les TNF- $\alpha$  transmembranaires et déclenche l'activation de NF $\kappa$ B, des MAPKs et d'Akt (Kalliolias and Ivashkiv, 2016). Il est surtout impliqué dans la survie cellulaire et l'homéostasie (Wajant et al., 2003) et al., 2003). En effet, il ne possède pas de motif DD expliquant son incapacité à induire directement la mort cellulaire programmée.

Une centaine de gènes sont régulés par le TNF- $\alpha$  selon le type cellulaire où il se trouve mais aussi selon l'accessibilité des gènes sur la chromatine (Lee et al., 2003, Buenrostro et al., 2015). Le TNF- $\alpha$  est capable d'induire la production d'IL-6 par le facteur de transcription NF $\kappa$ B. Dans le cerveau, le TNF- $\alpha$  induit des signaux pro-inflammatoires et a été associé à différentes pathologies telles que la dépression, les troubles bipolaires et la maladie d'Alzheimer (McCoy and Tansey, 2008).

### **Interleukine 6**

L'IL-6 a été identifiée en 1986 comme un facteur de différenciation des lymphocytes B en cellules productrices d'anticorps. Dans le cerveau, elle est produite par les astrocytes, la microglie, les neurones et les cellules endothéliales (Erta et al., 2012). Son expression n'est pas constitutive, l'IL-1 $\beta$  et le TNF- $\alpha$  sont les activateurs majeurs de l'IL-6 ainsi que les TLRs, les prostaglandines, les adipokines et la réponse au stress (Benveniste et al., 1990, Ringheim et al., 1995, Erta et al., 2012). Elle est synthétisée sous forme d'un précurseur puis clivée et libérée sous la forme d'une protéine de 24 KDa (Scheller et al., 2006).

L'IL-6 exerce son activité biologique *via* le récepteur à l'IL-6, l'IL-6R, et la protéine accessoire gp130, une glycoprotéine transmembranaire. L'IL-6 se lie à son récepteur qui forme un complexe avec la gp130. La principale voie d'activation est la voie JAK-STAT (Janus kinase/signal transducers and activators of transcription) (Duhe and Farrar, 1998, Hunter and Jones, 2015). Dans le cerveau, le récepteur de l'IL-6 est exprimé dans l'hippocampe, l'hypothalamus et certaines zones du cortex au niveau des cellules microgliales, des astrocytes et des neurones (Schobitz et al., 1992, Vallieres and Rivest, 1997, Erta et al., 2012). L'ARNm de la gp130 est exprimé dans les neurones et les cellules gliales de l'hippocampe, du cortex, du thalamus, de l'hypothalamus et des OCVs (Watanabe et al., 1996, Vallieres and Rivest, 1997).

#### **B. Cytokines anti-inflammatoires**

### **Interleukine 10**

L'IL-10 est une cytokine anti-inflammatoire ayant un rôle essentiel dans la prévention de pathologies auto-immunes et inflammatoires. L'IL-10 a été initialement identifiée comme un facteur inhibant la production de cytokines dans les lymphocytes T auxiliaires (ou T helper) (Fiorentino et al., 1989). L'IL-10 existe sous la forme d'un monodimère de 17KDa et d'un dimère de 35 KDa (Moore et al., 2001). Elle est exprimée dans les cellules de l'immunité innée et adaptative (Saraiva and O'Garra, 2010) et dans les cellules épithéliales et les cellules non-hématopoïétiques (Lobo-Silva et al., 2016). Dans le cerveau, la microglie est le lieu principal de production d'IL-10 *via* la stimulation de TLR mais les astrocytes ainsi que les macrophages infiltrés sont aussi capables de la produire.

Le récepteur à l'IL-10 (IL-10R) est composé de deux sous unités : IL-10R1 et IL-10R2, qui sont membres de la famille des récepteurs à interféron (Moore et al., 2001). La voie de signalisation de l'IL-10 la mieux caractérisée est le système JAK/STAT (Moore et al., 2001). L'interaction IL-10/IL-10R induit la phosphorylation de la tyrosine kinase JAK qui active de facteurs de transcription STAT1 et STAT3. L'IL-10 exerce également son action en interagissant avec d'autres voies de signalisation, en inhibant notamment les voies des

MAPKs ou du NF $\kappa$ B utilisées par de nombreuses cytokines inflammatoires (Geng et al., 1994, Wang et al., 1995, Niho et al., 1998, Moore et al., 2001). Ainsi, l'IL-10 inhibe la production des cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-1 $\beta$ , le TNF- $\alpha$  et l'IL-6 et aussi sa propre production dans les lymphocytes T, les macrophages et les cellules microgliales (Bogdan et al., 1991, Del Prete et al., 1993, Sawada et al., 1999, Haddad et al., 2003). Par ailleurs, l'IL-10 induit la synthèse de l'antagoniste endogène de l'IL-1 $\beta$  (l'IL-1Ra), ainsi que la forme soluble du récepteur au TNF- $\alpha$  afin de limiter par un autre moyen l'action de ces cytokines pro-inflammatoires (Cassatella et al., 1994, Joyce et al., 1994). L'IL-10 inhibe aussi la production de la prostaglandine E2 et de NO en régulant l'activité de leur enzyme de synthèse COX-2 et iNOS (Bogdan et al., 1991, Lodge and Sriram, 1996, Minghetti et al., 1998, Moore et al., 2001). Elle a également un rôle anti-apoptotique car elle active la cascade PI3/Akt et favorise la synthèse de Bcl-2. De plus, dans le cerveau, elle inhibe la production des cytokines par la microglie, favorise la synthèse de TGF- $\beta$  par les astrocytes et augmente la survie neuronale (Lobo-Silva et al., 2016).

### ***Facteur de croissance transformant TGF- $\beta$***

La famille de TGF- $\beta$  inclut trois isoformes : TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2 et TGF- $\beta$ 3 (Pratt and McPherson, 1997). Il existe une protéine précurseur de TGF- $\beta$ , elle est clivée et sécrétée en homodimère de 25 kDa (Pratt and McPherson, 1997, Wyss-Coray, 2006). Le TGF- $\beta$  peut être stocké sous forme inactive lorsqu'il est associé à un peptide de latence appelé LAP puis rapidement activé en réponse à un stimulus (Wyss-Coray, 2006). Les TGF- $\beta$  ont une forte affinité pour les récepteurs TGF- $\beta$  de type 1 et de type 2 (Wyss-Coray, 2006). Après avoir activé leur voie de signalisation, ils peuvent activer et interagir avec les voies p38, MAPK, JNK (c-Jun N-terminal kinases) et NF $\kappa$ B qui jouent toutes un rôle dans la régulation de l'inflammation (Wyss-Coray, 2006). Ils jouent un rôle dans la survie cellulaire, l'apoptose, la prolifération et la différenciation cellulaire, et régulent négativement l'inflammation (Wyss-Coray, 2006).

Dans le cerveau, TGF- $\beta$ 1, 2 et 3 ainsi que leurs récepteurs sont exprimés dans les neurones, les astrocytes et les cellules microgliales (Wyss-Coray, 2006). TGF- $\beta$ 1, 2 et 3 sont fortement exprimés dans l'hippocampe, l'amygdale et l'hypothalamus (Dobolyi et al., 2012). Ils jouent un rôle dans la neurogénèse, la synaptogénèse, les fonctions synaptiques et neuroendocrines et dans la neuroprotection (Dobolyi et al., 2012)..

Le TGF- $\beta$ 1 est le plus exprimé dans le cerveau, il est induit lors d'un dommage cérébral et a une fonction protectrice et régénératrice. En effet, il inhibe les gènes codant pour les cytokines pro-inflammatoires dans des cultures primaires d'astrocytes (Shrikant et al., 1996, Dong and Benveniste, 2001). De plus, des souris *tgfb1<sup>-/-</sup>* présentent une augmentation de la

mort neuronale et de l'activation microgliale (Brionne et al., 2003). Dans les cellules microgliales, les signaux inflammatoires tels que le LPS ou les cytokines pro-inflammatoires augmentent son expression (Pratt and McPherson, 1997). Le TGF- $\beta$  permet alors de limiter l'activation microgliale et de favoriser un phénotype quiescent (Abutbul et al., 2012). Récemment, Butovsky *et al.* ont montré que le TGF- $\beta$  est essentiel à la différenciation des cellules microgliales (Butovsky et al., 2014). Il joue également un rôle dans les signaux rétrogrades existant entre les neurones qui influencent la survie neuronale, la différenciation, la synaptogénèse et la plasticité cérébrale (Sanyal et al., 2004). Une application du TGF- $\beta$  sur des cultures de neurones permet en plus d'inhiber l'apoptose *via* la libération des protéines anti-apoptotiques Bcl-2 et Bcl-XL (Prehn et al., 1996).

## 2.2 EFFET ANTI-INFLAMMATOIRE DES AGPI N-3 DANS LE CERVEAU

La nutrition est un facteur environnemental auquel l'individu est exposé tout au long de sa vie. Certains macronutriments dont les AGPI n-3 possédant des propriétés anti-inflammatoires, jouent un rôle important dans la régulation de l'inflammation centrale. Ils contrôlent l'incidence et la sévérité de nombreuses pathologies à composante inflammatoire et vont agir par plusieurs mécanismes que nous aborderons d'abord chez l'Homme puis chez l'animal et enfin *in vitro*.

### 2.2.1 Etudes chez l'Homme

Chez l'Homme, les études suggérant des propriétés immunomodulatrices pour les AGPI proviennent initialement d'observations épidémiologiques rapportant une faible incidence de maladies inflammatoires telles que les maladies cardiovasculaires, l'asthme et la sclérose en plaques chez une population d'esquimaux du Groenland, qui ont un apport alimentaire en AGPI n-3 élevé de par leur forte consommation de poisson (Dyerberg and Bang, 1979, Kromann and Green, 1980, Simopoulos, 2008). De nombreuses études cliniques ont depuis rapporté un effet bénéfique des apports nutritionnels en AGPI n-3 dans plusieurs pathologies inflammatoires chroniques et auto-immunes (Simopoulos, 2002, Yaqoob and Calder, 2003). Une supplémentation nutritionnelle avec de l'huile de poisson riche en EPA et DHA entraîne une amélioration des symptômes chez les patients atteints d'arthrite rhumatoïde associée à la diminution de la production de cytokines pro-inflammatoires tel que l'IL-1 $\beta$  par les monocytes sanguins (Kremer et al., 1990, James et al., 1997, Kremer, 2000) ainsi que chez des patients atteints de maladies chroniques inflammatoires intestinales (Belluzzi et al., 1996, Nieto et al., 2002) et les patients atteints de sclérose en plaques (Stewart and Bowling, 2005, Weinstock-Guttman et al., 2005). De plus, des études chez des patients présentant des altérations cognitives modérées ont démontré que l'apport en DHA pendant plusieurs mois améliore la mémoire de travail et la mémoire à

long terme (Freund-Levi et al., 2006, Lee et al., 2013). Cet apport en AGPI n-3 ne diminue pas les taux de cytokines pro-inflammatoires dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) mais atténue significativement les marqueurs inflammatoires circulants et le stress oxydatif (Freund-Levi et al., 2006, Kiecolt-Glaser et al., 2012, Kiecolt-Glaser et al., 2013). Les résultats de l'étude OmegaAD ont révélé que l'augmentation de DHA dans le LCR suite à la supplémentation en DHA de patients atteints de troubles cognitifs est corrélée positivement avec l'inhibiteur de l'IL-1 dans le LCR et l'expression de gènes impliqués dans la réponse inflammatoire dans le plasma (Vedin et al., 2012, Freund Levi et al., 2014).

### 2.2.2 Etudes chez l'animal

Chez l'animal, différents modèles modulant les teneurs en AGPI n-3 du cerveau ont été utilisés afin d'étudier les propriétés immunomodulatrices des AGPI n-3 : des modèles faisant varier l'apport alimentaire en AGPI n-3, des modèles d'injection centrale et périphérique en AGPI n-3 ou des modèles de souris transgénique.

#### Modèles de modulation nutritionnelle en AGPI n-3

De nombreuses études ont montré un effet bénéfique de l'apport nutritionnel en AGPI n-3 sur l'inflammation dans le cerveau.

Des rongeurs adultes nourris avec un régime supplémenté en EPA ou par sonde intragastrique avec de l'huile de poisson présentent une inhibition de la production d'IL-1 $\beta$ , d'IL-6 et de TNF- $\alpha$  dans l'hippocampe et une augmentation de l'IL-10 et de l'IL-4 induite par le LPS (Kavanagh et al., 2004, Lonergan et al., 2004, Shi et al., 2016). Cette modification est associée à une diminution de la phosphorylation des protéines c-Jun et JNK régulant l'inflammation (Lonergan et al., 2004) et une diminution de NF $\kappa$ B (Shi et al., 2016). De plus, dans un modèle d'injection intracérébrale d'IL-1 $\beta$  chez le rat adulte, un régime enrichi en EPA atténue l'activation des cellules microgliales et des astrocytes, augmente l'IL-10 dans l'hippocampe et améliore les troubles du comportement de type anxieux et le déficit de mémoire observé (Song and Horrobin, 2004, Song et al., 2008, Dong et al., 2017).

Des souris dont la mère a subi une infection lors de la gestation à E9 présentent des dommages comportementaux de type anxieux à l'âge adulte qui sont améliorés si elles sont nourries à partir du sevrage avec un régime enrichi en huile de poisson (Li et al., 2015).

De plus, il a été démontré qu'un régime pauvre en AGPI n-6, et en particulier en LA, sans modulation de l'apport en AGPI n-3 diminue les taux de la prostaglandine E2 et de la COX-2 pro-inflammatoires dans le cerveau (Taha et al., 2017).

A l'inverse, une déficience nutritionnelle en AGPI n-3 induite au cours de la période périnatale, depuis le premier jour de gestation jusqu'au sevrage, entraîne une augmentation de l'expression des marqueurs pro-inflammatoires dans l'hippocampe mais aussi une altération de la motilité et du phénotype des cellules microgliales et de la plasticité à long terme (Madore et al., 2014). Une déficience en AGPI n-3 pendant le développement et à l'âge adulte se traduit en plus par une altération de la neurotransmission GABAergique, dopaminergique et cholinergique (Zimmer et al., 2000, Aid et al., 2003, Chalon, 2006, Larrieu et al., 2014) et des troubles du comportement de type anxieux, de type dépressif et d'interaction sociale pouvant être associés aux troubles autistiques à l'âge adulte (Mingam et al., 2008, Larrieu et al., 2012, Larrieu et al., 2014). En effet, de nombreuses études signalent que des mécanismes inflammatoires contribueraient aux troubles associés à l'autisme. Un enrichissement en AGPI n-3 permet de retrouver les performances sociales et les performances de mémoire altérées dans ces modèles d'autisme (Pietropaolo et al., 2014, Madore et al., 2016, Weiser et al., 2016).

Les souris nourries avec un régime déficient en AGPI n-3 à l'âge adulte sont plus vulnérables à l'inflammation. En effet, après injection *i.p.* de LPS, elles présentent une altération des performances de la mémoire spatiale par rapport à des souris nourries avec un régime équilibré en AGPI n-3 (Delpech et al., 2015b). Il a aussi été démontré qu'un régime riche en AGPI n-6, diminuant les taux de DHA dans le cerveau, altère la voie de signalisation de l'IL-6 dans l'hippocampe (Mingam et al., 2008).

Une étude montre cependant que la supplémentation en AGPI n-3 peut ne pas être efficace pour diminuer l'inflammation cérébrale. Un régime enrichi en huile de poisson à l'âge adulte pendant 9 semaines ne permet pas de diminuer les taux de cytokines dans l'hippocampe après injection *i.c.v.* de LPS (Orr et al., 2013). Ce régime augmente les taux de DHA estérifié dans l'hippocampe mais les taux de DHA libre ne sont pas changés ce qui semble être le facteur déterminant pour observer un effet anti-inflammatoire (Orr et al., 2013).

#### Modèle d'injection centrale et périphérique en AGPI n-3

L'administration d'AGPI n-3 par voie centrale ou périphérique est une autre stratégie permettant de moduler la réponse inflammatoire centrale. Une injection *i.c.v.* de DHA pendant 24 h permet de diminuer l'expression de l'IL-1 $\beta$  induite par une injection *i.c.v.* de LPS dans l'hippocampe chez la souris (Orr et al., 2013). Une injection intrathécale aiguë de DHA induit une diminution de l'activation microgliale, de la phosphorylation des MAPK et de la production des cytokines pro-inflammatoires dans la moelle épinière chez la souris (Lu et al., 2013). De plus, dans un modèle de traumatisme cérébral, l'activation des cellules

microgliales et l'augmentation de la production de cytokines pro-inflammatoires sont inhibées par des injections consécutives *i.p.* d'AGPI n-3 qui inhibent la voie NF $\kappa$ B (Zendedel et al., 2015, Chen et al., 2017b). L'atténuation de la réponse inflammatoire dans les cellules microgliales contribue au maintien de l'homéostasie des cellules neuronales.

### Modèle de souris transgéniques

Les souris transgéniques Fat-1 présentent une augmentation du taux de DHA dans l'hippocampe et le cortex (Boudrault et al., 2010, Orr et al., 2013) et expriment constitutivement moins de COX-2 dans le cortex que les animaux contrôles (Boudrault et al., 2010). Elles sont protégées des déficits cognitifs induits par une injection *i.p.* de LPS (Delpech et al., 2015a) et présentent une diminution de l'expression de l'IL-1 $\beta$ , d'iNOS et de COX-2 et une augmentation de l'expression de TGF- $\beta$  dans l'hippocampe (Orr et al., 2013, Delpech et al., 2015a). De plus, ces modifications sont associées à une diminution de l'activation des cellules microgliales et des astrocytes (Orr et al., 2013). Zhang *et al.* montrent que l'activation de la microglie et l'expression d'iNOS sont également atténuées dans la moelle épinière de souris Fat-1 dans un modèle d'inflammation lié à l'induction d'une douleur en périphérie (Zhang et al., 2017a).

La sclérose en plaques est une maladie chronique inflammatoire de démyélinisation des neurones (Siegert et al., 2017). Récemment, une étude vient de démontrer que les souris Fat-1 ont la capacité de remyélinisation après une lésion des oligodendrocytes induite par la cuprizone (Siegert et al., 2017). Cette étude n'évalue pas le profil inflammatoire des animaux.

### **2.2.3** Etudes *in vitro*

La majorité des études menées sur des modèles de culture cellulaires microgliales montrent que les AGPI n-3 ont un effet inhibiteur sur la sécrétion de cytokines.

Les études sur des lignées cellulaires immortalisées de microglie ou des cultures primaires de microglie montrent que le DHA, en s'incorporant dans les membranes des cellules microgliales, modifie la présentation du récepteur au LPS à la surface des cellules, induisant une inhibition de l'activation de NF $\kappa$ B et une diminution de l'expression de marqueurs pro-inflammatoires tels que TNF- $\alpha$  et IL-1 $\beta$ , du stress oxydatif, de la production de NO et de l'expression d'iNOS (De Smedt-Peyrusse et al., 2008, Lu et al., 2010, Antonietta Ajmone-Cat et al., 2012, Pettit et al., 2013, Chen et al., 2014, Corsi et al., 2015, Inoue et al., 2017). Le DHA inhibe l'activation de la phosphorylation de MAPK impliqué dans la signalisation inflammatoire mais est aussi capable d'activer la translocation de PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor)- $\gamma$  dans le noyau suggérant un effet anti-

inflammatoire en culture primaire microgliale (Antonietta Ajmone-Cat et al., 2012). Par ailleurs, l'EPA peut aussi affecter la production de TNF- $\alpha$ , d'IL-6 et du NO (Moon et al., 2007, Chen et al., 2014, Inoue et al., 2017) en inhibant la phosphorylation de NF $\kappa$ B *via* SIRT-1 dans une lignée cellulaire de microglie (Inoue et al., 2017).

Cette atténuation de l'inflammation peut s'expliquer par la capacité du DHA à réorganiser des corps lipidiques dans la microglie dans lesquels il est incorporé (Chang et al., 2015, Tremblay et al., 2016). Le LPS peut induire une accumulation excessive de corps lipidiques dans les cellules microgliales qui sont des biomarqueurs de l'inflammation dans le SNC (Khatchadourian et al., 2012). Ces corps lipidiques interagissent avec les mitochondries et peuvent entraîner des dysfonctionnements de la mitochondrie. En effet, le LPS induit une inhibition de l'intégrité fonctionnelle des mitochondries dans un modèle de lignée microgliale (Tremblay et al., 2016). Une administration de DHA est alors capable de limiter l'accumulation de ces corps lipidiques dans la microglie, de rétablir la fonctionnalité des mitochondries et d'atténuer l'inflammation induite par LPS (Chang et al., 2015, Tremblay et al., 2016).

Le DHA et l'EPA sont en plus capables de stimuler la phagocytose. En effet, dans un modèle de culture primaire de microglie, le DHA ou l'EPA permettent d'augmenter la phagocytose de la myéline administrée dans le milieu de culture et polarisent la microglie en phénotype M2 (Chen et al., 2014). Dans un modèle de cellules microgliales humaines, l'ajout de DHA et d'EPA stimule également la phagocytose microgliale du peptide amyloïde A $\beta$  tout en diminuant l'expression de TNF- $\alpha$  et des marqueurs inflammatoires CD40 et CD86 et en augmentant l'expression de marqueurs anti-inflammatoires tels que CD206 (Hjorth et al., 2013).

De plus, il a été démontré dans un modèle de culture primaire de neurones que la survie et la différenciation neuronale sont améliorées lorsque que les neurones sont mis en contact avec le milieu de culture de microglies traitées au DHA (Antonietta Ajmone-Cat et al., 2012). La culture de neurones corticaux révèle aussi que le DHA induit la libération de facteurs anti-apoptotiques par les neurones (Zendedel et al., 2015). Dans un modèle de culture de neurones hippocampiques, l'ajout d'EPA inhibe l'activation de la phosphorylation de JNK, c-Jun et Bcl-2 induite par le LPS (Lonergan et al., 2004).

### **2.3 MECANISMES D'IMMUNOMODULATION DES AGPI N-3 DANS LE CERVEAU**

Les AGPI n-3, en s'incorporant dans les membranes des cellules du cerveau, peuvent moduler l'inflammation selon différents mécanismes. Ils peuvent réguler directement

l'expression des récepteurs et des facteurs de transcription. De par leur insaturation élevée, ils modifient l'organisation, la fluidité et la dynamique des membranes cellulaires (Liu JJ 2015 Brain Res), modulant ainsi les interactions entre les lipides et les protéines. Enfin, ils sont précurseurs de métabolites lipidiques bioactifs impliqués dans la régulation de l'inflammation et dans la résolution de l'inflammation.

### 2.3.1 Régulation génique

Les AGPI n-3 régulent l'expression de gènes en se fixant à des membres de la superfamille des récepteurs nucléaires tels que les PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor), RXR (retinoid X receptor), LXR (liver X receptor) et à des récepteurs tels que les récepteurs couplés à la protéine G : GPR40 et GPR120 dans le cerveau.

#### A. Implication des PPARs et RXR

Les PPARs et RXRs sont des facteurs de transcription impliqués principalement dans la régulation du métabolisme lipidique et l'inflammation (Desvergne and Wahli, 1999, Jump, 2002, Deplanque, 2004, Pathan et al., 2008). Les PPAR se fixent à l'ADN après avoir formé un hétérodimère avec RXR (Desvergne and Wahli, 1999). Il existe plusieurs isoformes de PPAR, PPAR- $\alpha$  et PPAR- $\gamma$  étant les plus connus. Ils sont présents dans les neurones, les astrocytes, les oligodendrocytes et les cellules microgliales (Heneka and Landreth, 2007). PPAR- $\alpha$  et PPAR- $\gamma$  sont exprimés dans différentes régions du cerveau comme l'hypothalamus, l'hippocampe, l'amygdale, le striatum et le cortex préfrontal (Inestrosa et al., 2005, Sarruf et al., 2009, Warden et al., 2016) dans les neurones, les astrocytes et les cellules microgliales (Warden et al., 2016). L'activation des PPARs induit une inhibition du facteur de transcription NF $\kappa$ B, modulant ainsi la transcription des gènes codant pour les cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1 $\beta$ , l'IL-6 et le TNF- $\alpha$  et les enzymes impliquées dans la synthèse de médiateurs de l'inflammation telles que COX-2 (Jiang et al., 1998, Poynter and Daynes, 1998, Ricote et al., 1998, Calder, 2016).

Les PPARs sont activés par fixation des AGPI n-3. Des souris déficientes pour le gène PPAR- $\alpha$  présentent une réponse inflammatoire prolongée, suggérant un effet anti-inflammatoire de PPAR- $\alpha$  (Devchand et al., 1996). Le DHA compte parmi les ligands de PPAR- $\alpha$  (Lin et al., 1999). L'EPA peut se fixer à tous les membres de la famille PPAR (Xu et al., 1999, Jump, 2002).

### B. Implication des récepteurs couplés à la protéine G (GPCR) : GPR120 et GPR40

Les AGPI peuvent également se lier à leur famille de récepteurs, les GPCR : GPR120 et GPR40. Les GPR120 et GPR40 sont capables de lier les AGPI à longue chaîne. GPR40 est exprimé de façon ubiquitaire dans le cerveau et de façon plus importante dans les cellules endothéliales, les astrocytes et les neurones immatures. GPR40 est impliqué dans la voie de signalisation du DHA notamment dans les processus de neuro-développement, de neurogénèse et du contrôle de la douleur (Khan and He, 2017). GPR120 reconnaît quant à lui l'EPA et le DHA (Hirasawa et al., 2005, Oh et al., 2010, Oh and Lagakos, 2011). GPR120 est présent dans de nombreuses cellules de l'organisme et notamment dans les macrophages, les cellules dendritiques et les adipocytes (Miyauchi et al., 2009). En utilisant une souris déficiente pour le gène GPR120, Oh *et al.* ont cherché à comprendre le mécanisme d'action anti-inflammatoire des AGPI n-3 (Oh et al., 2010). Ils suggèrent que l'activation de GPR120 par le DHA se fait *via* l'inhibition de la voie du TLR4 induite par le LPS, ce qui aurait pour but d'inhiber la voie de transduction en aval soit NFκB et JNK dans les macrophages et les cellules dendritiques.

### C. Interaction avec NFκB

NFκB est un facteur de transcription qui joue un rôle majeur dans les voies de signalisation de l'inflammation. Il contrôle la production des cytokines inflammatoires, des chemokines, des molécules d'adhésion cellulaires et des enzymes impliquées dans l'inflammation.

Les AGPI n-3 sont capables d'inactiver directement l'activité de NFκB (De Smedt-Peyrusse et al., 2008). De Smedt-Peyrusse *et al.* ont démontré que le DHA permet d'inhiber la dégradation d'IκB induite par le LPS ainsi que la translocation dans le noyau de la sous-unité p65 de NFκB (De Smedt-Peyrusse et al., 2008). L'activation de la voie sirtuine 1, SIRT-1, par l'EPA et le DHA serait la cause de la deacétylation de NFκB résultant en la réduction de l'expression de cytokines (Inoue et al., 2017). Dans un modèle de macrophages *in vitro*, il a été aussi démontré que l'EPA est un inhibiteur de NFκB plus puissant que le DHA (Weldon et al., 2007).

### 2.3.2 Modulation de la structure des membranes

Un terme communément adopté pour décrire l'état physique des membranes est la **fluidité membranaire** qui va dépendre de la courbure, de la microviscosité, de la structure lipidique et de la composition des membranes. Plus le nombre d'insaturations d'un acide gras augmente, plus la fluidité de la membrane augmente. Les AGPI étant très flexibles, ils

peuvent changer rapidement de conformations et modifier la structure et la dynamique de la membrane. Ainsi, la distribution des AGPI dans la membrane, leur estérification en position sn-2, l'interaction avec l'acide gras estérifié en position sn-1 vont modifier la structure dynamique de la membrane (Rajamoorthi et al., 2005). Cette dynamique va alors moduler les interactions avec les protéines intégrées dans la membrane.

Les AGPI sont aussi capables de modifier l'**environnement protéique**. En effet, il a été démontré au niveau des cellules microgliales et des macrophages que le DHA, *via* son incorporation dans les phospholipides membranaires, agit sur la localisation de CD14 et TLR4, les récepteurs du LPS, en internalisant ces récepteurs qui deviennent alors inaccessibles (De Smedt-Peyrusse et al., 2008, Schoeniger et al., 2016).

Les « **lipid rafts** » ou radeaux lipidiques, sont des micro-domaines membranaires avec une composition structurale caractéristique. Ils sont particulièrement riches en AGS et en cholestérol, leur conférant ainsi une certaine rigidité. Ils sont riches en protéines telles que les protéines G et les MAPK et constituent ainsi une voie d'interaction et de signalisation cellulaire importante. Les AGPI n-3 sont capables de modifier la fonction et la structure des rafts. Le DHA est capable d'altérer la composition de ces micro-domaines membranaires et de déplacer certains récepteurs et protéines de signalisation abrogeant ainsi la diffusion du signal (Li et al., 2005). Cependant, ces résultats n'ont pas été reproduits dans les cellules microgliales (De Smedt-Peyrusse et al., 2008).

### 2.3.3 Production de métabolites lipidiques par les AGPI : les endocannabinoïdes et les oxylipines

#### A. Les endocannabinoïdes

Les AGPI peuvent aussi influencer les fonctions cérébrales *via* le système endocannabinoïdes. Les endocannabinoïdes (eCB) forment un groupe de médiateurs lipidiques connus pour leurs effets biologiques. Les deux principaux eCB caractérisés sont dérivés de l'AA: l'arachidonoyléthanolamide (anandamide, AEA) et le 2-arachidonylglycerol (2-AG) (Devane et al., 1992, Mechoulam et al., 1995). Le DHA et l'EPA sont également des précurseurs d'eCB, le docosahexaenoyléthanolamide DHEA et l'eicosapentaenoyléthanolamide EPEA. Les cellules gliales dont la microglie et les neurones produisent des eCB et expriment leurs récepteurs CB1 et CB2 (Walter et al., 2003, Nunez et al., 2004, Stella, 2009).

De nombreuses études soulignent le rôle important des eCB dans la modulation de l'inflammation. En effet, la stimulation des cellules immunes par le LPS augmente les teneurs en eCB et en enzymes de dégradation de ces composés. De plus, des agonistes aux eCB

modifient la fonction immunitaire *in vitro* et *in vivo*. Les effets anti-inflammatoires des eCB sont complexes et impliquent la modulation de cytokines (TNF- $\alpha$ , IL-12, IL-1, IL-6 et IL-10) et la production de chemokines (CCL2, CCL5, CXCL8 and CXCL10), l'expression de molécules d'adhésion (ICAM-1) et la migration, la prolifération et l'apoptose des cellules inflammatoires via l'activation des récepteurs CB2 (Pacher et al., 2006, Sugiura et al., 2006). Facchinetti *et al.* ont montré que les eCB (AEA et 2-AG) diminuent l'expression du TNF- $\alpha$  dans des cultures de cellules microgliales de souris activées par le LPS (Facchinetti et al., 2003).

La concentration cérébrale en eCB est dépendante de l'apport alimentaire en AGPI. Ainsi, la consommation d'AGPI n-3 à longue chaîne sous la forme d'huile de poisson ou une déficience alimentaire en AGPI n-3 modifie la balance n-6/n-3 et a donc une répercussion sur la synthèse des eCB au niveau cérébral. En effet, un régime riche en AA pendant une semaine conduit à une augmentation significative des teneurs en eCB dans le cerveau de rat adulte (Artmann et al., 2008). L'équipe de Berger a mené une étude chez les animaux nouveaux-nés (Berger et al., 2001). Une formule en lait maternisé déficiente en AA et DHA induit une diminution des teneurs d'AEA et de 2-AG dans le cerveau chez le porcelet alors qu'un régime riche en AA induit une augmentation des teneurs d'AEA dans le cerveau chez la souris en cours de développement (Berger et al., 2001). Parallèlement, Watanabe et al. (2003) ont montré qu'un régime riche en DHA administré pendant 6 semaines chez la souris au cours du développement induit une diminution des teneurs en 2-AG dans le cerveau. Le DHA aurait un effet inhibiteur sur la synthèse de 2-AG dans le cerveau (Watanabe et al., 2003).

Les AGPI régulent aussi le système endocannabinoïdes (Lafourcade et al., 2011, Larrieu et al., 2012). En effet, des études montrent qu'un régime déficient en AGPI n-3 depuis la gestation jusqu'à l'âge adulte altère la signalisation dépendante du récepteur CB1 dans le cortex préfrontal et l'hippocampe associé à une altération du comportement émotionnel de type dépressif (Lafourcade et al., 2011, Larrieu et al., 2012, Bazinet and Laye, 2014). Thomazeau *et al.* montrent dans le même modèle que ce régime déficient en AGPI n-3 altère également la LTP dépendante des endocannabinoïdes (Thomazeau et al., 2017).

### **B. Les oxylipines**

Une partie des effets biologiques attribués aux AGPI est due à la formation de dérivés lipidiques issus de l'oxydation des AGPI appelés oxylipines. Ces métabolites sont synthétisés par l'action de différentes enzymes comme les cyclooxygénases, les lipoxygénases, les cytochromes P450 et les époxydes hydrolases (Gabbs et al., 2015). Ils sont principalement formés à partir de l'ALA, de l'EPA et du DHA pour les AGPI n-3 et du LA

et de l'AA pour les AGPI n-6. Ces métabolites agissent localement et ont une demi-vie très courte de la seconde à la minute et ne sont donc pas stockés.

Les oxylipines dérivés des AGPI n-6 regroupent les prostaglandines, les leucotriènes, les thromboxanes, les lipoxines et les acides hydroxytétraénoïques (HETE) qui ont un rôle principalement pro-inflammatoire. A l'opposé, les dérivés des AGPI n-3 ont des propriétés anti-inflammatoires. Ils regroupent des médiateurs impliqués dans la résolution de l'inflammation comme les marésines, les neuroprotectines, les résolvines et des médiateurs impliqués dans la régulation de l'inflammation comme les acides hydroxy-octadécadiénoïques (HODE), les prostaglandines, les leucotriènes, les thromboxanes, et les HETE (Gabbs et al., 2015).

Ces médiateurs lipidiques dérivés des AGPI font l'objet de la 3<sup>ème</sup> partie bibliographique.

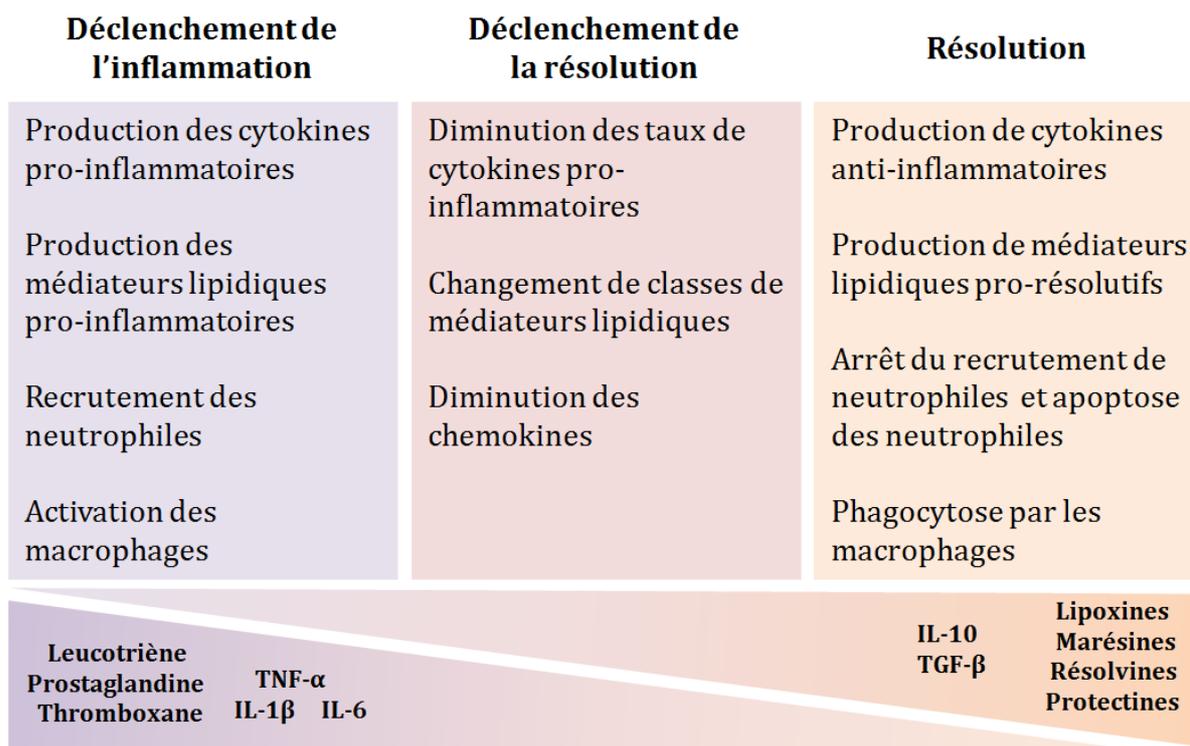
### **III. LES MEDIATEURS LIPIDIQUES DERIVES DES AGPI : ACTEURS CLES DE LA RESOLUTION DE L'INFLAMMATION**

#### **3.1 LA RESOLUTION DE L'INFLAMMATION**

##### **3.1.1 Définition de la résolution de l'inflammation**

La réponse inflammatoire aiguë est un mécanisme protecteur spontanément résolutif, permettant la réparation des tissus et l'élimination de pathogènes pour un retour à l'homéostasie. Elle doit être finement régulée et efficace.

La résolution de l'inflammation a longtemps été considérée comme un processus passif. Cependant, l'identification de médiateurs endogènes bioactifs démontra que ce processus est actif et hautement régulé. Il contrôle les cellules immunitaires, atténue les signes cardinaux de l'inflammation (décrit dès le 1<sup>er</sup> siècle : *rubor et tumor cum colore et dolore* - rougeur, chaleur, gonflement et douleur, et dans certains cas perte de fonctions) *via* la diminution de la production de facteurs pro-inflammatoires et l'augmentation de facteurs anti-inflammatoires et active les processus de phagocytose et d'apoptose nécessaires au retour à l'homéostasie (Serhan et al., 2015, Sugimoto et al., 2016) (Figure 12).



**Figure 12 Processus moléculaires et cellulaires impliqués dans l'inflammation périphérique et sa résolution (Adapté de Sugimoto et al., 2016)**

La découverte la plus importante du 20<sup>ème</sup> siècle concernant la résolution de l'inflammation est basée sur les travaux de Charles N. Serhan qui a mis en évidence et caractérisé ces médiateurs spécialisés de la résolution (SPM) aux propriétés anti-inflammatoires et pro-résolutives en périphérie (Serhan et al., 2000). L'anti-inflammation se réfère principalement à l'action d'inhibition, par exemple l'inhibition de l'infiltration de neutrophiles est un phénomène anti-inflammatoire, tandis que la pro-résolution consiste en l'activation de processus tel que la phagocytose ou l'apoptose. Les SPM regroupent les résolvines, la maresine 1 et les protectines dérivés des AGPI n-3 et la lipoxine A4 dérivée de l'AA. Ils doivent remplir les critères suivants (Sugimoto et al., 2016) :

- Arrêter : limiter ou bloquer l'infiltration de neutrophiles
- Réguler : contrôler l'expression des cytokines et chemokines
- Détruire : induire l'apoptose des neutrophiles et la phagocytose par les macrophages
- Transformer : reprogrammer le phénotype des macrophages (classique vers phagocytaire)
- Abandonner : retour des cellules non-apoptotiques dans le sang, élimination des cellules immunitaires
- Informer : guider les cellules immunitaires
- Soigner : induire la réparation tissulaire, le retour à l'homéostasie.

Les SPM orchestrent la réponse inflammatoire dans diverses pathologies à composante inflammatoire telles que les infections bactériennes, la colite, la péritonite, l'arthrite, l'endométriose ou encore des pathologies respiratoires, rénales ou cérébrales (Serhan et al., 2015, Serhan, 2017).

Un défaut de résolution de l'inflammation, ou une activation continue de la réponse inflammatoire, peut être néfaste pour les tissus et entraîner le développement de pathologies inflammatoires chroniques (Freire and Van Dyke, 2013). Par exemple, une diminution des SPM dans les plaques d'athérome entraîne leur instabilité et contribue aux pathologies cardiaques (Serhan, 2017). Plusieurs facteurs peuvent contribuer à l'échec de la résolution : une diminution des apports en EPA et DHA, un polymorphisme des enzymes impliquées dans la synthèse des SPM ou un dysfonctionnement des récepteurs aux SPM.

### 3.1.2 Découverte des métabolites impliqués dans la résolution de l'inflammation

Dès le 11<sup>ème</sup> siècle, la notion de « résolvant » a été utilisée pour décrire un traitement de l'inflammation (Serhan, 2011). L'identification de sa composition et des rôles et fonctions des substances impliquées dans l'inflammation a débuté au début du 20<sup>ème</sup> siècle.

Les prostaglandines ont été initialement identifiées dans les années 1930 par U Von Euler comme des substances endogènes actives qui causent la contraction des muscles lisses. La découverte des prostaglandines a valu le prix Nobel de médecine à Sune K. Bergstrom, Bengt I. Samuelsson, John R. Vane décerné en 1982. Ils ont décrit la structure et le métabolisme des prostaglandines et les fonctions essentielles des thromboxanes et des leucotriènes. Ces composés sont regroupés sous le terme d'eicosanoïdes. Le terme eicosanoïdes, *du grec « eikosi » le nombre vingt*, se réfère initialement aux lipides bioactifs générés à partir d'AGPI à 20 atomes de carbone comme l'AA et l'EPA (Khanapure et al., 2007) mais il est plus généralement utilisé pour désigner la majorité des métabolites dérivant des AGPI : les octadecanoïdes dérivés du LA et de l'ALA, les eicosanoïdes dérivés de l'acide dihomog- $\gamma$  linoléique (DGLA), de l'AA et de l'EPA et les docosanoïdes dérivés du DHA. Ces métabolites ont un effet bref et agissent à proximité du site de synthèse.

Plus tard, Serhan *et al* (Serhan et al., 2000) décrivent la nouvelle famille de médiateurs lipidiques, les SPM, générés à partir du DHA, de l'EPA et de l'AA. Ils contrôlent la durée et l'intensité de l'inflammation pour un retour efficace à l'homéostasie.

Les prostaglandines et les leucotriènes générées dans la phase initiale de l'inflammation vont induire la transcription des enzymes nécessaires pour la synthèse des lipoxines à partir de l'AA mais aussi des résolvines et protectines générées à partir des AGPI

n-3 (Levy et al., 2001, Serhan and Savill, 2005). L'ensemble des métabolites lipidiques dérivés des AGPI n-3 et n-6 est regroupé sous le terme oxylipines (Figure 13 dans III.1.3).

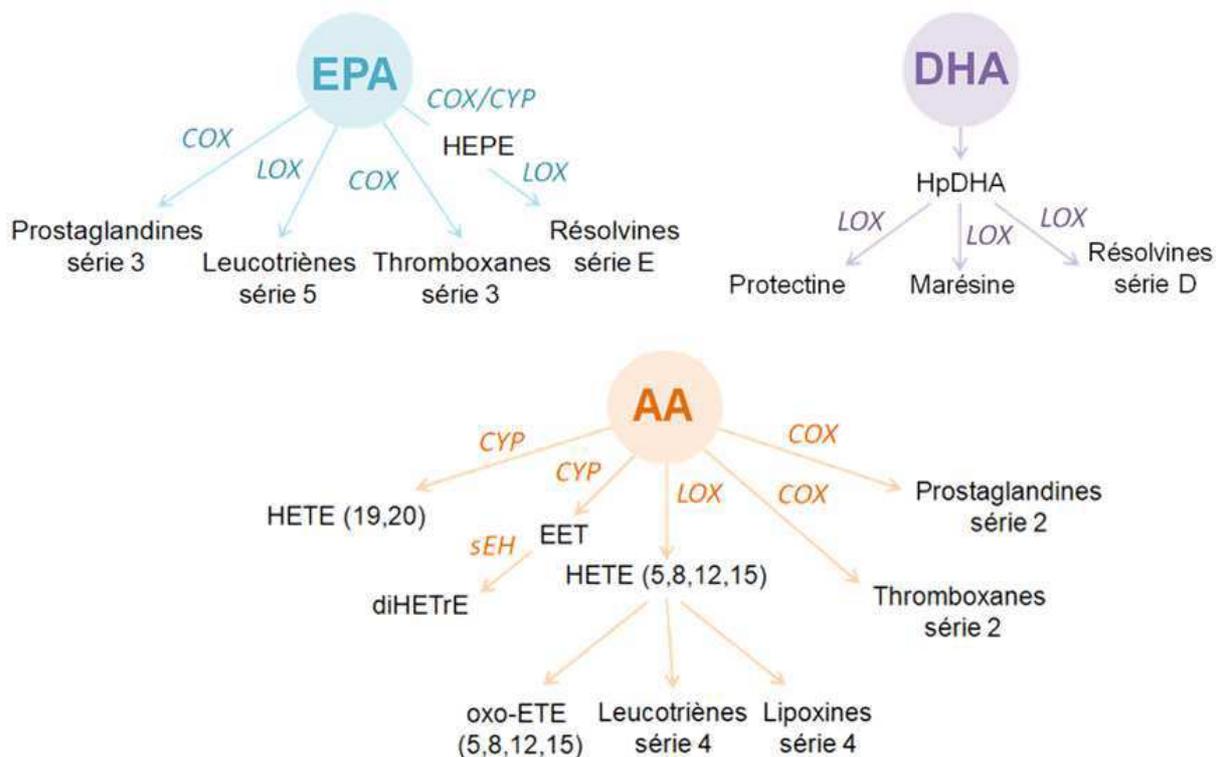
### **3.1.3 Méthode de dosage des oxylipines**

La détection et la quantification de ces composés ont été rendues possibles grâce aux avancées technologiques dans le domaine de la lipidomique au cours de ces dernières années. La technique de choix est la méthode de chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS/MS) permettant de séparer une centaine d'oxylipines différentes sur une colonne de silice greffée en C18 (type Zorbax SB-C18) (Le Faouder et al., 2013). Ces composés ont été identifiés dans de nombreux échantillons biologiques comme le plasma, le sérum, le cerveau, les exsudats péritonéaux, le liquide de lavage bronchoalvéolaire (Hong et al., 2003, Hong et al., 2007, Yang et al., 2009b, Le Faouder et al., 2013, Dasilva et al., 2014). Les analyses transcriptomiques et protéomiques complètent cette analyse car elles permettent d'identifier les gènes impliqués dans les voies de synthèse des oxylipines et leurs régulations.

## ***3.2 VOIES DE SYNTHÈSE***

### **3.2.1 Voies de synthèse des oxylipines**

L'AA, l'EPA et le DHA sont convertis en oxylipines par trois types d'enzymes : les cyclooxygénases (COX), les lipoxygénases (LOX) et les cytochromes P450 (CYP450) (Gabbs et al., 2015). Les oxylipines regroupent les familles des prostaglandines, des leucotriènes, des médiateurs de résolution de l'inflammation (résolvines, marésines et protectines), des acides dihydroxy-eicosatriénoïque (diHEtrE), epoxy-eicosatriénoïque (EET), hydroxy-eicosapentaénoïque (HEPE), hydroxy-eicosatétraénoïque (HETE), hydroxy-docosahexaénoïque (HpDHA) et oxo-eicosatétraénoïque (oxo-ETE) (Figure 13).



**Figure 13 Principales voies de synthèse des oxylipines (Adapté de Gabbs et al., 2015)**

(AA : acide arachidonique, COX : cyclooxygénase, CYP : cytochrome P450, diHETrE : acide dihydroxy-eicosatriénoïque, DHA : acide docosahexaénoïque, EET : acide epoxy-eicosatriénoïque, EPA : acide eicosapentaénoïque, HEPE : acide hydroxy-eicosapentaénoïque, HETE : acide hydroxy-eicosatétraénoïque, HpDHA : acide hydroxy-docosahexaénoïque, LOX : lipoxygénase, oxoEET : acide oxo-eicosatétraénoïque, sEH : époxyde hydrolase).

### 3.2.2 Enzymes impliquées dans la synthèse des oxylipines

Les principales enzymes impliquées dans la synthèse des oxylipines sont la COX-2, la LOX-15, la LOX-5 et les CYP 450. Elles peuvent générer à la fois des métabolites à partir de l'AA, du DHA et de l'EPA. Elles ont été identifiées dans différentes régions et cellules du cerveau (Tableau 6).

Enzyme	Cible	Métabolite formé	Localisation	Référence
<b>COX-2</b>	AA	PG et TX série 2	- Cellules endothéliales, neurones, cellules microgliales -Hippocampe, cortex, amygdale	(Cao et al., 1996, Quan et al., 1998, Tomimoto et al., 2000, Hoozemans et al., 2001, Nadjar et al., 2005, Hewett et al., 2006, Yiangou et al., 2006, Cristino et al., 2008, Chung et al., 2010, Gabbs et al., 2015)
	EPA	PG et TX série 3		
<b>15-LOX</b>	AA	15-HETE, 12-HETE	-Neurones, cellules gliales -Cortex préfrontal, hippocampe	(Conrad, 1999, Pratico et al., 2004, Cristino et al., 2008, Gabbs et al., 2015, Shalini et al., 2017)
	DHA	17-HpDHA		
	EPA	15-HEPE		
<b>5-LOX</b>	AA	5-HETE	-Neurones, cellules gliales -Cortex, l'hippocampe, cervelet	(Jatana et al., 2006, Chinnici et al., 2007, Ikonovic et al., 2008, Gabbs et al., 2015)
	15-HETE	LX série 4		
	EPA	5-HEPE		
	5-HEPE	LT série 5		
	15-HEPE	LX série 5		
	17-HpDHA	RV série D		
	18-HEPE	RV série E		
<b>CYP</b>	AA	EET et 16-20 HETE	-Neurones, astrocytes, vaisseaux sanguins	(Gabbs et al., 2015, Huang et al., 2016)
	EPA	18-HEPE		

**Tableau 5 Oxylipines synthétisées et localisation cérébrale des principales enzymes impliquées** (AA : acide arachidonique, COX : cyclooxygénase, CYP : cytochrome P450, DHA : acide docosahexaénoïque, EET : acide epoxy-eicosatriénoïque, EPA : acide eicosapentaénoïque, HEPE : acide hydroxy-eicosapentaénoïque, HETE : acide eicosatétraénoïque, HpDHA : acide hydroxy-docosahexaénoïque, LOX : lipoxygénase, LT : leucotriène, LX : lipoxine, oxoETE : acide oxo-eicosatétraénoïque, PG : prostaglandine, RV : résolvine, TX : thromboxane)

#### A. Rôle de la COX-2 dans le cerveau

Il existe deux isoformes de la COX-2 : la COX-2 inductible (COX-2i) et la COX-2 constitutive (COX-2c). En périphérie, les COX-2i et COX-2c ne sont pas régulées par les mêmes voies transcriptionnelles qui sont elles-mêmes dépendantes du tissu où elles se trouvent (Kirkby et al., 2016). Dans le cerveau, la COX-2i est activée par la voie NFκB (Nadjar et al., 2005) tandis que la voie de transcription de la COX-2c dans le cerveau n'est ni régulée par NFκB ni par le facteur de transcription des cellules T activées (NFAT) contrôlant son expression dans les reins par exemple (Kirkby et al., 2016).

Au niveau central, dans les premières phases de l'inflammation induite par des cytokines ou des inducteurs de cytokines comme le LPS, la COX-2 contribue à la production des prostaglandines et des thromboxanes (Davidson et al., 2001, Salinas et al., 2007, Engstrom et al., 2012). L'expression de la COX-2 est précoce en réponse au LPS, elle est exprimée très rapidement dans la première vague de l'inflammation (Czapski et al., 2010). Dans le SNC, elle joue un rôle dans la régulation de la pression sanguine cérébrale (Davidge, 2001), elle facilite la nociception et contribue à l'hypersensibilité à la douleur

(Masferrer et al., 1994, Seibert and Masferrer, 1994), elle semble réguler la plasticité neuronale (Murray and O'Connor, 2003, Hewett et al., 2006) et est également impliquée dans le stress oxydatif (Hewett et al., 2006). COX-2 joue donc un rôle spécifique dans le fonctionnement neuronal normal mais une surexpression de COX-2 peut être associée à la neurotoxicité décrite lors d'une ischémie cérébrale, d'épilepsie et de pathologies neurodégénératives (Minghetti, 2004, Hewett et al., 2006).

### *B. Rôle des LOX-15 et LOX-5 dans le cerveau*

Dans le cerveau, les LOX les plus abondantes sont la LOX-5 et la LOX-15. Les fonctions de ces enzymes sont complexes et ont été à l'origine associées à de nombreuses pathologies (Mashima and Okuyama, 2015). L'expression des LOX-5 et LOX-15 en réponse à un stimulus inflammatoire se fait dans la seconde vague de la réponse inflammatoire dans l'hippocampe (Czapski et al., 2010, Birnie et al., 2013).

La LOX-15 est impliquée dans la neurodégénérescence et la neurotoxicité de par sa capacité à augmenter le stress oxydatif cérébral dans des modèles de maladie d'Alzheimer (Pratico et al., 2004, Wang et al., 2015) et d'ischémie cérébrale (Yigitkanli et al., 2017). Cependant, la LOX-15 est également impliquée dans des fonctions neuroprotectrices (Sun et al., 2015). En effet, l'inhibition de la LOX-15 engendre des altérations cognitives dépendantes de l'hippocampe (Shalini et al., 2017).

La LOX-5 peut elle aussi avoir des fonctions pro- ou anti-inflammatoires, en fonction de sa localisation cellulaire. En effet, elle favorise la synthèse de leucotriènes pro-inflammatoires lorsqu'elle se trouve dans le noyau tandis qu'elle facilite la production de LxA4 anti-inflammatoire lorsqu'elle est dans le cytoplasme (Fredman et al., 2014). Dans le cerveau il a été montré que l'inhibition de la LOX-5 est protectrice car elle entraîne une inhibition de la voie NF $\kappa$ B protégeant des dommages cérébraux (Jatana et al., 2006). Avec l'âge, l'expression de la LOX-5 augmente dans l'hippocampe (Chinnici et al., 2007).

### *C. Rôle des CYP450 dans le cerveau*

Les CYP450 interviennent dans un grand nombre de réactions d'oxydoréduction. Chez les mammifères, il existe une cinquantaine de CYP différentes divisées en 4 familles (CYP1 à 4) et sous-familles (Christmas, 2015).

Le rôle des CYP450 est large et complexe. Les epoxydes (EET) générés par les familles enzymatiques CYP2C et CYP2J ont des propriétés anti-inflammatoires dans les monocytes et les macrophages (Bystrom et al., 2011, Fleming, 2011, Nebert et al., 2013, Gilroy et al., 2016). De plus, ils induisent la vasodilatation des artères cérébrales régulant ainsi la pression sanguine (Huang et al., 2016). Ils peuvent être dégradés par des epoxydes

hydrolases solubles (sEH). L'inhibition de ces sEH permet donc d'augmenter le taux des époxydes synthétisés par les CYP450 et de potentialiser leurs effets (Fleming, 2011). *Via* la génération de 20-HETE, la famille des CYP4A et CYP4F régulent la pression sanguine cérébrale de par leur potentiel vasoconstricteur (20-HETE) (Christmas, 2015). En plus des AGPI, les CYP sont impliquées dans le métabolisme des stéroïdes, des hormones et des drogues dans le cerveau impactant ainsi sur l'humeur, la mémoire ou la cognition (Ferguson and Tyndale, 2011).

#### D. Rôle thérapeutique de l'inhibition des COX, LOX et sEH

Afin de limiter l'inflammation, de nombreuses études se sont focalisées sur l'inhibition des enzymes de synthèse des oxylipines afin d'évaluer leurs rôles thérapeutiques.

**COX** – La découverte de la COX-2 a déclenché le développement d'une nouvelle famille d'anti-inflammatoire non stéroïdiens (NSAIDs). L'aspirine a été la première drogue anti-COX, et la plus utilisée, créée en 1899. C'est en 1971 que Vane découvre son mécanisme d'action anti-inflammatoire, anti-analgésique et anti-pyrétique *via* l'inhibition de COX par acétylation (Vane and Botting, 2003). L'inhibition de COX-2 a des effets anti-inflammatoires par inhibition de la production de prostaglandines (Cortet and Duquesnoy, 1991). De nombreuses études ont aussi constaté que l'utilisation de NSAIDs était associée à la prévention de l'apparition des symptômes liés à la maladie d'Alzheimer, ralentissant ainsi le déclin cognitif. Ils permettent aussi de réduire la dégénérescence de neurones dopaminergiques impliqués dans la maladie de Parkinson (Patrignani et al., 2005). La COX-2, lorsqu'elle est acétylée par l'aspirine, ne perd pas complètement son activité enzymatique, elle ne produit plus de prostaglandines mais elle continue à synthétiser des molécules impliquées dans la résolution de l'inflammation comme les résolvines, les protectines et la lipoxine A4 aux propriétés anti-inflammatoires (Serhan, 2014, Lucido et al., 2016).

Cependant, les COX étant impliquées dans de nombreuses fonctions homéostatiques, l'inhibition de leur activité a été remise en cause de par leur toxicité rénale et gastro-intestinale (Patrignani et al., 2005). Il a aussi été décrit que l'inhibition de COX-2 pouvait augmenter le risque de thrombose (Antman et al., 2007). Ce traitement peut donc être contre indiqué chez des patients à risque cardiovasculaire.

**LOX** - L'inhibition de la voie de la LOX-5 entraîne une diminution de la production de leucotriènes et atténue la réponse inflammatoire (Martel-Pelletier et al., 2003, Lin et al., 2014). L'utilisation du zileuton en tant qu'inhibiteur de la LOX-5 a permis de montrer des améliorations de la mémoire dans un modèle d'Alzheimer chez la souris (Rossi et al., 2010, Di Meco et al., 2014). Etant donné que l'inhibition de la COX-2 se traduit par une augmentation de l'oxydation de l'AA par la LOX-5 en leucotriènes, l'utilisation d'une drogue

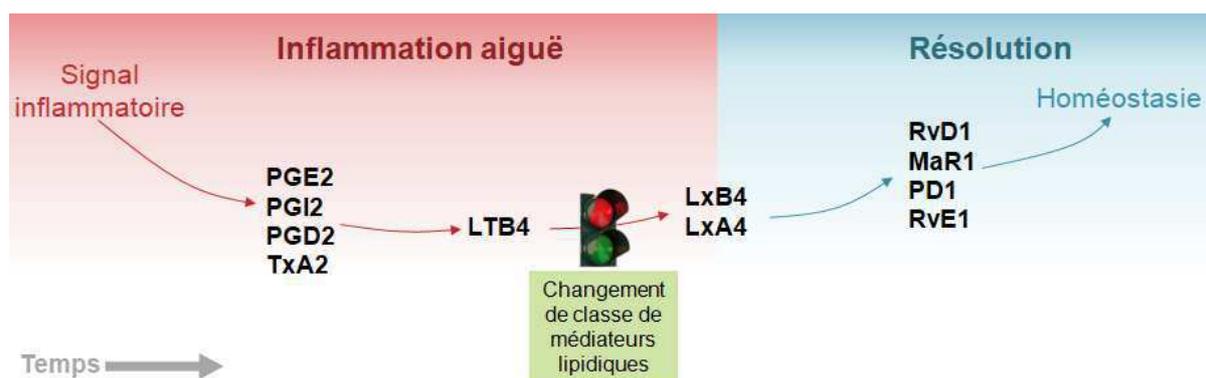
inhibant à la fois la LOX-5 et la COX-2 constitue une nouvelle stratégie à développer qui permettrait ainsi de diminuer la production de leucotriènes et de prostaglandines afin de traiter l'inflammation (Martel-Pelletier et al., 2003).

**CYP450** - De nombreux modèles inflammatoires sont caractérisés par une diminution de l'activité des CYP450 (Aitken et al., 2006, Xu et al., 2006, Christmas, 2015). L'inhibition de la sEH, l'enzyme dégradant les produits d'oxydation des CYP450, est une autre stratégie permettant d'atténuer la réponse inflammatoire aiguë et d'améliorer la survie des souris (Schmelzer et al., 2005, Zhou et al., 2017).

### 3.3 ROLES BIOLOGIQUES ET MECANISMES D'ACTION DES OXYLIPINES

Les oxylipines jouent un rôle essentiel dans la régulation de l'inflammation aiguë et chronique (Serhan and Savill, 2005). Elles ne sont pas stockées mais sont synthétisées *de novo* à partir des AGPI précurseurs (Serhan, 2014). Chaque métabolite lipidique a un rôle précis dans la réponse complexe à l'inflammation et à la résolution de l'inflammation (Gabbs et al., 2015). Leur action est dirigée par l'activation de récepteurs spécifiques (Spite and Serhan, 2010).

Les leucotriènes, les thromboxanes et les prostaglandines vont initier et propager l'inflammation. Elles contribuent à l'apparition de la douleur, de la fièvre et participent à la progression de l'inflammation (Serhan, 2014). Elles vont ensuite activer l'expression des enzymes permettant la synthèse des SPMs pour stimuler la résolution de l'inflammation (Levy et al., 2001, Serhan, 2014) (Figure 14).



**Figure 14 Contribution des oxylipines au cours du temps de l'initiation de l'inflammation à la résolution (Adapté de Serhan, 2014)**

Les métabolites dérivés des AGPI n-3 ou SPMs permettent de limiter l'intensité de l'inflammation et de stimuler un retour à l'homéostasie *via* leurs fonctions pro-résolutives et anti-inflammatoires (Serhan, 2014). Une résolution complète de l'inflammation exige une

clairance des tissus affectés, des cellules apoptotiques ou encore des débris cellulaires (Sugimoto et al., 2016). Ces métabolites exercent leurs actions à des concentrations de l'ordre du nanomolaire sur des récepteurs spécifiques (Serhan, 2014). Par comparaison le DHA agit à des concentrations de l'ordre du  $\mu\text{M}$  sur ses récepteurs et n'est pas capable d'activer les récepteurs des SPMS à des concentrations de l'ordre du nM (Krishnamoorthy et al., 2012). Les SPMs pourraient donc être de bons candidats pour le design d'essais cliniques thérapeutiques. En effet, une première étude interventionnelle clinique menée par Resolvix Pharmaceuticals, Inc, a montré une efficacité d'un analogue de la RvE1, le « navamepent », administré localement dans une solution ophtalmique chez l'Homme atteint du syndrome de sécheresse oculaire à composante inflammatoire (Serhan, 2017). Wu *et al.* (Wu et al., 2013b) ont aussi révélé l'efficacité de la LxA4 comme traitement de l'eczéma chez l'enfant (traitement local en crème).

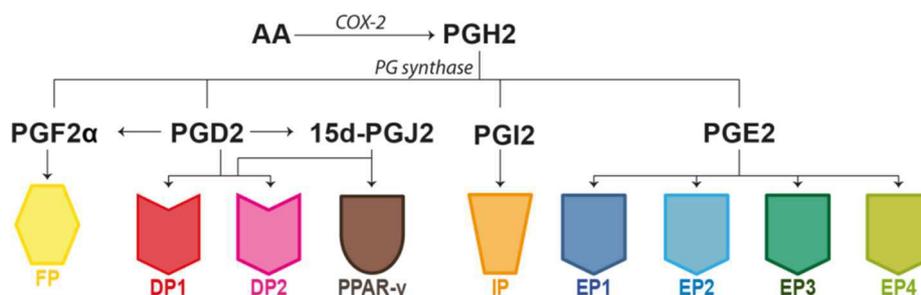
Le rôle biologique et le mécanisme d'action des oxylipines dérivés de l'AA, de l'EPA et du DHA impliquées dans la régulation de l'inflammation seront développés dans la prochaine partie, en ciblant particulièrement leurs fonctions dans le SNC.

### 3.3.1 Dérivés de l'AA

#### A. Prostaglandines de la série 2

Le rôle des prostaglandines dans l'inflammation est complexe. Elles maintiennent les fonctions homéostatiques mais sont aussi impliquées dans des mécanismes pathologiques contribuant au développement des signes cardinaux de l'inflammation. Ainsi, elles présentent des fonctions à la fois de promotion mais aussi d'atténuation de l'inflammation (Ricciotti and FitzGerald, 2011). Elles sont produites par la plupart des cellules et agissent par voie autocrine et paracrine.

Les prostaglandines (PG) de la série 2 sont synthétisées à partir de l'AA. L'AA est d'abord métabolisé en PGH<sub>2</sub> qui est par la suite métabolisé en PGF<sub>2</sub> $\alpha$ , PGD<sub>2</sub>, 14d-PGJ<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub> et PGE<sub>2</sub>. Ces molécules agissent *via* l'activation de récepteurs spécifiques (Figure 15).



**Figure 15 Voie de synthèse des prostaglandines et leurs récepteurs (Adapté de Ricciotti et FitzGerald, 2011)** (EP: récepteur à PGE<sub>2</sub>, DP: récepteur à PGD<sub>2</sub>, IP: récepteur à PGI<sub>2</sub>, FP: récepteur à PGF<sub>2</sub> $\alpha$ ).

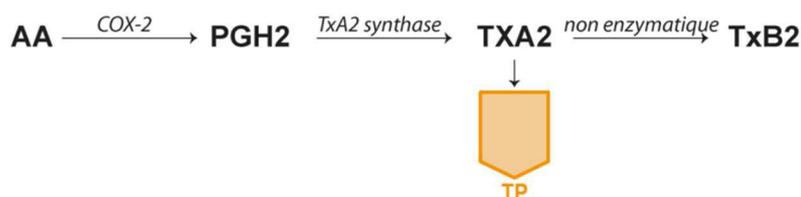
La **PGE2** est la prostaglandine la plus abondante dans le corps et elle présente de nombreuses activités biologiques. En condition inflammatoire, elle est impliquée dans les signes cardinaux de l'inflammation, la rougeur, les gonflements et la douleur car elle provoque la dilatation et la perméabilité du système vasculaire, régule l'expression de cytokines et agit sur les neurones sensoriels (Ricciotti and FitzGerald, 2011). Ses récepteurs sont exprimés dans le cerveau. Son récepteur EP2 est le mieux décrit, il est présent dans les neurones du cortex, de l'hippocampe et du striatum et dans le système vasculaire cérébral (Candelario-Jalil et al., 2005, Huang et al., 2016, Sugimoto et al., 2016). Dans le cerveau, la PGE2 se distingue par son double rôle. En effet, selon le récepteur activé, la PGE2 peut avoir un rôle neuroprotecteur en limitant la production de cytokines pro-inflammatoires (Brenneis et al., 2011) mais également neurotoxique *via* l'induction de stress oxydatif (Montine et al., 2002) dans des modèles d'excitotoxicité, de neuroplasticité et d'apprentissage spatial (Ricciotti and FitzGerald, 2011, Jiang and Dingledine, 2013). Suite à une ischémie cérébrale, la PGE2 est fortement augmentée dans l'hippocampe (Marcheselli et al., 2003). De nombreuses études ont démontré que le blocage ou la délétion du récepteur EP1 avait des fonctions bénéfiques dans la régulation de la pression sanguine cérébrale, dans la diminution de la taille d'un infarctus et dans l'amélioration de la survie neuronale hippocampique lors d'une ischémie (reviewed in Huang H 2015). Au contraire, l'activation d'EP2 entraîne une vasodilatation et réduit la taille de l'infarctus traduisant sa fonction cérébro-protectrice (Huang et al., 2016). EP4 exerce également une protection neuronale et vasculaire dans des modèles d'AVC (Liang et al., 2011).

La **PGI2**, n'est pas une prostaglandine mais une prostacycline. C'est un puissant vasodilatateur et un médiateur important de la douleur et des œdèmes définissant l'inflammation (Ricciotti and FitzGerald, 2011). Expérimentalement, la demi-vie de la PGI2 étant très courte, c'est son produit de dégradation la 6-keto-PGF1 $\alpha$  qui est habituellement mesurée (Yu et al., 2014).

La **PGD2** a été identifiée dans le cerveau et la moelle épinière (Narumiya et al., 1982). Elle est impliquée dans la régulation du sommeil mais aussi dans la perception de la douleur. Elle peut être métabolisée en 15d-PGJ2 et en PGF2 $\alpha$ . La **15d-PGJ2**, est impliquée dans la résolution de l'inflammation. Il a été démontré qu'elle pouvait agir *via* les récepteurs DP1 et DP2 mais aussi qu'elle exerce des effets neuroprotecteurs *via* PPAR- $\gamma$  (Scher and Pillinger, 2005, Yagami et al., 2017). La **PGF2 $\alpha$**  est impliquée dans l'inflammation aiguë et est associée à la libération de radicaux libres (Ricciotti and FitzGerald, 2011). Au niveau du SNC, elle contribue notamment aux dommages cérébraux induits par une ischémie (Saleem et al., 2009).

### B. Thromboxanes de la série 2

La **TxA2** est un métabolite instable de l'AA avec une demi-vie de quelques secondes, elle est rapidement dégradée en TxB2 inactive par une voie non-enzymatique (Figure 16). Ainsi, dans la littérature, le dosage de **TxB2** est utilisé afin d'évaluer les teneurs en TxA2 (Li et al., 2017). Via l'activation de son récepteur TP, elle est impliquée dans l'agrégation plaquettaire, la contraction des muscles et l'activation de la réponse inflammatoire endothéliale (Ricciotti and FitzGerald, 2011).

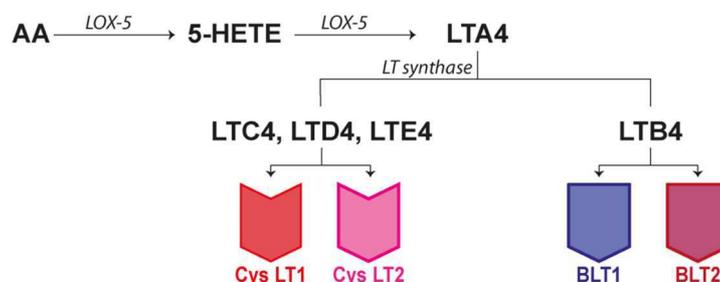


**Figure 16 Voie de synthèse de la TxA2 et son récepteur TP**

Dans le cerveau, la microglie est la source principale de TxA2 (Giulian et al., 1996). Par contre le récepteur TP est exprimé dans divers types cellulaires tels que les astrocytes, la microglie et les oligodendrocytes (Kitanaka et al., 1995, Nakahata et al., 1995, Blackman et al., 1998). La stimulation du récepteur TP induit une augmentation de la libération de l'IL-6 par les astrocytes, de la prolifération et de la survie des oligodendrocytes et de la production de l'IL-1 $\beta$  et du NO dans les cellules microgliales (Yang et al., 2016). Il a été démontré que l'équilibre entre PGI2 et TxA2 joue un rôle important dans la réponse ischémique cérébrale notamment dans la protection neuronale *via* la régulation de la pression sanguine cérébrale (Nishimaki and Seki, 1999, Yu et al., 2014). La TxA2 est impliquée dans la vasoconstriction et PGI2 dans la vasodilatation (Zhou et al., 1999, Miller et al., 2007).

### C. Leucotriènes de la série 4

Les leucotriènes (LT) sont synthétisés à partir de l'AA et sont des agonistes des récepteurs BLT et CysLT (Figure 17) (Sharma and Mohammed, 2006, Peters-Golden and Henderson, 2007).



**Figure 17 Voie de synthèse des leucotriènes et leurs récepteurs**

Au niveau du SNC, les leucotriènes semblent impliqués dans la propagation de l'inflammation et des dommages cérébraux (Zakharov et al., 2017). En effet, dans des

modèles d'ischémie cérébrale (Marcheselli et al., 2003, Wang et al., 2008b), de vieillissement (Chinnici et al., 2007), ou des modèles de maladie d'Alzheimer (Di Meco et al., 2014), les taux de LTB4 augmentent fortement, en parallèle avec l'expression de la LOX-5. Les taux des LTC4, LTD4 et LTE4 sont aussi élevés suite à un traumatisme cérébral (Schuhmann et al., 2003). D'ailleurs, il a été démontré que le récepteur CysLT2 était impliqué dans l'activation microgliale induite par le LPS (Chen et al., 2015) tandis que le récepteur CysLT1 joue un rôle dans l'établissement des dommages neuronaux et dans l'astrogliose lors d'une ischémie cérébrale (Fang et al., 2006). Il a aussi été mis en évidence que les leucotriènes peuvent contribuer à l'infiltration des agents pathogènes à travers la BHE (Zhu et al., 2010). Pour finir, ils contribuent à l'apparition de la douleur induite par des lésions de la moelle épinière (Noguchi and Okubo, 2011). De façon intéressante, l'inhibition de la LOX-5 dans un modèle de la maladie d'Alzheimer permet de diminuer les taux de LTB4 dans le cerveau et d'améliorer les fonctions cognitives (Di Meco et al., 2014). De plus, des souris KO pour le récepteur CysLT1 présentent une inhibition du comportement de type dépressif, des déficits de mémoire et de la neurotoxicité, troubles induits par le LPS (Chen et al., 2017a, Lin et al., 2017).

#### D. Lipoxines

Le terme lipoxine est un acronyme de « produit d'interaction des lipoxygénases ». La lipoxine A4 (LxA4) et son isomère la lipoxine B4 (LxB4) sont les principales formes physiologiques. Elles sont synthétisées à partir de l'AA *via* l'action séquentielle de LOX (Figure 18). La COX-2 en présence d'aspirine peut également former des aspirin-triggerred lipoxines (AT-LxA4) (Maderna and Godson, 2009). La lipoxine A4 est un agoniste du récepteur ALX/Fpr2 (formyl peptide receptor 2) et un agoniste partiel du récepteur CysLT (Figure 18) (Maderna and Godson, 2009). La LxB4 ne se lie pas au récepteur ALX/Fpr2, son récepteur n'a pas encore été identifié (Romano et al., 2007).

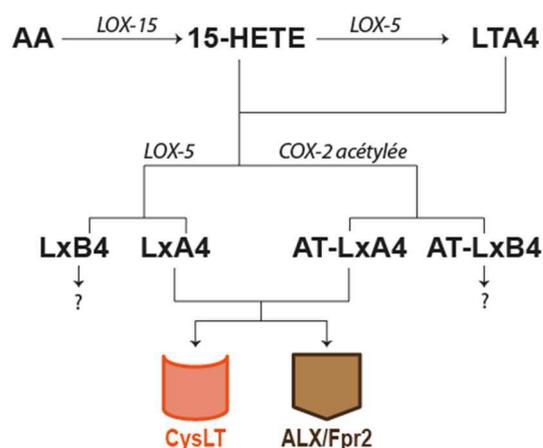


Figure 18 Voie de synthèse des lipoxines et leurs récepteurs

La LxA4 a été identifiée dans le cerveau (Kim, 1989) et son récepteur ALX/Fpr2 est exprimé dans la microglie, les astrocytes et les neurones (Wada et al., 2006, Wang et al., 2011a, Abdelmoaty et al., 2013, Medeiros et al., 2013, Wang et al., 2015). Son rôle a été considérablement décrit dans les modèles expérimentaux d'ischémie cérébrale. Elle diminue l'inflammation et l'infiltration des neutrophiles induites par une hémorragie cérébrale et améliore les fonctions neurologiques en réduisant la phosphorylation de la MAPK P38 (Guo et al., 2016). De plus, une administration intrathécale ou sous-cutanée de LxA4 diminue l'activation microgliale induite par une lésion de moelle épinière ou dans le modèle de souris transgénique de la maladie d'Alzheimer (Medeiros et al., 2013, Martini et al., 2016). Ces changements sont associés à une diminution des déficits cognitifs de mémoire et d'apprentissage (Medeiros et al., 2013). La LxA4 diminue l'expression des cytokines pro-inflammatoires *via* l'inhibition de NFκB, de la phosphorylation des MAPKs ERK, P38 et JNK (Wang et al., 2011a, Martini et al., 2016) et le blocage de la production d'espèce réactive de l'oxygène ROS (Wu et al., 2013a). Il a aussi été suggéré que le potentiel neuroprotecteur de la LxA4 passait par sa liaison à PPAR-γ (Sobrado et al., 2009).

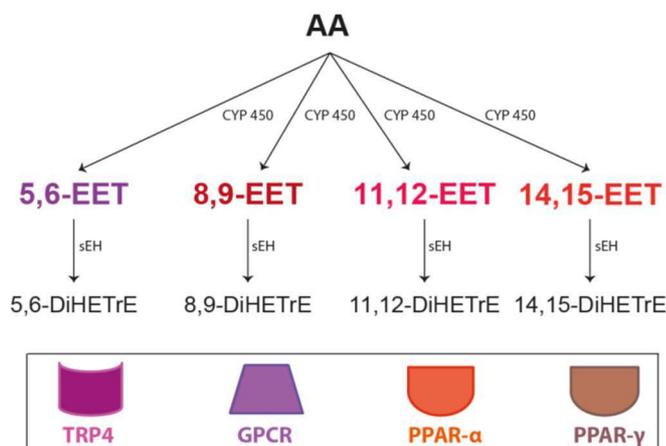
La LxA4 peut également interagir avec le système endocannabinoïde en améliorant l'affinité de l'anandamine pour son récepteur CB1 et potentialisant ainsi les effets de l'anandamine (Pamplona et al., 2012, Pertwee, 2012). C'est aussi *via* le récepteur CB1 que la LxA4 joue un rôle neuroprotecteur en améliorant les performances de mémoire altérées chez des animaux injectés *i.c.v.* avec des peptides β-amyloïdes (Pamplona et al., 2012). Dans le modèle de souris triple transgénique 3xTg-AD de la maladie d'Alzheimer, une administration d'AT-LxA4 en sous cutanée améliore également les performances cognitives des animaux et réduit les taux d'Aβ (Dunn et al., 2015). Il est à noter que dans le cerveau *post-mortem* de patients déments, les taux de LxA4 sont significativement diminués (Wang et al., 2015). La LxA4 joue aussi un rôle direct dans la prolifération et la différenciation des cellules souches neuronales (Wada et al., 2006).

Un analogue synthétique stable de la LxA4 moins sensible à la dégradation enzymatique, la LxA4 methyl ester possède aussi des propriétés bénéfiques dans le cerveau. Au cours d'une ischémie cérébrale, la LxA4-methyl ester injectée en *i.c.v.* améliore les fonctions cognitives, diminue la taille du volume de l'infarctus, atténue l'apoptose neuronale, inhibe l'activation microgliale et réduit le statut pro-inflammatoire et la production de lipides peroxydés (Ye et al., 2010, Jin et al., 2014).

### E. EET

Les EETs sont générés à partir de l'AA par les CYP450 et sont transformés par la sEH en acides dihydroxyecosatriénoïques (DIHETrEs), métabolites inactifs (Figure 19). De

nombreuses études ont démontré leurs puissants effets anti-inflammatoires et vasodilatateurs (Campbell and Fleming, 2010). Ils ont été initialement identifiés dans les cellules endothéliales comme régulateurs de la pression sanguine et de l'état inflammatoire (Theken et al., 2011).



**Figure 19** Voie de synthèse des EETs et leurs récepteurs

Dans le cerveau, les EETs sont produits dans les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins, les astrocytes et les neurones (Iloff et al., 2010, Huang et al., 2016). Ils agissent directement sur les récepteurs TRPV4 (transient receptor potentiel vanilloïde), PPAR- $\alpha$ , PPAR- $\gamma$  et un GPCR putatif non-identifié (Iloff et al., 2010) et sont des antagonistes sélectifs du récepteurs TP (Behm et al., 2009). Ils sont impliqués dans la dilatation des artères cérébrales *via* l'ouverture des canaux  $K^+$  (5,6-,8,9- et 11,12-EET), dans la régulation de l'angiogénèse corticale *via* leur libération par les astrocytes (5,6-,8,9-,11,12- et 14,15-EET), dans la libération de neurohormones (5,6-,8,9-,11,12- et 14,15-EET) et dans l'inflammation (Iloff et al., 2010). Ils ont été également décrits comme anti-apoptotiques, anti-oxydants et anti-thrombotiques (Iloff et al., 2010). De façon intéressante, il a été démontré dans un modèle d'inflammation induite au LPS, que l'inhibition de sEH, permettant d'augmenter les taux d'EETs, constitue un traitement efficace pour diminuer la production des cytokines pro-inflammatoires et le NO dans le plasma et augmenter le taux de lipoxines, suggérant le rôle important des EETs dans la résolution de l'inflammation (Schmelzer et al., 2005, Huang et al., 2016). Dans le cerveau de souris KO pour le gène sEH, l'expression des cytokines pro-inflammatoires diminue suite à une ischémie cérébrale par rapport aux animaux contrôle (Koerner et al., 2008).

### 3.3.2 Dérivés de l'EPA

L'EPA est le précurseur de prostaglandines et thromboxanes de la série 3 et de leucotriènes de la série 5. Pendant longtemps, on a cru que ces produits pouvaient être impliqués dans les actions bénéfiques attribuées à l'EPA. Cependant, la découverte en parallèle de la résolvine E1 synthétisée à partir de l'EPA a remis en cause ces études car la

RvE1 est le métabolite dérivé de l'EPA le plus puissant biologiquement par rapport à ces autres dérivés (Serhan et al., 2000).

#### A. Prostaglandines et thromboxanes de la série 3 et leucotriènes de la série 5

L'EPA peut être converti par la COX-2 en PGH3. La PGH3 peut ensuite être convertie en PGI3, PGE3 et TxA3. La TxA3 a une très faible activité biologique, plus faible que la TxA2. Elle jouerait un rôle dans l'agrégation plaquettaire et la vasoconstriction (James et al., 2000, Calder and Grimble, 2002). La PGI3 aurait à l'inverse des propriétés de vasodilatation favorisant des processus anti-thrombotiques (Jumpsen, 1995). La PGE3 n'est que très peu synthétisée *in vivo*. Cependant, il a été montré *in vitro*, qu'une administration de PGE3 diminue significativement la production de TNF- $\alpha$  et d'IL-1 $\beta$  (Miles et al., 2002). Le rôle de ces métabolites dans le SNC a été très peu étudié. Shimizu *et al.* comparent la PGE2 et la TxA2 à la PGE3 et la TxA3 respectivement et montre que l'administration intracérébrale de PGE3 et TxA3 est beaucoup moins efficace pour augmenter les taux de noradrénaline et catécholamines (Shimizu and Yokotani, 2009). De plus, l'EPA peut aussi être métabolisé en leucotriènes de la série 5. La LTB5 serait impliquée dans l'agrégation et la migration des neutrophiles et la libération des enzymes lysosomales (Terano et al., 1984).

Cependant, Serhan, en 2008, décrit que ces prostaglandines, leucotriènes et thromboxanes dérivés de l'EPA sont synthétisées pour remplacer ceux dérivés de l'AA mais qu'elles sont dépourvues d'activité biologique comparés à ceux dérivés de l'AA (Serhan et al., 2008).

#### B. Résolvines de la série E

L'EPA est le précurseur de la RvE1, RvE2 et RvE3. La plus connue, la RvE1, a initialement été identifiée dans les exsudats de souris (Serhan 2000 J Exp Med). La RvE1 (l'acide 5S, 12R, 18R-tri-hydroxy-6Z, 8E, 10E, 14Z, 16E-eicosapentaénoïque) est synthétisée à partir de l'EPA par la COX-2 acétylée ou CYP450 qui génère le 18-HEPE, puis la LOX-5 convertit la 18-HEPE en RvE1. La RvE1 se lie directement à son récepteur GPCR, ChemR23 ou CMKLR1 (chemokine-like receptor 1) (Ohira et al., 2010). C'est également un agoniste partiel du récepteur à la LTB4, BLT1 (Arita et al., 2007) (Figure 20)

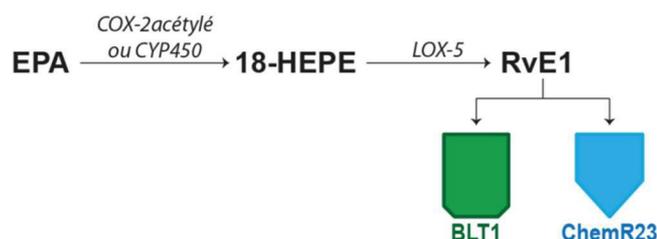


Figure 20 Voie de synthèse de la résolvine E1 et ses récepteurs.

La RvE1 fait partie des SPMs donc, par définition, contrôle la résolution de l'inflammation dans de nombreuses pathologies telle que l'inflammation des voies aériennes (Haworth et al., 2008, El Kebir et al., 2012), la colite (Ishida et al., 2010), ou encore les pathologies oculaires (Tian et al., 2009, Li et al., 2010). Elle diminue le recrutement des neutrophiles et augmente l'activité phagocytaire des macrophages (Schwab et al., 2007).

Au niveau du SNC, la RvE1 et son précurseur, le 18-HEPE ont été détectés dans l'hippocampe alors que l'EPA est présent en très faible quantité dans le cerveau (Chen et al., 2011, Orr et al., 2013, Siegert et al., 2017). Son récepteur ChemR23 a été identifié dans le cortex préfrontal, l'hippocampe et le cervelet (Guo et al., 2012), dans les cellules microgliales (Graham et al., 2009) et les neurones (Xu et al., 2010). ChemR23 est fortement exprimé dans les neurones, les cellules microgliales et les astrocytes de l'hippocampe *post-mortem* de patients atteints de la maladie d'Alzheimer (Wang et al., 2015). Cette augmentation de l'expression du récepteur est un processus compensatoire face à une diminution des taux de RvE1 dans le cerveau des patients atteints de la maladie d'Alzheimer (Wang et al., 2015). La RvE1 joue directement sur les cellules microgliales. *In vitro*, elle inhibe l'activation microgliale et la libération de cytokines pro-inflammatoires (Xu et al., 2013b). *In vivo*, elle module le profil inflammatoire et l'activation microgliale (Xu et al., 2013b, Harrison et al., 2015). Elle prévient également l'apparition de la douleur dans un modèle de douleurs neuropathiques (Xu et al., 2013b).

### 3.3.3 Dérivés du DHA

Le DHA est le précurseur de la protectine D1 (PD1), de la marésine 1 (MaR1) et des résolvines de la série D (RvD) qui font partie de la famille des SPMs aux propriétés pro-résolutives et anti-inflammatoires (Spite and Serhan, 2010) (Figure 21)

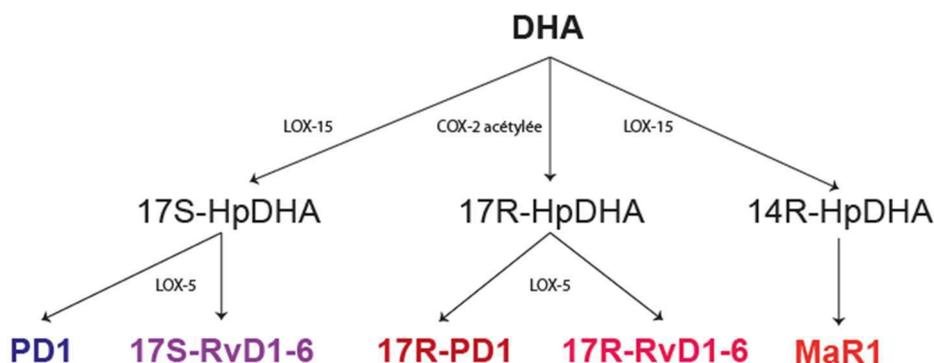


Figure 21 Voie de synthèse des dérivés du DHA

#### A. Neuroprotectine D1

La PD1, ou la 10,17S-docosatriène, a été identifiée dans le sang, les neutrophiles péritonéaux et dans le cerveau en réponse à un stimulus au zymozan (Hong et al., 2003).

Marcheselli *et al.* mesurent sa production dans l'hippocampe lors de la récupération suite à une ischémie cérébrale (Marcheselli et al., 2003). On parle de neuroprotectine D1 (NPD1) lorsque la PD1 est produite dans le SNC. Elle est synthétisée à partir du DHA par la LOX-5 et la LOX-15 (Hong et al., 2003). La COX-2 acétylée est responsable de la synthèse de l'aspirin-trigérid PD1 (AT-PD1 ou AT-NPD1) qui aurait de puissants effets protecteurs (Bazan et al., 2012). Malgré la découverte des nombreux effets biologiques anti-inflammatoires et pro-résolutifs de la PD1 (ou NPD1) et de l'AT-PD1 (ou AT-NPD1), le récepteur à la PD1 n'a pas encore été identifié (Zhu et al., 2016).

En périphérie, elle est synthétisée au cours de la résolution de l'inflammation après une infection ou lors d'un stress oxydatif (Blaho et al., 2009, Yanes et al., 2010). La PD1 protège des dommages en limitant la migration et l'infiltration des neutrophiles et stimule la phagocytose des macrophages (Hong et al., 2003, Schwab et al., 2007). Elle régule la production des cytokines, des chemokines et de COX-2 en inhibant NF $\kappa$ B (Bannenberg et al., 2005) et atténue le stress oxydatif (Gonzalez-Periz et al., 2006).

Les travaux de Bazan ont mis en évidence le rôle majeur joué par la NPD1, synthétisée dans les cellules de l'épithélium pigmentaire de la rétine, dans la protection de la dégénérescence de la rétine *via* la stimulation de protéines anti-apoptotiques et l'inhibition de l'IL-1 $\beta$  (Mukherjee et al., 2004). Elle inhibe le stress oxydatif des cellules épithéliales de la rétine et stimule leur prolifération (Bazan, 2009, Calandria and Bazan, 2010). La création de nouveaux vaisseaux sur la couche choroïde de l'œil est une des causes de la dégénérescence maculaire (Sheets et al., 2013). Un traitement ophtalmique avec la NPD1 permet d'atténuer cette neovascularisation *via* la redistribution et la ramification des cellules microgliales entourant la lésion de l'œil (Sheets et al., 2013). Bazan *et al.* ont décrit également la fonction hypoexcitatrice de la NPD1 car elle permet d'atténuer les crises épileptiques (Musto et al., 2011, Musto et al., 2015).

Dans le SNC, les taux de NPD1 augmentent considérablement dans l'hippocampe lors d'une ischémie cérébrale ou suite à une injection aiguë centrale de LPS (Marcheselli et al., 2003, Orr et al., 2013). La NPD1 limite ainsi l'infiltration des neutrophiles, la signalisation des gènes pro-inflammatoires en ciblant NF $\kappa$ B et réduit la taille de l'infarctus induit par l'ischémie (Marcheselli et al., 2003, Bazan et al., 2012, Yao et al., 2013). De façon intéressante, les taux de NPD1 diminuent dans l'hippocampe de patients atteints de la maladie d'Alzheimer (Lukiw et al., 2005). Plus particulièrement, elle joue un rôle dans la survie cellulaire (Calandria et al., 2015a, Calandria et al., 2015b) *via* l'induction de protéines anti-apoptotiques et atténue la réponse pro-inflammatoire lors d'une exposition à l'A $\beta$  (Lukiw et al., 2005, Bazan, 2008). Ces fonctions neuroprotectrices seraient exercées *via* la

régulation d'un sous-type du facteur nucléaire NF $\kappa$ B, c-REL, qui induit l'expression d'un inhibiteur de l'apoptose (Asatryan and Bazan, 2017).

La NPD1 joue aussi un rôle dans l'atténuation de la douleur en inhibant les courants induits par TRPV1 et la production de TNF- $\alpha$  dans la moelle épinière (Park et al., 2011).

### ***B. Marésine 1***

La marésine 1 (MaR1) a été identifiée dans les macrophages péritonéaux (Serhan et al., 2009, Dalli et al., 2013b). Elle est synthétisée à partir du DHA par la LOX-15 et la LOX-5 (Serhan et al., 2009). Son récepteur à la MaR1 n'a pas encore été identifié (Zhu et al., 2016).

La MaR1 est impliquée dans la résolution de l'inflammation, elle prévient l'infiltration des neutrophiles et augmente la phagocytose des neutrophiles apoptotiques par les macrophages dans le modèle de péritonite induit par injection de zymozan (Serhan et al., 2009). La MaR1 stimule également la régénération tissulaire du ver planaire, modèle classiquement utilisé pour évaluer les propriétés de régénération tissulaire d'une molécule (Serhan et al., 2012). Dans le modèle de colite caractérisé par une inflammation chronique chez le rongeur, la MaR1 permet de diminuer l'expression de cytokines pro-inflammatoires et de diminuer les dommages du colon en inhibant la voie NF $\kappa$ B et en activant le phénotype M2 des macrophages (Marcon et al., 2013).

La MaR1 est un inhibiteur de la douleur induite *in vivo* par injection intra-plantaire de capsaïcine et augmente également le seuil de tolérance à la douleur (Serhan et al., 2012). Elle agit notamment en bloquant le courant du récepteur TRPV1 exprimé dans les neurones sensoriels et impliqué dans la douleur (Serhan et al., 2012, Park, 2015).

La MaR1 et son précurseur le 14S-HpDHA, ont été identifiés récemment dans l'hippocampe de la souris (Orr et al., 2013). Dans les tissus cérébraux *post-mortem* de patients atteints de la maladie d'Alzheimer, les taux de MaR1 sont diminués (Zhu et al., 2016). Dans cette pathologie, son rôle est de stimuler la phagocytose des plaques A $\beta$  par les cellules microgliales et de diminuer les taux de marqueurs inflammatoires. Ainsi, une diminution en MaR1 contribue à la progression de la pathologie d'Alzheimer (Zhu et al., 2016). De plus, elle diminue la mort neuronale *in vitro* induite par la staurosporine (Zhu et al., 2016). Par ailleurs, Xian *et al.* (2016) ont montré dans un modèle d'ischémie cérébrale, qu'une injection *i.c.v.* de MaR1 diminue significativement la taille de l'infarctus, atténue l'inflammation et réduit ainsi les déficits neurologiques (Xian et al., 2016).

### C. Résolvines de la série D

La famille des résolvines de la série D inclue la RvD1, la RvD2, la RvD3, la RvD4, RvD5 et la RvD6 synthétisées à partir du DHA.

La RvD1 est la résolvine la plus étudiée car elle possède des propriétés biologiques anti-inflammatoires et pro-résolutives puissantes. Son rôle sera développé dans le chapitre suivant (III.3.4).

#### **Rôle des résolvines de la série D en périphérie**

Les résolvines ou trihydroxy-DHA ont été identifiées dans les exsudats péritonéaux de souris après traitement à l'aspirine (Serhan et al., 2002). Serhan montre à cette époque dans un modèle animal de péritonite que ces produits issus du DHA inhibent l'inflammation à des doses proches du ng et diminue l'infiltration des neutrophiles (Serhan et al., 2002).

Plus tard, la stéréochimie de la RvD2, RvD3, RvD4 et la RvD5 et leurs propriétés anti-inflammatoires ont été caractérisées (Spite et al., 2009, Dalli et al., 2013a, Winkler et al., 2016). La RvD2 et la RvD5 protègent contre les infections bactériennes et les septicémies (Spite et al., 2009, Chiang et al., 2012). La RvD2 prévient l'infiltration des leucocytes *via* la production de NO aux propriétés anti-adhérentes et inhibe la production de cytokines améliorant ainsi la clairance des microbes (Spite et al., 2009, Serhan and Petasis, 2011). La RvD5 diminue le taux de bactéries présentes dans la circulation sanguine et les exsudats, améliore la phagocytose et contre-régule le niveau des marqueurs pro-inflammatoires (Chiang et al., 2012). La RvD3 joue également un rôle anti-inflammatoire et pro-résolutif (Serhan et al., 2002, Dalli et al., 2013a, Arnardottir et al., 2016). Ainsi, par définition, elle inhibe l'infiltration des neutrophiles, augmente la phagocytose des macrophages, atténue la production des cytokines pro-inflammatoires et augmente la production de l'IL-10 (Serhan et al., 2002, Dalli et al., 2013a). Elle est synthétisée tardivement dans la phase de la résolution de l'inflammation une fois que les taux de RvD1, D2 et D5 sont revenus à un niveau de base et participe à la réduction de la production de prostaglandines, thromboxanes et leucotriènes (Dalli et al., 2013a). La RvD4 est présente constitutivement dans les exsudats suite à une infection, elle stoppe l'infiltration des neutrophiles et augmente la phagocytose des macrophages (Winkler et al., 2016).

#### **Rôle des résolvines de la série D dans le SNC**

Serhan *et al.* montrent en 2002 qu'un traitement avec les résolvines identifiées dans les exsudats péritoneaux inhibe l'expression de l'IL-1 $\beta$  dans les cellules microgliales (Serhan et al., 2002). Plus tard, la RvD2, la RvD4 et la RvD5, ont été identifiées dans le cerveau de souris et dans le sang chez l'Homme (Mas et al., 2012, Orr et al., 2013, Hashimoto et al., 2015, Winkler et al., 2016).

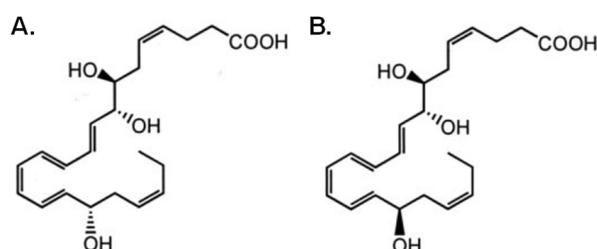
La RvD2 limite l'activation des cellules microgliales et inhibe la voie de signalisation du TLR4/NF $\kappa$ B (Tian et al., 2015). De plus, une injection intrathécale chronique de RvD2 prévient l'apparition des altérations comportementales développées suite à l'injection centrale de LPS (Tian et al., 2015). Elle prévient également les comportements de type dépressif induits par une injection *i.p.* de LPS en régulant le complexe mTORC1 (Deyama et al., 2017). D'ailleurs, dans un modèle du syndrome de douleurs chroniques (fibromyalgie) chez la souris, elle inhibe le phénomène de nociception et permet de maintenir des taux de sérotonine adéquats dans le cerveau réduisant ainsi le comportement de type dépressif associé à cette pathologie (Klein et al., 2014). Les taux de RvD5 sont diminués dans le cerveau de patients atteints de la maladie d'Alzheimer mais son rôle dans le cerveau n'a pas été déterminé (Zhu et al., 2016).

### 3.3.4 Le cas particulier de la résolvine D1

#### A. Mécanisme d'action et fonctions de la RvD1 en périphérie

##### **Biosynthèse de la RvD1**

La synthèse de la RvD1 implique une série d'oxygénation par les LOX-15 et LOX-5. Le DHA est d'abord converti par la LOX-15 en 17S-hydroxyperoxy-DHA (17S-HpDHA) ou par la COX-2 acétylée en 17R-HpDHA (Sun et al., 2007). Ensuite, l'action de la LOX-5 conduit à la formation de l'acide 7S,S 8R,17S-trihydroxy-4Z, 9E, 11E, 13Z, 15E, 19Z-DHA (17S-RvD1) ou de l'acide 7S,S 8R,17R-trihydroxy-4Z, 9E, 11E, 13Z, 15E, 19Z-DHA (17R-RvD1) appelé aussi aspirin-triggered RvD1 (AT-RvD1) (Sun et al., 2007, Recchiuti, 2013) (Figure 22). La 17S-RvD1 est rapidement métabolisée par une eicosanoïde oxydoréductase en 17-oxo-RvD1, métabolite biologiquement inactif par rapport à la RvD1 (~10% de l'activité de la RvD1) (Sun et al., 2007). La 17R-RvD1 est quant à elle plus résistante à la dégradation par l'eicosanoïde oxydoréductase (Sun et al., 2007).



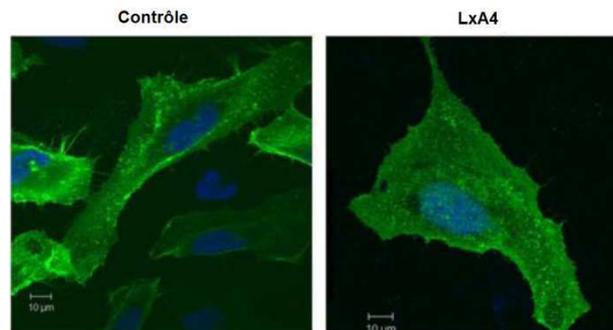
**Figure 22. Structure de la 17S-RvD1 (A) et de la 17R-RvD1 (B)**

##### **Récepteurs de la RvD1**

L'action de la RvD1 est conduite *via* des récepteurs couplés à la protéine G, ALX/Fpr2 (chez le rongeur) et GPR32 (chez l'Homme) (Recchiuti, 2013). Elle active ALX/Fpr2 et GPR32 à des concentrations de l'ordre du picomolaire avec une concentration efficace médiane (EC<sub>50</sub>) de 1,2 pM et 8,8 pM respectivement (Krishnamoorthy et al., 2010)

mais elle induit des changements biologiques à des concentrations de l'ordre du nM (Sun et al., 2007, Krishnamoorthy et al., 2010).

Dans les monocytes et neutrophiles, en absence de stimulation, ALX/Fpr2 est présent sur la membrane plasmique (Maderna et al., 2010). Lorsque les cellules sont stimulées, ALX/Fpr2 est internalisé dans le cytoplasme en 15 min et retourne dans la membrane au bout de 60 min (Maderna et al., 2010) (Figure 23).



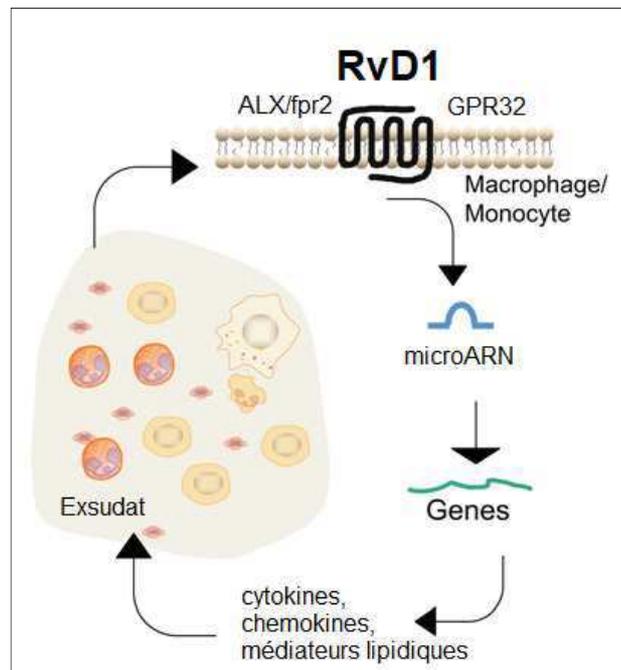
**Figure 23 Internalisation du récepteur ALX/Fpr2 suite à sa stimulation par la LxA4 (Maderna et al., 2010).** Microscopie confocale des cellules HeLa transfectées avec ALX/FPR2 marqué (vert).

Une surexpression d'ALX/Fpr2 et de GPR32 en réponse à la RvD1 entraîne une augmentation de la phagocytose par les macrophages tandis que leur délétion diminue la réponse phagocytaire (Perretti et al., 2002, Krishnamoorthy et al., 2010, Cooray et al., 2013). L'inflammation module également l'expression de ces récepteurs. L'expression d'ALX/Fpr2 et de GPR32 sur la surface des monocytes humains cultivés *in vitro* est augmentée par une stimulation au zymosan alors que l'exposition au TNF- $\alpha$  et au TGF- $\beta$  n'a aucun effet (Krishnamoorthy et al., 2010). Cependant, l'IL-1 $\beta$  dans les fibroblastes et l'IL-13 et l'IFN- $\gamma$  dans les entérocytes *in vitro* stimulent l'expression d'ALX/Fpr2 (Gronert et al., 1998, Sodin-Semrl et al., 2000).

### **Mécanismes d'action de la RvD1**

La RvD1 régule l'expression de micro-ARN (miARN) afin de contrôler la durée et l'intensité de l'inflammation (Figure 24) (Fredman and Serhan, 2011, Recchiuti et al., 2011). Les miARNs sont des petites séquences non-codantes d'ARN d'une 20<sup>aine</sup> de nucléotides. Ils se lient de façon complémentaire à la région 3'UTR de gènes cibles et vont soit réprimer leur traduction en protéines, soit les dégrader, soit les stabiliser. Ils contrôlent la réponse inflammatoire *via* la régulation de gènes de la voie de signalisation des TLRs, notamment dans les macrophages (Alam and O'Neill, 2011). La RvD1, *via* l'interaction avec ses récepteurs, augmente l'expression des miR-21, miR-146b et miR-219 et diminue l'expression des miR-208a dans les macrophages et les exsudats péritonéaux (Recchiuti et al., 2011, Krishnamoorthy et al., 2012). miR-21 est essentiel à la production d'IL-10. miR-146b régule à la baisse la transcription de cytokines, de chemokines et de leur récepteur ainsi que des

protéines impliquées dans la voie de signalisation du LPS telles que LBP, TRAF6 et IKK. miR-219 diminue la transcription du récepteur au TNF- $\alpha$ , TNFR1 et de la LOX-5. miR-208a atténue l'expression de la « Programmed Cell Death 4 » (PDCD4), une molécule régulant l'activation de NF $\kappa$ B et diminuant la production de l'IL-10 (Recchiuti et al., 2011).



**Figure 24 Mécanisme d'action de la RvD1 (Adapté de Fredman et Serhan, 2011)**

### **Fonctions biologiques de la RvD1 en périphérie**

La RvD1 contrôle la réponse inflammatoire dans de nombreux modèles animaux *via* ses propriétés anti-inflammatoires et de résolution. Les taux endogènes de RvD1 diminuent au début de l'induction d'une inflammation puis augmentent lors de la phase de résolution (Sun et al., 2014). La 17S-RvD1 et la 17R-RvD1 sont biologiquement actives, cependant la 17R-RvD1 (ou AT-RvD1) est statistiquement plus puissante que la 17S-RvD1 car elle est plus résistante à l'inactivation (Sun et al., 2007).

### **Rôle dans l'inflammation aiguë**

La RvD1 se lie spécifiquement aux neutrophiles polymorphonucléaires (PMN) et aux monocytes avec une forte affinité. Elle réduit l'expression de CD11b à la surface de ces cellules (Krishnamoorthy et al., 2010), ce qui inhibe leur infiltration dans des modèles d'inflammation aiguë (Recchiuti, 2013, Recchiuti et al., 2014). De plus, elle stimule la phagocytose par les monocytes des cellules apoptotiques et des bactéries (Recchiuti, 2013). En effet, les macrophages M1 pro-inflammatoires sont convertis en macrophages M2 impliqués dans la régénération et la réparation des tissus (Rossi et al., 2015, Vasconcelos et al., 2015). Elle inhibe la translocation de NF $\kappa$ B dans le noyau et la phosphorylation de I $\kappa$ B

(Recchiuti et al., 2011) diminuant ainsi les taux de marqueurs pro-inflammatoires. Ceci a été mis en évidence dans des modèles de lésions pulmonaires aiguës (Wang et al., 2011a, Liao et al., 2012), de colite (AT-RvD1, Bento 2011) et d'inflammation oculaire (Rossi et al., 2015). En parallèle, la RvD1 diminue les taux de leucotriènes, thromboxanes et prostaglandines (Mustafa et al., 2010, Dartt et al., 2011, Fredman et al., 2014). Un analogue synthétique de la RvD1 (le benzo-diacétylénic-17R-RvD1-méthyl ester), dont la structure plus stable résiste à sa rapide inactivation, réduit l'intervalle de résolution de l'inflammation *in vivo* suite à une infection bactérienne et stimule la phagocytose *in vitro* par les macrophages stimulés au zymozan (Orr et al., 2015).

#### Rôle dans l'inflammation chronique

La RvD1 joue également un rôle dans les pathologies inflammatoires chroniques telles que l'obésité, l'athérosclérose et le diabète dans lesquelles elle induit une diminution de l'accumulation des macrophages dans le tissu adipeux et régule la production de cytokines (Recchiuti, 2013). Le diabète et l'obésité sont caractérisés par à une stéatose hépatique associée à un stress du réticulum endoplasmique des hépatocytes pouvant provoquer une augmentation de l'inflammation et des lésions cellulaires hépatiques. La RvD1 permet de diminuer le stress des hépatocytes affectés par la stéatose hépatique et d'atténuer leur apoptose *via* la régulation de la voie JNK (Jung et al., 2014). Au niveau inflammatoire, la RvD1 diminue l'infiltration des neutrophiles, transforme les macrophages pro-inflammatoires en macrophages anti-inflammatoires et diminue l'expression de l'adipokine inflammatoire (Titos et al., 2011, Rius et al., 2014).

Le syndrome de Sjogren est une maladie auto-immune inflammatoire chronique se traduisant notamment par une inhibition de la fonction sécrétrice des glandes salivaires. Un traitement systémique chez le rongeur avec de l'AT-RvD1 permet d'améliorer la fonction sécrétrices des glandes salivaires mais également de diminuer l'expression de marqueurs pro-inflammatoires et d'activer le phénotype M2 des macrophages dans l'épithélium salivaire (Easley et al., 2016, Wang et al., 2017a).

Dans les pathologies liées à la consommation de tabac telle que des bronchites chroniques ou l'emphysème, la RvD1 limite l'infiltration des neutrophiles dans les poumons, la libération de cytokines pro-inflammatoires et polarise les macrophages vers un phénotype M2 (Hsiao et al., 2013, Kim et al., 2016).

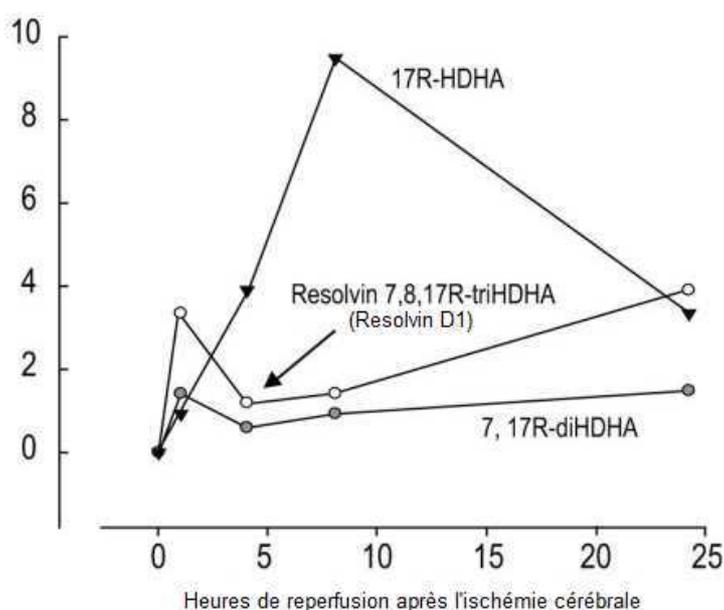
La RvD1 est impliquée dans la réduction de la douleur au même titre qu'un analgésique tel que la morphine ou les inhibiteurs de COX-2 (Xu et al., 2010). Elle atténue l'hypersensibilité thermique et mécanique en inhibant l'activité des récepteurs à la douleur TRPVA1, TRPVA3 et TRPVA4 (Bang et al., 2010). Dans un modèle d'arthrite caractérisé par

une inflammation chronique, l'AT-RvD1 présente des propriétés anti-hyperalgésiques, diminue la production de PGE2 et augmente la production de SPM (Lima-Garcia et al., 2011, Norling et al., 2016).

### B. Fonctions de la RvD1 dans le cerveau

#### **Mise en évidence de la RvD1 dans le cerveau**

*In vitro*, Hong et al. ont mis en évidence la production de la 17S-RvD1 dans des cellules gliales après traitement au DHA et stimulation inflammatoire (Hong et al., 2003). *In vivo*, Marcheselli et al. ont identifié la RvD1 dans le cerveau de souris après induction d'une ischémie cérébrale (Marcheselli et al., 2003) (Figure 25). Une injection *i.v.* de DHA induit une augmentation des teneurs cérébrales en DHA associée à une augmentation des teneurs en RvD1 suggérant la métabolisation du DHA en RvD1 (Mulik et al., 2016). De plus, les enzymes de synthèse de la RvD1, LOX-15 et LOX-5, sont largement distribuées dans le cerveau suggérant que la RvD1 peut être produite (Shalini et al., 2017). D'ailleurs, la délétion du gène de la LOX-15 induit une chute massive de la production de la RvD1 dans le cerveau (Shalini et al., 2017).



**Figure 25 Accumulation de la résolvine D1 (Resolvin 7,8,17R-triHDHA) dans l'hippocampe.** Les souris ont été prétraitées avec de l'aspirine avant l'induction d'une ischémie par occlusion de l'artère cérébrale (Marcheselli et al., 2003).

#### **Fonctions biologiques de la RvD1 dans le SNC**

##### **Etudes chez l'Homme**

Chez l'Homme, l'effet de la RvD1 a principalement été étudié chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Cette maladie est caractérisée par une augmentation de l'activation microgliale et des taux de cytokines pro-inflammatoires dans le cerveau de

patients déments (Griffin et al., 1989, Cagnin et al., 2001). De façon intéressante, les taux de RvD1 dans le liquide céphalo-rachidien sont corrélés positivement avec l'amélioration des fonctions cognitives des patients déments (Wang et al., 2015). En effet, la RvD1 serait impliquée dans la phagocytose de l'A $\beta$ . *In vitro*, la RvD1 induit une augmentation de la phagocytose de l'A $\beta$  par les macrophages isolés de patients atteints de la maladie d'Alzheimer (Mizwicki et al., 2013, Famenini et al., 2017). Ainsi, la chute des taux de RvD1 dans le cerveau de patients atteints de la maladie d'Alzheimer pourrait contribuer à la progression de la maladie.

### Etudes chez le rongeur

#### La RvD1 prévient le déclin cognitif

Des études récentes ont mis en évidence un rôle protecteur de la RvD1 dans l'apparition de déficits cognitifs. L'équipe de Terrando a montré qu'une injection *i.p.* de 17R-RvD1 restaure la transmission et la plasticité synaptique et prévient l'astrogliose et le déclin cognitif dans un modèle d'inflammation systémique (Terrando et al., 2013). Au contraire, une inhibition de la LOX-15 associée à une diminution de la production de la RvD1, induit une altération de la plasticité synaptique et une altération de la mémoire de travail (Shalini et al., 2017).

Un traumatisme cérébral est caractérisé par un développement de troubles moteurs et cognitifs, de troubles du sommeil, une activation microgliale et une perte neuronale hippocampique (Luo et al., 2014, Harrison et al., 2015). Suite à une ischémie cérébrale, le précurseur endogène 17S-HpDHA de la 17S-RvD1 s'accumule dans l'hippocampe tandis qu'un traitement à l'aspirine permet d'observer une accumulation de la production de la 17R-RvD1 dans l'hippocampe (Marcheselli et al., 2003)(Figure 25). Ainsi, la RvD1 semble jouer un rôle important dans la phase de récupération suivant une ischémie cérébrale. En effet, une administration chronique en *i.p.* pendant 7 jours de 17R-RvD1 permet de prévenir les déficits cognitifs et d'atténuer les troubles moteurs mais n'améliore pas l'activation microgliale et la qualité du sommeil (Harrison et al., 2015). De plus, les souris transgéniques *Fat-1* ont un taux élevé de RvD1 dans l'hippocampe et présentent une amélioration des déficits cognitifs et de la survie neuronale et une diminution de l'activation astrocytaire et microgliale observée suite à une ischémie cérébrale (Luo et al., 2014). Ces effets sont accompagnés d'une atténuation du statut pro-inflammatoire (Luo et al., 2014).

#### La RvD1 améliore le statut inflammatoire du SNC

La RvD1 permet également d'atténuer le statut pro-inflammatoire du SNC. En effet, une injection intrathécale de 17R-RvD1 permet de diminuer la libération de TNF- $\alpha$  dans la moelle épinière (Abdelmoaty et al., 2013). Orr *et al.* ont montré de façon intéressante qu'une injection *i.c.v.* chronique du précurseur de la RvD1, la 17S-HpDHA, entraîne une diminution

de l'expression des marqueurs hippocampiques pro-inflammatoires IL-1 $\beta$  et TNF- $\alpha$  induits par injection cérébrale aiguë de LPS (Orr et al., 2013). Cependant, ces auteurs ne détectent pas de RvD1 dans l'hippocampe mais de la NPD1 et suggèrent donc que l'effet de la 17S-HpDHA est dû à sa conversion en NPD1 dans leur modèle (Orr et al., 2013).

#### La RvD1 prévient le comportement de type dépressif

Dans différents modèles induisant des comportements de type dépressif chez le rongeur (modèle de stress chronique ou ischémie du myocarde), une injection de RvD1 diminue significativement les comportements de type dépressif évalués par le test de nage forcé et par le test de suspension par la queue (Gilbert et al., 2014, Ishikawa et al., 2017).

L'apparition de comportement de type dépressif associée à la douleur peut également être prévenue par une injection intrathécale de 17R-RvD1 qui atténue la survenue et la sensation de la douleur et restaure les taux de dopamine et de glutamate dans le cerveau (Abdelmoaty et al., 2013, Klein et al., 2014).

#### **Etudes *in vitro***

L'effet de la RvD1 a été testé sur différents types cellulaires du cerveau. Dans les cellules microgliales BV-2 en culture, la RvD1 potentialise l'effet de l'IL-4 anti-inflammatoire dans l'activation du phénotype phagocytaire M2 de la microglie (Li et al., 2014). Au niveau des astrocytes en culture primaire, elle diminue la libération de TNF- $\alpha$  induite par injection de LPS (Abdelmoaty et al., 2013). Au niveau des neurones issus des ganglions spinaux, la RvD1 induit une augmentation de la croissance des neurites (Shevalye et al., 2015).

Toutes ces études suggèrent que la RvD1 pourrait jouer un rôle majeur dans la régulation de pathologies à composante inflammatoire et notamment dans le cadre de pathologies neuroinflammatoires.

### **3.4 IMPACT DES MODULATIONS NUTRITIONNELLE ET INFLAMMATOIRE SUR LA SYNTHÈSE DES MÉDIATEURS LIPIDIQUES**

#### **3.4.1 Régulation de la synthèse des médiateurs lipidiques par la consommation d'AGPI**

Nous avons vu au cours des chapitres précédents que la consommation d'AGPI induit des variations des taux d'AGPI dans le cerveau. Les taux des médiateurs lipidiques ainsi que l'expression de leurs enzymes de synthèse sont également sensibles aux apports différentiels en AGPI.

### A. Impact sur les enzymes de synthèse des médiateurs lipidiques

Un régime déficient en AGPI n-3 provoque une augmentation de l'expression de la COX-2 dans le cortex préfrontal suggérant une augmentation des dérivés pro-inflammatoires synthétisés à partir de l'AA (Rao et al., 2007). A l'inverse, un régime déficient en AGPI n-6 induit une diminution de l'expression de la COX-2 et une augmentation de l'expression de la LOX-15 (Kim et al., 2011). De façon intéressante, Taha *et al.* montrent que les animaux nourris avec un régime déficient en AGPI n-6 sont protégés de l'augmentation de l'activité de la COX-2 observée dans le groupe déficient en AGPI n-3 en réponse au LPS (Taha et al., 2017).

### B. Impact sur les teneurs des métabolites lipidiques

Un apport nutritionnel différentiel en AGPI modifie les niveaux d'oxylipines dans les organes périphériques et le cerveau.

Chez l'Homme, une supplémentation de l'alimentation en DHA (1,7 g/j) et en EPA (0,6 g/j) pendant 6 mois induit une augmentation des teneurs en LxA4 et RvD1 libérées par les cellules mononuclées du sang de patients atteints de la maladie d'Alzheimer par rapport au groupe placebo (Wang et al., 2015).

Chez l'animal, un apport nutritionnel enrichi en EPA et en DHA (140mg EPA+110mg DHA/kg animal) chez le rat âgé permet d'augmenter la production de dérivés issus du DHA comme la PD1, la RvD1, la RvD2 et les 7-,10-, et 17-HDoHE, de la 5-HEPE dérivé issus de l'EPA et de diminuer la production des prostaglandines dérivées de l'AA comme la PGE2, la PGD2 et la PGF2 $\alpha$  dans le cortex cérébral (Hashimoto et al., 2015). De façon comparable, la consommation d'EPA et de DHA sous forme d'ester éthylique chez la souris adulte pendant un mois diminue les concentrations des prostaglandines et thromboxanes de la série 2 dans le cerveau (Ostermann et al., 2017). Ces apports en DHA et en EPA conduisent également à la diminution dans le plasma et les organes périphériques des métabolites dérivés des AGPI n-6 et une augmentation des dérivés des AGPI n-3 (Balvers et al., 2012a, Lazic et al., 2014, Hashimoto et al., 2015). Une étude montre que le régime supplémenté en huile de poisson (l'EPA et le DHA représentant chacun 9% des acides gras totaux) chez la souris induit une augmentation des taux de RvD1 dans le plasma (Shevalye et al., 2015).

Chez les souris Fat-1, l'augmentation de la teneur en EPA au niveau du cerveau se traduit par une augmentation des HEPEs dérivés de l'EPA (Siegert et al., 2017). L'absence de modification des taux de DHA et d'AA dans le cerveau des souris Fat-1 est associée à l'absence de modification des taux d'HpDHA et de HETE.

A l'inverse de ces études portant sur l'effet de l'enrichissement des membranes en AGPI n-3 sur les teneurs en dérivés bioactifs, une étude chez le rongeur a montré qu'un apport alimentaire, à des doses croissantes en LA depuis le sevrage et pendant 15 semaines, augmente les taux de métabolites générés à partir du LA et de l'AA et diminue les taux des métabolites issus de l'EPA dans le cortex et dans le plasma de rats (Taha et al., 2016).

La nutrition lipidique, à laquelle l'individu est exposé durant toute sa vie, semble donc jouer un rôle important dans la synthèse et le profil en médiateurs lipidiques bioactifs.

### 3.4.2 Régulation de la synthèse des médiateurs lipidiques par l'inflammation

Une inflammation périphérique et/ou centrale peut être causée par différents stimuli tels qu'une injection de LPS, de zymozan ou encore une lésion cérébrale. L'inflammation est aussi une composante des pathologies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer. De nombreuses études ont mis en évidence une modulation du profil en oxylipines et de leurs enzymes de synthèse dans les organes périphériques et dans le cerveau dans différents modèles d'inflammation aiguë et chronique.

#### A. Impact sur les enzymes de synthèse des médiateurs lipidiques

Une inflammation peut induire des changements plus radicaux qu'une modulation nutritionnelle sur l'expression des enzymes de synthèse des oxylipines. En effet, chez le rat, un traumatisme cérébral induit une augmentation de l'expression de la COX-2, mais aussi de la LOX-5, de la LOX-15 et de nombreuses isoformes de CYP450 dans l'hippocampe et le cortex suggérant une altération de toutes les voies de synthèse des oxylipines pro- et anti-inflammatoires (Birnie et al., 2013). Le LPS régule aussi l'expression de ces enzymes. Une forte dose de LPS injectée directement en *i.c.v.* augmente l'activité de la cPLA2, qui libère l'AA des membranes, et l'activité de la COX-2 dans le cerveau (Rosenberger et al., 2004, Taha et al., 2017).

Par ailleurs, *in vitro* dans les monocytes et les cellules dendritiques, un traitement avec les cytokines anti-inflammatoires IL-4 ou IL-13 augmente la production de la LOX-15 et diminue la production de la LOX-5 (Nassar et al., 1994, Spanbroek et al., 2001).

#### B. Impact sur les teneurs en médiateurs lipidiques

##### Etudes chez l'Homme

Wang *et al.* ont montré que les taux de LxA4 et de RvD1 dans le LCR de patients atteints de la maladie d'Alzheimer sont corrélés positivement avec les capacités cognitives et

mnésiques de ces patients (Wang et al., 2015). De plus, l'analyse du LCR et de l'hippocampe *post-mortem* de ces patients a révélé une diminution des taux de LxA4 et la LOX-15. Ces résultats suggèrent que la résolution de l'inflammation est altérée chez ces patients atteints de la maladie d'Alzheimer.

D'autres études ont observés des effets de l'inflammation sur les taux de médiateurs lipidiques en périphérie. Chez des patients infectés par le virus influenza, un taux élevé de cytokines est associé à des taux élevés de médiateurs lipidiques dérivés du DHA, de l'EPA et de l'AA comme la 17-HpDHA, la 15-HEPE, la PGE2 et la TxB2 dosées dans le liquide de lavage nasal (Tam et al., 2013). De plus, une étude a évalué les teneurs en eicosanoïdes dans l'urine de patients volontaires ayant reçu une injection en *i.v.* de LPS et observe une augmentation de prostaglandine PGF2 $\alpha$  et 6-keto PGF1 $\alpha$  et de TxB2 (McAdam et al., 2000)

#### Etudes chez l'animal

Au niveau périphérique, chez le rongeur, il a été décrit qu'une inflammation induite par une injection *i.p.* de LPS ou de zymozan induit une augmentation de la majorité des oxylipines issues des AGPI n-6 et n-3 dans le plasma, le foie, le tissu adipeux et l'iléum (Yang et al., 2009b, Balvers et al., 2012b, Le Faouder et al., 2013). Une inflammation induite par la bactérie *B. burgdorferi* entraîne une production massive des eicosanoïdes HETEs et des époxydes dérivés de l'AA dans les articulations chez le rongeur (Dumlao et al., 2012).

Au niveau central, l'ischémie cérébrale affecte le profil en oxylipines du cerveau. En effet, elle augmente la production de 5-HETE, 5-oxo-EETE et 12-HETE dérivés de l'AA ainsi que des mono-, di- et tri-hydroxy-DHA dérivés du DHA (Farias et al., 2008). De plus, une inflammation induite par injection *i.c.v.* de LPS entraîne une augmentation de la PGD2 et de la PGE2 dans le cerveau (Rosenberger et al., 2004, Taha et al., 2017). Cependant, la teneur en RvD1, l'unique métabolite issu des AGPI n-3 analysé dans cette étude, n'est pas impactée par l'injection de LPS.

En résumé, ces études chez l'animal montrent des résultats discordants sur la production d'oxylipines en réponse à l'inflammation. Un stimulus inflammatoire provoque la production d'oxylipines issues à la fois des AGPI n-6 et des AGPI n-3 qui pourrait induire la réponse inflammatoire et de la contrôler.

#### Etudes *in vitro*

*In vitro*, la majorité des études a été réalisée sur des cellules périphériques. Dans des macrophages isolés de rongeurs, le LPS induit une libération d'AA et de prostaglandines (Dieter et al., 2002). Par ailleurs, il a été démontré que le profil en médiateurs lipidiques des neutrophiles et des macrophages change selon le phénotype acquis par les macrophages,

M1 ou M2, ou selon le stimulus inflammatoire pour les neutrophiles. En effet, les macrophages M2 produisent plus de résolvines de la série D, de la série E, de protectines et de marésines et moins de prostaglandines, de thromboxanes et de leucotriènes dérivés de l'AA que les macrophages M1 (Dalli and Serhan, 2012). Au niveau central, seules deux études ont mis en évidence que le LPS induit la libération de TxB2 et de PGE2 dans des modèles de cellules gliales (Slepko et al., 1997, Shemi et al., 2000).

L'inflammation joue donc un rôle important dans la synthèse et le profil en médiateurs lipidiques bioactifs issus à la fois des AGPI n-6 et des AGPI n-3.



## OBJECTIFS

---



Dans le cerveau, les acides gras polyinsaturés (AGPI) n-3 régulent à la fois la structure et la fonction des cellules qui le composent (neurones, cellules gliales, cellules endothéliales). Au cours de ces dernières années, de nombreuses études ont permis de mieux comprendre le rôle des AGPI n-3 en situations physiologique et pathologique. En particulier, la fonction protectrice anti-inflammatoire attribuée aux AGPI n-3 à longue chaîne (AGPI-LC), tels que l'acide docosahexaénoïque (DHA) et l'acide eicosapentaénoïque (EPA), a été largement établie dans de nombreux modèles d'inflammation (Bazinet and Laye, 2014). Des données récentes, principalement en périphérie, ont mis en évidence que le rôle bénéfique attribué aux AGPI n-3 pourrait être dû, en partie, à leur conversion en dérivés lipidiques bioactifs regroupés sous le terme de « Specialized Pro-resolving Mediators » (SPM) (Serhan, 2014). Ces dérivés bioactifs orchestrent la réponse inflammatoire et jouent un rôle dans la résolution de l'inflammation. Parmi eux, des résolvines de la série D, des neuroprotectines et marésines dérivent du DHA et des résolvines de la série E dérivent de l'EPA. Des preuves indirectes ont démontré leur implication possible dans les effets protecteurs attribués aux AGPI n-3 au niveau cérébral. En effet, l'administration de DHA dans le cerveau induit la synthèse de SPM (Hong et al., 2003). De plus, les SPM ont été identifiés dans le cerveau et s'accumulent dans l'hippocampe au cours d'un traumatisme crânien afin de limiter les dommages cérébraux (Marcheselli et al., 2003). Chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer, le niveau d'un des dérivés du DHA, la résolvine D1 (RvD1), dans le liquide céphalorachidien est positivement corrélé au score d'évaluation cognitive, suggérant un lien avec les fonctions cognitives (Wang et al., 2015). Cependant, des preuves directes de leur rôle bénéfique n'ont pas encore été apportées.

L'objectif général du travail de cette thèse a donc été de déterminer l'effet protecteur des dérivés issus des AGPI n-3 sur la neuroinflammation afin d'évaluer l'hypothèse selon laquelle les AGPI n-3 pourraient agir *via* la synthèse de médiateurs lipidiques. Ces travaux permettront d'approfondir les connaissances quant aux mécanismes d'action des AGPI au niveau du système nerveux central (SNC) en condition inflammatoire.

Dans un premier temps, nous avons évalué l'impact d'une modulation nutritionnelle en AGPI n-3 sur les médiateurs lipidiques impliqués dans l'inflammation au niveau cérébral (Objectif 1). Dans un second temps, nous avons déterminé l'implication de la RvD1, un des médiateurs lipidiques dérivés du DHA dans la régulation de l'inflammation (Objectif 2).

Ces études ont mis en évidence le rôle majeur joué par les médiateurs lipidiques bioactifs générés à partir des AGPI dans la régulation de l'inflammation cérébrale aiguë.

## **OBJECTIF 1 –IMPACT D’UNE MODULATION NUTRITIONNELLE EN AGPI n-3 SUR LES MEDIEATEURS LIPIDIQUES IMPLIQUES DANS L’INFLAMMATION AU NIVEAU CEREBRAL.**

La consommation de régimes composés de différents niveaux d’apport en AGPI n-3 va directement modifier la composition lipidique du cerveau. En effet, un apport alimentaire enrichi en AGPI n-3 va entraîner une augmentation du DHA, l’AGPI-LC n-3 majoritaire dans le cerveau. Les AGPI n-3 étant des régulateurs clés de l’inflammation, le profil lipidique cérébral va jouer un rôle déterminant dans la réponse inflammatoire (Joffre et al., 2016). Des travaux du laboratoire ont démontré qu’une déficience alimentaire en AGPI n-3 contribuait à la mise en place d’une vulnérabilité à l’inflammation centrale et à des déficits cognitifs associés à des altérations de la plasticité hippocampique et de l’activité microgliale (Madore et al., 2014, Delpech et al., 2015b). En revanche, le modèle transgénique Fat-1, exprimant le gène *fat-1* de *C. elegans* transformant les AGPI n-6 en AGPI n-3 est protégé de ces altérations induites par l’inflammation (Delpech et al., 2015a). De façon intéressante, l’inflammation ne module pas les teneurs en AGPI cérébraux. Ainsi, cet effet protecteur des AGPI n-3 pourrait être dû à la synthèse de médiateurs lipidiques bioactifs dérivés des AGPI n-3 mais également à l’équilibre entre les médiateurs lipidiques dérivés des AGPI n-3 et ceux dérivés des AGPI n-6, la production de l’ensemble de ces dérivés (regroupés sous le terme d’oxylipines) étant stimulée lors d’une inflammation. Or, très peu d’études se sont intéressées à l’impact de différents apports alimentaires en AGPI n-3 sur la teneur en oxylipines du cerveau à l’âge adulte en situation inflammatoire. La consommation d’AGPI-LC n-3 pourrait modifier la composition en oxylipines de l’hippocampe, structure sensible à la neuroinflammation, contribuant à limiter la neuroinflammation induite par injection de lipopolysaccharide (LPS).

Ces modifications de teneur en oxylipines pourraient être dues à des modifications de composition en acides gras des cellules du cerveau. En effet, un apport nutritionnel en AGPI-LC n-3 induit une augmentation du DHA dans les cellules gliales alors qu’une déficience en AGPI n-3 induit une diminution du DHA au niveau des neurones, des astrocytes et des oligodendrocytes (Bourre et al., 1984, Bowen and Clandinin, 2005, Destailats et al., 2010). Par contre, aucune étude n’a déterminé l’impact d’apport alimentaire en AGPI n-3 sur la composition en acides gras des cellules microgliales, les cellules principales du système de l’immunité innée du cerveau. Nous avons donc évalué l’impact de régimes contenant différents apports en AGPI n-3 sur la composition en acides gras des cellules microgliales au cours de la période périnatale qui correspond à la période d’accumulation maximale en AGPI et de développement cérébral.

### Objectif 1A.

L'objectif a d'abord été d'évaluer l'impact d'un apport nutritionnel en AGPI-LC n-3 sur la teneur en oxylipines de l'hippocampe en situation physiologique et en situation inflammatoire. Des souris ont reçu un régime équilibré en AGPI n-3 (apportant uniquement le précurseur, l'ALA) ou supplémenté en AGPI-LC n-3 pendant 2 mois à partir du sevrage. Puis elles ont reçu une injection périphérique de LPS à l'âge adulte. Deux heures après cette administration, nous avons déterminé les teneurs en oxylipines, évalué l'expression des enzymes de leur voie de synthèse et mesuré l'expression des cytokines pro-inflammatoires dans l'hippocampe de souris.

### Objectif 1B.

L'objectif a ensuite été d'évaluer si les variations de teneurs en oxylipines pouvaient être associées à des variations de composition en acides gras des cellules microgliales. Ainsi, nous avons étudié l'impact d'un apport en AGPI n-3 sur la composition en acides gras des cellules microgliales au cours de la période périnatale, période de forte accumulation des AGPI dans le cerveau. Des souris gestantes ont reçu un régime déficient ou équilibré en AGPI n-3 ou supplémenté en AGPI-LC n-3 pendant la gestation et la lactation. Au sevrage, les cellules microgliales ont été isolées à partir des cerveaux des descendants afin de déterminer leur composition en acides gras.

## **OBJECTIF 2 –IMPLICATION DE LA RESOLVINE D1 DERIVEE DU DHA DANS LA REGULATION DE L'INFLAMMATION**

Dans cette partie, nous avons ciblé plus spécifiquement le cas particulier d'un médiateur lipidique dérivé du DHA, la RvD1, afin d'évaluer son potentiel anti-inflammatoire au niveau du SNC et de définir son mécanisme d'action en condition inflammatoire. La RvD1 est un métabolite bioactif aux propriétés anti-inflammatoires et pro-résolutives qui ont été démontrées principalement dans des modèles d'inflammation périphérique (Recchiuti, 2013). Son précurseur, le DHA, atténue l'inflammation centrale *in vitro* dans des modèles de cellules microgliales et *in vivo* dans l'hippocampe (De Smedt-Peyrusse et al., 2008, Orr et al., 2013). Cependant, malgré son identification dans le cerveau, la fonction de la RvD1 n'a été que peu étudiée au niveau central.

### Objectif 2A.

L'objectif a été, dans un premier temps, d'évaluer l'activité anti-inflammatoire et le mécanisme d'action de la RvD1 *in vitro* dans un modèle de lignée de cellules microgliales. Nous avons tout d'abord déterminé l'effet de la RvD1 sur l'expression des marqueurs pro-inflammatoires microgliaux et les voies de signalisation potentiellement impliquées dans les effets anti-inflammatoires et pro-résolutifs de la RvD1 après stimulation au LPS. Ensuite, nous avons bloqué la voie d'action de la RvD1 par un antagoniste du récepteur à la RvD1 afin de confirmer son implication dans la régulation de l'inflammation.

### Objectif 2B.

Dans un second temps, nous avons déterminé *in vivo* l'implication de la RvD1 dans la régulation de l'inflammation cérébrale. Des souris adultes ont reçu une injection *i.c.v.* de DHA ou de RvD1 directement dans les ventricules cérébraux par l'intermédiaire de pompe osmotique. Nous avons ensuite déterminé l'efficacité de la RvD1 et du DHA sur l'intensité de la neuroinflammation. Nous avons mesuré l'expression de marqueurs pro-inflammatoires 2h après injection *i.p.* de LPS dans le plasma et l'hippocampe.

## OBJECTIVES

---



In the brain, n-3 polyunsaturated fatty acids (n-3 PUFA) regulate the structure and the functions of neurons, glial cells and endothelial cells. Over the last years, several studies have highlighted the role of n-3 PUFA in physiological and pathological conditions. Notably, the protective and anti-inflammatory properties assigned to the long chain n-3 PUFA (n-3 LC-PUFA) such as docosahexaenoic acid (DHA) and eicosapentaenoic acid (EPA), have been fully established (Bazinet and Laye, 2014). Recent data, mainly in peripheral model of inflammation, suggest that the beneficial role of n-3 PUFA could be, at least in part, assigned to their conversion into bioactive lipid derivatives called “specialized pro-resolving mediators” (SPM) (Serhan, 2014). These metabolites control inflammatory response and are involved in the resolution of inflammation. They are composed of D-series resolvins, protectins and maresins derived from DHA and E-series resolvins derived from EPA. Indirect evidences have pointed out their protective role in the central nervous system (CNS). Indeed, DHA administration in the brain induces SPM synthesis (Hong et al., 2003). Moreover, SPM have been identified in the brain and accumulate in hippocampus during traumatic brain injury to counteract disorders expansion (Marcheselli et al., 2003). In Alzheimer’s disease patients, the level of resolvin D1 (RvD1) level in the cerebrospinal fluid is positively correlated to minimal state examination scores suggesting a connection with cognitive function (Wang et al., 2015). However, direct evidence of the beneficial role of these bioactive metabolites in the brain remains to be addressed.

Hence, the aim of this thesis was to determine the protective effect of n-3 PUFA derivatives on neuroinflammation in order to evaluate the hypothesis that n-3 PUFA exert their beneficial effect through their conversion in lipid mediators. This work should enhance PUFA mechanisms involved in the control of inflammation in the CNS.

To answer this question we first assessed the impact of dietary n-3 PUFA supply on brain lipid mediators involved in inflammation (1<sup>st</sup> objective). Secondly, we evaluated the implication of RvD1, one of the lipid mediators derived from DHA, in the regulation of inflammation (2<sup>nd</sup> objective).

These studies highlighted the crucial role of the bioactive lipid mediators derived from PUFA in the regulation of acute brain inflammation.

## **OBJECTIVE 1 – IMPACT OF DIETARY N-3 PUFA SUPPLY ON LIPID MEDIATORS IMPLICATED IN THE CENTRAL INFLAMMATION**

Dietary n-3 PUFA supply directly modifies fatty acid composition of the brain. Indeed, n-3 PUFA enriched diet induces an increase in DHA, the predominant n-3 LC-PUFA in the brain (Joffre et al., 2016). Considering the key properties of n-3 PUFA in the regulation of inflammation, the cerebral fatty acid profile plays a crucial role in inflammatory response. Data from the laboratory demonstrate that n-3 PUFA deficient diet contributes to inflammatory vulnerability in the brain and cognitive deficits associated with hippocampal plasticity alteration and microglial activity impairment (Madore et al., 2014, Delpech et al., 2015b). In contrast, Fat-1 mice, expressing the *C. elegans fat-1* gene converting n-6 to n-3 fatty acids, are protected from these alterations induced by inflammation (Delpech et al., 2015a). Remarkably, inflammation does not affect PUFA composition in the brain. Thus, the protective effect of n-3 PUFA could be assigned to their conversion into lipid mediators and to the balance between n-3 PUFA-derived mediators and n-6 PUFA-derived mediators, namely oxylipins, since they are both stimulated by inflammatory stimuli. Nevertheless, there is a lack of investigations evaluating the impact of n-3 PUFA supply on oxylipin profile in the adult brain during inflammation. Dietary n-3 PUFA intake should modify oxylipin composition in hippocampus which is the most sensitive structure to inflammation, thus contributing to limit neuroinflammation induced by lipopolysaccharide (LPS).

The modulation of oxylipin production in the brain could result from modifications in the fatty acid composition of cells in the brain. Indeed, dietary n-3 LC-PUFA supply induces an increase of DHA in glial cells whereas n-3 PUFA deficiency attenuates DHA in neurons, astrocytes and oligodendrocytes (Bourre et al., 1984, Bowen and Clandinin, 2005, Destailats et al., 2010). However, no one ever studied the impact of n-3 PUFA dietary intake on the lipid composition of microglial cells, the brain innate immune cells of the brain. Hence, we evaluated the impact of n-3 PUFA dietary supply on the fatty acid composition of microglia during the perinatal period that corresponds to n-3 PUFA accumulation and brain maturation.

### **Objective 1A.**

The objective was first to assess the impact of dietary n-3 LC-PUFA supply on oxylipin levels in the hippocampus in physiological and inflammatory conditions. Mice were given n-3 PUFA balanced diet (containing ALA) or n-3 LC-PUFA supplemented diet for a 2-month period starting at post-natal day 21, followed by a peripheral administration of LPS at adulthood. Two hours after, we determined the oxylipin profile, the expression of the enzymes implicated in oxylipin synthesis, and the expression of pro-inflammatory cytokines in the hippocampus of mice.

### Objective 1B.

The objective was then to evaluate whether modifications in brain oxylipin level could be associated to variations in microglia fatty acid composition. Thus, we investigated the impact of n-3 PUFA supply on microglia lipid composition during the perinatal period. Pregnant mice were fed with n-3 PUFA deficient or balanced diets or n-3 LC-PUFA supplemented diet during gestation and lactation. At weaning, microglial cells were isolated from the offspring for fatty composition analysis.

## **OBJECTIVE 2 – DHA-DERIVED RESOLVIN D1 INVOLVEMENT IN THE REGULATION OF CENTRAL INFLAMMATION**

In this part, we focused on the specific lipid mediator derived from DHA, the RvD1, and assessed its anti-inflammatory properties in the CNS. RvD1 is a bioactive metabolite with anti-inflammatory and pro-resolutive properties demonstrated mainly in peripheral inflammatory models (Recchiuti, 2013). Its precursor, the DHA, attenuates central inflammation *in vitro* in microglial cell culture and *in vivo* in hippocampus (De Smedt-Peyrusse et al., 2008, Orr et al., 2013). However, even though RvD1 has been identified in the brain, its function has been poorly investigated in the brain.

### Objective 2A.

The objective was first to evaluate the anti-inflammatory activity and the signaling pathway of RvD1 *in vitro* in BV2 microglial cells. We determined the effect of RvD1 on the expression of microglia pro-inflammatory markers and deciphered some of the signaling pathways potentially involved in the anti-inflammatory and pro-resolving effect of RvD1 after LPS stimulation. Then, the signaling pathway of RvD1 was blocked by an antagonist of the RvD1 receptor to confirm the implication of RvD1 in the regulation of inflammation.

### Objective 2B.

Secondly, we further determined *in vivo* the implication of RvD1 in the regulation of central inflammation induced by an acute peripheral LPS injection. Adult mice were submitted to DHA and RvD1 injection through direct brain infusion for 2 days using osmotic pump. Thus, we assessed RvD1 and DHA efficiency on neuroinflammation intensity by measuring pro-inflammatory marker expression 2h post LPS injection in the plasma and the hippocampus.



## RÉSULTATS

---



# CHAPITRE 1

---

## **DIETARY N-3 LONG CHAIN PUFA SUPPLEMENTATION IMPACTS BRAIN OXYLIPIN PROFILE AND NEUROINFLAMMATION**

Rey C, Delpech JC, Madore C, Nadjar A ,Amadiou C, Aubert A, Pallet V, Vaysse C, Layé S,  
Joffre C

*En preparation*



## CHAPITRE 2

---

### **MATERNAL N-3 POLYUNSATURATED FATTY ACID DIETARY SUPPLY MODULATES MICROGLIA LIPID CONTENT IN THE OFFSPRING**

Rey C, Nadjar A, Joffre F, Aubert A, Vaysse C, Pallet V, Layé S and Joffre C

*Soumis*



## CHAPITRE 3

---

### **RESOLVIN D1 AND E1 PROMOTE RESOLUTION OF INFLAMMATION IN MICROGLIAL CELLS *IN VITRO***

Rey C, Nadjar A, Buaud B, Vaysse C, Aubert A, Pallet V, Layé S and Joffre C

*Publié dans Brain, Behavior, and Immunity (2016)*



## CHAPITRE 4

---

### **DHA AND RESOLVIN D1 PROTECT MICE HIPPOCAMPUS FROM NEUROINFLAMMATION**

Rey C, Aubert A, Vaysse C, Pallet V, Layé S and Joffre C

*En préparation*



## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

## A

- Abdelmoaty S, Wigerblad G, Bas DB, Codeluppi S, Fernandez-Zafra T, El-Awady el S, Moustafa Y, Abdelhamid Ael D, Brodin E, Svensson CI (Spinal actions of lipoxin A4 and 17(R)-resolvin D1 attenuate inflammation-induced mechanical hypersensitivity and spinal TNF release. *PLoS One* 8:e75543.2013).
- Abutbul S, Shapiro J, Szaingurten-Solodkin I, Levy N, Carmy Y, Baron R, Jung S, Monsonego A (TGF-beta signaling through SMAD2/3 induces the quiescent microglial phenotype within the CNS environment. *Glia* 60:1160-1171.2012).
- Aggarwal BB, Gupta SC, Kim JH (Historical perspectives on tumor necrosis factor and its superfamily: 25 years later, a golden journey. *Blood* 119:651-665.2012).
- Agrawal R, Gomez-Pinilla F ('Metabolic syndrome' in the brain: deficiency in omega-3 fatty acid exacerbates dysfunctions in insulin receptor signalling and cognition. *J Physiol* 590:2485-2499.2012).
- Aid S, Vancassel S, Linard A, Lavielle M, Guesnet P (Dietary docosahexaenoic acid [22: 6(n-3)] as a phospholipid or a triglyceride enhances the potassium chloride-evoked release of acetylcholine in rat hippocampus. *J Nutr* 135:1008-1013.2005).
- Aid S, Vancassel S, Poumes-Ballihaut C, Chalon S, Guesnet P, Lavielle M (Effect of a diet-induced n-3 PUFA depletion on cholinergic parameters in the rat hippocampus. *J Lipid Res* 44:1545-1551.2003).
- Aitken AE, Richardson TA, Morgan ET (Regulation of drug-metabolizing enzymes and transporters in inflammation. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 46:123-149.2006).
- Akbar M, Calderon F, Wen Z, Kim HY (Docosahexaenoic acid: a positive modulator of Akt signaling in neuronal survival. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102:10858-10863.2005).
- Alam MM, O'Neill LA (MicroRNAs and the resolution phase of inflammation in macrophages. *Eur J Immunol* 41:2482-2485.2011).
- Alashmali SM, Hopperton KE, Bazinet RP (Lowering dietary n-6 polyunsaturated fatty acids: interaction with brain arachidonic and docosahexaenoic acids. *Curr Opin Lipidol* 27:54-66.2016).
- Alliot F, Godin I, Pessac B (Microglia derive from progenitors, originating from the yolk sac, and which proliferate in the brain. *Brain Res Dev Brain Res* 117:145-152.1999).
- Aloisi F (Immune function of microglia. *Glia* 36:165-179.2001).
- ANSES (2011) Rapport d'expertise collective - Actualisation des apports nutritionnels conseillés pour les acides gras.
- Antman EM, Bennett JS, Daugherty A, Furberg C, Roberts H, Taubert KA (Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update for clinicians: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 115:1634-1642.2007).
- Antonietta Ajmone-Cat M, Lavinia Salvatori M, De Simone R, Mancini M, Biagioni S, Bernardo A, Cacci E, Minghetti L (Docosahexaenoic acid modulates inflammatory and antineurogenic functions of activated microglial cells. *J Neurosci Res* 90:575-587.2012).
- Arita M, Ohira T, Sun YP, Elangovan S, Chiang N, Serhan CN (Resolvin E1 selectively interacts with leukotriene B4 receptor BLT1 and ChemR23 to regulate inflammation. *J Immunol* 178:3912-3917.2007).
- Arnardottir HH, Dalli J, Norling LV, Colas RA, Perretti M, Serhan CN (Resolvin D3 Is Dysregulated in Arthritis and Reduces Arthritic Inflammation. *J Immunol* 197:2362-2368.2016).
- Artmann A, Petersen G, Hellgren LI, Boberg J, Skonberg C, Nellemann C, Hansen SH, Hansen HS (Influence of dietary fatty acids on endocannabinoid and N-acylethanolamine levels in rat brain, liver and small intestine. *Biochim Biophys Acta* 1781:200-212.2008).
- Asatryan A, Bazan NG (Molecular mechanisms of signaling via the docosanoid neuroprotectin D1 for cellular homeostasis and neuroprotection. *J Biol Chem* 292:12390-12397.2017).

Ashwell K (Microglia and cell death in the developing mouse cerebellum. *Brain Res Dev Brain Res* 55:219-230.1990).

Atkins E (Pathogenesis of fever. *Physiol Rev* 40:580-646.1960).

## B

Balvers MG, Verhoeckx KC, Bijlsma S, Rubingh CM, Meijerink J, Wortelboer HM, Witkamp RF (Fish oil and inflammatory status alter the n-3 to n-6 balance of the endocannabinoid and oxylipin metabolomes in mouse plasma and tissues. *Metabolomics* 8:1130-1147.2012a).

Balvers MG, Verhoeckx KC, Meijerink J, Bijlsma S, Rubingh CM, Wortelboer HM, Witkamp RF (Time-dependent effect of in vivo inflammation on eicosanoid and endocannabinoid levels in plasma, liver, ileum and adipose tissue in C57BL/6 mice fed a fish-oil diet. *Int Immunopharmacol* 13:204-214.2012b).

Bang S, Yoo S, Yang TJ, Cho H, Kim YG, Hwang SW (Resolvin D1 attenuates activation of sensory transient receptor potential channels leading to multiple anti-nociception. *Br J Pharmacol* 161:707-720.2010).

Bannenberg GL, Chiang N, Ariel A, Arita M, Tjonahen E, Gotlinger KH, Hong S, Serhan CN (Molecular circuits of resolution: formation and actions of resolvins and protectins. *J Immunol* 174:4345-4355.2005).

Bascoul-Colombo C, Guschina IA, Maskrey BH, Good M, O'Donnell VB, Harwood JL (Dietary DHA supplementation causes selective changes in phospholipids from different brain regions in both wild type mice and the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta* 1861:524-537.2016).

Bauer I, Hughes M, Rowsell R, Cockerell R, Pipingas A, Crewther S, Crewther D (Omega-3 supplementation improves cognition and modifies brain activation in young adults. *Hum Psychopharmacol* 29:133-144.2014).

Bazan NG (Neurotrophins induce neuroprotective signaling in the retinal pigment epithelial cell by activating the synthesis of the anti-inflammatory and anti-apoptotic neuroprotectin D1. *Adv Exp Med Biol* 613:39-44.2008).

Bazan NG (Cellular and molecular events mediated by docosahexaenoic acid-derived neuroprotectin D1 signaling in photoreceptor cell survival and brain protection. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 81:205-211.2009).

Bazan NG, Eady TN, Khoutorova L, Atkins KD, Hong S, Lu Y, Zhang C, Jun B, Obenaus A, Fredman G, Zhu M, Winkler JW, Petasis NA, Serhan CN, Belayev L (Novel aspirin-triggered neuroprotectin D1 attenuates cerebral ischemic injury after experimental stroke. *Exp Neurol* 236:122-130.2012).

Bazinet RP, Laye S (Polyunsaturated fatty acids and their metabolites in brain function and disease. *Nat Rev Neurosci* 15:771-785.2014).

Bear MF CB, Paradiso MA. (2007) *Neuroscience. Exploring the brain*. 3rd edi.: Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

Becher B, Spath S, Goverman J (Cytokine networks in neuroinflammation. *Nat Rev Immunol* 17:49-59.2017).

Beers DR, Henkel JS, Xiao Q, Zhao W, Wang J, Yen AA, Siklos L, McKercher SR, Appel SH (Wild-type microglia extend survival in PU.1 knockout mice with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103:16021-16026.2006).

Behm DJ, Ogbonna A, Wu C, Burns-Kurtis CL, Douglas SA (Epoxyeicosatrienoic acids function as selective, endogenous antagonists of native thromboxane receptors: identification of a novel mechanism of vasodilation. *J Pharmacol Exp Ther* 328:231-239.2009).

Belayev L, Khoutorova L, Atkins KD, Eady TN, Hong S, Lu Y, Obenaus A, Bazan NG (Docosahexaenoic Acid therapy of experimental ischemic stroke. *Transl Stroke Res* 2:33-41.2011).

Belluzzi A, Brignola C, Campieri M, Pera A, Boschi S, Miglioli M (Effect of an enteric-coated fish-oil preparation on relapses in Crohn's disease. *N Engl J Med* 334:1557-1560.1996).

- Ben-Zvi A, Lacoste B, Kur E, Andreone BJ, Mayshar Y, Yan H, Gu C (Mfsd2a is critical for the formation and function of the blood-brain barrier. *Nature* 509:507-511.2014).
- Benabdoune H, Rondon EP, Shi Q, Fernandes J, Ranger P, Fahmi H, Benderdour M (The role of resolvin D1 in the regulation of inflammatory and catabolic mediators in osteoarthritis. *Inflamm Res* 65:635-645.2016).
- Benveniste EN, Sparacio SM, Norris JG, Grenett HE, Fuller GM (Induction and regulation of interleukin-6 gene expression in rat astrocytes. *J Neuroimmunol* 30:201-212.1990).
- Berger A, Crozier G, Bisogno T, Cavaliere P, Innis S, Di Marzo V (Anandamide and diet: inclusion of dietary arachidonate and docosahexaenoate leads to increased brain levels of the corresponding N-acyl ethanolamines in piglets. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98:6402-6406.2001).
- Berressem D, Koch K, Franke N, Klein J, Eckert GP (Intravenous Treatment with a Long-Chain Omega-3 Lipid Emulsion Provides Neuroprotection in a Murine Model of Ischemic Stroke - A Pilot Study. *PLoS One* 11:e0167329.2016).
- Beutler B, Rietschel ET (Innate immune sensing and its roots: the story of endotoxin. *Nat Rev Immunol* 3:169-176.2003).
- Bilbo SD, Tsang V (Enduring consequences of maternal obesity for brain inflammation and behavior of offspring. *FASEB J* 24:2104-2115.2010).
- Birnie M, Morrison R, Camara R, Strauss KI (Temporal changes of cytochrome P450 (Cyp) and eicosanoid-related gene expression in the rat brain after traumatic brain injury. *BMC Genomics* 14:303.2013).
- Blackman SC, Dawson G, Antonakis K, Le Breton GC (The identification and characterization of oligodendrocyte thromboxane A2 receptors. *J Biol Chem* 273:475-483.1998).
- Blaho VA, Buczynski MW, Brown CR, Dennis EA (Lipidomic analysis of dynamic eicosanoid responses during the induction and resolution of Lyme arthritis. *J Biol Chem* 284:21599-21612.2009).
- Blasi E, Barluzzi R, Bocchini V, Mazzolla R, Bistoni F (Immortalization of murine microglial cells by a v-raf/v-myc carrying retrovirus. *J Neuroimmunol* 27:229-237.1990).
- Blondeau N, Nguemini C, Debruyne DN, Piens M, Wu X, Pan H, Hu X, Gandin C, Lipsky RH, Plumier JC, Marini AM, Heurteaux C (Subchronic alpha-linolenic acid treatment enhances brain plasticity and exerts an antidepressant effect: a versatile potential therapy for stroke. *Neuropsychopharmacology* 34:2548-2559.2009).
- Blondeau N, Widmann C, Lazdunski M, Heurteaux C (Polyunsaturated fatty acids induce ischemic and epileptic tolerance. *Neuroscience* 109:231-241.2002).
- Bluthe RM, Dantzer R, Kelley KW (Effects of interleukin-1 receptor antagonist on the behavioral effects of lipopolysaccharide in rat. *Brain Res* 573:318-320.1992).
- Bocchini V, Mazzolla R, Barluzzi R, Blasi E, Sick P, Kettenmann H (An immortalized cell line expresses properties of activated microglial cells. *J Neurosci Res* 31:616-621.1992).
- Bogdan C, Vodovotz Y, Nathan C (Macrophage deactivation by interleukin 10. *J Exp Med* 174:1549-1555.1991).
- Borsini A, Alboni S, Horowitz MA, Tojo LM, Cannazza G, Su KP, Pariante CM, Zunszain PA (Rescue of IL-1beta-induced reduction of human neurogenesis by omega-3 fatty acids and antidepressants. *Brain Behav Immun* 65:230-238.2017).
- Boston PF, Bennett A, Horrobin DF, Bennett CN (Ethyl-EPA in Alzheimer's disease--a pilot study. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 71:341-346.2004).
- Boudrault C, Bazinet RP, Kang JX, Ma DW (Cyclooxygenase-2 and n-6 PUFA are lower and DHA is higher in the cortex of fat-1 mice. *Neurochem Int* 56:585-589.2010).
- Boulanger LM (Immune proteins in brain development and synaptic plasticity. *Neuron* 64:93-109.2009).
- Bourre JM, Durand G, Pascal G, Youyou A (Brain cell and tissue recovery in rats made deficient in n-3 fatty acids by alteration of dietary fat. *J Nutr* 119:15-22.1989).
- Bourre JM, Pascal G, Durand G, Masson M, Dumont O, Piciotti M (Alterations in the fatty acid composition of rat brain cells (neurons, astrocytes, and oligodendrocytes) and of

- subcellular fractions (myelin and synaptosomes) induced by a diet devoid of n-3 fatty acids. *J Neurochem* 43:342-348.1984).
- Bowen RA, Clandinin MT (Maternal dietary 22 : 6n-3 is more effective than 18 : 3n-3 in increasing the 22 : 6n-3 content in phospholipids of glial cells from neonatal rat brain. *Br J Nutr* 93:601-611.2005).
- Brecher P, Kuan HT (Lipoprotein lipase and acid lipase activity in rabbit brain microvessels. *J Lipid Res* 20:464-471.1979).
- Brenneis C, Coste O, Altenrath K, Angioni C, Schmidt H, Schuh CD, Zhang DD, Henke M, Weigert A, Brune B, Rubin B, Nusing R, Scholich K, Geisslinger G (Anti-inflammatory role of microsomal prostaglandin E synthase-1 in a model of neuroinflammation. *J Biol Chem* 286:2331-2342.2011).
- Brionne TC, Tesseur I, Masliah E, Wyss-Coray T (Loss of TGF-beta 1 leads to increased neuronal cell death and microgliosis in mouse brain. *Neuron* 40:1133-1145.2003).
- Broadhurst CL, Wang Y, Crawford MA, Cunnane SC, Parkington JE, Schmidt WF (Brain-specific lipids from marine, lacustrine, or terrestrial food resources: potential impact on early African Homo sapiens. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol* 131:653-673.2002).
- Buenrostro JD, Wu B, Litzenburger UM, Ruff D, Gonzales ML, Snyder MP, Chang HY, Greenleaf WJ (Single-cell chromatin accessibility reveals principles of regulatory variation. *Nature* 523:486-490.2015).
- Butovsky O, Jedrychowski MP, Moore CS, Cialic R, Lanser AJ, Gabriely G, Koeglsperger T, Dake B, Wu PM, Doykan CE, Fanek Z, Liu L, Chen Z, Rothstein JD, Ransohoff RM, Gygi SP, Antel JP, Weiner HL (Identification of a unique TGF-beta-dependent molecular and functional signature in microglia. *Nat Neurosci* 17:131-143.2014).
- Bystrom J, Wray JA, Sugden MC, Holness MJ, Swales KE, Warner TD, Edin ML, Zeldin DC, Gilroy DW, Bishop-Bailey D (Endogenous epoxygenases are modulators of monocyte/macrophage activity. *PLoS One* 6:e26591.2011).

## C

- 
- Cagnin A, Brooks DJ, Kennedy AM, Gunn RN, Myers R, Turkheimer FE, Jones T, Banati RB (In-vivo measurement of activated microglia in dementia. *Lancet* 358:461-467.2001).
- Calandria JM, Asatryan A, Balaszczuk V, Knott EJ, Jun BK, Mukherjee PK, Belayev L, Bazan NG (NPD1-mediated stereoselective regulation of BIRC3 expression through cREL is decisive for neural cell survival. *Cell Death Differ* 22:1363-1377.2015a).
- Calandria JM, Bazan NG (Neuroprotectin D1 modulates the induction of pro-inflammatory signaling and promotes retinal pigment epithelial cell survival during oxidative stress. *Adv Exp Med Biol* 664:663-670.2010).
- Calandria JM, Sharp MW, Bazan NG (The Docosanoid Neuroprotectin D1 Induces TH-Positive Neuronal Survival in a Cellular Model of Parkinson's Disease. *Cell Mol Neurobiol* 35:1127-1136.2015b).
- Calder PC (Docosahexaenoic Acid. *Ann Nutr Metab* 69 Suppl 1:7-21.2016).
- Calder PC, Grimble RF (Polyunsaturated fatty acids, inflammation and immunity. *Eur J Clin Nutr* 56 Suppl 3:S14-19.2002).
- Calon F (Omega-3 polyunsaturated fatty acids in Alzheimer's disease: key questions and partial answers. *Curr Alzheimer Res* 8:470-478.2011).
- Campbell WB, Fleming I (Epoxyeicosatrienoic acids and endothelium-dependent responses. *Pflugers Arch* 459:881-895.2010).
- Candelario-Jalil E, Slawik H, Ridelis I, Waschbisch A, Akundi RS, Hull M, Fiebich BL (Regional distribution of the prostaglandin E2 receptor EP1 in the rat brain: accumulation in Purkinje cells of the cerebellum. *J Mol Neurosci* 27:303-310.2005).
- Cao C, Matsumura K, Yamagata K, Watanabe Y (Endothelial cells of the rat brain vasculature express cyclooxygenase-2 mRNA in response to systemic interleukin-1 beta: a possible site of prostaglandin synthesis responsible for fever. *Brain Res* 733:263-272.1996).

- Cao D, Kevala K, Kim J, Moon HS, Jun SB, Lovinger D, Kim HY (Docosahexaenoic acid promotes hippocampal neuronal development and synaptic function. *J Neurochem* 111:510-521.2009).
- Capuron L, Dantzer R (Cytokines and depression: the need for a new paradigm. *Brain Behav Immun* 17 Suppl 1:S119-124.2003).
- Carrie I, Clement M, de Javel D, Frances H, Bourre JM (Specific phospholipid fatty acid composition of brain regions in mice. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acid deficiency and phospholipid supplementation. *J Lipid Res* 41:465-472.2000).
- Carson MJ, Thrash JC, Walter B (The cellular response in neuroinflammation: The role of leukocytes, microglia and astrocytes in neuronal death and survival. *Clin Neurosci Res* 6:237-245.2006).
- Cassatella MA, Meda L, Gasperini S, Calzetti F, Bonora S (Interleukin 10 (IL-10) upregulates IL-1 receptor antagonist production from lipopolysaccharide-stimulated human polymorphonuclear leukocytes by delaying mRNA degradation. *J Exp Med* 179:1695-1699.1994).
- Cavaillon JM, Haeffner-Cavaillon N ([Cytokines and inflammation]. *Rev Prat* 43:547-552.1993).
- Chalon S (Omega-3 fatty acids and monoamine neurotransmission. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 75:259-269.2006).
- Chalon S, Delion-Vancassel S, Belzung C, Guilloteau D, Leguisquet AM, Besnard JC, Durand G (Dietary fish oil affects monoaminergic neurotransmission and behavior in rats. *J Nutr* 128:2512-2519.1998).
- Chamak B, Dobbertin A, Mallat M (Immunohistochemical detection of thrombospondin in microglia in the developing rat brain. *Neuroscience* 69:177-187.1995).
- Champeil-Potokar G, Chaumontet C, Guesnet P, Laviaille M, Denis I (Docosahexaenoic acid (22:6n-3) enrichment of membrane phospholipids increases gap junction coupling capacity in cultured astrocytes. *Eur J Neurosci* 24:3084-3090.2006).
- Chan A, Magnus T, Gold R (Phagocytosis of apoptotic inflammatory cells by microglia and modulation by different cytokines: mechanism for removal of apoptotic cells in the inflamed nervous system. *Glia* 33:87-95.2001).
- Chang PK, Khatchadourian A, McKinney RA, Maysinger D (Docosahexaenoic acid (DHA): a modulator of microglia activity and dendritic spine morphology. *J Neuroinflammation* 12:34.2015).
- Chen CT, Green JT, Orr SK, Bazinet RP (Regulation of brain polyunsaturated fatty acid uptake and turnover. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 79:85-91.2008).
- Chen CT, Liu Z, Bazinet RP (Rapid de-esterification and loss of eicosapentaenoic acid from rat brain phospholipids: an intracerebroventricular study. *J Neurochem* 116:363-373.2011).
- Chen CT, Liu Z, Ouellet M, Calon F, Bazinet RP (Rapid beta-oxidation of eicosapentaenoic acid in mouse brain: an in situ study. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 80:157-163.2009).
- Chen F, Ghosh A, Wu F, Tang S, Hu M, Sun H, Kong L, Hong H (Preventive effect of genetic knockdown and pharmacological blockade of CysLT1R on lipopolysaccharide (LPS)-induced memory deficit and neurotoxicity in vivo. *Brain Behav Immun* 60:255-269.2017a).
- Chen L, Yang Y, Li CT, Zhang SR, Zheng W, Wei EQ, Zhang LH (CysLT2 receptor mediates lipopolysaccharide-induced microglial inflammation and consequent neurotoxicity in vitro. *Brain Res* 1624:433-445.2015).
- Chen S, Zhang H, Pu H, Wang G, Li W, Leak RK, Chen J, Liou AK, Hu X (n-3 PUFA supplementation benefits microglial responses to myelin pathology. *Sci Rep* 4:7458.2014).
- Chen X, Wu S, Chen C, Xie B, Fang Z, Hu W, Chen J, Fu H, He H (Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation attenuates microglial-induced inflammation by inhibiting the HMGB1/TLR4/NF-kappaB pathway following experimental traumatic brain injury. *J Neuroinflammation* 14:143.2017b).

- Chhor V, Le Charpentier T, Lebon S, Ore MV, Celador IL, Josserand J, Degos V, Jacotot E, Hagberg H, Savman K, Mallard C, Gressens P, Fleiss B (Characterization of phenotype markers and neuronotoxic potential of polarised primary microglia in vitro. *Brain Behav Immun* 32:70-85.2013).
- Chiang N, Fredman G, Backhed F, Oh SF, Vickery T, Schmidt BA, Serhan CN (Infection regulates pro-resolving mediators that lower antibiotic requirements. *Nature* 484:524-528.2012).
- Chiang N, Serhan CN (Structural elucidation and physiologic functions of specialized pro-resolving mediators and their receptors. *Mol Aspects Med* 58:114-129.2017).
- Chinnici CM, Yao Y, Pratico D (The 5-lipoxygenase enzymatic pathway in the mouse brain: young versus old. *Neurobiol Aging* 28:1457-1462.2007).
- Cho HP, Nakamura MT, Clarke SD (Cloning, expression, and nutritional regulation of the mammalian Delta-6 desaturase. *J Biol Chem* 274:471-477.1999).
- Christmas P (Role of Cytochrome P450s in Inflammation. *Adv Pharmacol* 74:163-192.2015).
- Christopherson KS, Ullian EM, Stokes CC, Mullowney CE, Hell JW, Agah A, Lawler J, Moshier DF, Bornstein P, Barres BA (Thrombospondins are astrocyte-secreted proteins that promote CNS synaptogenesis. *Cell* 120:421-433.2005).
- Chung DW, Yoo KY, Hwang IK, Kim DW, Chung JY, Lee CH, Choi JH, Choi SY, Youn HY, Lee IS, Won MH (Systemic administration of lipopolysaccharide induces cyclooxygenase-2 immunoreactivity in endothelium and increases microglia in the mouse hippocampus. *Cell Mol Neurobiol* 30:531-541.2010).
- Chung WL, Chen JJ, Su HM (Fish oil supplementation of control and (n-3) fatty acid-deficient male rats enhances reference and working memory performance and increases brain regional docosahexaenoic acid levels. *J Nutr* 138:1165-1171.2008).
- Clandinin MT, Van Aerde JE, Merkel KL, Harris CL, Springer MA, Hansen JW, Diersen-Schade DA (Growth and development of preterm infants fed infant formulas containing docosahexaenoic acid and arachidonic acid. *J Pediatr* 146:461-468.2005).
- Colonna M, Butovsky O (Microglia Function in the Central Nervous System During Health and Neurodegeneration. *Annu Rev Immunol* 35:441-468.2017).
- Colton CA (Heterogeneity of microglial activation in the innate immune response in the brain. *J Neuroimmune Pharmacol* 4:399-418.2009).
- Coluccia A, Borracci P, Renna G, Giustino A, Latronico T, Riccio P, Carratu MR (Developmental omega-3 supplementation improves motor skills in juvenile-adult rats. *Int J Dev Neurosci* 27:599-605.2009).
- Connor WE, Neuringer M, Lin DS (Dietary effects on brain fatty acid composition: the reversibility of n-3 fatty acid deficiency and turnover of docosahexaenoic acid in the brain, erythrocytes, and plasma of rhesus monkeys. *J Lipid Res* 31:237-247.1990).
- Conrad DJ (The arachidonate 12/15 lipoxygenases. A review of tissue expression and biologic function. *Clin Rev Allergy Immunol* 17:71-89.1999).
- Cooray SN, Gobbetti T, Montero-Melendez T, McArthur S, Thompson D, Clark AJ, Flower RJ, Perretti M (Ligand-specific conformational change of the G-protein-coupled receptor ALX/FPR2 determines proresolving functional responses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110:18232-18237.2013).
- Corsi L, Dongmo BM, Avallone R (Supplementation of omega 3 fatty acids improves oxidative stress in activated BV2 microglial cell line. *Int J Food Sci Nutr* 66:293-299.2015).
- Cortet B, Duquesnoy B ([Action of non-steroidal anti-inflammatory agents on the immune system]. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 58:379-386.1991).
- Coull JA, Beggs S, Boudreau D, Boivin D, Tsuda M, Inoue K, Gravel C, Salter MW, De Koninck Y (BDNF from microglia causes the shift in neuronal anion gradient underlying neuropathic pain. *Nature* 438:1017-1021.2005).
- Crain JM, Nikodemova M, Watters JJ (Microglia express distinct M1 and M2 phenotypic markers in the postnatal and adult central nervous system in male and female mice. *J Neurosci Res* 91:1143-1151.2013).

- Crawford MA, Bloom M, Broadhurst CL, Schmidt WF, Cunnane SC, Galli C, Gehbremeskel K, Linseisen F, Lloyd-Smith J, Parkington J (Evidence for the unique function of docosahexaenoic acid during the evolution of the modern hominid brain. *Lipids* 34 Suppl:S39-47.1999).
- Cristino L, Starowicz K, De Petrocellis L, Morishita J, Ueda N, Guglielmotti V, Di Marzo V (Immunohistochemical localization of anabolic and catabolic enzymes for anandamide and other putative endovanilloids in the hippocampus and cerebellar cortex of the mouse brain. *Neuroscience* 151:955-968.2008).
- Crotti A, Ransohoff RM (Microglial Physiology and Pathophysiology: Insights from Genome-wide Transcriptional Profiling. *Immunity* 44:505-515.2016).
- Crupi R, Marino A, Cuzzocrea S (n-3 fatty acids: role in neurogenesis and neuroplasticity. *Curr Med Chem* 20:2953-2963.2013).
- Czapski GA, Gajkowska B, Strosznajder JB (Systemic administration of lipopolysaccharide induces molecular and morphological alterations in the hippocampus. *Brain Res* 1356:85-94.2010).

---

## D

---

- Dalli J, Serhan CN (Specific lipid mediator signatures of human phagocytes: microparticles stimulate macrophage efferocytosis and pro-resolving mediators. *Blood* 120:e60-72.2012).
- Dalli J, Winkler JW, Colas RA, Arnardottir H, Cheng CY, Chiang N, Petasis NA, Serhan CN (Resolvin D3 and aspirin-triggered resolvin D3 are potent immunoresolvents. *Chem Biol* 20:188-201.2013a).
- Dalli J, Zhu M, Vlasenko NA, Deng B, Haeggstrom JZ, Petasis NA, Serhan CN (The novel 13S,14S-epoxy-maresin is converted by human macrophages to maresin 1 (MaR1), inhibits leukotriene A4 hydrolase (LTA4H), and shifts macrophage phenotype. *FASEB J* 27:2573-2583.2013b).
- Dalmau I, Vela JM, Gonzalez B, Finsen B, Castellano B (Dynamics of microglia in the developing rat brain. *J Comp Neurol* 458:144-157.2003).
- Dantzer R, Kelley KW (Stress and immunity: an integrated view of relationships between the brain and the immune system. *Life Sci* 44:1995-2008.1989).
- Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW (From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci* 9:46-56.2008).
- Dartt DA, Hodges RR, Li D, Shatos MA, Lashkari K, Serhan CN (Conjunctival goblet cell secretion stimulated by leukotrienes is reduced by resolvins D1 and E1 to promote resolution of inflammation. *J Immunol* 186:4455-4466.2011).
- Dasilva G, Pazos M, Gallardo JM, Rodriguez I, Cela R, Medina I (Lipidomic analysis of polyunsaturated fatty acids and their oxygenated metabolites in plasma by solid-phase extraction followed by LC-MS. *Anal Bioanal Chem* 406:2827-2839.2014).
- Davalos D, Grutzendler J, Yang G, Kim JV, Zuo Y, Jung S, Littman DR, Dustin ML, Gan WB (ATP mediates rapid microglial response to local brain injury in vivo. *Nat Neurosci* 8:752-758.2005).
- Davidge ST (Prostaglandin H synthase and vascular function. *Circ Res* 89:650-660.2001).
- Davidson J, Abul HT, Milton AS, Rotondo D (Cytokines and cytokine inducers stimulate prostaglandin E2 entry into the brain. *Pflugers Arch* 442:526-533.2001).
- Davidson ME, Lang RJ (Effects of selective inhibitors of cyclo-oxygenase-1 (COX-1) and cyclo-oxygenase-2 (COX-2) on the spontaneous myogenic contractions in the upper urinary tract of the guinea-pig and rat. *Br J Pharmacol* 129:661-670.2000).
- De Smedt-Peyrusse V, Sargueil F, Moranis A, Harizi H, Mongrand S, Laye S (Docosahexaenoic acid prevents lipopolysaccharide-induced cytokine production in microglial cells by inhibiting lipopolysaccharide receptor presentation but not its membrane subdomain localization. *J Neurochem* 105:296-307.2008).
- de Theije CG, van den Elsen LW, Willemsen LE, Milosevic V, Korte-Bouws GA, Lopes da Silva S, Broersen LM, Korte SM, Olivier B, Garssen J, Kraneveld AD (Dietary long

- chain n-3 polyunsaturated fatty acids prevent impaired social behaviour and normalize brain dopamine levels in food allergic mice. *Neuropharmacology* 90:15-22.2015).
- Dehkordi NG, Noorbakhshnia M, Ghaedi K, Esmaeili A, Dabaghi M (Omega-3 fatty acids prevent LPS-induced passive avoidance learning and memory and CaMKII-alpha gene expression impairments in hippocampus of rat. *Pharmacol Rep* 67:370-375.2015).
- Del Prete G, De Carli M, Almerigogna F, Giudizi MG, Biagiotti R, Romagnani S (Human IL-10 is produced by both type 1 helper (Th1) and type 2 helper (Th2) T cell clones and inhibits their antigen-specific proliferation and cytokine production. *J Immunol* 150:353-360.1993).
- Del Rio-Hortega P (Are the glia with very few processes homologous with Schwann cells? by Pio del Rio-Hortega. 1922. *Clin Neuropathol* 31:460-462.2012).
- Delion S, Chalon S, Guilloteau D, Lejeune B, Besnard JC, Durand G (Age-related changes in phospholipid fatty acid composition and monoaminergic neurotransmission in the hippocampus of rats fed a balanced or an n-3 polyunsaturated fatty acid-deficient diet. *J Lipid Res* 38:680-689.1997).
- Delpech JC, Madore C, Joffre C, Aubert A, Kang JX, Nadjar A, Laye S (Transgenic increase in n-3/n-6 fatty acid ratio protects against cognitive deficits induced by an immune challenge through decrease of neuroinflammation. *Neuropsychopharmacology* 40:525-536.2015a).
- Delpech JC, Thomazeau A, Madore C, Bosch-Bouju C, Larrieu T, Lacabanne C, Remus-Borel J, Aubert A, Joffre C, Nadjar A, Laye S (Dietary n-3 PUFAs Deficiency Increases Vulnerability to Inflammation-Induced Spatial Memory Impairment. *Neuropsychopharmacology*.2015b).
- DeMar JC, Jr., Ma K, Bell JM, Rapoport SI (Half-lives of docosahexaenoic acid in rat brain phospholipids are prolonged by 15 weeks of nutritional deprivation of n-3 polyunsaturated fatty acids. *J Neurochem* 91:1125-1137.2004).
- Demar JC, Jr., Ma K, Chang L, Bell JM, Rapoport SI (alpha-Linolenic acid does not contribute appreciably to docosahexaenoic acid within brain phospholipids of adult rats fed a diet enriched in docosahexaenoic acid. *J Neurochem* 94:1063-1076.2005).
- Deplanque D ([Cell protection through PPAR nuclear receptor activation]. *Therapie* 59:25-29.2004).
- Destailats F, Joffre C, Acar N, Joffre F, Bezelgues JB, Pasquis B, Cruz-Hernandez C, Rezzi S, Montoliu I, Dionisi F, Bretillon L (Differential effect of maternal diet supplementation with alpha-Linolenic acid or n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids on glial cell phosphatidylethanolamine and phosphatidylserine fatty acid profile in neonate rat brains. *Nutr Metab (Lond)* 7:2.2010).
- Desvergne B, Wahli W (Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism. *Endocr Rev* 20:649-688.1999).
- Devane WA, Breuer A, Sheskin T, Jarbe TU, Eisen MS, Mechoulam R (A novel probe for the cannabinoid receptor. *J Med Chem* 35:2065-2069.1992).
- Devchand PR, Keller H, Peters JM, Vazquez M, Gonzalez FJ, Wahli W (The PPARalpha-leukotriene B4 pathway to inflammation control. *Nature* 384:39-43.1996).
- Deyama S, Ishikawa Y, Yoshikawa K, Shimoda K, Ide S, Satoh M, Minami M (Resolvin D1 and D2 Reverse Lipopolysaccharide-Induced Depression-Like Behaviors Through the mTORC1 Signaling Pathway. *Int J Neuropsychopharmacol* 20:575-584.2017).
- Di Meco A, Lauretti E, Vagnozzi AN, Pratico D (Zileuton restores memory impairments and reverses amyloid and tau pathology in aged Alzheimer's disease mice. *Neurobiol Aging* 35:2458-2464.2014).
- Diau GY, Hsieh AT, Sarkadi-Nagy EA, Wijendran V, Nathanielsz PW, Brenna JT (The influence of long chain polyunsaturate supplementation on docosahexaenoic acid and arachidonic acid in baboon neonate central nervous system. *BMC Med* 3:11.2005).

- Dieter P, Scheibe R, Kamionka S, Kolada A (LPS-induced synthesis and release of PGE2 in liver macrophages: regulation by CPLA2, COX-1, COX-2, and PGE2 synthase. *Adv Exp Med Biol* 507:457-462.2002).
- Dijkstra IM, Hulshof S, van der Valk P, Boddeke HW, Biber K (Cutting edge: activity of human adult microglia in response to CC chemokine ligand 21. *J Immunol* 172:2744-2747.2004).
- Dinareello CA (Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood* 87:2095-2147.1996).
- Dinel AL, Rey C, Bonhomme C, Le Ruyet P, Joffre C, Laye S (Dairy fat blend improves brain DHA and neuroplasticity and regulates corticosterone in mice. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 109:29-38.2016).
- Dobolyi A, Vincze C, Pal G, Lovas G (The neuroprotective functions of transforming growth factor beta proteins. *Int J Mol Sci* 13:8219-8258.2012).
- Dong XQ, Du Q, Yu WH, Zhang ZY, Zhu Q, Che ZH, Chen F, Wang H, Chen J (Anti-inflammatory Effects of Oxymatrine Through Inhibition of Nuclear Factor-kappa B and Mitogen-activated Protein Kinase Activation in Lipopolysaccharide-induced BV2 Microglia Cells. *Iran J Pharm Res* 12:165-174.2013).
- Dong Y, Benveniste EN (Immune function of astrocytes. *Glia* 36:180-190.2001).
- Dong Y, Xu M, Kalueff AV, Song C (Dietary eicosapentaenoic acid normalizes hippocampal omega-3 and 6 polyunsaturated fatty acid profile, attenuates glial activation and regulates BDNF function in a rodent model of neuroinflammation induced by central interleukin-1beta administration. *Eur J Nutr.*2017).
- Duffau H (Brain plasticity: from pathophysiological mechanisms to therapeutic applications. *J Clin Neurosci* 13:885-897.2006).
- Duhe RJ, Farrar WL (Structural and mechanistic aspects of Janus kinases: how the two-faced god wields a double-edged sword. *J Interferon Cytokine Res* 18:1-15.1998).
- Dumlao DS, Cunningham AM, Wax LE, Norris PC, Hanks JH, Halpin R, Lett KM, Blaho VA, Mitchell WJ, Fritsche KL, Dennis EA, Brown CR (Dietary fish oil substitution alters the eicosanoid profile in ankle joints of mice during Lyme infection. *J Nutr* 142:1582-1589.2012).
- Dunn HC, Ager RR, Baglietto-Vargas D, Cheng D, Kitazawa M, Cribbs DH, Medeiros R (Restoration of lipoxin A4 signaling reduces Alzheimer's disease-like pathology in the 3xTg-AD mouse model. *J Alzheimers Dis* 43:893-903.2015).
- Dyall SC, Michael GJ, Michael-Titus AT (Omega-3 fatty acids reverse age-related decreases in nuclear receptors and increase neurogenesis in old rats. *J Neurosci Res* 88:2091-2102.2010).
- Dyerberg J, Bang HO (Haemostatic function and platelet polyunsaturated fatty acids in Eskimos. *Lancet* 2:433-435.1979).

## E

- Easley JT, Maruyama CL, Wang CS, Baker OJ (AT-RvD1 combined with DEX is highly effective in treating TNF-alpha-mediated disruption of the salivary gland epithelium. *Physiol Rep* 4.2016).
- El Kebir D, Gjorstrup P, Filep JG (Resolvin E1 promotes phagocytosis-induced neutrophil apoptosis and accelerates resolution of pulmonary inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 109:14983-14988.2012).
- Elias SL, Innis SM (Infant plasma trans, n-6, and n-3 fatty acids and conjugated linoleic acids are related to maternal plasma fatty acids, length of gestation, and birth weight and length. *Am J Clin Nutr* 73:807-814.2001).
- Engstrom L, Ruud J, Eskilsson A, Larsson A, Mackerlova L, Kugelberg U, Qian H, Vasilache AM, Larsson P, Engblom D, Sigvardsson M, Jonsson JI, Blomqvist A (Lipopolysaccharide-induced fever depends on prostaglandin E2 production specifically in brain endothelial cells. *Endocrinology* 153:4849-4861.2012).
- Erta M, Quintana A, Hidalgo J (Interleukin-6, a major cytokine in the central nervous system. *Int J Biol Sci* 8:1254-1266.2012).

Eskes C, Juillerat-Jeanneret L, Leuba G, Honegger P, Monnet-Tschudi F (Involvement of microglia-neuron interactions in the tumor necrosis factor-alpha release, microglial activation, and neurodegeneration induced by trimethyltin. *J Neurosci Res* 71:583-590.2003).

## F

Facchinetti F, Del Giudice E, Furegato S, Passarotto M, Leon A (Cannabinoids ablate release of TNFalpha in rat microglial cells stimulated with lipopolysaccharide. *Glia* 41:161-168.2003).

Famenini S, Rigali EA, Olivera-Perez HM, Dang J, Chang MT, Halder R, Rao RV, Pellegrini M, Porter V, Bredesen D, Fiala M (Increased intermediate M1-M2 macrophage polarization and improved cognition in mild cognitive impairment patients on omega-3 supplementation. *FASEB J* 31:148-160.2017).

Fan C, Fu H, Dong H, Lu Y, Qi K (Maternal n-3 polyunsaturated fatty acid deprivation during pregnancy and lactation affects neurogenesis and apoptosis in adult offspring: associated with DNA methylation of brain-derived neurotrophic factor transcripts. *Nutr Res* 36:1013-1021.2016).

Fang SH, Wei EQ, Zhou Y, Wang ML, Zhang WP, Yu GL, Chu LS, Chen Z (Increased expression of cysteinyl leukotriene receptor-1 in the brain mediates neuronal damage and astrogliosis after focal cerebral ischemia in rats. *Neuroscience* 140:969-979.2006).

Farias SE, Basselin M, Chang L, Heidenreich KA, Rapoport SI, Murphy RC (Formation of eicosanoids, E2/D2 isoprostanes, and docosanoids following decapitation-induced ischemia, measured in high-energy-microwaved rat brain. *J Lipid Res* 49:1990-2000.2008).

Farooqui AA, Horrocks LA (Phospholipase A2-generated lipid mediators in the brain: the good, the bad, and the ugly. *Neuroscientist* 12:245-260.2006).

Fedorova I, Salem N, Jr. (Omega-3 fatty acids and rodent behavior. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 75:271-289.2006).

Ferguson CS, Tyndale RF (Cytochrome P450 enzymes in the brain: emerging evidence of biological significance. *Trends Pharmacol Sci* 32:708-714.2011).

Fewtrell MS, Abbott RA, Kennedy K, Singhal A, Morley R, Caine E, Jamieson C, Cockburn F, Lucas A (Randomized, double-blind trial of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation with fish oil and borage oil in preterm infants. *J Pediatr* 144:471-479.2004).

Fiorentino DF, Bond MW, Mosmann TR (Two types of mouse T helper cell. IV. Th2 clones secrete a factor that inhibits cytokine production by Th1 clones. *J Exp Med* 170:2081-2095.1989).

Fleming I (Cytochrome P450-dependent eicosanoid production and crosstalk. *Curr Opin Lipidol* 22:403-409.2011).

Flynn G, Maru S, Loughlin J, Romero IA, Male D (Regulation of chemokine receptor expression in human microglia and astrocytes. *J Neuroimmunol* 136:84-93.2003).

Fontainhas AM, Wang M, Liang KJ, Chen S, Mettu P, Damani M, Fariss RN, Li W, Wong WT (Microglial morphology and dynamic behavior is regulated by ionotropic glutamatergic and GABAergic neurotransmission. *PLoS One* 6:e15973.2011).

Fontani G, Corradeschi F, Felici A, Alfatti F, Migliorini S, Lodi L (Cognitive and physiological effects of Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in healthy subjects. *Eur J Clin Invest* 35:691-699.2005).

Fourrier C, Remus-Borel J, Greenhalgh AD, Guichardant M, Bernoud-Hubac N, Lagarde M, Joffre C, Laye S (Docosahexaenoic acid-containing choline phospholipid modulates LPS-induced neuroinflammation in vivo and in microglia in vitro. *J Neuroinflammation* 14:170.2017).

Franco R, Fernandez-Suarez D (Alternatively activated microglia and macrophages in the central nervous system. *Prog Neurobiol* 131:65-86.2015).

- Fredman G, Ozcan L, Spolitu S, Hellmann J, Spite M, Bacs J, Tabas I (Resolvin D1 limits 5-lipoxygenase nuclear localization and leukotriene B4 synthesis by inhibiting a calcium-activated kinase pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A* 111:14530-14535.2014).
- Fredman G, Serhan CN (Specialized proresolving mediator targets for RvE1 and RvD1 in peripheral blood and mechanisms of resolution. *Biochem J* 437:185-197.2011).
- Freire MO, Van Dyke TE (Natural resolution of inflammation. *Periodontol* 2000 63:149-164.2013).
- Freund-Levi Y, Eriksdotter-Jonhagen M, Cederholm T, Basun H, Faxen-Irving G, Garlind A, Vedin I, Vessby B, Wahlund LO, Palmblad J (Omega-3 fatty acid treatment in 174 patients with mild to moderate Alzheimer disease: OmegAD study: a randomized double-blind trial. *Arch Neurol* 63:1402-1408.2006).
- Freund Levi Y, Vedin I, Cederholm T, Basun H, Faxen Irving G, Eriksdotter M, Hjorth E, Schultzberg M, Vessby B, Wahlund LO, Salem N, Jr., Palmblad J (Transfer of omega-3 fatty acids across the blood-brain barrier after dietary supplementation with a docosahexaenoic acid-rich omega-3 fatty acid preparation in patients with Alzheimer's disease: the OmegAD study. *J Intern Med* 275:428-436.2014).

## G

- Gabbs M, Leng S, Devassy JG, Monirujjaman M, Aukema HM (Advances in Our Understanding of Oxylipins Derived from Dietary PUFAs. *Adv Nutr* 6:513-540.2015).
- Gao Y, Vidal-Itriago A, Kalsbeek MJ, Layritz C, Garcia-Caceres C, Tom RZ, Eichmann TO, Vaz FM, Houtkooper RH, van der Wel N, Verhoeven AJ, Yan J, Kalsbeek A, Eckel RH, Hofmann SM, Yi CX (Lipoprotein Lipase Maintains Microglial Innate Immunity in Obesity. *Cell Rep* 20:3034-3042.2017).
- Garcia MC, Ward G, Ma YC, Salem N, Jr., Kim HY (Effect of docosahexaenoic acid on the synthesis of phosphatidylserine in rat brain in microsomes and C6 glioma cells. *J Neurochem* 70:24-30.1998).
- Gaudet RJ, Levine L (Transient cerebral ischemia and brain prostaglandins. *Biochem Biophys Res Commun* 86:893-901.1979).
- Geng Y, Gulbins E, Altman A, Lotz M (Monocyte deactivation by interleukin 10 via inhibition of tyrosine kinase activity and the Ras signaling pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A* 91:8602-8606.1994).
- Giedd JN, Blumenthal J, Jeffries NO, Castellanos FX, Liu H, Zijdenbos A, Paus T, Evans AC, Rapoport JL (Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nat Neurosci* 2:861-863.1999).
- Gilbert K, Bernier J, Godbout R, Rousseau G (Resolvin D1, a metabolite of omega-3 polyunsaturated fatty acid, decreases post-myocardial infarct depression. *Mar Drugs* 12:5396-5407.2014).
- Gilroy DW, Edin ML, De Maeyer RP, Bystrom J, Newson J, Lih FB, Stables M, Zeldin DC, Bishop-Bailey D (CYP450-derived oxylipins mediate inflammatory resolution. *Proc Natl Acad Sci U S A* 113:E3240-3249.2016).
- Ginhoux F, Greter M, Leboeuf M, Nandi S, See P, Gokhan S, Mehler MF, Conway SJ, Ng LG, Stanley ER, Samokhvalov IM, Merad M (Fate mapping analysis reveals that adult microglia derive from primitive macrophages. *Science* 330:841-845.2010).
- Ginhoux F, Lim S, Hoeffel G, Low D, Huber T (Origin and differentiation of microglia. *Front Cell Neurosci* 7:45.2013).
- Ginhoux F, Prinz M (Origin of microglia: current concepts and past controversies. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 7:a020537.2015).
- Giulian D, Corpuz M, Richmond B, Wendt E, Hall ER (Activated microglia are the principal glial source of thromboxane in the central nervous system. *Neurochem Int* 29:65-76.1996).
- Glezer I, Chernomoretz A, David S, Plante MM, Rivest S (Genes involved in the balance between neuronal survival and death during inflammation. *PLoS One* 2:e310.2007).
- Gonzalez-Periz A, Planaguma A, Gronert K, Miquel R, Lopez-Parra M, Titos E, Horrillo R, Ferre N, Deulofeu R, Arroyo V, Rodes J, Claria J (Docosahexaenoic acid (DHA)

- blunts liver injury by conversion to protective lipid mediators: protectin D1 and 17S-hydroxy-DHA. *FASEB J* 20:2537-2539.2006).
- Goshen I, Kreisel T, Ounallah-Saad H, Renbaum P, Zalstein Y, Ben-Hur T, Levy-Lahad E, Yirmiya R (A dual role for interleukin-1 in hippocampal-dependent memory processes. *Psychoneuroendocrinology* 32:1106-1115.2007).
- Gould JF, Smithers LG, Makrides M (The effect of maternal omega-3 (n-3) LCPUFA supplementation during pregnancy on early childhood cognitive and visual development: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 97:531-544.2013).
- Graham KL, Zabel BA, Loghavi S, Zuniga LA, Ho PP, Sobel RA, Butcher EC (Chemokine-like receptor-1 expression by central nervous system-infiltrating leukocytes and involvement in a model of autoimmune demyelinating disease. *J Immunol* 183:6717-6723.2009).
- Grant GE, Rokach J, Powell WS (5-Oxo-ETE and the OXE receptor. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 89:98-104.2009).
- Green JT, Liu Z, Bazinet RP (Brain phospholipid arachidonic acid half-lives are not altered following 15 weeks of N-3 polyunsaturated fatty acid adequate or deprived diet. *J Lipid Res* 51:535-543.2010).
- Green JT, Orr SK, Bazinet RP (The emerging role of group VI calcium-independent phospholipase A2 in releasing docosahexaenoic acid from brain phospholipids. *J Lipid Res* 49:939-944.2008).
- Green P, Glozman S, Kamensky B, Yavin E (Developmental changes in rat brain membrane lipids and fatty acids. The preferential prenatal accumulation of docosahexaenoic acid. *J Lipid Res* 40:960-966.1999).
- Gresa-Arribas N, Vieitez C, Dentesano G, Serratosa J, Saura J, Sola C (Modelling neuroinflammation in vitro: a tool to test the potential neuroprotective effect of anti-inflammatory agents. *PLoS One* 7:e45227.2012).
- Griffin WS, Stanley LC, Ling C, White L, MacLeod V, Perrot LJ, White CL, 3rd, Araoz C (Brain interleukin 1 and S-100 immunoreactivity are elevated in Down syndrome and Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 86:7611-7615.1989).
- Gronert K, Gewirtz A, Madara JL, Serhan CN (Identification of a human enterocyte lipoxin A4 receptor that is regulated by interleukin (IL)-13 and interferon gamma and inhibits tumor necrosis factor alpha-induced IL-8 release. *J Exp Med* 187:1285-1294.1998).
- Gronn M, Christensen E, Hagve TA, Christophersen BO (Peroxisomal retroconversion of docosahexaenoic acid (22:6(n-3)) to eicosapentaenoic acid (20:5(n-3)) studied in isolated rat liver cells. *Biochim Biophys Acta* 1081:85-91.1991).
- Guo X, Fu Y, Xu Y, Weng S, Liu D, Cui D, Yu S, Liu X, Jiang K, Dong Y (Chronic mild restraint stress rats decreased CMKLR1 expression in distinct brain region. *Neurosci Lett* 524:25-29.2012).
- Guo Z, Hu Q, Xu L, Guo ZN, Ou Y, He Y, Yin C, Sun X, Tang J, Zhang JH (Lipoxin A4 Reduces Inflammation Through Formyl Peptide Receptor 2/p38 MAPK Signaling Pathway in Subarachnoid Hemorrhage Rats. *Stroke* 47:490-497.2016).

---

## H

- Haddad JJ, Saade NE, Safieh-Garabedian B (Interleukin-10 and the regulation of mitogen-activated protein kinases: are these signalling modules targets for the anti-inflammatory action of this cytokine? *Cell Signal* 15:255-267.2003).
- Hagberg H, Gressens P, Mallard C (Inflammation during fetal and neonatal life: implications for neurologic and neuropsychiatric disease in children and adults. *Ann Neurol* 71:444-457.2012).
- Halassa MM, Haydon PG (Integrated brain circuits: astrocytic networks modulate neuronal activity and behavior. *Annu Rev Physiol* 72:335-355.2010).
- Hamilton JA, Brunaldi K (A model for fatty acid transport into the brain. *J Mol Neurosci* 33:12-17.2007).

- Hanisch UK, Kettenmann H (Microglia: active sensor and versatile effector cells in the normal and pathologic brain. *Nat Neurosci* 10:1387-1394.2007).
- Hanke ML, Kielian T (Toll-like receptors in health and disease in the brain: mechanisms and therapeutic potential. *Clin Sci (Lond)* 121:367-387.2011).
- Harrison JL, Rowe RK, Ellis TW, Yee NS, O'Hara BF, Adelson PD, Lifshitz J (Resolvins AT-D1 and E1 differentially impact functional outcome, post-traumatic sleep, and microglial activation following diffuse brain injury in the mouse. *Brain Behav Immun* 47:131-140.2015).
- Harvey Lodish AB, Lawrence Zipursky, Paul Matsudaira, David Baltimore, and James Darnell (2000) *Molecular Cell Biology*, 4th edition.
- Hashimoto M, Katakura M, Tanabe Y, Al Mamun A, Inoue T, Hossain S, Arita M, Shido O (n-3 fatty acids effectively improve the reference memory-related learning ability associated with increased brain docosahexaenoic acid-derived docosanoids in aged rats. *Biochim Biophys Acta* 1851:203-209.2015).
- Haworth O, Cernadas M, Yang R, Serhan CN, Levy BD (Resolvin E1 regulates interleukin 23, interferon-gamma and lipoxin A4 to promote the resolution of allergic airway inflammation. *Nat Immunol* 9:873-879.2008).
- Hayashi Y, Ishibashi H, Hashimoto K, Nakanishi H (Potentiation of the NMDA receptor-mediated responses through the activation of the glycine site by microglia secreting soluble factors. *Glia* 53:660-668.2006).
- Haynes RL, van Leyen K (12/15-lipoxygenase expression is increased in oligodendrocytes and microglia of periventricular leukomalacia. *Dev Neurosci* 35:140-154.2013).
- He C, Qu X, Cui L, Wang J, Kang JX (Improved spatial learning performance of fat-1 mice is associated with enhanced neurogenesis and neuritogenesis by docosahexaenoic acid. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106:11370-11375.2009).
- Helland IB, Smith L, Saarem K, Saugstad OD, Drevon CA (Maternal supplementation with very-long-chain n-3 fatty acids during pregnancy and lactation augments children's IQ at 4 years of age. *Pediatrics* 111:e39-44.2003).
- Heneka MT, Landreth GE (PPARs in the brain. *Biochim Biophys Acta* 1771:1031-1045.2007).
- Henn A, Lund S, Hedtjarn M, Schratzenholz A, Porzgen P, Leist M (The suitability of BV2 cells as alternative model system for primary microglia cultures or for animal experiments examining brain inflammation. *ALTEX* 26:83-94.2009).
- Hennebelle M, Champeil-Potokar G, Lavielle M, Vancassel S, Denis I (Omega-3 polyunsaturated fatty acids and chronic stress-induced modulations of glutamatergic neurotransmission in the hippocampus. *Nutr Rev* 72:99-112.2014).
- Hewett SJ, Bell SC, Hewett JA (Contributions of cyclooxygenase-2 to neuroplasticity and neuropathology of the central nervous system. *Pharmacol Ther* 112:335-357.2006).
- Hirai T, Uchida K, Nakajima H, Guerrero AR, Takeura N, Watanabe S, Sugita D, Yoshida A, Johnson WE, Baba H (The prevalence and phenotype of activated microglia/macrophages within the spinal cord of the hyperostotic mouse (twy/twy) changes in response to chronic progressive spinal cord compression: implications for human cervical compressive myelopathy. *PLoS One* 8:e64528.2013).
- Hirasawa A, Tsumaya K, Awaji T, Katsuma S, Adachi T, Yamada M, Sugimoto Y, Miyazaki S, Tsujimoto G (Free fatty acids regulate gut incretin glucagon-like peptide-1 secretion through GPR120. *Nat Med* 11:90-94.2005).
- Hiratsuka S, Koizumi K, Ooba T, Yokogoshi H (Effects of dietary docosahexaenoic acid connecting phospholipids on the learning ability and fatty acid composition of the brain. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 55:374-380.2009).
- Hjorth E, Zhu M, Toro VC, Vedin I, Palmblad J, Cederholm T, Freund-Levi Y, Faxen-Irving G, Wahlund LO, Basun H, Eriksdotter M, Schultzberg M (Omega-3 fatty acids enhance phagocytosis of Alzheimer's disease-related amyloid-beta42 by human microglia and decrease inflammatory markers. *J Alzheimers Dis* 35:697-713.2013).

- Hong S, Gronert K, Devchand PR, Moussignac RL, Serhan CN (Novel docosatrienes and 17S-resolvins generated from docosahexaenoic acid in murine brain, human blood, and glial cells. Autacoids in anti-inflammation. *J Biol Chem* 278:14677-14687.2003).
- Hong S, Lu Y, Yang R, Gotlinger KH, Petasis NA, Serhan CN (Resolvin D1, protectin D1, and related docosahexaenoic acid-derived products: Analysis via electrospray/low energy tandem mass spectrometry based on spectra and fragmentation mechanisms. *J Am Soc Mass Spectrom* 18:128-144.2007).
- Hoozemans JJ, Rozemuller AJ, Janssen I, De Groot CJ, Veerhuis R, Eikelenboom P (Cyclooxygenase expression in microglia and neurons in Alzheimer's disease and control brain. *Acta Neuropathol* 101:2-8.2001).
- Hsiao HM, Sapinoro RE, Thatcher TH, Croasdell A, Levy EP, Fulton RA, Olsen KC, Pollock SJ, Serhan CN, Phipps RP, Sime PJ (A novel anti-inflammatory and pro-resolving role for resolvin D1 in acute cigarette smoke-induced lung inflammation. *PLoS One* 8:e58258.2013).
- Huang H, Al-Shabrawey M, Wang MH (Cyclooxygenase- and cytochrome P450-derived eicosanoids in stroke. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 122:45-53.2016).
- Hunter CA, Jones SA (IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat Immunol* 16:448-457.2015).

## I

- Igarashi M, Ma K, Chang L, Bell JM, Rapoport SI (Dietary n-3 PUFA deprivation for 15 weeks upregulates elongase and desaturase expression in rat liver but not brain. *J Lipid Res* 48:2463-2470.2007).
- Ikonomovic MD, Abrahamson EE, Uz T, Manev H, Dekosky ST (Increased 5-lipoxygenase immunoreactivity in the hippocampus of patients with Alzheimer's disease. *J Histochem Cytochem* 56:1065-1073.2008).
- Iloff JJ, Jia J, Nelson J, Goyagi T, Klaus J, Alkayed NJ (Epoxyeicosanoid signaling in CNS function and disease. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 91:68-84.2010).
- Imamoto K, Leblond CP (Radioautographic investigation of gliogenesis in the corpus callosum of young rats. II. Origin of microglial cells. *J Comp Neurol* 180:139-163.1978).
- Inestrosa NC, Godoy JA, Quintanilla RA, Koenig CS, Bronfman M (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma is expressed in hippocampal neurons and its activation prevents beta-amyloid neurodegeneration: role of Wnt signaling. *Exp Cell Res* 304:91-104.2005).
- Innis SM (Dietary (n-3) fatty acids and brain development. *J Nutr* 137:855-859.2007).
- Innis SM (Dietary omega 3 fatty acids and the developing brain. *Brain Res* 1237:35-43.2008).
- Inoue T, Tanaka M, Masuda S, Ohue-Kitano R, Yamakage H, Muranaka K, Wada H, Kusakabe T, Shimatsu A, Hasegawa K, Satoh-Asahara N (Omega-3 polyunsaturated fatty acids suppress the inflammatory responses of lipopolysaccharide-stimulated mouse microglia by activating SIRT1 pathways. *Biochim Biophys Acta* 1862:552-560.2017).
- Iritani N, Fujikawa S (Competitive incorporation of dietary omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids into the tissue phospholipids in rats. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 28:621-629.1982).
- Ishida T, Yoshida M, Arita M, Nishitani Y, Nishiumi S, Masuda A, Mizuno S, Takagawa T, Morita Y, Kutsumi H, Inokuchi H, Serhan CN, Blumberg RS, Azuma T (Resolvin E1, an endogenous lipid mediator derived from eicosapentaenoic acid, prevents dextran sulfate sodium-induced colitis. *Inflamm Bowel Dis* 16:87-95.2010).
- Ishikawa Y, Deyama S, Shimoda K, Yoshikawa K, Ide S, Satoh M, Minami M (Rapid and sustained antidepressant effects of resolvin D1 and D2 in a chronic unpredictable stress model. *Behav Brain Res* 332:233-236.2017).

**J**

- James MJ, Gibson RA, Cleland LG (Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production. *Am J Clin Nutr* 71:343S-348S.2000).
- James SY, Williams MA, Kelsey SM, Newland AC, Colston KW (The role of vitamin D derivatives and retinoids in the differentiation of human leukaemia cells. *Biochem Pharmacol* 54:625-634.1997).
- Janssen CI, Kiliaan AJ (Long-chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) from genesis to senescence: the influence of LCPUFA on neural development, aging, and neurodegeneration. *Prog Lipid Res* 53:1-17.2014).
- Jatana M, Giri S, Ansari MA, Elango C, Singh AK, Singh I, Khan M (Inhibition of NF-kappaB activation by 5-lipoxygenase inhibitors protects brain against injury in a rat model of focal cerebral ischemia. *J Neuroinflammation* 3:12.2006).
- Ji A, Diao H, Wang X, Yang R, Zhang J, Luo W, Cao R, Cao Z, Wang F, Cai T (n-3 polyunsaturated fatty acids inhibit lipopolysaccharide-induced microglial activation and dopaminergic injury in rats. *Neurotoxicology* 33:780-788.2012).
- Jiang C, Ting AT, Seed B (PPAR-gamma agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines. *Nature* 391:82-86.1998).
- Jiang J, Dingledine R (Prostaglandin receptor EP2 in the crosshairs of anti-inflammation, anti-cancer, and neuroprotection. *Trends Pharmacol Sci* 34:413-423.2013).
- Jin W, Jia Y, Huang L, Wang T, Wang H, Dong Y, Zhang H, Fan M, Lv P (Lipoxin A4 methyl ester ameliorates cognitive deficits induced by chronic cerebral hypoperfusion through activating ERK/Nrf2 signaling pathway in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 124:145-152.2014).
- Joffre C, Gregoire S, De Smedt V, Acar N, Bretillon L, Nadjar A, Laye S (Modulation of brain PUFA content in different experimental models of mice. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 114:1-10.2016).
- Joffre C, Nadjar A, Lebbadi M, Calon F, Laye S (n-3 LCPUFA improves cognition: the young, the old and the sick. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 91:1-20.2014).
- Jones ML, Mark PJ, Keelan JA, Barden A, Mas E, Mori TA, Waddell BJ (Maternal dietary omega-3 fatty acid intake increases resolvin and protectin levels in the rat placenta. *J Lipid Res* 54:2247-2254.2013).
- Joyce DA, Gibbons DP, Green P, Steer JH, Feldmann M, Brennan FM (Two inhibitors of pro-inflammatory cytokine release, interleukin-10 and interleukin-4, have contrasting effects on release of soluble p75 tumor necrosis factor receptor by cultured monocytes. *Eur J Immunol* 24:2699-2705.1994).
- Jump DB (Dietary polyunsaturated fatty acids and regulation of gene transcription. *Curr Opin Lipidol* 13:155-164.2002).
- Jumpsen JaC, M.T. (1995) *Brain Development: Relationship to Dietary Lipid and Lipid Metabolism*: AOCS PRESS.
- Jung TW, Hwang HJ, Hong HC, Choi HY, Yoo HJ, Baik SH, Choi KM (Resolvin D1 reduces ER stress-induced apoptosis and triglyceride accumulation through JNK pathway in HepG2 cells. *Mol Cell Endocrinol* 391:30-40.2014).
- Jurgens HA, Amancherla K, Johnson RW (Influenza infection induces neuroinflammation, alters hippocampal neuron morphology, and impairs cognition in adult mice. *J Neurosci* 32:3958-3968.2012).

**K**

- Kagawa Y, Yasumoto Y, Sharifi K, Ebrahimi M, Islam A, Miyazaki H, Yamamoto Y, Sawada T, Kishi H, Kobayashi S, Maekawa M, Yoshikawa T, Takaki E, Nakai A, Kogo H, Fujimoto T, Owada Y (Fatty acid-binding protein 7 regulates function of caveolae in astrocytes through expression of caveolin-1. *Glia* 63:780-794.2015).
- Kalliolias GD, Ivashkiv LB (TNF biology, pathogenic mechanisms and emerging therapeutic strategies. *Nat Rev Rheumatol* 12:49-62.2016).
- Kandel ER SJ, Jessell TM. (2000) *Principles of neural science*. 4th edition.

- Kang JX, Wang J, Wu L, Kang ZB (Transgenic mice: fat-1 mice convert n-6 to n-3 fatty acids. *Nature* 427:504.2004).
- Karr JE, Grindstaff TR, Alexander JE (Omega-3 polyunsaturated fatty acids and cognition in a college-aged population. *Exp Clin Psychopharmacol* 20:236-242.2012).
- Katafuchi T, Kondo T, Take S, Yoshimura M (Brain cytokines and the 5-HT system during poly I:C-induced fatigue. *Ann N Y Acad Sci* 1088:230-237.2006).
- Kavanagh T, Lonergan PE, Lynch MA (Eicosapentaenoic acid and gamma-linolenic acid increase hippocampal concentrations of IL-4 and IL-10 and abrogate lipopolysaccharide-induced inhibition of long-term potentiation. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 70:391-397.2004).
- Kawakita E, Hashimoto M, Shido O (Docosahexaenoic acid promotes neurogenesis in vitro and in vivo. *Neuroscience* 139:991-997.2006).
- Kempermann G, Wiskott L, Gage FH (Functional significance of adult neurogenesis. *Curr Opin Neurobiol* 14:186-191.2004).
- Kennedy DO, Jackson PA, Elliott JM, Scholey AB, Robertson BC, Greer J, Tiplady B, Buchanan T, Haskell CF (Cognitive and mood effects of 8 weeks' supplementation with 400 mg or 1000 mg of the omega-3 essential fatty acid docosahexaenoic acid (DHA) in healthy children aged 10-12 years. *Nutr Neurosci* 12:48-56.2009).
- Kettenmann H, Hanisch UK, Noda M, Verkhratsky A (Physiology of microglia. *Physiol Rev* 91:461-553.2011).
- Kettenmann H, Kirchhoff F, Verkhratsky A (Microglia: new roles for the synaptic stripper. *Neuron* 77:10-18.2013).
- Khan MZ, He L (The role of polyunsaturated fatty acids and GPR40 receptor in brain. *Neuropharmacology* 113:639-651.2017).
- Khanapure SP, Garvey DS, Janero DR, Letts LG (Eicosanoids in inflammation: biosynthesis, pharmacology, and therapeutic frontiers. *Curr Top Med Chem* 7:311-340.2007).
- Khatchadourian A, Bourque SD, Richard VR, Titorenko VI, Maysinger D (Dynamics and regulation of lipid droplet formation in lipopolysaccharide (LPS)-stimulated microglia. *Biochim Biophys Acta* 1821:607-617.2012).
- Kiecolt-Glaser JK, Belury MA, Andridge R, Malarkey WB, Hwang BS, Glaser R (Omega-3 supplementation lowers inflammation in healthy middle-aged and older adults: a randomized controlled trial. *Brain Behav Immun* 26:988-995.2012).
- Kiecolt-Glaser JK, Epel ES, Belury MA, Andridge R, Lin J, Glaser R, Malarkey WB, Hwang BS, Blackburn E (Omega-3 fatty acids, oxidative stress, and leukocyte telomere length: A randomized controlled trial. *Brain Behav Immun* 28:16-24.2013).
- Kierdorf K, Erny D, Goldmann T, Sander V, Schulz C, Perdiguero EG, Wieghofer P, Heinrich A, Riemke P, Holscher C, Muller DN, Luckow B, Brouwer T, Debowski K, Fritz G, Opdenakker G, Diefenbach A, Biber K, Heikenwalder M, Geissmann F, Rosenbauer F, Prinz M (Microglia emerge from erythromyeloid precursors via Pu.1- and Irf8-dependent pathways. *Nat Neurosci* 16:273-280.2013).
- Kim HW, Rao JS, Rapoport SI, Igarashi M (Dietary n-6 PUFA deprivation downregulates arachidonate but upregulates docosahexaenoate metabolizing enzymes in rat brain. *Biochim Biophys Acta* 1811:111-117.2011).
- Kim KH, Park TS, Kim YS, Lee JS, Oh YM, Lee SD, Lee SW (Resolvin D1 prevents smoking-induced emphysema and promotes lung tissue regeneration. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 11:1119-1128.2016).
- Kim SJ, Tominaga, T. (Formation and lipoxins by the brain: ischemia enhances production of lipoxins. *Ann NY Acad Sci* 559:461-464.1989).
- Kirby A, Woodward A, Jackson S, Wang Y, Crawford MA (Childrens' learning and behaviour and the association with cheek cell polyunsaturated fatty acid levels. *Res Dev Disabil* 31:731-742.2010).
- Kirkby NS, Chan MV, Zaiss AK, Garcia-Vaz E, Jiao J, Berglund LM, Verdu EF, Ahmetaj-Shala B, Wallace JL, Herschman HR, Gomez MF, Mitchell JA (Systematic study of constitutive cyclooxygenase-2 expression: Role of NF-kappaB and NFAT transcriptional pathways. *Proc Natl Acad Sci U S A* 113:434-439.2016).

- Kis B, Snipes JA, Simandle SA, Busija DW (Acetaminophen-sensitive prostaglandin production in rat cerebral endothelial cells. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 288:R897-902.2005).
- Kitanaka J, Hashimoto H, Sugimoto Y, Sawada M, Negishi M, Suzumura A, Marunouchi T, Ichikawa A, Baba A (cDNA cloning of a thromboxane A2 receptor from rat astrocytes. *Biochim Biophys Acta* 1265:220-223.1995).
- Kitson AP, Metherel AH, Chen CT, Domenichiello AF, Trepanier MO, Berger A, Bazinet RP (Effect of dietary docosahexaenoic acid (DHA) in phospholipids or triglycerides on brain DHA uptake and accretion. *J Nutr Biochem* 33:91-102.2016).
- Klein CP, Sperotto ND, Maciel IS, Leite CE, Souza AH, Campos MM (Effects of D-series resolvins on behavioral and neurochemical changes in a fibromyalgia-like model in mice. *Neuropharmacology* 86:57-66.2014).
- Kodas E, Galineau L, Bodard S, Vancassel S, Guilloteau D, Besnard JC, Chalon S (Serotonergic neurotransmission is affected by n-3 polyunsaturated fatty acids in the rat. *J Neurochem* 89:695-702.2004).
- Kodas E, Vancassel S, Lejeune B, Guilloteau D, Chalon S (Reversibility of n-3 fatty acid deficiency-induced changes in dopaminergic neurotransmission in rats: critical role of developmental stage. *J Lipid Res* 43:1209-1219.2002).
- Koerner IP, Zhang W, Cheng J, Parker S, Hurn PD, Alkayed NJ (Soluble epoxide hydrolase: regulation by estrogen and role in the inflammatory response to cerebral ischemia. *Front Biosci* 13:2833-2841.2008).
- Konsman JP, Parnet P, Dantzer R (Cytokine-induced sickness behaviour: mechanisms and implications. *Trends Neurosci* 25:154-159.2002).
- Kremer JM (n-3 fatty acid supplements in rheumatoid arthritis. *Am J Clin Nutr* 71:349S-351S.2000).
- Kremer JM, Lawrence DA, Jubiz W, DiGiacomo R, Rynes R, Bartholomew LE, Sherman M (Dietary fish oil and olive oil supplementation in patients with rheumatoid arthritis. Clinical and immunologic effects. *Arthritis Rheum* 33:810-820.1990).
- Krishnamoorthy S, Recchiuti A, Chiang N, Fredman G, Serhan CN (Resolvin D1 receptor stereoselectivity and regulation of inflammation and proresolving microRNAs. *Am J Pathol* 180:2018-2027.2012).
- Krishnamoorthy S, Recchiuti A, Chiang N, Yacoubian S, Lee CH, Yang R, Petasis NA, Serhan CN (Resolvin D1 binds human phagocytes with evidence for proresolving receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:1660-1665.2010).
- Kromann N, Green A (Epidemiological studies in the Upernavik district, Greenland. Incidence of some chronic diseases 1950-1974. *Acta Med Scand* 208:401-406.1980).
- Kuperstein F, Yakubov E, Dinerman P, Gil S, Eylam R, Salem N, Jr., Yavin E (Overexpression of dopamine receptor genes and their products in the postnatal rat brain following maternal n-3 fatty acid dietary deficiency. *J Neurochem* 95:1550-1562.2005).

---

## L

- Labrousse VF, Nadjar A, Joffre C, Costes L, Aubert A, Gregoire S, Bretillon L, Laye S (Short-term long chain omega3 diet protects from neuroinflammatory processes and memory impairment in aged mice. *PLoS One* 7:e36861.2012).
- Lacombe RJS, Giuliano V, Colombo SM, Arts MT, Bazinet RP (Compound-specific isotope analysis resolves the dietary origin of docosahexaenoic acid in the mouse brain. *J Lipid Res* 58:2071-2081.2017).
- Lacroix S, Rivest S (Effect of acute systemic inflammatory response and cytokines on the transcription of the genes encoding cyclooxygenase enzymes (COX-1 and COX-2) in the rat brain. *J Neurochem* 70:452-466.1998).
- Laflamme N, Rivest S (Toll-like receptor 4: the missing link of the cerebral innate immune response triggered by circulating gram-negative bacterial cell wall components. *FASEB J* 15:155-163.2001).

- Lafourcade M, Larrieu T, Mato S, Duffaud A, Sepers M, Matias I, De Smedt-Peyrusse V, Labrousse VF, Bretillon L, Matute C, Rodriguez-Puertas R, Laye S, Manzoni OJ (Nutritional omega-3 deficiency abolishes endocannabinoid-mediated neuronal functions. *Nat Neurosci* 14:345-350.2011).
- Lai AY, McLaurin J (Clearance of amyloid-beta peptides by microglia and macrophages: the issue of what, when and where. *Future Neurol* 7:165-176.2012).
- Larrieu T, Hilal ML, Fourrier C, De Smedt-Peyrusse V, Sans N, Capuron L, Laye S (Nutritional omega-3 modulates neuronal morphology in the prefrontal cortex along with depression-related behaviour through corticosterone secretion. *Transl Psychiatry* 4:e437.2014).
- Larrieu T, Madore C, Joffre C, Laye S (Nutritional n-3 polyunsaturated fatty acids deficiency alters cannabinoid receptor signaling pathway in the brain and associated anxiety-like behavior in mice. *J Physiol Biochem* 68:671-681.2012).
- Lassek WD, Gaulin SJ (Sex differences in the relationship of dietary Fatty acids to cognitive measures in american children. *Front Evol Neurosci* 3:5.2011).
- Lauritzen I, Blondeau N, Heurteaux C, Widmann C, Romey G, Lazdunski M (Polyunsaturated fatty acids are potent neuroprotectors. *EMBO J* 19:1784-1793.2000).
- Laye S, Gheusi G, Cremona S, Combe C, Kelley K, Dantzer R, Parnet P (Endogenous brain IL-1 mediates LPS-induced anorexia and hypothalamic cytokine expression. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 279:R93-98.2000).
- Laye S, Parnet P, Goujon E, Dantzer R (Peripheral administration of lipopolysaccharide induces the expression of cytokine transcripts in the brain and pituitary of mice. *Brain Res Mol Brain Res* 27:157-162.1994).
- Lazic M, Inzaugarat ME, Povero D, Zhao IC, Chen M, Nalbandian M, Miller YI, Chernavsky AC, Feldstein AE, Sears DD (Reduced dietary omega-6 to omega-3 fatty acid ratio and 12/15-lipoxygenase deficiency are protective against chronic high fat diet-induced steatohepatitis. *PLoS One* 9:e107658.2014).
- Le Faouder P, Baillif V, Spreadbury I, Motta JP, Rousset P, Chene G, Guigne C, Terce F, Vanner S, Vergnolle N, Bertrand-Michel J, Dubourdeau M, Cenac N (LC-MS/MS method for rapid and concomitant quantification of pro-inflammatory and pro-resolving polyunsaturated fatty acid metabolites. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 932:123-133.2013).
- Lee JY, Kim NA, Sanford A, Sullivan KE (Histone acetylation and chromatin conformation are regulated separately at the TNF-alpha promoter in monocytes and macrophages. *J Leukoc Biol* 73:862-871.2003).
- Lee LK, Shahar S, Chin AV, Yusoff NA (Docosahexaenoic acid-concentrated fish oil supplementation in subjects with mild cognitive impairment (MCI): a 12-month randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)* 225:605-612.2013).
- Lee WL, Cosio G, Ireton K, Grinstein S (Role of CrkII in Fcgamma receptor-mediated phagocytosis. *J Biol Chem* 282:11135-11143.2007).
- Levant B, Ozias MK, Carlson SE (Specific brain regions of female rats are differentially depleted of docosahexaenoic acid by reproductive activity and an (n-3) fatty acid-deficient diet. *J Nutr* 137:130-134.2007).
- Levy BD, Clish CB, Schmidt B, Gronert K, Serhan CN (Lipid mediator class switching during acute inflammation: signals in resolution. *Nat Immunol* 2:612-619.2001).
- Leyrolle Q, Laye S, Nadjar A. (N-3 PUFAS and neuroinflammation processes in cognitive disorders. *OCL* 23:10.2016).
- Li B, Chen M, Guo L, Yun Y, Li G, Sang N (Endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol protects inflammatory insults from sulfur dioxide inhalation via cannabinoid receptors in the brain. *J Environ Sci (China)* 51:265-274.2017).
- Li L, Wu Y, Wang Y, Wu J, Song L, Xian W, Yuan S, Pei L, Shang Y (Resolvin D1 promotes the interleukin-4-induced alternative activation in BV-2 microglial cells. *J Neuroinflammation* 11:72.2014).

- Li N, He J, Schwartz CE, Gjorstrup P, Bazan HE (Resolvin E1 improves tear production and decreases inflammation in a dry eye mouse model. *J Ocul Pharmacol Ther* 26:431-439.2010).
- Li Q, Leung YO, Zhou I, Ho LC, Kong W, Basil P, Wei R, Lam S, Zhang X, Law AC, Chua SE, Sham PC, Wu EX, McAlonan GM (Dietary supplementation with n-3 fatty acids from weaning limits brain biochemistry and behavioural changes elicited by prenatal exposure to maternal inflammation in the mouse model. *Transl Psychiatry* 5:e641.2015).
- Li Q, Wang M, Tan L, Wang C, Ma J, Li N, Li Y, Xu G, Li J (Docosahexaenoic acid changes lipid composition and interleukin-2 receptor signaling in membrane rafts. *J Lipid Res* 46:1904-1913.2005).
- Li S, Ballou LR, Morham SG, Blatteis CM (Cyclooxygenase-2 mediates the febrile response of mice to interleukin-1beta. *Brain Res* 910:163-173.2001).
- Li Y, Du XF, Du JL (Resting microglia respond to and regulate neuronal activity in vivo. *Commun Integr Biol* 6:e24493.2013).
- Liang KJ, Lee JE, Wang YD, Ma W, Fontainhas AM, Fariss RN, Wong WT (Regulation of dynamic behavior of retinal microglia by CX3CR1 signaling. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 50:4444-4451.2009).
- Liang X, Lin L, Woodling NS, Wang Q, Anacker C, Pan T, Merchant M, Andreasson K (Signaling via the prostaglandin E(2) receptor EP4 exerts neuronal and vascular protection in a mouse model of cerebral ischemia. *J Clin Invest* 121:4362-4371.2011).
- Liao Z, Dong J, Wu W, Yang T, Wang T, Guo L, Chen L, Xu D, Wen F (Resolvin D1 attenuates inflammation in lipopolysaccharide-induced acute lung injury through a process involving the PPARgamma/NF-kappaB pathway. *Respir Res* 13:110.2012).
- Lim SY, Hoshiba J, Moriguchi T, Salem N, Jr. (N-3 fatty acid deficiency induced by a modified artificial rearing method leads to poorer performance in spatial learning tasks. *Pediatr Res* 58:741-748.2005).
- Lim SY, Suzuki H (Intakes of dietary docosahexaenoic acid ethyl ester and egg phosphatidylcholine improve maze-learning ability in young and old mice. *J Nutr* 130:1629-1632.2000).
- Lima-Garcia JF, Dutra RC, da Silva K, Motta EM, Campos MM, Calixto JB (The precursor of resolvin D series and aspirin-triggered resolvin D1 display anti-hyperalgesic properties in adjuvant-induced arthritis in rats. *Br J Pharmacol* 164:278-293.2011).
- Lin HC, Lin TH, Wu MY, Chiu YC, Tang CH, Hour MJ, Liou HC, Tu HJ, Yang RS, Fu WM (5-Lipoxygenase inhibitors attenuate TNF-alpha-induced inflammation in human synovial fibroblasts. *PLoS One* 9:e107890.2014).
- Lin JR, Fang SC, Tang SS, Hu M, Long Y, Ghosh A, Sun HB, Kong LY, Hong H (Hippocampal CysLT1R knockdown or blockade represses LPS-induced depressive behaviors and neuroinflammatory response in mice. *Acta Pharmacol Sin* 38:477-487.2017).
- Lin Q, Ruuska SE, Shaw NS, Dong D, Noy N (Ligand selectivity of the peroxisome proliferator-activated receptor alpha. *Biochemistry* 38:185-190.1999).
- Ling EA (Some aspects of amoeboid microglia in the corpus callosum and neighbouring regions of neonatal rats. *J Anat* 121:29-45.1976).
- Little SJ, Lynch MA, Manku M, Nicolaou A (Docosahexaenoic acid-induced changes in phospholipids in cortex of young and aged rats: a lipidomic analysis. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 77:155-162.2007).
- Liu JJ, Green P, John Mann J, Rapoport SI, Sublette ME (Pathways of polyunsaturated fatty acid utilization: implications for brain function in neuropsychiatric health and disease. *Brain Res* 1597:220-246.2015).
- Liu W, Tang Y, Feng J (Cross talk between activation of microglia and astrocytes in pathological conditions in the central nervous system. *Life Sci* 89:141-146.2011).
- Lobo-Silva D, Carriche GM, Castro AG, Roque S, Saraiva M (Balancing the immune response in the brain: IL-10 and its regulation. *J Neuroinflammation* 13:297.2016).

- Lodge PA, Sriram S (Regulation of microglial activation by TGF-beta, IL-10, and CSF-1. *J Leukoc Biol* 60:502-508.1996).
- Lonergan PE, Martin DS, Horrobin DF, Lynch MA (Neuroprotective actions of eicosapentaenoic acid on lipopolysaccharide-induced dysfunction in rat hippocampus. *J Neurochem* 91:20-29.2004).
- Lozada LE, Desai A, Kevala K, Lee JW, Kim HY (Perinatal Brain Docosahexaenoic Acid Concentration Has a Lasting Impact on Cognition in Mice. *J Nutr* 147:1624-1630.2017).
- Lu DY, Tsao YY, Leung YM, Su KP (Docosahexaenoic acid suppresses neuroinflammatory responses and induces heme oxygenase-1 expression in BV-2 microglia: implications of antidepressant effects for omega-3 fatty acids. *Neuropsychopharmacology* 35:2238-2248.2010).
- Lu Y, Zhao LX, Cao DL, Gao YJ (Spinal injection of docosahexaenoic acid attenuates carrageenan-induced inflammatory pain through inhibition of microglia-mediated neuroinflammation in the spinal cord. *Neuroscience* 241:22-31.2013).
- Lu YC, Yeh WC, Ohashi PS (LPS/TLR4 signal transduction pathway. *Cytokine* 42:145-151.2008).
- Lucido MJ, Orlando BJ, Vecchio AJ, Malkowski MG (Crystal Structure of Aspirin-Acetylated Human Cyclooxygenase-2: Insight into the Formation of Products with Reversed Stereochemistry. *Biochemistry* 55:1226-1238.2016).
- Lukiw WJ, Cui JG, Marcheselli VL, Bodker M, Botkjaer A, Gotlinger K, Serhan CN, Bazan NG (A role for docosahexaenoic acid-derived neuroprotectin D1 in neural cell survival and Alzheimer disease. *J Clin Invest* 115:2774-2783.2005).
- Luo C, Ren H, Wan JB, Yao X, Zhang X, He C, So KF, Kang JX, Pei Z, Su H (Enriched endogenous omega-3 fatty acids in mice protect against global ischemia injury. *J Lipid Res* 55:1288-1297.2014).
- Lynch MA (Neuroinflammatory changes negatively impact on LTP: A focus on IL-1beta. *Brain Res* 1621:197-204.2015).

## M

- 
- Maderna P, Cottell DC, Toivonen T, Dufton N, Dalli J, Perretti M, Godson C (FPR2/ALX receptor expression and internalization are critical for lipoxin A4 and annexin-derived peptide-stimulated phagocytosis. *FASEB J* 24:4240-4249.2010).
- Maderna P, Godson C (Lipoxins: revolutionary road. *Br J Pharmacol* 158:947-959.2009).
- Madore C, Joffre C, Delpech JC, De Smedt-Peyrusse V, Aubert A, Coste L, Laye S, Nadjari A (Early morphofunctional plasticity of microglia in response to acute lipopolysaccharide. *Brain Behav Immun* 34:151-158.2013).
- Madore C, Leyrolle Q, Lacabanne C, Benmamar-Badel A, Joffre C, Nadjari A, Laye S (Neuroinflammation in Autism: Plausible Role of Maternal Inflammation, Dietary Omega 3, and Microbiota. *Neural Plast* 2016:3597209.2016).
- Madore C, Nadjari A, Delpech JC, Sere A, Aubert A, Portal C, Joffre C, Laye S (Nutritional n-3 PUFAs deficiency during perinatal periods alters brain innate immune system and neuronal plasticity-associated genes. *Brain Behav Immun* 41:22-31.2014).
- Mantovani A, Sica A, Locati M (New vistas on macrophage differentiation and activation. *Eur J Immunol* 37:14-16.2007).
- Marcheselli VL, Hong S, Lukiw WJ, Tian XH, Gronert K, Musto A, Hardy M, Gimenez JM, Chiang N, Serhan CN, Bazan NG (Novel docosanoids inhibit brain ischemia-reperfusion-mediated leukocyte infiltration and pro-inflammatory gene expression. *J Biol Chem* 278:43807-43817.2003).
- Marcon R, Bento AF, Dutra RC, Bicca MA, Leite DF, Calixto JB (Maresin 1, a proresolving lipid mediator derived from omega-3 polyunsaturated fatty acids, exerts protective actions in murine models of colitis. *J Immunol* 191:4288-4298.2013).
- Martel-Pelletier J, Lajeunesse D, Reboul P, Pelletier JP (Therapeutic role of dual inhibitors of 5-LOX and COX, selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Rheum Dis* 62:501-509.2003).

- Martin DS, Lonergan PE, Boland B, Fogarty MP, Brady M, Horrobin DF, Campbell VA, Lynch MA (Apoptotic changes in the aged brain are triggered by interleukin-1beta-induced activation of p38 and reversed by treatment with eicosapentaenoic acid. *J Biol Chem* 277:34239-34246.2002).
- Martini AC, Berta T, Forner S, Chen G, Bento AF, Ji RR, Rae GA (Lipoxin A4 inhibits microglial activation and reduces neuroinflammation and neuropathic pain after spinal cord hemisection. *J Neuroinflammation* 13:75.2016).
- Mas E, Croft KD, Zahra P, Barden A, Mori TA (Resolvins D1, D2, and other mediators of self-limited resolution of inflammation in human blood following n-3 fatty acid supplementation. *Clin Chem* 58:1476-1484.2012).
- Masferrer JL, Zweifel BS, Manning PT, Hauser SD, Leahy KM, Smith WG, Isakson PC, Seibert K (Selective inhibition of inducible cyclooxygenase 2 in vivo is antiinflammatory and nonulcerogenic. *Proc Natl Acad Sci U S A* 91:3228-3232.1994).
- Mashima R, Okuyama T (The role of lipoxygenases in pathophysiology; new insights and future perspectives. *Redox Biol* 6:297-310.2015).
- Mauerer R, Walczak Y, Langmann T (Comprehensive mRNA profiling of lipid-related genes in microglia and macrophages using taqman arrays. *Methods Mol Biol* 580:187-201.2009).
- Mazzocchi-Jones D (Impaired corticostriatal LTP and depotentiation following iPLA2 inhibition is restored following acute application of DHA. *Brain Res Bull* 111:69-75.2015).
- McAdam BF, Mardini IA, Habib A, Burke A, Lawson JA, Kapoor S, FitzGerald GA (Effect of regulated expression of human cyclooxygenase isoforms on eicosanoid and isoecosanoid production in inflammation. *J Clin Invest* 105:1473-1482.2000).
- McCoy MK, Tansey MG (TNF signaling inhibition in the CNS: implications for normal brain function and neurodegenerative disease. *J Neuroinflammation* 5:45.2008).
- McNamara RK (Deciphering the role of docosahexaenoic acid in brain maturation and pathology with magnetic resonance imaging. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 88:33-42.2013).
- McNamara RK, Carlson SE (Role of omega-3 fatty acids in brain development and function: potential implications for the pathogenesis and prevention of psychopathology. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 75:329-349.2006).
- Mecha M, Feliu A, Carrillo-Salinas FJ, Rueda-Zubiaurre A, Ortega-Gutierrez S, de Sola RG, Guaza C (Endocannabinoids drive the acquisition of an alternative phenotype in microglia. *Brain Behav Immun* 49:233-245.2015).
- Mechoulam R, Ben-Shabat S, Hanus L, Ligumsky M, Kaminski NE, Schatz AR, Gopher A, Almog S, Martin BR, Compton DR, et al. (Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochem Pharmacol* 50:83-90.1995).
- Medeiros R, Kitazawa M, Passos GF, Baglietto-Vargas D, Cheng D, Cribbs DH, LaFerla FM (Aspirin-triggered lipoxin A4 stimulates alternative activation of microglia and reduces Alzheimer disease-like pathology in mice. *Am J Pathol* 182:1780-1789.2013).
- Medzhitov R (Toll-like receptors and innate immunity. *Nat Rev Immunol* 1:135-145.2001).
- Messamore E, Almeida DM, Jandacek RJ, McNamara RK (Polyunsaturated fatty acids and recurrent mood disorders: Phenomenology, mechanisms, and clinical application. *Prog Lipid Res* 66:1-13.2017).
- Miles EA, Allen E, Calder PC (In vitro effects of eicosanoids derived from different 20-carbon Fatty acids on production of monocyte-derived cytokines in human whole blood cultures. *Cytokine* 20:215-223.2002).
- Miller AM, Masrourpour M, Klaus C, Zhang JX (LPS exacerbates endothelin-1 induced activation of cytosolic phospholipase A2 and thromboxane A2 production from Kupffer cells of the prefibrotic rat liver. *J Hepatol* 46:276-285.2007).
- Mingam R, Moranis A, Bluth RM, De Smedt-Peyrusse V, Kelley KW, Guesnet P, Lavialle M, Dantzer R, Laye S (Uncoupling of interleukin-6 from its signalling pathway by dietary

- n-3-polyunsaturated fatty acid deprivation alters sickness behaviour in mice. *Eur J Neurosci* 28:1877-1886.2008).
- Minghetti L (Cyclooxygenase-2 (COX-2) in inflammatory and degenerative brain diseases. *J Neuropathol Exp Neurol* 63:901-910.2004).
- Minghetti L, Polazzi E, Nicolini A, Levi G (Opposite regulation of prostaglandin E2 synthesis by transforming growth factor-beta1 and interleukin 10 in activated microglial cultures. *J Neuroimmunol* 82:31-39.1998).
- Minogue AM, Lynch AM, Loane DJ, Herron CE, Lynch MA (Modulation of amyloid-beta-induced and age-associated changes in rat hippocampus by eicosapentaenoic acid. *J Neurochem* 103:914-926.2007).
- Mitchell RW, Hatch GM (Fatty acid transport into the brain: of fatty acid fables and lipid tails. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 85:293-302.2011).
- Miyauchi S, Hirasawa A, Iga T, Liu N, Itsubo C, Sadakane K, Hara T, Tsujimoto G (Distribution and regulation of protein expression of the free fatty acid receptor GPR120. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 379:427-434.2009).
- Mizwicki MT, Liu G, Fiala M, Magpantay L, Sayre J, Siani A, Mahanian M, Weitzman R, Hayden EY, Rosenthal MJ, Nemere I, Ringman J, Teplow DB (1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 and resolvin D1 retune the balance between amyloid-beta phagocytosis and inflammation in Alzheimer's disease patients. *J Alzheimers Dis* 34:155-170.2013).
- Moller JC, Klein MA, Haas S, Jones LL, Kreutzberg GW, Raivich G (Regulation of thrombospondin in the regenerating mouse facial motor nucleus. *Glia* 17:121-132.1996).
- Montine TJ, Milatovic D, Gupta RC, Valyi-Nagy T, Morrow JD, Breyer RM (Neuronal oxidative damage from activated innate immunity is EP2 receptor-dependent. *J Neurochem* 83:463-470.2002).
- Moon DO, Kim KC, Jin CY, Han MH, Park C, Lee KJ, Park YM, Choi YH, Kim GY (Inhibitory effects of eicosapentaenoic acid on lipopolysaccharide-induced activation in BV2 microglia. *Int Immunopharmacol* 7:222-229.2007).
- Moore KW, de Waal Malefyt R, Coffman RL, O'Garra A (Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annu Rev Immunol* 19:683-765.2001).
- Moore SA, Yoder E, Murphy S, Dutton GR, Spector AA (Astrocytes, not neurons, produce docosahexaenoic acid (22:6 omega-3) and arachidonic acid (20:4 omega-6). *J Neurochem* 56:518-524.1991).
- Moore SA, Yoder E, Spector AA (Role of the blood-brain barrier in the formation of long-chain omega-3 and omega-6 fatty acids from essential fatty acid precursors. *J Neurochem* 55:391-402.1990).
- Moran LB, Duke DC, Turkheimer FE, Banati RB, Graeber MB (Towards a transcriptome definition of microglial cells. *Neurogenetics* 5:95-108.2004).
- Moranis A, Delpech JC, De Smedt-Peyrusse V, Aubert A, Guesnet P, Lavielle M, Joffre C, Laye S (Long term adequate n-3 polyunsaturated fatty acid diet protects from depressive-like behavior but not from working memory disruption and brain cytokine expression in aged mice. *Brain Behav Immun* 26:721-731.2012).
- Morgane PJ, Austin-LaFrance R, Bronzino J, Tonkiss J, Diaz-Cintra S, Cintra L, Kemper T, Galler JR (Prenatal malnutrition and development of the brain. *Neurosci Biobehav Rev* 17:91-128.1993).
- Moriguchi T, Greiner RS, Salem N, Jr. (Behavioral deficits associated with dietary induction of decreased brain docosahexaenoic acid concentration. *J Neurochem* 75:2563-2573.2000).
- Moriguchi T, Loewke J, Garrison M, Catalan JN, Salem N, Jr. (Reversal of docosahexaenoic acid deficiency in the rat brain, retina, liver, and serum. *J Lipid Res* 42:419-427.2001).
- Moriguchi T, Salem N, Jr. (Recovery of brain docosahexaenoate leads to recovery of spatial task performance. *J Neurochem* 87:297-309.2003).
- Mosser DM, Edwards JP (Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nat Rev Immunol* 8:958-969.2008).

- Mukherjee PK, Marcheselli VL, Serhan CN, Bazan NG (Neuroprotectin D1: a docosahexaenoic acid-derived docosatriene protects human retinal pigment epithelial cells from oxidative stress. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101:8491-8496.2004).
- Muldoon MF, Ryan CM, Sheu L, Yao JK, Conklin SM, Manuck SB (Serum phospholipid docosahexaenoic acid is associated with cognitive functioning during middle adulthood. *J Nutr* 140:848-853.2010).
- Mulik RS, Bing C, Ladouceur-Wodzak M, Munaweera I, Chopra R, Corbin IR (Localized delivery of low-density lipoprotein docosahexaenoic acid nanoparticles to the rat brain using focused ultrasound. *Biomaterials* 83:257-268.2016).
- Murphy EJ (Brain fixation for analysis of brain lipid-mediators of signal transduction and brain eicosanoids requires head-focused microwave irradiation: an historical perspective. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 91:63-67.2010).
- Murray HJ, O'Connor JJ (A role for COX-2 and p38 mitogen activated protein kinase in long-term depression in the rat dentate gyrus in vitro. *Neuropharmacology* 44:374-380.2003).
- Murthy M, Hamilton J, Greiner RS, Moriguchi T, Salem N, Jr., Kim HY (Differential effects of n-3 fatty acid deficiency on phospholipid molecular species composition in the rat hippocampus. *J Lipid Res* 43:611-617.2002).
- Mustafa M, Kantarci A, Bolstad A, Lygre H, Mustafa K, Hasturk H, Serhan C, Van Dyke T (2010) Resolvin D1 Reduces Prostaglandin E2 and Increases Lipoxin A4 Production.
- Musto AE, Gjørstrup P, Bazan NG (The omega-3 fatty acid-derived neuroprotectin D1 limits hippocampal hyperexcitability and seizure susceptibility in kindling epileptogenesis. *Epilepsia* 52:1601-1608.2011).
- Musto AE, Walker CP, Petasis NA, Bazan NG (Hippocampal neuro-networks and dendritic spine perturbations in epileptogenesis are attenuated by neuroprotectin d1. *PLoS One* 10:e0116543.2015).

## N

- Nadeau S, Rivest S (Regulation of the gene encoding tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) in the rat brain and pituitary in response in different models of systemic immune challenge. *J Neuropathol Exp Neurol* 58:61-77.1999).
- Nadjar A, Leyrolle Q, Joffre C, Laye S (Bioactive lipids as new class of microglial modulators: When nutrition meets neuroimmunology. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 79:19-26.2017).
- Nadjar A, Tridon V, May MJ, Ghosh S, Dantzer R, Amedee T, Parnet P (NFkappaB activates in vivo the synthesis of inducible Cox-2 in the brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 25:1047-1059.2005).
- Nakahata N, Miyamoto A, Ohkubo S, Ishimoto H, Sakai K, Nakanishi H, Ohshika H, Ohizumi Y (Gq/11 communicates with thromboxane A2 receptors in human astrocytoma cells, rabbit astrocytes and human platelets. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 87:243-251.1995).
- Narumiya S, Ogorochi T, Nakao K, Hayaishi O (Prostaglandin D2 in rat brain, spinal cord and pituitary: basal level and regional distribution. *Life Sci* 31:2093-2103.1982).
- Nassar GM, Morrow JD, Roberts LJ, 2nd, Lakkis FG, Badr KF (Induction of 15-lipoxygenase by interleukin-13 in human blood monocytes. *J Biol Chem* 269:27631-27634.1994).
- Nava E, Roder B (Adaptation and maladaptation insights from brain plasticity. *Prog Brain Res* 191:177-194.2011).
- Nebert DW, Wikvall K, Miller WL (Human cytochromes P450 in health and disease. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 368:20120431.2013).
- Nguyen LN, Ma D, Shui G, Wong P, Cazenave-Gassiot A, Zhang X, Wenk MR, Goh EL, Silver DL (Mfsd2a is a transporter for the essential omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid. *Nature* 509:503-506.2014).
- Nieto N, Torres MI, Rios A, Gil A (Dietary polyunsaturated fatty acids improve histological and biochemical alterations in rats with experimental ulcerative colitis. *J Nutr* 132:11-19.2002).

- Niho Y, Niiro H, Tanaka Y, Nakashima H, Otsuka T (Role of IL-10 in the crossregulation of prostaglandins and cytokines in monocytes. *Acta Haematol* 99:165-170.1998).
- Nimmerjahn A, Kirchhoff F, Helmchen F (Resting microglial cells are highly dynamic surveillants of brain parenchyma in vivo. *Science* 308:1314-1318.2005).
- Nishimaki S, Seki K (An imbalance between prostacyclin and thromboxane in relation to cerebral blood flow in neonates with maternal preeclampsia. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 58:43-49.1999).
- Noguchi K, Okubo M (Leukotrienes in nociceptive pathway and neuropathic/inflammatory pain. *Biol Pharm Bull* 34:1163-1169.2011).
- Noh H, Jeon J, Seo H (Systemic injection of LPS induces region-specific neuroinflammation and mitochondrial dysfunction in normal mouse brain. *Neurochem Int* 69:35-40.2014).
- Norling LV, Headland SE, Dalli J, Arnardottir HH, Haworth O, Jones HR, Irimia D, Serhan CN, Perretti M (Proresolving and cartilage-protective actions of resolvin D1 in inflammatory arthritis. *JCI Insight* 1:e85922.2016).
- Nunez E, Benito C, Pazos MR, Barbachano A, Fajardo O, Gonzalez S, Tolon RM, Romero J (Cannabinoid CB2 receptors are expressed by perivascular microglial cells in the human brain: an immunohistochemical study. *Synapse* 53:208-213.2004).

### O-P

- Oh DY, Lagakos WS (The role of G-protein-coupled receptors in mediating the effect of fatty acids on inflammation and insulin sensitivity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 14:322-327.2011).
- Oh DY, Talukdar S, Bae EJ, Imamura T, Morinaga H, Fan W, Li P, Lu WJ, Watkins SM, Olefsky JM (GPR120 is an omega-3 fatty acid receptor mediating potent anti-inflammatory and insulin-sensitizing effects. *Cell* 142:687-698.2010).
- Ohira T, Arita M, Omori K, Recchiuti A, Van Dyke TE, Serhan CN (Resolvin E1 receptor activation signals phosphorylation and phagocytosis. *J Biol Chem* 285:3451-3461.2010).
- Olah M, Biber K, Vinet J, Boddeke HW (Microglia phenotype diversity. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 10:108-118.2011).
- Orihuela R, McPherson CA, Harry GJ (Microglial M1/M2 polarization and metabolic states. *Br J Pharmacol* 173:649-665.2016).
- Orr SK, Colas RA, Dalli J, Chiang N, Serhan CN (Proresolving actions of a new resolvin D1 analog mimetic qualifies as an immunoresolvent. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 308:L904-911.2015).
- Orr SK, Palumbo S, Bosetti F, Mount HT, Kang JX, Greenwood CE, Ma DW, Serhan CN, Bazinet RP (Unesterified docosahexaenoic acid is protective in neuroinflammation. *J Neurochem*.2013).
- Orr SK, Tong JY, Kang JX, Ma DW, Bazinet RP (The fat-1 mouse has brain docosahexaenoic acid levels achievable through fish oil feeding. *Neurochem Res* 35:811-819.2010).
- Ostermann AI, Reutzel M, Hartung N, Franke N, Kutzner L, Schoenfeld K, Weylandt KH, Eckert GP, Schebb NH (A diet rich in omega-3 fatty acids enhances expression of soluble epoxide hydrolase in murine brain. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*.2017).
- Ozias MK, Carlson SE, Levant B (Maternal parity and diet (n-3) polyunsaturated fatty acid concentration influence accretion of brain phospholipid docosahexaenoic acid in developing rats. *J Nutr* 137:125-129.2007).
- Pacher P, Batkai S, Kunos G (The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. *Pharmacol Rev* 58:389-462.2006).
- Pallast S, Arai K, Wang X, Lo EH, van Leyen K (12/15-Lipoxygenase targets neuronal mitochondria under oxidative stress. *J Neurochem* 111:882-889.2009).
- Pamplona FA, Ferreira J, Menezes de Lima O, Jr., Duarte FS, Bento AF, Forner S, Villarinho JG, Bellocchio L, Wotjak CT, Lerner R, Monory K, Lutz B, Canetti C, Matias I, Calixto JB, Marsicano G, Guimaraes MZ, Takahashi RN (Anti-inflammatory lipoxin A4 is an

- endogenous allosteric enhancer of CB1 cannabinoid receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 109:21134-21139.2012).
- Pan JP, Zhang HQ, Wei W, Guo YF, Na X, Cao XH, Liu LJ (Some subtypes of endocannabinoid/endovanilloid receptors mediate docosahexaenoic acid-induced enhanced spatial memory in rats. *Brain Res* 1412:18-27.2011).
- Paolicelli RC, Bolasco G, Pagani F, Maggi L, Scianni M, Panzanelli P, Giustetto M, Ferreira TA, Guiducci E, Dumas L, Ragozzino D, Gross CT (Synaptic pruning by microglia is necessary for normal brain development. *Science* 333:1456-1458.2011).
- Park CK (Maresin 1 Inhibits TRPV1 in Temporomandibular Joint-Related Trigeminal Nociceptive Neurons and TMJ Inflammation-Induced Synaptic Plasticity in the Trigeminal Nucleus. *Mediators Inflamm* 2015:275126.2015).
- Park CK, Lu N, Xu ZZ, Liu T, Serhan CN, Ji RR (Resolving TRPV1- and TNF-alpha-mediated spinal cord synaptic plasticity and inflammatory pain with neuroprotectin D1. *J Neurosci* 31:15072-15085.2011).
- Parkhurst CN, Yang G, Ninan I, Savas JN, Yates JR, 3rd, Lafaille JJ, Hempstead BL, Littman DR, Gan WB (Microglia promote learning-dependent synapse formation through brain-derived neurotrophic factor. *Cell* 155:1596-1609.2013).
- Pascual O, Ben Achour S, Rostaing P, Triller A, Bessis A (Microglia activation triggers astrocyte-mediated modulation of excitatory neurotransmission. *Proc Natl Acad Sci U S A* 109:E197-205.2012).
- Pathan AR, Gaikwad AB, Viswanad B, Ramarao P (Rosiglitazone attenuates the cognitive deficits induced by high fat diet feeding in rats. *Eur J Pharmacol* 589:176-179.2008).
- Patrignani P, Tacconelli S, Sciulli MG, Capone ML (New insights into COX-2 biology and inhibition. *Brain Res Brain Res Rev* 48:352-359.2005).
- Pawelczyk T, Grancow-Grabka M, Kotlicka-Antczak M, Trafalska E, Pawelczyk A (A randomized controlled study of the efficacy of six-month supplementation with concentrated fish oil rich in omega-3 polyunsaturated fatty acids in first episode schizophrenia. *J Psychiatr Res* 73:34-44.2016).
- Perea G, Araque A (GLIA modulates synaptic transmission. *Brain Res Rev* 63:93-102.2010).
- Perez MA, Penalzoza-Sancho V, Ahumada J, Fuenzalida M, Dagnino-Subiabre A (n-3 Polyunsaturated fatty acid supplementation restored impaired memory and GABAergic synaptic efficacy in the hippocampus of stressed rats. *Nutr Neurosci* 1-14.2017).
- Perretti M, Chiang N, La M, Fierro IM, Marullo S, Getting SJ, Solito E, Serhan CN (Endogenous lipid- and peptide-derived anti-inflammatory pathways generated with glucocorticoid and aspirin treatment activate the lipoxin A4 receptor. *Nat Med* 8:1296-1302.2002).
- Perry SW, Dewhurst S, Bellizzi MJ, Gelbard HA (Tumor necrosis factor-alpha in normal and diseased brain: Conflicting effects via intraneuronal receptor crosstalk? *J Neurovirol* 8:611-624.2002).
- Perry VH, Teeling J (Microglia and macrophages of the central nervous system: the contribution of microglia priming and systemic inflammation to chronic neurodegeneration. *Semin Immunopathol* 35:601-612.2013).
- Pertwee RG (Lipoxin A4 is an allosteric endocannabinoid that strengthens anandamide-induced CB1 receptor activation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 109:20781-20782.2012).
- Peters-Golden M, Henderson WR, Jr. (Leukotrienes. *N Engl J Med* 357:1841-1854.2007).
- Petroni A, Salami M, Blasevich M, Papini N, Galli C (Inhibition by n-3 fatty acids of arachidonic acid metabolism in a primary culture of astroglial cells. *Neurochem Res* 19:1187-1193.1994).
- Pettit LK, Varsanyi C, Tadros J, Vassiliou E (Modulating the inflammatory properties of activated microglia with Docosahexaenoic acid and Aspirin. *Lipids Health Dis* 12:16.2013).
- Pietropaolo S, Goubran MG, Joffre C, Aubert A, Lemaire-Mayo V, Crusio WE, Laye S (Dietary supplementation of omega-3 fatty acids rescues fragile X phenotypes in Fmr1-Ko mice. *Psychoneuroendocrinology* 49:119-129.2014).

- Potter KA, Buck AC, Self WK, Capadona JR (Stab injury and device implantation within the brain results in inversely multiphasic neuroinflammatory and neurodegenerative responses. *J Neural Eng* 9:046020.2012).
- Powell WS, Rokach J (Biosynthesis, biological effects, and receptors of hydroxyeicosatetraenoic acids (HETEs) and oxoeicosatetraenoic acids (oxo-ETEs) derived from arachidonic acid. *Biochim Biophys Acta* 1851:340-355.2015).
- Poynter ME, Daynes RA (Peroxisome proliferator-activated receptor alpha activation modulates cellular redox status, represses nuclear factor-kappaB signaling, and reduces inflammatory cytokine production in aging. *J Biol Chem* 273:32833-32841.1998).
- Pratico D, Zhukareva V, Yao Y, Uryu K, Funk CD, Lawson JA, Trojanowski JQ, Lee VM (12/15-lipoxygenase is increased in Alzheimer's disease: possible involvement in brain oxidative stress. *Am J Pathol* 164:1655-1662.2004).
- Pratt BM, McPherson JM (TGF-beta in the central nervous system: potential roles in ischemic injury and neurodegenerative diseases. *Cytokine Growth Factor Rev* 8:267-292.1997).
- Prehn JH, Bindokas VP, Jordan J, Galindo MF, Ghadge GD, Roos RP, Boise LH, Thompson CB, Krajewski S, Reed JC, Miller RJ (Protective effect of transforming growth factor-beta 1 on beta-amyloid neurotoxicity in rat hippocampal neurons. *Mol Pharmacol* 49:319-328.1996).
- Pu H, Jiang X, Wei Z, Hong D, Hassan S, Zhang W, Liu J, Meng H, Shi Y, Chen L, Chen J (Repetitive and Prolonged Omega-3 Fatty Acid Treatment After Traumatic Brain Injury Enhances Long-Term Tissue Restoration and Cognitive Recovery. *Cell Transplant* 26:555-569.2017).
- Purdon D, Arai T, Rapoport S (No evidence for direct incorporation of esterified palmitic acid from plasma into brain lipids of awake adult rat. *J Lipid Res* 38:526-530.1997).

### Q-R

- Quan N, Whiteside M, Herkenham M (Cyclooxygenase 2 mRNA expression in rat brain after peripheral injection of lipopolysaccharide. *Brain Res* 802:189-197.1998).
- Quinn JF, Raman R, Thomas RG, Yurko-Mauro K, Nelson EB, Van Dyck C, Galvin JE, Emond J, Jack CR, Jr., Weiner M, Shinto L, Aisen PS (Docosahexaenoic acid supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA* 304:1903-1911.2010).
- Rajamoorthi K, Petrache HI, McIntosh TJ, Brown MF (Packing and viscoelasticity of polyunsaturated omega-3 and omega-6 lipid bilayers as seen by (2)H NMR and X-ray diffraction. *J Am Chem Soc* 127:1576-1588.2005).
- Rakic S, Zecevic N (Programmed cell death in the developing human telencephalon. *Eur J Neurosci* 12:2721-2734.2000).
- Rao JS, Ertley RN, DeMar JC, Jr., Rapoport SI, Bazinet RP, Lee HJ (Dietary n-3 PUFA deprivation alters expression of enzymes of the arachidonic and docosahexaenoic acid cascades in rat frontal cortex. *Mol Psychiatry* 12:151-157.2007).
- Rapoport SI, Chang MC, Spector AA (Delivery and turnover of plasma-derived essential PUFAs in mammalian brain. *J Lipid Res* 42:678-685.2001).
- Rapoport SI, Rao JS, Igarashi M (Brain metabolism of nutritionally essential polyunsaturated fatty acids depends on both the diet and the liver. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 77:251-261.2007).
- Ravichandran KS (Beginnings of a good apoptotic meal: the find-me and eat-me signaling pathways. *Immunity* 35:445-455.2011).
- Recchiuti A (Resolvin D1 and its GPCRs in resolution circuits of inflammation. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 107:64-76.2013).
- Recchiuti A, Codagnone M, Pierdomenico AM, Rossi C, Mari VC, Cianci E, Simiele F, Gatta V, Romano M (Immunoresolving actions of oral resolvin D1 include selective regulation of the transcription machinery in resolution-phase mouse macrophages. *FASEB J* 28:3090-3102.2014).

- Recchiuti A, Krishnamoorthy S, Fredman G, Chiang N, Serhan CN (MicroRNAs in resolution of acute inflammation: identification of novel resolvin D1-miRNA circuits. *Faseb J* 25:544-560.2011).
- Remington LT, Babcock AA, Zehntner SP, Owens T (Microglial recruitment, activation, and proliferation in response to primary demyelination. *Am J Pathol* 170:1713-1724.2007).
- Renaud J, Therien HM, Plouffe M, Martinoli MG ([Neuroinflammation: Dr Jekyll or Mr Hyde?]. *Med Sci (Paris)* 31:979-988.2015).
- Rey C, Nadjar A, Buaud B, Vaysse C, Aubert A, Pallet V, Laye S, Joffre C (Resolvin D1 and E1 promote resolution of inflammation in microglial cells in vitro. *Brain Behav Immun* 55:249-259.2016).
- Ricciotti E, FitzGerald GA (Prostaglandins and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 31:986-1000.2011).
- Ricote M, Li AC, Willson TM, Kelly CJ, Glass CK (The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma is a negative regulator of macrophage activation. *Nature* 391:79-82.1998).
- Ringheim GE, Burgher KL, Heroux JA (Interleukin-6 mRNA expression by cortical neurons in culture: evidence for neuronal sources of interleukin-6 production in the brain. *J Neuroimmunol* 63:113-123.1995).
- Rius B, Titos E, Moran-Salvador E, Lopez-Vicario C, Garcia-Alonso V, Gonzalez-Periz A, Arroyo V, Claria J (Resolvin D1 primes the resolution process initiated by calorie restriction in obesity-induced steatohepatitis. *FASEB J* 28:836-848.2014).
- Romano M, Recchia I, Recchiuti A (Lipoxin receptors. *ScientificWorldJournal* 7:1393-1412.2007).
- Rosenberger TA, Villacreses NE, Hovda JT, Bosetti F, Weerasinghe G, Wine RN, Harry GJ, Rapoport SI (Rat brain arachidonic acid metabolism is increased by a 6-day intracerebral ventricular infusion of bacterial lipopolysaccharide. *J Neurochem* 88:1168-1178.2004).
- Rossi A, Pergola C, Koeberle A, Hoffmann M, Dehm F, Bramanti P, Cuzzocrea S, Werz O, Sautebin L (The 5-lipoxygenase inhibitor, zileuton, suppresses prostaglandin biosynthesis by inhibition of arachidonic acid release in macrophages. *Br J Pharmacol* 161:555-570.2010).
- Rossi S, Di Filippo C, Gesualdo C, Potenza N, Russo A, Trotta MC, Zippo MV, Maisto R, Ferraraccio F, Simonelli F, D'Amico M (Protection from endotoxic uveitis by intravitreal Resolvin D1: involvement of lymphocytes, miRNAs, ubiquitin-proteasome, and M1/M2 macrophages. *Mediators Inflamm* 2015:149381.2015).

---

## S

- Saleem S, Ahmad AS, Maruyama T, Narumiya S, Dore S (PGF(2alpha) FP receptor contributes to brain damage following transient focal brain ischemia. *Neurotox Res* 15:62-70.2009).
- Salinas G, Rangasetty UC, Uretsky BF, Birnbaum Y (The cyclooxygenase 2 (COX-2) story: it's time to explain, not inflame. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 12:98-111.2007).
- Sanyal S, Kim SM, Ramaswami M (Retrograde regulation in the CNS; neuron-specific interpretations of TGF-beta signaling. *Neuron* 41:845-848.2004).
- Saraiva M, O'Garra A (The regulation of IL-10 production by immune cells. *Nat Rev Immunol* 10:170-181.2010).
- Sarruf DA, Yu F, Nguyen HT, Williams DL, Printz RL, Niswender KD, Schwartz MW (Expression of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma in key neuronal subsets regulating glucose metabolism and energy homeostasis. *Endocrinology* 150:707-712.2009).
- Sastry PS (Lipids of nervous tissue: composition and metabolism. *Prog Lipid Res* 24:69-176.1985).
- Savill J, Dransfield I, Gregory C, Haslett C (A blast from the past: clearance of apoptotic cells regulates immune responses. *Nat Rev Immunol* 2:965-975.2002).

- Sawada M, Suzumura A, Hosoya H, Marunouchi T, Nagatsu T (Interleukin-10 inhibits both production of cytokines and expression of cytokine receptors in microglia. *J Neurochem* 72:1466-1471.1999).
- Schafer DP, Lehrman EK, Kautzman AG, Koyama R, Mardinly AR, Yamasaki R, Ransohoff RM, Greenberg ME, Barres BA, Stevens B (Microglia sculpt postnatal neural circuits in an activity and complement-dependent manner. *Neuron* 74:691-705.2012).
- Schafer DP, Lehrman EK, Stevens B (The "quad-partite" synapse: microglia-synapse interactions in the developing and mature CNS. *Glia* 61:24-36.2013).
- Schafer DP, Stevens B (Synapse elimination during development and disease: immune molecules take centre stage. *Biochem Soc Trans* 38:476-481.2010).
- Scheller J, Ohnesorge N, Rose-John S (Interleukin-6 trans-signalling in chronic inflammation and cancer. *Scand J Immunol* 63:321-329.2006).
- Scher JU, Pillinger MH (15d-PGJ2: the anti-inflammatory prostaglandin? *Clin Immunol* 114:100-109.2005).
- Schiefer J, Kampe K, Dodt HU, Zieglgansberger W, Kreutzberg GW (Microglial motility in the rat facial nucleus following peripheral axotomy. *J Neurocytol* 28:439-453.1999).
- Schmelzer KR, Kubala L, Newman JW, Kim IH, Eiserich JP, Hammock BD (Soluble epoxide hydrolase is a therapeutic target for acute inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102:9772-9777.2005).
- Schneiders J, Fuchs F, Damm J, Herden C, Gerstberger R, Soares DM, Roth J, Rummel C (The transcription factor nuclear factor interleukin 6 mediates pro- and anti-inflammatory responses during LPS-induced systemic inflammation in mice. *Brain Behav Immun* 48:147-164.2015).
- Schobitz B, Voorhuis DA, De Kloet ER (Localization of interleukin 6 mRNA and interleukin 6 receptor mRNA in rat brain. *Neurosci Lett* 136:189-192.1992).
- Schoeniger A, Fuhrmann H, Schumann J (LPS- or *Pseudomonas aeruginosa*-mediated activation of the macrophage TLR4 signaling cascade depends on membrane lipid composition. *PeerJ* 4:e1663.2016).
- Schuhmann MU, Mokhtarzadeh M, Stichtenoth DO, Skardelly M, Klinge PM, Gutzki FM, Samii M, Brinker T (Temporal profiles of cerebrospinal fluid leukotrienes, brain edema and inflammatory response following experimental brain injury. *Neurol Res* 25:481-491.2003).
- Schwab JM, Chiang N, Arita M, Serhan CN (Resolvin E1 and protectin D1 activate inflammation-resolution programmes. *Nature* 447:869-874.2007).
- Seibert K, Masferrer JL (Role of inducible cyclooxygenase (COX-2) in inflammation. *Receptor* 4:17-23.1994).
- Serhan CN (The resolution of inflammation: the devil in the flask and in the details. *FASEB J* 25:1441-1448.2011).
- Serhan CN (Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. *Nature* 510:92-101.2014).
- Serhan CN (Treating inflammation and infection in the 21st century: new hints from decoding resolution mediators and mechanisms. *FASEB J* 31:1273-1288.2017).
- Serhan CN, Chiang N, Dalli J (The resolution code of acute inflammation: Novel pro-resolving lipid mediators in resolution. *Semin Immunol* 27:200-215.2015).
- Serhan CN, Clish CB, Brannon J, Colgan SP, 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. *J Exp Med* 192:1197-1204.2000).
- Serhan CN, Dalli J, Karamnov S, Choi A, Park CK, Xu ZZ, Ji RR, Zhu M, Petasis NA (Macrophage proresolving mediator maresin 1 stimulates tissue regeneration and controls pain. *FASEB J* 26:1755-1765.2012).
- Serhan CN, Hong S, Gronert K, Colgan SP, Devchand PR, Mirick G, Moussignac RL (Resolvins: a family of bioactive products of omega-3 fatty acid transformation circuits initiated by aspirin treatment that counter proinflammation signals. *J Exp Med* 196:1025-1037.2002).

- Serhan CN, Petasis NA (Resolvins and protectins in inflammation resolution. *Chem Rev* 111:5922-5943.2011).
- Serhan CN, Savill J (Resolution of inflammation: the beginning programs the end. *Nat Immunol* 6:1191-1197.2005).
- Serhan CN, Yacoubian S, Yang R (Anti-inflammatory and proresolving lipid mediators. *Annu Rev Pathol* 3:279-312.2008).
- Serhan CN, Yang R, Martinod K, Kasuga K, Pillai PS, Porter TF, Oh SF, Spite M (Maresins: novel macrophage mediators with potent antiinflammatory and proresolving actions. *J Exp Med* 206:15-23.2009).
- Seyer B, Pham V, Albiston AL, Chai SY (Cannula implantation into the lateral ventricle does not adversely affect recognition or spatial working memory. *Neurosci Lett* 628:171-178.2016).
- Shalini SM, Ho CF, Ng YK, Tong JX, Ong ES, Herr DR, Dawe GS, Ong WY (Distribution of Alox15 in the Rat Brain and Its Role in Prefrontal Cortical Resolvin D1 Formation and Spatial Working Memory. *Mol Neurobiol*.2017).
- Sharma JN, Mohammed LA (The role of leukotrienes in the pathophysiology of inflammatory disorders: is there a case for revisiting leukotrienes as therapeutic targets? *Inflammopharmacology* 14:10-16.2006).
- Sheets KG, Jun B, Zhou Y, Zhu M, Petasis NA, Gordon WC, Bazan NG (Microglial ramification and redistribution concomitant with the attenuation of choroidal neovascularization by neuroprotectin D1. *Mol Vis* 19:1747-1759.2013).
- Shemi D, Azab AN, Kaplanski J (Time-dependent effect of LPS on PGE2 and TNF-alpha production by rat glial brain culture: influence of COX and cytokine inhibitors. *J Endotoxin Res* 6:377-381.2000).
- Shevalye H, Yorek MS, Coppey LJ, Holmes A, Harper MM, Kardon RH, Yorek MA (Effect of enriching the diet with menhaden oil or daily treatment with resolvin D1 on neuropathy in a mouse model of type 2 diabetes. *J Neurophysiol* 114:199-208.2015).
- Shi Z, Ren H, Huang Z, Peng Y, He B, Yao X, Yuan TF, Su H (Fish Oil Prevents Lipopolysaccharide-Induced Depressive-Like Behavior by Inhibiting Neuroinflammation. *Mol Neurobiol*.2016).
- Shimizu T, Yokotani K (Effects of centrally administered prostaglandin E(3) and thromboxane A(3) on plasma noradrenaline and adrenaline in rats: comparison with prostaglandin E(2) and thromboxane A(2). *Eur J Pharmacol* 611:30-34.2009).
- Shirai K, Saito Y, Yoshida S, Matsuoka N (Existence of lipoprotein lipase in rat brain microvessels. *Tohoku J Exp Med* 149:449-450.1986).
- Shrikant P, Lee SJ, Kalvakolanu I, Ransohoff RM, Benveniste EN (Stimulus-specific inhibition of intracellular adhesion molecule-1 gene expression by TGF-beta. *J Immunol* 157:892-900.1996).
- Siegert E, Paul F, Rothe M, Weylandt KH (The effect of omega-3 fatty acids on central nervous system remyelination in fat-1 mice. *BMC Neurosci* 18:19.2017).
- Sierra A, Encinas JM, Deudero JJ, Chancey JH, Enikolopov G, Overstreet-Wadiche LS, Tsirka SE, Maletic-Savatic M (Microglia shape adult hippocampal neurogenesis through apoptosis-coupled phagocytosis. *Cell Stem Cell* 7:483-495.2010).
- Simopoulos AP (Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. *J Am Coll Nutr* 21:495-505.2002).
- Simopoulos AP (The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. *Exp Biol Med (Maywood)* 233:674-688.2008).
- Simopoulos AP (Evolutionary aspects of diet: the omega-6/omega-3 ratio and the brain. *Mol Neurobiol* 44:203-215.2011a).
- Simopoulos AP (Importance of the omega-6/omega-3 balance in health and disease: evolutionary aspects of diet. *World Rev Nutr Diet* 102:10-21.2011b).
- Simopoulos AP (An Increase in the Omega-6/Omega-3 Fatty Acid Ratio Increases the Risk for Obesity. *Nutrients* 8:128.2016).
- Sinha RA, Khare P, Rai A, Maurya SK, Pathak A, Mohan V, Nagar GK, Mudiam MK, Godbole MM, Bandyopadhyay S (Anti-apoptotic role of omega-3-fatty acids in

- developing brain: perinatal hypothyroid rat cerebellum as apoptotic model. *Int J Dev Neurosci* 27:377-383.2009).
- Skorve J, Hilvo M, Vihervaara T, Burri L, Bohov P, Tillander V, Bjorndal B, Suoniemi M, Laaksonen R, Ekroos K, Berge RK, Alexson SE (Fish oil and krill oil differentially modify the liver and brain lipidome when fed to mice. *Lipids Health Dis* 14:88.2015).
- Slepko N, Minghetti L, Polazzi E, Nicolini A, Levi G (Reorientation of prostanoid production accompanies "activation" of adult microglial cells in culture. *J Neurosci Res* 49:292-300.1997).
- Sobrado M, Pereira MP, Ballesteros I, Hurtado O, Fernandez-Lopez D, Pradillo JM, Caso JR, Vivancos J, Nombela F, Serena J, Lizasoain I, Moro MA (Synthesis of lipoxin A4 by 5-lipoxygenase mediates PPARgamma-dependent, neuroprotective effects of rosiglitazone in experimental stroke. *J Neurosci* 29:3875-3884.2009).
- Sodin-Semrl S, Taddeo B, Tseng D, Varga J, Fiore S (Lipoxin A4 inhibits IL-1 beta-induced IL-6, IL-8, and matrix metalloproteinase-3 production in human synovial fibroblasts and enhances synthesis of tissue inhibitors of metalloproteinases. *J Immunol* 164:2660-2666.2000).
- Solano Fonseca R, Mahesula S, Apple DM, Raghunathan R, Dugan A, Cardona A, O'Connor J, Kokovay E (Neurogenic Niche Microglia Undergo Positional Remodeling and Progressive Activation Contributing to Age-Associated Reductions in Neurogenesis. *Stem Cells Dev* 25:542-555.2016).
- Song C, Horrobin D (Omega-3 fatty acid ethyl-eicosapentaenoate, but not soybean oil, attenuates memory impairment induced by central IL-1beta administration. *J Lipid Res* 45:1112-1121.2004).
- Song C, Manku MS, Horrobin DF (Long-chain polyunsaturated fatty acids modulate interleukin-1beta-induced changes in behavior, monoaminergic neurotransmitters, and brain inflammation in rats. *J Nutr* 138:954-963.2008).
- Spanbroek R, Hildner M, Kohler A, Muller A, Zintl F, Kuhn H, Radmark O, Samuelsson B, Habenicht AJ (IL-4 determines eicosanoid formation in dendritic cells by down-regulation of 5-lipoxygenase and up-regulation of 15-lipoxygenase 1 expression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98:5152-5157.2001).
- Spite M, Norling LV, Summers L, Yang R, Cooper D, Petasis NA, Flower RJ, Perretti M, Serhan CN (Resolvin D2 is a potent regulator of leukocytes and controls microbial sepsis. *Nature* 461:1287-1291.2009).
- Spite M, Serhan CN (Novel lipid mediators promote resolution of acute inflammation: impact of aspirin and statins. *Circ Res* 107:1170-1184.2010).
- Squarzone P, Thion MS, Garel S (Neuronal and microglial regulators of cortical wiring: usual and novel guideposts. *Front Neurosci* 9:248.2015).
- Stella N (Endocannabinoid signaling in microglial cells. *Neuropharmacology* 56 Suppl 1:244-253.2009).
- Stephan AH, Barres BA, Stevens B (The complement system: an unexpected role in synaptic pruning during development and disease. *Annu Rev Neurosci* 35:369-389.2012).
- Stewart TM, Bowling AC (Polyunsaturated fatty acid supplementation in MS. *Int MS J* 12:88-93.2005).
- Stough C, Downey L, Silber B, Lloyd J, Kure C, Wesnes K, Camfield D (The effects of 90-day supplementation with the omega-3 essential fatty acid docosahexaenoic acid (DHA) on cognitive function and visual acuity in a healthy aging population. *Neurobiol Aging* 33:824 e821-823.2012).
- Stuchlik A (Dynamic learning and memory, synaptic plasticity and neurogenesis: an update. *Front Behav Neurosci* 8:106.2014).
- Sugimoto MA, Sousa LP, Pinho V, Perretti M, Teixeira MM (Resolution of Inflammation: What Controls Its Onset? *Front Immunol* 7:160.2016).
- Sugiura T, Kishimoto S, Oka S, Gokoh M (Biochemistry, pharmacology and physiology of 2-arachidonoylglycerol, an endogenous cannabinoid receptor ligand. *Prog Lipid Res* 45:405-446.2006).

- Sun L, Xu YW, Han J, Liang H, Wang N, Cheng Y (12/15-Lipoxygenase metabolites of arachidonic acid activate PPAR $\gamma$ : a possible neuroprotective effect in ischemic brain. *J Lipid Res* 56:502-514.2015).
- Sun W, Wang ZP, Gui P, Xia W, Xia Z, Zhang XC, Deng QZ, Xuan W, Marie C, Wang LL, Wu QP, Wang T, Lin Y (Endogenous expression pattern of resolvin D1 in a rat model of self-resolution of lipopolysaccharide-induced acute respiratory distress syndrome and inflammation. *Int Immunopharmacol* 23:247-253.2014).
- Sun YP, Oh SF, Uddin J, Yang R, Gotlinger K, Campbell E, Colgan SP, Petasis NA, Serhan CN (Resolvin D1 and its aspirin-triggered 17R epimer. Stereochemical assignments, anti-inflammatory properties, and enzymatic inactivation. *J Biol Chem* 282:9323-9334.2007).

---

## T

- Taha AY, Blanchard HC, Cheon Y, Ramadan E, Chen M, Chang L, Rapoport SI (Dietary Linoleic Acid Lowering Reduces Lipopolysaccharide-Induced Increase in Brain Arachidonic Acid Metabolism. *Mol Neurobiol* 54:4303-4315.2017).
- Taha AY, Hennebelle M, Yang J, Zamora D, Rapoport SI, Hammock BD, Ramsden CE (Regulation of rat plasma and cerebral cortex oxylipin concentrations with increasing levels of dietary linoleic acid. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*.2016).
- Tam VC, Quehenberger O, Oshansky CM, Suen R, Armando AM, Treuting PM, Thomas PG, Dennis EA, Aderem A (Lipidomic profiling of influenza infection identifies mediators that induce and resolve inflammation. *Cell* 154:213-227.2013).
- Tanuma N, Sakuma H, Sasaki A, Matsumoto Y (Chemokine expression by astrocytes plays a role in microglia/macrophage activation and subsequent neurodegeneration in secondary progressive multiple sclerosis. *Acta Neuropathol* 112:195-204.2006).
- Tau GZ, Peterson BS (Normal development of brain circuits. *Neuropsychopharmacology* 35:147-168.2010).
- Taupin V, Toulmond S, Serrano A, Benavides J, Zavala F (Increase in IL-6, IL-1 and TNF levels in rat brain following traumatic lesion. Influence of pre- and post-traumatic treatment with Ro5 4864, a peripheral-type (p site) benzodiazepine ligand. *J Neuroimmunol* 42:177-185.1993).
- Terano T, Salmon JA, Moncada S (Biosynthesis and biological activity of leukotriene B<sub>5</sub>. *Prostaglandins* 27:217-232.1984).
- Terrando N, Gomez-Galan M, Yang T, Carlstrom M, Gustavsson D, Harding RE, Lindskog M, Eriksson LI (Aspirin-triggered resolvin D1 prevents surgery-induced cognitive decline. *FASEB J* 27:3564-3571.2013).
- Theken KN, Deng Y, Kannon MA, Miller TM, Poloyac SM, Lee CR (Activation of the acute inflammatory response alters cytochrome P450 expression and eicosanoid metabolism. *Drug Metab Dispos* 39:22-29.2011).
- Thomazeau A, Bosch-Bouju C, Manzoni O, Laye S (Nutritional n-3 PUFA Deficiency Abolishes Endocannabinoid Gating of Hippocampal Long-Term Potentiation. *Cereb Cortex* 27:2571-2579.2017).
- Tian H, Lu Y, Sherwood AM, Hongqian D, Hong S (Resolvins E1 and D1 in choroid-retinal endothelial cells and leukocytes: biosynthesis and mechanisms of anti-inflammatory actions. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 50:3613-3620.2009).
- Tian Y, Zhang Y, Zhang R, Qiao S, Fan J (Resolvin D2 recovers neural injury by suppressing inflammatory mediators expression in lipopolysaccharide-induced Parkinson's disease rat model. *Biochem Biophys Res Commun* 460:799-805.2015).
- Titos E, Rius B, Gonzalez-Periz A, Lopez-Vicario C, Moran-Salvador E, Martinez-Clemente M, Arroyo V, Claria J (Resolvin D1 and its precursor docosahexaenoic acid promote resolution of adipose tissue inflammation by eliciting macrophage polarization toward an M2-like phenotype. *J Immunol* 187:5408-5418.2011).
- Togna AR, Firuzi O, Latina V, Parmar VS, Prasad AK, Salemm A, Togna GI, Saso L (4-Methylcoumarin derivatives with anti-inflammatory effects in activated microglial cells. *Biol Pharm Bull* 37:60-66.2014).

- Tomimoto H, Akiguchi I, Wakita H, Lin JX, Budka H (Cyclooxygenase-2 is induced in microglia during chronic cerebral ischemia in humans. *Acta Neuropathol* 99:26-30.2000).
- Trapp BD, Wujek JR, Criste GA, Jalabi W, Yin X, Kidd GJ, Stohlman S, Ransohoff R (Evidence for synaptic stripping by cortical microglia. *Glia* 55:360-368.2007).
- Tremblay ME, Zhang I, Bisht K, Savage JC, Lecours C, Parent M, Titorenko V, Maysinger D (Remodeling of lipid bodies by docosahexaenoic acid in activated microglial cells. *J Neuroinflammation* 13:116.2016).
- Trotta T, Porro C, Calvello R, Panaro MA (Biological role of Toll-like receptor-4 in the brain. *J Neuroimmunol* 268:1-12.2014).
- Tsuda M, Shigemoto-Mogami Y, Koizumi S, Mizokoshi A, Kohsaka S, Salter MW, Inoue K (P2X4 receptors induced in spinal microglia gate tactile allodynia after nerve injury. *Nature* 424:778-783.2003).
- Turnbull AV, Rivier CL (Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by cytokines: actions and mechanisms of action. *Physiol Rev* 79:1-71.1999).

---

**V**


---

- Valdearcos M, Robblee MM, Benjamin DI, Nomura DK, Xu AW, Koliwad SK (Microglia dictate the impact of saturated fat consumption on hypothalamic inflammation and neuronal function. *Cell Rep* 9:2124-2138.2014).
- Vallieres L, Rivest S (Regulation of the genes encoding interleukin-6, its receptor, and gp130 in the rat brain in response to the immune activator lipopolysaccharide and the proinflammatory cytokine interleukin-1beta. *J Neurochem* 69:1668-1683.1997).
- Vancassel S, Leman S, Hanonick L, Denis S, Roger J, Nollet M, Bodard S, Kousignian I, Belzung C, Chalon S (n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation reverses stress-induced modifications on brain monoamine levels in mice. *J Lipid Res* 49:340-348.2008).
- Vane JR, Botting RM (The mechanism of action of aspirin. *Thromb Res* 110:255-258.2003).
- Vasconcelos DP, Costa M, Amaral IF, Barbosa MA, Aguas AP, Barbosa JN (Modulation of the inflammatory response to chitosan through M2 macrophage polarization using pro-resolution mediators. *Biomaterials* 37:116-123.2015).
- Vedin I, Cederholm T, Freund-Levi Y, Basun H, Garlind A, Irving GF, Eriksdotter-Jonhagen M, Wahlund LO, Dahlman I, Palmblad J (Effects of DHA-rich n-3 fatty acid supplementation on gene expression in blood mononuclear leukocytes: the OmegaAD study. *PLoS One* 7:e35425.2012).
- Venna VR, Deplanque D, Allet C, Belarbi K, Hamdane M, Bordet R (PUFA induce antidepressant-like effects in parallel to structural and molecular changes in the hippocampus. *Psychoneuroendocrinology* 34:199-211.2009).
- Vitkovic L, Konsman JP, Bockaert J, Dantzer R, Homburger V, Jacque C (Cytokine signals propagate through the brain. *Mol Psychiatry* 5:604-615.2000).
- von Bartheld CS, Bahney J, Herculano-Houzel S (The search for true numbers of neurons and glial cells in the human brain: A review of 150 years of cell counting. *J Comp Neurol* 524:3865-3895.2016).
- Wada K, Arita M, Nakajima A, Katayama K, Kudo C, Kamisaki Y, Serhan CN (Leukotriene B4 and lipoxin A4 are regulatory signals for neural stem cell proliferation and differentiation. *FASEB J* 20:1785-1792.2006).
- Wainwright PE, Jalali E, Mutsaers LM, Bell R, Cvitkovic S (An imbalance of dietary essential fatty acids retards behavioral development in mice. *Physiol Behav* 66:833-839.1999).
- Wajant H, Pfizenmaier K, Scheurich P (Tumor necrosis factor signaling. *Cell Death Differ* 10:45-65.2003).
- Wake H, Moorhouse AJ, Jinno S, Kohsaka S, Nabekura J (Resting microglia directly monitor the functional state of synapses in vivo and determine the fate of ischemic terminals. *J Neurosci* 29:3974-3980.2009).

- Walter L, Franklin A, Witting A, Wade C, Xie Y, Kunos G, Mackie K, Stella N (Nonpsychoactive cannabinoid receptors regulate microglial cell migration. *J Neurosci* 23:1398-1405.2003).
- Wang B, Gong X, Wan JY, Zhang L, Zhang Z, Li HZ, Min S (Resolvin D1 protects mice from LPS-induced acute lung injury. *Pulm Pharmacol Ther* 24:434-441.2011a).
- Wang CS, Maruyama CL, Easley JT, Trump BG, Baker OJ (AT-RvD1 Promotes Resolution of Inflammation in NOD/ShiLtJ mice. *Sci Rep* 7:45525.2017a).
- Wang D, Liu Y, Chen L, Li P, Qu Y, Zhu Y (Key role of 15-LO/15-HETE in angiogenesis and functional recovery in later stages of post-stroke mice. *Sci Rep* 7:46698.2017b).
- Wang P, Wu P, Siegel MI, Egan RW, Billah MM (Interleukin (IL)-10 inhibits nuclear factor kappa B (NF kappa B) activation in human monocytes. IL-10 and IL-4 suppress cytokine synthesis by different mechanisms. *J Biol Chem* 270:9558-9563.1995).
- Wang X, Li C, Chen Y, Hao Y, Zhou W, Chen C, Yu Z (Hypoxia enhances CXCR4 expression favoring microglia migration via HIF-1alpha activation. *Biochem Biophys Res Commun* 371:283-288.2008a).
- Wang X, Zhu M, Hjorth E, Cortes-Toro V, Eyjolfsdottir H, Graff C, Nennesmo I, Palmblad J, Eriksdotter M, Sambamurti K, Fitzgerald JM, Serhan CN, Granholm AC, Schultzberg M (Resolution of inflammation is altered in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 11:40-50 e41-42.2015).
- Wang Y, Botolin D, Christian B, Busik J, Xu J, Jump DB (Tissue-specific, nutritional, and developmental regulation of rat fatty acid elongases. *J Lipid Res* 46:706-715.2005).
- Wang Y, Zhao J, Kalsotra A, Turman CM, Grill RJ, Dash PK, Strobel HW (CYP4Fs expression in rat brain correlates with changes in LTB4 levels after traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 25:1187-1194.2008b).
- Wang YP, Wu Y, Li LY, Zheng J, Liu RG, Zhou JP, Yuan SY, Shang Y, Yao SL (Aspirin-triggered lipoxin A4 attenuates LPS-induced pro-inflammatory responses by inhibiting activation of NF-kappaB and MAPKs in BV-2 microglial cells. *J Neuroinflammation* 8:95.2011b).
- Warden A, Truitt J, Merriman M, Ponomareva O, Jameson K, Ferguson LB, Mayfield RD, Harris RA (Localization of PPAR isotypes in the adult mouse and human brain. *Sci Rep* 6:27618.2016).
- Washizaki K, Smith QR, Rapoport SI, Purdon AD (Brain arachidonic acid incorporation and precursor pool specific activity during intravenous infusion of unesterified [<sup>3</sup>H]arachidonate in the anesthetized rat. *J Neurochem* 63:727-736.1994).
- Watanabe D, Yoshimura R, Khalil M, Yoshida K, Kishimoto T, Taga T, Kiyama H (Characteristic localization of gp130 (the signal-transducing receptor component used in common for IL-6/IL-11/CNTF/LIF/OSM) in the rat brain. *Eur J Neurosci* 8:1630-1640.1996).
- Watanabe S, Doshi M, Hamazaki T (n-3 Polyunsaturated fatty acid (PUFA) deficiency elevates and n-3 PUFA enrichment reduces brain 2-arachidonoylglycerol level in mice. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 69:51-59.2003).
- Weber A, Wasiliew P, Kracht M (Interleukin-1beta (IL-1beta) processing pathway. *Sci Signal* 3:cm2.2010).
- Weinstock-Guttman B, Baier M, Park Y, Feichter J, Lee-Kwen P, Gallagher E, Venkatraman J, Meksawan K, Deinehert S, Pendergast D, Awad AB, Ramanathan M, Munschauer F, Rudick R (Low fat dietary intervention with omega-3 fatty acid supplementation in multiple sclerosis patients. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 73:397-404.2005).
- Weiser MJ, Mucha B, Denheyer H, Atkinson D, Schanz N, Vassiliou E, Benno RH (Dietary docosahexaenoic acid alleviates autistic-like behaviors resulting from maternal immune activation in mice. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 106:27-37.2016).
- Weiss GA, Troxler H, Klinke G, Rogler D, Braegger C, Hersberger M (High levels of anti-inflammatory and pro-resolving lipid mediators lipoxins and resolvins and declining

- docosahexaenoic acid levels in human milk during the first month of lactation. *Lipids Health Dis* 12:89.2013).
- Weldon SM, Mullen AC, Loscher CE, Hurley LA, Roche HM (Docosahexaenoic acid induces an anti-inflammatory profile in lipopolysaccharide-stimulated human THP-1 macrophages more effectively than eicosapentaenoic acid. *J Nutr Biochem* 18:250-258.2007).
- Williamson LL, Bilbo SD (Chemokines and the hippocampus: a new perspective on hippocampal plasticity and vulnerability. *Brain Behav Immun* 30:186-194.2013).
- Winkler JW, Orr SK, Dalli J, Cheng CY, Sanger JM, Chiang N, Petasis NA, Serhan CN (Resolvin D4 stereoassignment and its novel actions in host protection and bacterial clearance. *Sci Rep* 6:18972.2016).
- Wolfrum C (Cytoplasmic fatty acid binding protein sensing fatty acids for peroxisome proliferator activated receptor activation. *Cell Mol Life Sci* 64:2465-2476.2007).
- Wu A, Ying Z, Gomez-Pinilla F (Dietary omega-3 fatty acids normalize BDNF levels, reduce oxidative damage, and counteract learning disability after traumatic brain injury in rats. *J Neurotrauma* 21:1457-1467.2004).
- Wu J, Gouveia-Figueira S, Domellof M, Zivkovic AM, Nording ML (Oxylipins, endocannabinoids, and related compounds in human milk: Levels and effects of storage conditions. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 122:28-36.2016).
- Wu L, Liu ZJ, Miao S, Zou LB, Cai L, Wu P, Ye du Y, Wu Q, Li HH (Lipoxin A4 ameliorates cerebral ischaemia/reperfusion injury through upregulation of nuclear factor erythroid 2-related factor 2. *Neurol Res* 35:968-975.2013a).
- Wu SH, Chen XQ, Liu B, Wu HJ, Dong L (Efficacy and safety of 15(R/S)-methyl-lipoxin A(4) in topical treatment of infantile eczema. *Br J Dermatol* 168:172-178.2013b).
- Wyss-Coray T (Tgf-Beta pathway as a potential target in neurodegeneration and Alzheimer's. *Curr Alzheimer Res* 3:191-195.2006).

### X-Y-Z

- 
- Xian W, Wu Y, Xiong W, Li L, Li T, Pan S, Song L, Hu L, Pei L, Yao S, Shang Y (The pro-resolving lipid mediator Maresin 1 protects against cerebral ischemia/reperfusion injury by attenuating the pro-inflammatory response. *Biochem Biophys Res Commun* 472:175-181.2016).
- Xiao Y, Huang Y, Chen ZY (Distribution, depletion and recovery of docosahexaenoic acid are region-specific in rat brain. *Br J Nutr* 94:544-550.2005).
- Xu D, Omura T, Masaki N, Arima H, Banno T, Okamoto A, Hanada M, Takei S, Matsushita S, Sugiyama E, Setou M, Matsuyama Y (Increased arachidonic acid-containing phosphatidylcholine is associated with reactive microglia and astrocytes in the spinal cord after peripheral nerve injury. *Sci Rep* 6:26427.2016).
- Xu DX, Wang JP, Sun MF, Chen YH, Wei W (Lipopolysaccharide downregulates the expressions of intestinal pregnane X receptor and cytochrome P450 3a11. *Eur J Pharmacol* 536:162-170.2006).
- Xu HE, Lambert MH, Montana VG, Parks DJ, Blanchard SG, Brown PJ, Sternbach DD, Lehmann JM, Wisely GB, Willson TM, Kliewer SA, Milburn MV (Molecular recognition of fatty acids by peroxisome proliferator-activated receptors. *Mol Cell* 3:397-403.1999).
- Xu S, Jay A, Brunaldi K, Huang N, Hamilton JA (CD36 enhances fatty acid uptake by increasing the rate of intracellular esterification but not transport across the plasma membrane. *Biochemistry* 52:7254-7261.2013a).
- Xu ZZ, Berta T, Ji RR (Resolvin E1 inhibits neuropathic pain and spinal cord microglial activation following peripheral nerve injury. *J Neuroimmune Pharmacol* 8:37-41.2013b).
- Xu ZZ, Zhang L, Liu T, Park JY, Berta T, Yang R, Serhan CN, Ji RR (Resolvins RvE1 and RvD1 attenuate inflammatory pain via central and peripheral actions. *Nat Med* 16:592-597, 591p following 597.2010).

- Yagami T, Yamamoto Y, Koma H (Physiological and Pathological Roles of 15-Deoxy-Delta<sup>12,14</sup>-Prostaglandin J<sub>2</sub> in the Central Nervous System and Neurological Diseases. *Mol Neurobiol*.2017).
- Yanai H (Effects of N-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Dementia. *J Clin Med Res* 9:1-9.2017).
- Yanes O, Clark J, Wong DM, Patti GJ, Sanchez-Ruiz A, Benton HP, Trauger SA, Despons C, Ding S, Siuzdak G (Metabolic oxidation regulates embryonic stem cell differentiation. *Nat Chem Biol* 6:411-417.2010).
- Yang G, Pan F, Gan WB (Stably maintained dendritic spines are associated with lifelong memories. *Nature* 462:920-924.2009a).
- Yang J, Schmelzer K, Georgi K, Hammock BD (Quantitative profiling method for oxylipin metabolome by liquid chromatography electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Anal Chem* 81:8085-8093.2009b).
- Yang TT, Lin C, Hsu CT, Wang TF, Ke FY, Kuo YM (Differential distribution and activation of microglia in the brain of male C57BL/6J mice. *Brain Struct Funct* 218:1051-1060.2013).
- Yang W, Yan A, Zhang T, Shao J, Liu T, Yang X, Xia W, Fu Y (Thromboxane A<sub>2</sub> Receptor Stimulation Enhances Microglial Interleukin-1 $\beta$  and NO Biosynthesis Mediated by the Activation of ERK Pathway. *Front Aging Neurosci* 8:8.2016).
- Yao C, Zhang J, Chen F, Lin Y (Neuroprotectin D1 attenuates brain damage induced by transient middle cerebral artery occlusion in rats through TRPC6/CREB pathways. *Mol Med Rep* 8:543-550.2013).
- Yaqoob P, Calder PC (N-3 polyunsaturated fatty acids and inflammation in the arterial wall. *Eur J Med Res* 8:337-354.2003).
- Ye XH, Wu Y, Guo PP, Wang J, Yuan SY, Shang Y, Yao SL (Lipoxin A<sub>4</sub> analogue protects brain and reduces inflammation in a rat model of focal cerebral ischemia reperfusion. *Brain Res* 1323:174-183.2010).
- Yetimlier B, Ulusoy G, Celik T, Jakubowska-Dogru E (Differential effect of age on the brain fatty acid levels and their correlation with animal cognitive status in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 103:53-59.2012).
- Yiangou Y, Facer P, Durrenberger P, Chessell IP, Naylor A, Bountra C, Banati RR, Anand P (COX-2, CB<sub>2</sub> and P<sub>2</sub>X<sub>7</sub>-immunoreactivities are increased in activated microglial cells/macrophages of multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis spinal cord. *BMC Neurol* 6:12.2006).
- Yigitkanli K, Zheng Y, Pekcec A, Lo EH, van Leyen K (Increased 12/15-Lipoxygenase Leads to Widespread Brain Injury Following Global Cerebral Ischemia. *Transl Stroke Res* 8:194-202.2017).
- Yirmiya R, Goshen I (Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis. *Brain Behav Immun* 25:181-213.2011).
- Yoshiyama Y, Higuchi M, Zhang B, Huang SM, Iwata N, Saido TC, Maeda J, Suhara T, Trojanowski JQ, Lee VM (Synapse loss and microglial activation precede tangles in a P301S tauopathy mouse model. *Neuron* 53:337-351.2007).
- Yu HM, Zhao YM, Luo XG, Feng Y, Ren Y, Shang H, He ZY, Luo XM, Chen SD, Wang XY (Repeated lipopolysaccharide stimulation induces cellular senescence in BV2 cells. *Neuroimmunomodulation* 19:131-136.2012).
- Yu L, Yang B, Wang J, Zhao L, Luo W, Jiang Q, Yang J (Time course change of COX<sub>2</sub>-PGI<sub>2</sub>/TXA<sub>2</sub> following global cerebral ischemia reperfusion injury in rat hippocampus. *Behav Brain Funct* 10:42.2014).
- Zakharov S, Kotikova K, Nurieva O, Hlusicka J, Kacer P, Urban P, Vaneckova M, Seidl Z, Diblik P, Kuthan P, Navratil T, Pelclova D (Leukotriene-mediated neuroinflammation, toxic brain damage, and neurodegeneration in acute methanol poisoning. *Clin Toxicol (Phila)* 55:249-259.2017).
- Zendedel A, Habib P, Dang J, Lammerding L, Hoffmann S, Beyer C, Slowik A (Omega-3 polyunsaturated fatty acids ameliorate neuroinflammation and mitigate ischemic

- stroke damage through interactions with astrocytes and microglia. *J Neuroimmunol* 278:200-211.2015).
- Zhang E, Kim JJ, Shin N, Yin Y, Nan Y, Xu Y, Hong J, Hsu TM, Chung W, Ko Y, Lee W, Lim K, Kim DW, Lee SY (High Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in fat-1 Mice Reduce Inflammatory Pain. *J Med Food* 20:535-541.2017a).
- Zhang W, Chen R, Yang T, Xu N, Chen J, Gao Y, Stetler RA (Fatty acid transporting proteins: Roles in brain development, aging, and stroke. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*.2017b).
- Zhou F, Xiang Z, Yu YS, Jun SS, Piper IR, Thomson D, Miller JD (Brain TXA(2)and PGI(2)levels related to diffuse brain injury with secondary insults. *J Clin Neurosci* 6:306-308.1999).
- Zhou Y, Liu T, Duan JX, Li P, Sun GY, Liu YP, Zhang J, Dong L, Lee KSS, Hammock BD, Jiang JX, Guan CX (Soluble Epoxide Hydrolase Inhibitor Attenuates Lipopolysaccharide-Induced Acute Lung Injury and Improves Survival in Mice. *Shock* 47:638-645.2017).
- Zhu L, Maruvada R, Sapirstein A, Malik KU, Peters-Golden M, Kim KS (Arachidonic acid metabolism regulates Escherichia coli penetration of the blood-brain barrier. *Infect Immun* 78:4302-4310.2010).
- Zhu M, Wang X, Hjorth E, Colas RA, Schroeder L, Granholm AC, Serhan CN, Schultzberg M (Pro-Resolving Lipid Mediators Improve Neuronal Survival and Increase Abeta42 Phagocytosis. *Mol Neurobiol* 53:2733-2749.2016).
- Ziko I, De Luca S, Dinan T, Barwood JM, Sominsky L, Cai G, Kenny R, Stokes L, Jenkins TA, Spencer SJ (Neonatal overfeeding alters hypothalamic microglial profiles and central responses to immune challenge long-term. *Brain Behav Immun* 41:32-43.2014).
- Zimmer L, Delpal S, Guilloteau D, Aioun J, Durand G, Chalon S (Chronic n-3 polyunsaturated fatty acid deficiency alters dopamine vesicle density in the rat frontal cortex. *Neurosci Lett* 284:25-28.2000).
- Zimmer L, Vancassel S, Cantagrel S, Breton P, Delamanche S, Guilloteau D, Durand G, Chalon S (The dopamine mesocorticolimbic pathway is affected by deficiency in n-3 polyunsaturated fatty acids. *Am J Clin Nutr* 75:662-667.2002).

## LISTE DES PUBLICATIONS ET DES COMMUNICATIONS

---

## LISTE DES PUBLICATIONS

---

- André C, Guzman-Quevedo O, **Rey C**, Rémus-Borel J, Clark S, Castellanos-Jankiewicz A, Ladeveze E, Leste-Lasserre T, Nadjar A, Abrous DN, Laye S, Cota D. “Inhibiting Microglia Expansion Prevents Diet-induced Hypothalamic and Peripheral Inflammation.” *Diabetes* 2017 Apr; 66(4):908-919. doi: 10.2337/db16-0586. Epub 2016 Nov 30.
- Diné AL, **Rey C**, Baudry C, Fressange-Mazda C, Le Ruyet P, Nadjar A, Pallet P, Joffre C, Layé S. “Enriched dairy fat matrix diet prevents early life lipopolysaccharide-induced spatial memory impairment at adulthood.” *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2016 Oct;113:9-18. doi: 10.1016/j.plefa.2016.08.013. Epub 2016 Aug 24.
- Diné AL, **Rey C**, Bonhomme C, Le Ruyet P, Joffre C, Layé S “Dairy fat blend improves brain DHA and neuroplasticity and regulates corticosterone in mice.” *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2016 Jun;109:29-38. doi: 10.1016/j.plefa.2016.03.013. Epub 2016 Apr 20
- **Rey C**, Nadjar A, Buaud B, Vaysse C, Aubert A, Pallet V, Layé S, Joffre C. “Resolvin D1 and E1 promote resolution of inflammation in microglial cells in vitro.” *Brain Behav Immun*. 2016 Jul; 55:249-259. doi: 10.1016/j.bbi.2015.12.013. Epub 2015 Dec 21.
- Joffre C, **Rey C**, Nadjar A, Layé S “Role of n-3 PUFA in inflammation via resolving biosynthesis” *OCL* 2016, 23(1) D104

## LISTE DES COMMUNICATIONS

---

### COMMUNICATIONS ORALES NATIONALES

- **Rey C**. “Involvement of n-3 PUFA-derived lipid mediators in the resolution of brain inflammation” The 10<sup>th</sup> Nutrition-Neuroscience meeting, Bordeaux, 27<sup>th</sup> of March 2017
- **Rey C**. “Involvement of n-3 PUFA-derived lipid mediators in the resolution of brain inflammation” NutriNeuro Doc-Post Doc Day, Bordeaux, January 2017
- **Rey C**. “Specialized pro-resolving mediators (SPM) promote resolution of inflammation” NutriNeuro Doc-Post Doc Day, Bordeaux, January 2016
- **Rey C**. “Rôle de la resolvine D1 dans la résolution de l’inflammation au niveau du SNC” NutriNeuro Doc-Post Doc Day, Bordeaux, January 2015

**COMMUNICATION ORALE INTERNATIONALE**

- **Rey C.** “Resolvin D1 and E1 promote resolution of inflammation in microglial cells in vitro”, 6<sup>th</sup> European Workshop on lipids mediators (6EWLM), Frankfurt, Germany, September 27-30 2016

**COMMUNICATIONS AFFICHEES**

- **Rey C**, Delpech JC, Madore C, Aubert A, Layé S, Buaud B, Vaysse C, Nadjar A and Joffre C “How nutritional n-3 LC-PUFAs supplementation influences lipids and inflammation in the brain” Neurofrance 2017, Bordeaux, 17-19 May 2017
- **Rey C**, Aubert A, Layé S, Buaud B, Vaysse C and Joffre C “Resolvin D1 and E1 promote resolution of inflammation in microglial cells in vitro” Journée de l'Ecole Doctorale, Pessac, April 2017
- **Rey C**, Delpech JC, Madore C, Aubert A, Layé S, Buaud B, Vaysse C, Nadjar A and Joffre C “Effet d'un régime enrichi en AGPI n-3 à longue chaîne sur la composition en acides gras, la teneur en médiateurs lipidiques bioactifs et l'inflammation dans le cerveau de souris” JFN, Montpellier, France 2016
- **Rey C**, Aubert A, Layé S, Buaud B, Vaysse C and Joffre C “Resolvin D1 and E1 promote resolution of inflammation in microglial cells in vitro” ISSFAL 2016 International congress, Stellebosch, South Africa, September 2016
- **Rey C.**, Buaud B., Vaysse C., Aubert A., Pallet V., Layé S. and Joffre C Poster “Resolvins promote resolution of brain inflammation” Journée Bordeaux Neurocampus, Bordeaux, June 2016
- **Rey C.**, Buaud B., Vaysse C., Aubert A., Pallet V., Layé S. and Joffre C “Resolvins promote resolution of brain inflammation” Journée de l'Ecole Doctorale, Arcachon, April 2016
- **Rey C**, Aubert A, Layé S, Buaud B, Vaysse C and Joffre C “Resolvins promote resolution of brain inflammation” International Bordeaux Neurocampus / BRAIN Conference - Glisyn, Bordeaux, September 2015
- **Rey C**, Aubert A, Layé S, Buaud B, Vaysse C and Joffre C “Resolvin D1, Resolvin E1 and Lipoxin A4 promote resolution of brain inflammation” YII European Meeting on Glial Cells in Health and Disease, Bilbao (Spain), July 2015
- **Rey C**, Aubert A, Layé S, Buaud B, Vaysse C and Joffre C “Resolvin D1, Resolvin E1 and Lipoxin A4 promote resolution of brain inflammation” Journées Chevreul Lipids & Brain III 2015 conference, Paris, February 2015

## ANNEXES

---



**LIPIDS AND BRAIN**  
**LIPIDES ET CERVEAU**

## Role of n-3 PUFAs in inflammation *via* resolvins biosynthesis

Corinne Joffre<sup>1,2,\*</sup>, Charlotte Rey<sup>1,2,3</sup>, Agnès Nadjar<sup>1,2</sup> and Sophie Layé<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> INRA, Nutrition et Neurobiologie Intégrée, UMR 1286, 33076 Bordeaux, France

<sup>2</sup> University Bordeaux, Nutrition et Neurobiologie Intégrée, UMR 1286, 33076 Bordeaux, France

<sup>3</sup> ITERG, Institut des corps gras, 33600 Pessac, France

Received 9 December 2015 – Accepted 2 November 2015

**Abstract** – The role of n-3 PUFAs has gained more importance these last decades, especially in inflammatory processes because they can display anti-inflammatory properties. Inflammation is a protective response of the body in controlling infection and promoting tissue repair. However, excessive inflammation can cause local tissue damage. This is especially the case for the brain for which the functional consequences of neuroinflammation include alterations in cognition, affect and behavior leading to a negative impact on the quality of life and well-being of patients (Dantzer, 2001, 2008). Hence, limiting the inflammation in the brain is a real strategy for neuroinflammatory disease therapy and treatment. Recent data show that n-3 PUFAs exert anti-inflammatory properties in part through the synthesis of specialized pro-resolving mediators such as resolvins that actively turned off the inflammatory response. This review first outlines basic concepts of neuroinflammation and the role of n-3 PUFAs in this process and then summarizes the biosynthesis, signaling pathways and role of resolvins.

**Keywords:** Microglial cells / n-3 PUFAs / RvD1 / RvE1 / neuroinflammation

**Résumé** – Rôle des AGPI n-3 dans les processus inflammatoires *via* la synthèse des résolvines. Le rôle des AGPI n-3 a considérablement augmenté ces dernières années, en particulier dans les processus inflammatoires en raison de leurs propriétés anti-inflammatoires. L'inflammation est une réponse protectrice de l'organisme visant à contrôler l'infection et à favoriser la réparation des tissus. Cependant, une inflammation excessive peut avoir de graves conséquences au niveau des tissus. C'est notamment le cas pour le cerveau pour lequel les conséquences fonctionnelles de la neuro-inflammation comprennent des altérations de la cognition, de l'affect et du comportement, conduisant à un impact négatif sur la qualité de vie et le bien-être des patients (Dantzer, 2001, 2008). Par conséquent, limiter l'inflammation dans le cerveau représente une véritable stratégie dans le cadre de la prévention et du traitement des maladies neuro-inflammatoires. Des données récentes montrent que les AGPI n-3 exercent leurs propriétés anti-inflammatoires en partie *via* la synthèse de médiateurs lipidiques spécialisés tels que les résolvines, qui participent activement à réduire la réponse inflammatoire. Cette revue rappelle d'abord les concepts de base de la réponse inflammatoire et le rôle des AGPI n-3 dans ce processus et présente ensuite la biosynthèse, les voies de signalisation et le rôle des résolvines.

**Mots clés :** AGPI n-3 / neuro-inflammation / résolvines / cellules microgliales

### 1 Introduction

The role of essential nutrients in the brain development and neuronal functioning has increased in the last decades. In this regard, polyunsaturated fatty acids (PUFAs), especially n-3 PUFAs have gained importance. They are significant structural components of the phospholipid membranes of brain in which docosahexaenoic acid (DHA; 22:6 n-3) constitutes up to 30% of total fatty acids. They assure the correct environment

for membrane protein function, maintain the fluidity and influence lipid raft formation (Calder, 2010). They also act as signaling molecules or ligands for transcription factors (Norheim *et al.*, 2012). Moreover, they are involved in the cerebral development and in the neuronal structure (Madore *et al.*, 2014). They have the ability to modulate the neurotransmission and the synaptic plasticity (Lafourcade *et al.*, 2011). Of importance in many neurodegenerative diseases, they have immunoregulatory properties (Bazinet and Laye, 2014). One of the possible mechanisms to explain the n-3 PUFAs benefits has recently emerged as their conversion in bioactive lipid mediators

\* Correspondence: [corinne.joffre@bordeaux.inra.fr](mailto:corinne.joffre@bordeaux.inra.fr)

such as resolvins. In this review we present an overview of the formation and action of n-3 PUFAs derived anti-inflammatory lipid mediator resolvins.

## 2 Neuroinflammation

Neuroinflammation is a common early feature of most peripheral and central diseases. It is characterized by the brain synthesis and release of pro-inflammatory mediators known to control neuronal function (Cunningham and Sanderson, 2008; Delpech *et al.*, 2015b; Hanisch and Kettenmann, 2007; Pascual *et al.*, 2012; Yirmiya and Goshen, 2011). Pro-inflammatory factors including interleukin-1 beta (IL-1 $\beta$ ), interleukin-6 (IL-6), and tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) have been directly linked to impaired neuronal plasticity in various animal models (Delpech *et al.*, 2015b; Yirmiya and Goshen, 2011).

Microglia are the resident macrophages of the brain, and constitute the first line of immune defense (Ransohoff and Cardona, 2010). They derive from myeloid cells in the periphery and comprise approximately 15% of the cells in the brain (Carson *et al.*, 2006). They are involved in tissue homeostasis control, response to injury and remodeling/repair. Under normal conditions, they are in a surveillance phenotype and constantly monitor the environment (Davalos *et al.*, 2005; Nimmerjahn *et al.*, 2005). Once stimulated by an immune challenge, microglia are capable of acquiring diverse and complex phenotypes as well as performing several macrophage-like functions including inflammatory and anti-inflammatory cytokine production (Biber *et al.*, 2007; Garden and Moller, 2006; Madore *et al.*, 2013). If sustained, microglia activation can aggravate the related injury, leading to neuronal damage that is the basis of a large variety of pathologies (Blais and Rivest, 2003; Laye, 2010; Solito and Sastre, 2012; Woodroffe, 1995; Woodroffe and Cuzner, 1993).

Hence, the identification of mediators limiting the inflammation and/or involved in the resolution of inflammation is of growing interest as it may provide novel targets in brain damage prevention and treatment.

## 3 Role of n-3 PUFAs in inflammation

n-3 PUFAs have been shown to have powerful immunomodulatory effects (Calder, 2001; Labrousse *et al.*, 2012; Laye, 2010; Orr *et al.*, 2013). They are highly concentrated in the central nervous system (CNS) and are necessary for normal brain development and function (Labrousse *et al.*, 2012; Larrieu *et al.*, 2012; Luchtman and Song, 2013; Moranis *et al.*, 2012; Xiao *et al.*, 2005). The dramatic reduction in the dietary supply of n-3 PUFAs in Western societies and the corresponding increase in n-6 PUFAs lead to an imbalanced n-6/n-3 ratio currently estimated at 12–20 in developed countries instead of the recommended ratio of 5 (Simopoulos, 2001). These changes in n-3 PUFAs in the diet lead to modifications in the n-3 PUFA content in the brain. As a result, we have previously demonstrated that low dietary intake of n-3 PUFAs promotes neuroinflammatory responses through the

regulation of microglial cell activity and polarization toward a pro-inflammatory phenotype, whereas n-3 PUFA dietary supplementation is rather anti-inflammatory (Delpech *et al.*, 2015c; De Smedt-Peyrusse *et al.*, 2008; Labrousse *et al.*, 2012; Madore *et al.*, 2014; Mingam *et al.*, 2008). Moreover, the central n-3 PUFA increase observed in transgenic Fat-1 mice modulates the brain innate immune system activity, leading to the protection of animals against LPS-induced pro-inflammatory cytokine production and subsequent spatial memory alteration (Delpech *et al.*, 2015a). Hence, a dramatic reduction in the dietary supply of n-3 PUFAs could thus contribute to the sensitization of the brain immune response to further inflammation, and thus to the development of spatial memory disorders.

The mechanisms by which n-3 PUFAs exert their effect are not clearly established. Interestingly, their effect can be mediated *via* lipid mediators because n-3 PUFAs can act as precursors of specialized pro-resolving mediators (SPM) involved in the anti-inflammation and pro-resolution. The resolution of inflammation is an actively regulated part of the inflammatory response involving the activation of specific molecules and cells that signal the end of inflammation and turn it off.

## 4 Role of resolvins in inflammation

Recent data emphasize the importance of SPM generated from PUFAs. These compounds are key regulators and mediators of inflammation. They were identified using a lipidometabolomic system approach to analyze the cellular and molecular components of exudates during inflammation. They are active at nanomolar range unlike their precursors that act at micromolar concentrations (Claria *et al.*, 2011). They act locally and may be rapidly inactivated by further metabolism *via* enzymatic pathways (Arita *et al.*, 2005; Seki *et al.*, 2009). They have the ability to regulate the progress of inflammatory response and activate the resolution of inflammation in a number of cell types and models of inflammation. To date, only a few DHA-derived mediators, including 17S-hydroxy-DHA (17-HDHA), neuroprotectin D1 (NPD1), resolvin D5 (RvD5), 14-HDHA and maresin 1 (MaR1), have been identified within brain tissue (Orr *et al.*, 2013; Serhan, 2014). In patients, RvD1 was measured in plasma and macrophages (Fiala *et al.*, 2015; Wang *et al.*, 2015a). As resolvins have been mostly studied on peripheral cells, we focused on these compounds.

### 4.1 Biosynthesis of resolvins and receptors

Resolvins are endogenous lipid mediators derived from DHA and EPA with both anti-inflammatory and pro-resolutive activities without immune suppression (Serhan, 2008, 2014; Serhan *et al.*, 2002). Among the resolvins, resolvin D1 (RvD1, 7S,8R,17S-trihydroxy-4Z,9E,11E,13Z,15E,19Z-docosahexaenoic acid) and resolvin E1 (RvE1, 5S,12R,18R-trihydroxy-6Z,8E,10E,14Z,16E-icosapentaenoic acid) are of particular interest in the resolution of inflammation as they actively turn off the inflammatory response (Bazinet and Laye, 2014; Calder, 2013; Fredman and Serhan, 2011; Headland and Norling, 2015; Serhan and Chiang, 2013). Resolvins are biosynthesized through a lipoxygenase (LOX) mechanism

or by aspirin-triggered cyclo-oxygenase-2 (COX-2) pathway. RvD1 is synthesized by 15- and 5-LOX from DHA. DHA is initially converted by 15-LOX to 17S-hydroxy-DHA (17S-HDHA). Then, 5-LOX catalyzes oxygenation at carbon C7 and subsequent formation and hydrolysis of an intermediate epoxide gives rise to RvD1. This molecule acts through the binding to its receptors orphan receptor G protein coupling receptor 32 (GPR32) and lipoxin A4 receptor/formyl peptide receptor 2 (ALX/fpr2) (Krishnamoorthy *et al.*, 2010). Unlike ALX/fpr2 expressed on mouse neurons (Pei *et al.*, 2011), GPR32 has not been identified in mice. RvE1 is derived from EPA by oxygenation by aspirin-triggered acetylated COX-2 (COX-2) or cytochrome P450 enzymes and 5-LOX (Arita *et al.*, 2005; Serhan *et al.*, 2000). COX-2 or cytochrome P450 catalyzes the biosynthesis of 18R-hydroxyeicosapentaenoic acid (18R-HEPE). Then, by interaction with the 5-LOX, this intermediate is converted to RvE1. RvE1 binds two G protein-coupled receptors, chemokine-like receptor 1 (ChemR23 or CMKLR1) (Samson *et al.*, 1998) or leukotriene B4 receptor (BLT1) (Arita *et al.*, 2007). ChemR23 is expressed on monocytes, macrophages and microglia (Arita *et al.*, 2005; Ji *et al.*, 2011). BLT1 is expressed on monocytes and neutrophils but there is no study about the expression of BLT1 in microglia (Arita *et al.*, 2007).

#### 4.2 Actions of RvD1 and RvE1 at the periphery

The anti-inflammatory activities of RvD1 and E1 have been reported both *in vitro* and *in vivo* mostly on peripheral cells. Their pro-resolving effects are widely described in macrophages in rodent models of inflammation (for reviews: Claria *et al.*, 2011; Fredman and Serhan, 2011; Lee and Surh, 2012; Recchiuti, 2013; Seki *et al.*, 2009; Serhan, 2014).

*In vitro* studies report that RvD1 and RvE1 inhibit neutrophil transmigration and infiltration to the inflamed site (Arita *et al.*, 2005; Wang *et al.*, 2011). They also limit monocyte chemotaxis and adhesion (Dona *et al.*, 2008; Claria *et al.*, 2012). They potently decrease pro-inflammatory cytokine expression (Recchiuti *et al.*, 2011; Schwab *et al.*, 2007; Tian *et al.*, 2009; Titos *et al.*, 2011) and enhance macrophage phagocytic activity (Ohira *et al.*, 2010; Krishnamoorthy *et al.*, 2010). RvE1 and RvD1 also induce a functional switch in macrophage polarization from M1 to M2 (Navarro-Xavier *et al.*, 2010; Titos *et al.*, 2011) and can switch macrophages from CD11b<sup>high</sup> to CD11b<sup>low</sup> phenotype (Schif-Zuck *et al.*, 2011). In a model of BV-2 microglia cells, Li *et al.* demonstrate that RvD1 promotes IL-4-induced microglia alternative activation involved in tissue remodeling and healing (Li *et al.*, 2014). RvD1 and RvE1 can also inhibit the expression and the release of pro-inflammatory cytokines in microglia (Xu MX *et al.*, 2013; Xu ZZ *et al.*, 2013).

*In vivo*, RvD1 significantly reduces polymorphonuclear neutrophils (PMN) infiltration in murine air-pouch inflammation (Serhan *et al.*, 2002). RvD1 administration decreases pro-inflammatory cytokine production in acute models of injury in lung (Wang *et al.*, 2011, 2014; Yaxin *et al.*, 2014; Zhou *et al.*, 2013), kidney (Chen *et al.*, 2014) and in a model of allergic airways (Rogerio *et al.*, 2012). RvD1 enhances phagocy-

tosis of apoptotic leukocytes and bacteria (Chiang *et al.*, 2012; Krishnamoorthy *et al.*, 2010).

RvE1 also exerts potent anti-inflammatory actions *via* the regulation of cytokine production in experimental models of colitis (Arita *et al.*, 2005) and peritonitis (Schwab *et al.*, 2007). RvE1 increases neutrophil apoptosis, enhances phagocytosis by macrophages (enhanced bacterial clearance) and decreases levels of pro-inflammatory cytokines (El Kebir *et al.*, 2012; Seki *et al.*, 2010).

#### 4.3 Actions of resolvins in the central nervous system

Very few studies described the role of resolvins in the central nervous system, in particular in microglia cells. RvD1 and its receptor were detected in the cerebrospinal fluid of control and Alzheimer patients (Wang *et al.*, 2015b). The importance of the resolution pathway in maintaining normal cognition is suggested by the highlighted positive correlation between Mini-Mental State of Examination (MMSE) and the levels of RvD1 in the cerebrospinal fluid, suggesting that resolution can inhibit Alzheimer disease-related cognitive decline. Other studies published data reporting that a supplementation in n-3 PUFAs in patients with minor cognitive impairment increases RvD1 in macrophages (Fiala *et al.*, 2015) and *in vitro* RvD1 with vitamin D promotes  $\beta$ -phagocytosis in isolated Alzheimer's patient macrophages (Mizwicki *et al.*, 2013). A study of Harrison *et al.* (2015) demonstrates that RvE1, administered intraperitoneally for consecutive days, decreases the traumatic brain injury-induced activation of microglia. RvE1 increases the proportion of ramified microglia and decreases the proportion of rod microglia in the sensory cortex. Moreover, RvE1 significantly alters the inflammatory profile of microglia (Harrison *et al.*, 2015).

#### 4.4 Mechanisms of actions of RvD1 and RvE1

The mechanisms by which RvD1 acts are not yet clearly established. It was shown that RvD1 acts *via* its receptor ALX/fpr2 to regulate specific miRNAs that are key regulators for resolution of inflammation (Bartel, 2009; Recchiuti, 2013). miRNA are small ~23 nt endogenous RNA that can play important gene regulatory roles by pairing to the mRNA of protein coding genes to direct their posttranscriptional repression. miRNAs has recently emerged as a major class of gene expression regulators linked to most biological functions including immune regulation (Ceppi *et al.*, 2009; O'Neill *et al.*, 2011; Recchiuti *et al.*, 2011; Recchiuti and Serhan, 2012). miRNAs in macrophages downregulate the mRNA translation of key inflammatory cytokines (Fredman and Serhan, 2011).

miR-155, miR-21 and miR-146 have been central in much miRNA research due to their expression levels following LPS-induced inflammation (Quinn and O'Neill, 2011). Ceppi *et al.* (2009) reported that both miR-155 and miR-146 are up-regulated upon LPS stimulation in human primary dendritic cells (Ceppi *et al.*, 2009). miR-155 targets the proteins involved in the activation of NF $\kappa$ B, thus controlling tissue damage due to inflammation (Faraoni *et al.*, 2009). It is characterized as a common target of a broad range of inflammatory mediators (O'Connell *et al.*, 2007). miR-146 is

involved as a negative regulator fine tuning the immune response (Quinn and O'Neill, 2011). These miRNAs play a key role in modulating the IL-1 and IL-6 pathways. miR-21 is also involved as a central player in the inflammatory response (Quinn and O'Neill, 2011). miR-21 plays a key role in the resolution of inflammation and in negatively regulating the pro-inflammatory response in particular in macrophages (Sheedy and O'Neill, 2008). Resolvins have been shown to regulate specific miR-target genes involved in inflammation and resolution (Recchiuti *et al.*, 2011). These include miR-21, miR-146, miR-208 and miR-219, which represent a new class of pro-resolving miRNAs.

Results from Serhan and coworkers help to identify the possible pathways and lead to a hypothetical scheme for RvE1/ChemR23 dependent signaling in human macrophages (Fredman and Serhan, 2011; Oh *et al.*, 2011; Ohira *et al.*, 2010). RvE1 regulates phosphorylation of Akt and ribosomal protein rS6 *via* RvE1-specific interaction with ChemR23 on both human ChemR23-transfected CHO cells and human macrophages enhancing phagocytosis (Ohira *et al.*, 2010). A decrease in p42 and p44 MAP kinase phosphorylation, induced by a bacteria, is also observed when neutrophils in culture are pretreated 15 min before challenge bacteria with 100 ng/ml RvE1 (Herrera *et al.*, 2015).

## 5 Conclusion

More studies are needed to understand the actions of resolvins in the central nervous system. Indeed, resolvins are promising therapeutic compounds: these mediators are of natural origin and are active at very low concentrations (nM) as compared to their precursors ( $\mu$ M) (Ariel and Serhan, 2007; Bannenberg and Serhan, 2010). Resolvins administered orally to mice reduce acute inflammation and accelerate or initiate resolution (Recchiuti *et al.*, 2014). These results highlight the possibility to exploit the beneficial effect of RvD1 in Human. Resolvins open novel strategies for the treatment of inflammatory diseases.

## References

- Ariel A, Serhan CN. 2007. Resolvins and protectins in the termination program of acute inflammation. *Trends Immunol* 28: 176–183.
- Arita M, Bianchini F, Aliberti J, *et al.* 2005. Stereochemical assignment, antiinflammatory properties, and receptor for the omega-3 lipid mediator resolvin E1. *J. Exp. Med.* 201: 713–722.
- Arita M, Ohira T, Sun YP, Elangovan S, Chiang N, Serhan CN. 2007. Resolvin E1 selectively interacts with leukotriene B4 receptor BLT1 and ChemR23 to regulate inflammation. *J. Immunol.* 178: 3912–3917.
- Bannenberg G, Serhan CN. 2010. Specialized pro-resolving lipid mediators in the inflammatory response: An update. *Biochim. Biophys. Acta* 1801: 1260–1273.
- Bartel DP. 2009. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell* 136: 215–233.
- Bazinet RP, Laye S. 2014. Polyunsaturated fatty acids and their metabolites in brain function and disease. *Nat. Rev. Neurosci.* 15: 771–785.
- Biber K, Neumann H, Inoue K, Boddeke HW. 2007. Neuronal 'On' and 'Off' signals control microglia. *Trends Neurosci.* 30: 596–602.
- Blais V, Rivest S. 2003. [Role of the innate immune response in the brain]. *Med. Sci. (Paris)* 19: 981–987.
- Calder PC. 2001. omega 3 polyunsaturated fatty acids, inflammation and immunity. *World Rev. Nutr. Diet.* 88: 109–116.
- Calder PC. 2010. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes. *Nutrients* 2: 355–374.
- Calder PC. 2013. n-3 fatty acids, inflammation and immunity: new mechanisms to explain old actions. *Proc. Nutr. Soc.* 72: 326–36.
- Carson MJ, Thrash JC, Walter B. 2006. The cellular response in neuroinflammation: The role of leukocytes, microglia and astrocytes in neuronal death and survival. *Clin. Neurosci. Res.* 6: 237–245.
- Ceppi M, Pereira PM, Dunand-Sauthier I, *et al.* 2009. MicroRNA-155 modulates the interleukin-1 signaling pathway in activated human monocyte-derived dendritic cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 106: 2735–2740.
- Chen J, Shetty S, Zhang P, *et al.* 2014. Aspirin-triggered resolvin D1 down-regulates inflammatory responses and protects against endotoxin-induced acute kidney injury. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 277: 118–123.
- Chiang N, Fredman G, Backhed F, *et al.* 2012. Infection regulates pro-resolving mediators that lower antibiotic requirements. *Nature* 484: 524–528.
- Claria J, Gonzalez-Periz A, Lopez-Vicario C, Rius B, Titos E. 2011. New insights into the role of macrophages in adipose tissue inflammation and Fatty liver disease: modulation by endogenous omega-3 Fatty Acid-derived lipid mediators. *Front Immunol.* 2: 49.
- Claria J, Dalli J, Yacoubian S, Gao F, Serhan CN. 2012. Resolvin D1 and resolvin D2 govern local inflammatory tone in obese fat. *J. Immunol.* 189: 2597–605.
- Cunningham C, Sanderson DJ. 2008. Malaise in the water maze: untangling the effects of LPS and IL-1beta on learning and memory. *Brain. Behav. Immun.* 22: 1117–1127.
- Davalos D, Grutzendler J, Yang G, *et al.* 2005. ATP mediates rapid microglial response to local brain injury *in vivo*. *Nat. Neurosci.* 8: 752–758.
- De Smedt-Peyrusse V, Sargueil F, Moranis A, Harizi H, Mongrand S, Laye S. 2008. Docosahexaenoic acid prevents lipopolysaccharide-induced cytokine production in microglial cells by inhibiting lipopolysaccharide receptor presentation but not its membrane subdomain localization. *J. Neurochem.* 105: 296–307.
- Delpech JC, Madore C, Joffre C, *et al.* 2015a. Transgenic increase in n-3/n-6 fatty acid ratio protects against cognitive deficits induced by an immune challenge through decrease of neuroinflammation. *Neuropsychopharmacology* 40: 525–536.
- Delpech JC, Madore C, Nadjar A, Joffre C, Wohleb ES, Laye S. 2015b. Microglia in neuronal plasticity: Influence of stress. *Neuropharmacology* 96: 19–28.
- Delpech JC, Thomazeau A, Madore C, *et al.* 2015c. Dietary n-3 PUFAs Deficiency Increases Vulnerability to Inflammation-Induced Spatial Memory Impairment. *Neuropsychopharmacology*.
- Dona M, Fredman G, Schwab JM, *et al.* 2008. Resolvin E1, an EPA-derived mediator in whole blood, selectively counterregulates leukocytes and platelets. *Blood* 112: 848–855.
- El Kebir D, Gjørstrup P, Filep JG. 2012. Resolvin E1 promotes phagocytosis-induced neutrophil apoptosis and accelerates resolution of pulmonary inflammation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 109: 14983–14988.

- Faraoni I, Antonetti FR, Cardone J, Bonmassar E. 2009. miR-155 gene: a typical multifunctional microRNA. *Biochim. Biophys. Acta* 1792: 497–505.
- Fiala M, Halder RC, Sagong B, *et al.* 2015. omega-3 Supplementation increases amyloid-beta phagocytosis and resolvin D1 in patients with minor cognitive impairment. *Faseb J.* 29: 2681–2689.
- Fredman G, Serhan CN. 2011. Specialized proresolving mediator targets for RvE1 and RvD1 in peripheral blood and mechanisms of resolution. *Biochem. J.* 437: 185–197.
- Garden GA, Moller T. 2006. Microglia biology in health and disease. *J. Neuroimmune Pharmacol.* 1: 127–137.
- Hanisch UK, Kettenmann H. 2007. Microglia: active sensor and versatile effector cells in the normal and pathologic brain. *Nat. Neurosci.* 10: 1387–1394.
- Harrison JL, Rowe RK, Ellis TW, *et al.* 2015. Resolvins AT-D1 and E1 differentially impact functional outcome, post-traumatic sleep, and microglial activation following diffuse brain injury in the mouse. *Brain. Behav. Immun.* 47: 131–140.
- Headland SE, Norling LV. 2015. The resolution of inflammation: Principles and challenges. *Semin. Immunol.* 27: 149–160.
- Herrera BS, Hasturk H, Kantarci A, *et al.* 2015. Impact of resolvin E1 on murine neutrophil phagocytosis in type 2 diabetes. *Infect. Immun.* 83: 792–801.
- Ji RR, Xu ZZ, Strichartz G, Serhan CN. 2011. Emerging roles of resolvins in the resolution of inflammation and pain. *Trends Neurosci.* 34: 599–609.
- Krishnamoorthy S, Recchiuti A, Chiang N, *et al.* 2010. Resolvin D1 binds human phagocytes with evidence for proresolving receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 107: 1660–1665.
- Labrousse VF, Nadjar A, Joffre C, *et al.* 2012. Short-term long chain omega3 diet protects from neuroinflammatory processes and memory impairment in aged mice. *PLoS One* 7: e36861.
- Lafourcade M, Larrieu T, Mato S, *et al.* 2011. Nutritional omega-3 deficiency abolishes endocannabinoid-mediated neuronal functions. *Nat. Neurosci.* 14: 345–350.
- Larrieu T, Madore C, Joffre C, Laye S. 2012. Nutritional n-3 polyunsaturated fatty acids deficiency alters cannabinoid receptor signaling pathway in the brain and associated anxiety-like behavior in mice. *J. Physiol. Biochem.* 68: 671–681.
- Laye S. 2010. Polyunsaturated fatty acids, neuroinflammation and well being. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 82: 295–303.
- Lee HN, Surh YJ. 2012. Therapeutic potential of resolvins in the prevention and treatment of inflammatory disorders. *Biochem. Pharmacol.* 84: 1340–1350.
- Li L, Wu Y, Wang Y, *et al.* 2014. Resolvin D1 promotes the interleukin-4-induced alternative activation in BV-2 microglial cells. *J. Neuroinflammation* 11: 72.
- Luchtman DW, Song C. 2013. Cognitive enhancement by omega-3 fatty acids from child-hood to old age: findings from animal and clinical studies. *Neuropharmacology* 64: 550–565.
- Madore C, Joffre C, Delpech JC, *et al.* 2013. Early morphofunctional plasticity of microglia in response to acute lipopolysaccharide. *Brain. Behav. Immun.* 34: 151–158.
- Madore C, Nadjar A, Delpech JC, *et al.* 2014. Nutritional n-3 PUFAs deficiency during perinatal periods alters brain innate immune system and neuronal plasticity-associated genes. *Brain. Behav. Immun.* 41: 22–31.
- Mingam R, Moranis A, Bluthe RM, *et al.* 2008. Uncoupling of interleukin-6 from its signalling pathway by dietary n-3 polyunsaturated fatty acid deprivation alters sickness behaviour in mice. *Eur. J. Neurosci.* 28: 1877–1886.
- Mizwicki MT, Liu G, Fiala M, *et al.* 2013. 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 and resolvin D1 retune the balance between amyloid-beta phagocytosis and inflammation in Alzheimer's disease patients. *J. Alzheimers Dis.* 34: 155–170.
- Moranis A, Delpech JC, De Smedt-Peyrusse V, *et al.* 2012. Long term adequate n-3 polyunsaturated fatty acid diet protects from depressive-like behavior but not from working memory disruption and brain cytokine expression in aged mice. *Brain. Behav. Immun.* 26: 721–731.
- Navarro-Xavier RA, Newson J, Silveira VL, Farrow SN, Gilroy DW, Bystrom J. 2010. A new strategy for the identification of novel molecules with targeted proresolution of inflammation properties. *J. Immunol.* 184: 1516–1525.
- Nimmerjahn A, Kirchhoff F, Helmchen F. 2005. Resting microglial cells are highly dynamic surveillants of brain parenchyma *in vivo*. *Science* 308: 1314–1318.
- Norheim F, Gjelstad IM, Hjorth M, *et al.* 2012. Molecular nutrition research: the modern way of performing nutritional science. *Nutrients* 4: 1898–1944.
- O'Connell RM, Taganov DK, Boldin MP, Cheng G, Baltimore D. 2007. MicroRNA-155 is induced during the macrophage inflammatory response. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 104: 1604–1609.
- O'Neill LA, Sheedy FJ, McCoy CE. 2011. MicroRNAs: the fine-tuners of Toll-like receptor signalling. *Nat. Rev. Immunol.* 11: 163–175.
- Oh SF, Pillai PS, Recchiuti A, Yang R, Serhan CN. 2011. Pro-resolving actions and stereoselective biosynthesis of 18S E-series resolvins in human leukocytes and murine inflammation. *J. Clin. Invest.* 121: 569–181.
- Ohira T, Arita M, Omori K, Recchiuti A, Van Dyke TE, Serhan CN. 2010. Resolvin E1 receptor activation signals phosphorylation and phagocytosis. *J. Biol. Chem.* 285: 3451–3461.
- Orr SK, Palumbo S, Bosetti F, *et al.* 2013. Unesterified docosahexaenoic acid is protective in neuroinflammation. *J. Neurochem.*
- Pascual G, Rodriguez M, Sotomayor S, Perez-Kohler B, Bellon JM. 2012. Inflammatory reaction and neotissue maturation in the early host tissue incorporation of polypropylene prostheses. *Hernia* 16: 697–707.
- Pei L, Zhang J, Zhao F, *et al.* 2011. Annexin 1 exerts anti-nociceptive effects after peripheral inflammatory pain through formyl-peptide-receptor-like 1 in rat dorsal root ganglion. *Br. J. Anaesth.* 107: 948–958.
- Quinn SR, O'Neill LA. 2011. A trio of microRNAs that control Toll-like receptor signalling. *Int. Immunol.* 23: 421–425.
- Ransohoff RM, Cardona AE. 2010. The myeloid cells of the central nervous system parenchyma. *Nature* 468: 253–262.
- Recchiuti A. 2013. Resolvin D1 and its GPCRs in resolution circuits of inflammation. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 107: 64–76.
- Recchiuti A, Krishnamoorthy S, Fredman G, Chiang N, Serhan CN. 2011. MicroRNAs in resolution of acute inflammation: identification of novel resolvin D1-miRNA circuits. *Faseb J.* 25: 544–560.
- Recchiuti A, Serhan CN. 2012. Pro-Resolving Lipid Mediators (SPMs) and Their Actions in Regulating miRNA in Novel Resolution Circuits in Inflammation. *Front Immunol.* 3: 298.
- Recchiuti A, Codagnone M, Pierdomenico AM, *et al.* 2014. Immunoresolving actions of oral resolvin D1 include selective regulation of the transcription machinery in resolution-phase mouse macrophages. *FASEB J.* 28: 3090–3102.
- Rogério AP, Haworth O, Croze R, *et al.* 2012. Resolvin D1 and aspirin-triggered resolvin D1 promote resolution of allergic airways responses. *J. Immunol.* 189: 1983–1991.

- Samson M, Edinger AL, Stordeur P, *et al.* 1998. ChemR23, a putative chemoattractant receptor, is expressed in monocyte-derived dendritic cells and macrophages and is a coreceptor for SIV and some primary HIV-1 strains. *Eur. J. Immunol.* 28: 1689–1700.
- Schif-Zuck S, Gross N, Assi S, Rostoker R, Serhan CN, Ariel A. 2011. Saturated-efferocytosis generates pro-resolving CD11b low macrophages: modulation by resolvins and glucocorticoids. *Eur. J. Immunol.* 41: 366–379.
- Schwab JM, Chiang N, Arita M, and Serhan CN. 2007. Resolvin E1 and protectin D1 activate inflammation-resolution programmes. *Nature* 447: 869–874.
- Seki H, Tani Y, and Arita M. 2009. Omega-3 PUFA derived anti-inflammatory lipid mediator resolvin E1. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 89: 126–130.
- Seki H, Fukunaga K, Arita M, *et al.* 2010. The anti-inflammatory and proresolving mediator resolvin E1 protects mice from bacterial pneumonia and acute lung injury. *J. Immunol.* 184: 836–843.
- Serhan CN. 2008. Controlling the resolution of acute inflammation: a new genus of dual anti-inflammatory and proresolving mediators. *J. Periodontol.* 79: 1520–1526.
- Serhan CN. 2014. Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. *Nature* 510: 92–101.
- Serhan CN, Chiang N. 2013. Resolution phase lipid mediators of inflammation: agonists of resolution. *Curr. Opin. Pharmacol.* 13: 632–640.
- Serhan CN, Clish CB, Brannon J, Colgan SP, Chiang N, Gronert K. 2000. Novel functional sets of lipid-derived mediators with anti-inflammatory actions generated from omega-3 fatty acids via cyclooxygenase 2-nonsteroidal antiinflammatory drugs and transcellular processing. *J. Exp. Med.* 192: 1197–1204.
- Serhan CN, Hong S, Gronert K, *et al.* 2002. Resolvins: a family of bioactive products of omega-3 fatty acid transformation circuits initiated by aspirin treatment that counter proinflammation signals. *J. Exp. Med.* 196: 1025–1037.
- Sheedy FJ, O'Neill LA. 2008. Adding fuel to fire: microRNAs as a new class of mediators of inflammation. *Ann. Rheum. Dis.* 67: iii50–55.
- Simopoulos AP. 2001. n-3 fatty acids and human health: defining strategies for public policy. *Lipids* 36: S83–89.
- Solito E, Sastre M. 2012. Microglia function in Alzheimer's disease. *Front Pharmacol.* 3: 14.
- Tian H, Lu Y, Sherwood AM, Hongqian D, Hong S. 2009. Resolvins E1 and D1 in choroid-retinal endothelial cells and leukocytes: biosynthesis and mechanisms of anti-inflammatory actions. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 50: 3613–6320.
- Titos E, Rius B, Gonzalez-Periz A, *et al.* 2011. Resolvin D1 and its precursor docosahexaenoic acid promote resolution of adipose tissue inflammation by eliciting macrophage polarization toward an M2-like phenotype. *J. Immunol.* 187: 5408–5418.
- Wang B, Gong X, Wan JY, *et al.* 2011. Resolvin D1 protects mice from LPS-induced acute lung injury. *Pulm Pharmacol. Ther.* 24: 434–441.
- Wang L, Yuan R, Yao C, *et al.* 2014. Effects of resolvin D1 on inflammatory responses and oxidative stress of lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice. *Chin. Med. J. (Engl)* 127: 803–809.
- Wang X, Hjorth E, Vedin I, *et al.* 2015a. Effects of n-3 FA supplementation on the release of proresolving lipid mediators by blood mononuclear cells: the OmegAD study. *J. Lipid Res.* 56: 674–681.
- Wang X, Zhu M, Hjorth E, *et al.* 2015b. Resolution of inflammation is altered in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 11: 40–50 e1–2.
- Woodroffe MN. 1995. Cytokine production in the central nervous system. *Neurology* 45: S6–10.
- Woodroffe MN, Cuzner ML. 1993. Cytokine mRNA expression in inflammatory multiple sclerosis lesions: detection by non-radioactive in situ hybridization. *Cytokine* 5: 583–588.
- Xiao Y, Huang Y, Chen ZY. 2005. Distribution, depletion and recovery of docosahexaenoic acid are region-specific in rat brain. *Br. J. Nutr.* 94: 544–550.
- Xu MX, Tan BC, Zhou W, *et al.* 2013. Resolvin D1, an endogenous lipid mediator for inactivation of inflammation-related signaling pathways in microglial cells, prevents lipopolysaccharide-induced inflammatory responses. *CNS Neurosci. Ther.* 19: 235–243.
- Xu ZZ, Berta T, Ji RR. 2013. Resolvin E1 inhibits neuropathic pain and spinal cord microglial activation following peripheral nerve injury. *J. Neuroimmune Pharmacol.* 8: 37–41.
- Yaxin W, Shanglong Y, Huaqing S, *et al.* 2014. Resolvin D1 attenuates lipopolysaccharide induced acute lung injury through CXCL-12/CXCR4 pathway. *J. Surg. Res.* 188: 213–221.
- Yirmiya R, Goshen I. 2011. Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis. *Brain. Behav. Immun.* 25: 181–213.
- Zhou L, Zang G, Zhang G, *et al.* 2013. MicroRNA and mRNA signatures in ischemia reperfusion injury in heart transplantation. *PLoS One* 8: e79805.

**Cite this article as:** Corinne Joffre, Charlotte Rey, Agnès Nadjar, Sophie Layé. Role of n-3 PUFAs in inflammation *via* resolvin biosynthesis. OCL, DOI: [10.1051/ocl/2015062](https://doi.org/10.1051/ocl/2015062).