

SEMELHANÇA DE ALIMENTOS FUNCIONAIS E BIOMATERIAIS COM RELAÇÃO À TOLERÂNCIA IMUNOLÓGICA

Eduardo Luzia França¹
Alfredo Pereira Junior²
Adenilda Cristina Honório³
Fábio A. Furlan⁴
Carlos Kusano B. Ferrari

Resumo

Apesar de suas diferentes naturezas e utilizações, os alimentos funcionais e os biomateriais apresentam importante semelhança no que tange a suas interações com o sistema imune. Neste ensaio teórico, descrevemos os principais mecanismos bioquímicos e efeitos fisiológicos dos alimentos funcionais relacionados à saúde humana, e comparamos sua forma de ação com a dos biomateriais. Os efeitos dos alimentos funcionais compreendem desde atividades antioxidantes, modulação de enzimas de detoxificação de agentes carcinogênicos, diminuição da agregação de plaquetas sanguíneas, alterações no metabolismo do colesterol e redução da pressão arterial, até o controle das concentrações de hormônios esteróides e do metabolismo endócrino, atividades antimicrobianas, atividades imunoestimulantes e anti-inflamatórias. Sugerimos uma semelhança no modo de atuação destes alimentos e de nova geração de biomateriais na dependência de sua interação com o sistema imune, apontando para a possibilidade de uma utilização sinérgica.

Palavras-chave: alimentos funcionais; biomateriais; imunologia; sinergia; tolerância.

Introdução

Diversas práticas alimentares milenares e saudáveis, provenientes especialmente do Japão e da China, deram origem ao conceito de *alimentos funcionais*, que melhoram o funcionamento do organismo e ajudam a prevenir ou mesmo curar disfunções e doenças (BUTTRISS, 2000). Alimento funcional faz parte da dieta usual, mas, além dos nutrientes essenciais, apresenta compostos biológicos bioativos que desempenham efeitos biológicos benéficos para a saúde e/ou reduzem o risco de doenças.

Paralelamente, as ciências aplicadas e a biotecnologia têm conduzido esforços para desenvolver uma engenharia de processos biológicos, tanto no sentido de controle de respostas imunes indesejáveis do organismo, como na incorporação de materiais funcionais ou

¹ Pós-Graduação em Ciências dos Materiais – Instituto Universitário do Araguaia – Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT) – Rodovia MT100, Km 3,5 s/nº - Pontal do Araguaia – MT, CEP 78698-000; e-mail: elfranca@ufmt.br.

² Professor Adjunto da Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Biociências, Campus de Botucatu, 18618-000, Botucatu-SP, e-mail: apj@ibb.unesp.br (Autor correspondente).

³ Pós-Graduação em Ciências dos Materiais – Instituto de Araguaia – Universidade Federal do Mato Grosso (UFMT), e-mail: denifran@terra.com.br.

⁴ Faculdade de Medicina e Enfermagem – Universidade de Marília (UNIMAR), Marília-SP, e-mail: fabioaugustofurlan@yahoo.com.br.

biomateriais que possam alterar os processos de conservação dos alimentos preservando suas características e funções originais (KREFT et al, 2006). Os biomateriais são materiais naturais ou sintéticos destinados a interagir com sistemas biológicos para aumentar ou melhorar a função de órgãos ou tecidos (WILLIAMS, 199), e são tolerados de forma transitória ou permanente pelos diversos tecidos e órgãos dos seres vivos (SANTOS et al., 1999). Assim, o desenvolvimento de novos biomateriais impulsiona a busca de alternativas de produção, com o objetivo de gerar novos alimentos funcionais capazes de melhorar as funções do organismo, sempre observando as normas e concepções de biosegurança alimentar, e proporcionando melhor absorção de nutrientes essenciais, compostos bioativos e desempenhando efeitos biológicos benéficos para a saúde (WANG et al, 2006; TOKIWA & CAIABIA, 2008).

Este artigo fornece uma visão geral dos alimentos funcionais e dos biomateriais, assim como de suas interações com componentes do sistema imunológico, sugerindo uma possível utilização sinérgica de ambos, ou seja, utilização de biomateriais como moduladores da resposta imunológica visando otimizar os benefícios dos alimentos funcionais ou de alimentos funcionais com o objetivo de otimizar a adaptação do organismo aos biomateriais.

Os Alimentos Funcionais

Consideram-se como alimentos funcionais aqueles alimentos que apresentam uma ou mais substâncias com funções fisiológicas e bioquímicas benéficas à saúde do homem. Tal conceito, surgido no Japão na metade da década de 80, se refere a um grupo especial de alimentos também conhecidos como “alimentos para uso específico de saúde” ou “Foods for Specific Health Use” (FOSHU) (ARAI, 1996).

Neste sentido, a Associação Dietética Americana elaborou um glossário com definições de grupos de alimentos funcionais (BLOCH & THOMSON, 1995), abaixo descritas:

- Quimiopreventivos – componentes alimentares nutritivos ou não que vem sendo investigados cientificamente como potenciais inibidores da carcinogênese e para a prevenção primária ou secundária do câncer;
- Fármaco-alimentos – alimentos ou nutrientes com potenciais de uso médico ou de saúde, incluindo a prevenção e o tratamento de doenças;
- Fitoquímicos – substâncias encontradas em vegetais comestíveis que podem ser ingeridas diariamente, em gramas, pelo homem e que tem potencial para modular o metabolismo humano, favorecendo a prevenção do câncer e de doenças;

- Nutracêuticos – quaisquer substâncias que possam ser consideradas alimentos ou partes destes e ofereçam benefícios, incluindo prevenção e tratamento de doenças.

Cabe ressaltar que, enquanto os alimentos funcionais são aqueles que, ingeridos sob a forma natural, trazem benefícios à saúde, os nutracêuticos representam formulações farmacêuticas contendo extrato ou concentrado de um ou mais compostos isolados de alimentos, consumidos ou administrados entericamente sob supervisão médica para o manejo específico de uma doença (HARDY, 2000).

Diversos compostos bioativos, como isoflavonas da soja, isotiocianatos do brócolis, compostos sulfurados do alho, licopeno e carotenóides do tomate e polifenólicos de uvas, vinhos, cerveja, cacau, chocolate e chás têm sido associados à diminuição do risco de desenvolvimento de diversas doenças que variam desde cardiovasculares e neurológicas, até câncer, infecções e distúrbios do sistema imunológico.

Efeitos dos Alimentos Funcionais e a Resposta Imunológica

Investigações têm sido realizadas no sentido de descobrir possíveis propriedades funcionais na prevenção e tratamento de várias doenças, como aterosclerose, diabetes, doenças cerebrais e câncer. Destacam-se os lipídios da classe dos terpenos e o ácido ascórbico (vitamina C) em frutas cítricas; os isoflavonóides da soja; os tocotrienóis (vitamina E) de grãos de cereais e vegetais; os polifenólicos do gengibre e dos chás (verde e preto); o licopeno do tomate, melancia e goiaba; as antocianinas do feijão, cereja, amora, uva e morango; a quercetina na cebola, brócolis, uva vermelha (vinho), cereja, maçã e certos cereais; o resveratrol das cascas das uvas, além da atividade antioxidante do alecrim, da sálvia, do tomilho e do orégano (CRAIG & BECK, 1999; WEISBURGER, 1999; FERRARI, 2005).

Embora os efeitos de compostos isolados de alimentos tenham sido parcialmente testados, é possível assegurar que os principais mecanismos de ação compreendem (CRAIG & BECK, 1999; LAMPE, 1999; FERRARI & TORRES, 2003; FERRARI, 2004):

- Atividades antioxidantes – ácido ascórbico (vitamina C), tocoferóis e tocotrienóis (vitamina E), carotenóides (alfa-caroteno), polifenólicos (catequinas, rutina, antocianinas, licopeno, etc), minerais (zinco, selênio, manganês, magnésio);
- Modulação de enzimas de detoxificação de agentes carcinogênicos – compostos sulfurados do alho, cebola e brócolis (isotiocianatos);
- Diminuição da agregação plaquetária – polifenólicos do chá, uvas e vinho tinto;
- Alterações no metabolismo do colesterol – alho, nozes (castanha do Brasil, nozes, amêndoas) e fitoesteróis;

- Controle nas concentrações de hormônios esteróides e do metabolismo endócrino – isoflavonóides da soja;
- Redução da pressão sanguínea – polifenólicos;
- Atividades antibacterianas e antivirais – alho, mel, cogumelos *Shiitake*
- Efeitos anti-envelhecimento específicos - antioxidante, anti-apoptótico, quelante de metais, proapoptótico e estabilizador mitocondrial
- Indução da apoptose de células tumorais;
- Redução da oxidação do cristalino e, portanto, do risco de catarata;
- Proteção das mitocôndrias de neurônios, reduzindo a apoptose e aumentando sua sobrevivência;
- Proteção das células musculares cardíacas contra os efeitos dos radicais livres.

Além disso, a suplementação dietética com vitaminas antioxidantes (ascorbato e tocoferol) e oligoelementos (selênio e zinco) têm sido apontadas como fatores estimulantes da resposta imunológica em pessoas idosas (HUGHES, 2000), contribuindo não apenas na resposta as infecções (FERRARI, 1998), mas também para a resposta frente às doenças tumorais (POLLONIO, 2000). Neste sentido, Yamada et al. (2002) reportaram que a ingestão de alfa-tocoferol e tocotrienol aumentaram a secreção de IgA e IgG e diminuíram a lesão oxidativa de lipídeos (peroxidação lipídica), bem como reduziram os níveis do leucotrieno em ratos idosos.

Compostos bioativos isolados do *Panax ginseng*, os ginsenosídeos, são capazes de melhorar a atividade dos linfócitos T e B, aumentando a síntese de anticorpos e de citocinas, respectivamente. Os ginsenosídeos também aumentam a atividade de macrófagos e de células “Natural killer” (SATO & MIYATA, 2000).

A ingestão de um probiótico, tipo Yakult, contendo a bactéria *Lactobacillus casei*, tem sido associada ao aumento do número de plasmócitos capazes de secretar anticorpos das classes IgA e IgG e à diminuição da inflamação e do edema das vilosidades intestinais em ratos mal-nutridos (CANO et al., 2002).

Há descrição na literatura sobre o consumo alimentar de cogumelos do tipo Shiitake (*Lentinus edodes*) na diminuição em até 46% das afecções respiratórias em animais (MATILLA et al., 2000). Este cogumelo apresenta proteoglicanas que aumentam a atividade do sistema imunológico (especialmente de linfócitos T auxiliares) frente às infecções parasitárias, fúngicas, virais - incluindo poliovírus e o vírus da imunodeficiência humana (HIV) - e as células neoplásicas (MATTILA et al., 2000; SADLER, 2003). Estudo experimental com implantação subcutânea de células tumorais de sarcoma demonstrou que a

ingestão de extratos de cogumelos Hatakesimeji (*Lyophyllum decastes*), Maitake (*Pleurotus sp*) e Shiitake (*L. edodes*), dentre outros, esteve associada a elevadas inibições do crescimento tumoral (89,2%, 85,3% e 85,0%, respectivamente), embora o cogumelo champignon (*Agaricus bisporus*) tenha sido menos efetivo (34,2%) (UKAWA et al., 2001). Os cogumelos comestíveis representam fonte de vitamina D que também pode modular o sistema imunológico (SADLER, 2003).

Vegetais cozidos e óleo de oliva (ricos em antioxidantes e ácidos graxos monoinsaturados) diminuíram em 61% o risco de artrite reumatóide, uma grave doença imuno-inflamatória crônica (LINOS et al., 1999). No mesmo sentido, já foi consagrada a importância do ácido linolênico e da vitamina E na redução de reações inflamatórias e do risco de doenças cardiovasculares (KLEINER, 1999).

Extrato de polifenólicos da romã (*Punica granatum*) apresentou maior atividade antioxidante que o chá verde (*Camelia sinensis*), vinho tinto (*Vitis vinifera*) e o antioxidante padrão BHA (butil-hidroxi-anisol) e também foi capaz de inibir as enzimas inflamatórias ciclooxigenase e lipoxigenase em 31-44% e 69-81% em animais respectivamente (SCHUBERT et al., 1999).

O licopeno do tomate e seus produtos podem controlar a colite inflamatória em ratos, uma vez que eles promovem diminuição dos níveis de mieloperoxidase e melhoram as características morfológicas e histopatológicas do cólon afetado (REIFEN 2002).

Em humanos? O consumo de iogurtes e probióticos pode desempenhar efeitos antialérgicos e anti-inflamatórios que são especialmente benéficos no controle das enfermidades inflamatórias intestinais humanas, como diarreias e a doença intestinal inflamatória ou doença de Crohn (FLOCH & HONG-CURTISS, 2001; MEYDANI & HA, 2000).

Ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 e ceramidas podem ativar a morte celular programada (apoptose) de células imuno-inflamatórias (FERNANDES et al., 1996; FERRARI & TORRES, 2003; ICHINOSE et al., 1998) reduzindo o risco de doenças auto-imunes, como a artrite (LAMPE, 1999). Moreno et al. (2001) verificaram que o azeite de oliva e o óleo de peixe diminuíram a síntese de mediadores inflamatórios derivados do ácido araquidônico e aumentaram a produção de óxido nítrico (potente agente vasodilatador), mas apenas o azeite de oliva foi capaz de diminuir a liberação do ânion superóxido por macrófagos ativados.

O consumo de óleo de peixe diminui a proliferação celular retal e a inflamação da mucosa intestinal, em animais e no homem, sendo associado a menor risco de neoplasias do trato digestivo (FERNANDEZ et al., 1999; BIASCO & PAGANELLI, 1999). Existem muitos

conhecimentos acumulados sobre a relação entre expressão de cicloxigenase, formação de prostaglandinas, inflamação e aumento do risco de câncer e que o uso de aspirina e outros anti-inflamatórios não-esteróides podem diminuir o risco de câncer do intestino (LANGENBACH et al., 1999).

Lior et al. (2003) observaram que tanto o azeite de oliva quanto o óleo de peixe foram capazes de diminuir a expressão da cicloxigenase-2 e da proteína anti-apoptótica Bcl-2 em duas linhagens de células neoplásicas intestinais, fenômenos que foram associados ao aumento das taxas de diferenciação celular e de apoptose. No mesmo estudo, os autores observaram que os ácidos oléico e linoleico também aumentaram a diferenciação celular e que os ácidos graxos derivados do azeite de oliva diminuíram também a proliferação celular, efeito não observado com os ácidos graxos oriundos do óleo de peixe.

As lectinas isoladas do feijão carioca (*Faseolus vulgaris*) inibiram reações inflamatórias *in vitro* (ASSREUY et al., 1997), além de aumentar a síntese e liberação de óxido nítrico (NO) por leucócitos ativados (ANDRADE et al., 1999).

O gengibre (*Zingiber officinale*), muito utilizado na Índia e na culinária oriental, possui atividades anti-inflamatórias e antioxidantes (JANA et al. 1999; KIKUSAKI, 1993), possivelmente devido aos seus alcoóis (gingeróis) e cetonas (gingerdiona e zingerona) (YOUNG et al. 2002). A este respeito, KIM et al. (2002) demonstraram que os extratos de gengibre removem com eficácia o ânion superóxido.

Tem sido reportado, em estudos experimentais e clínicos, que a vitamina E, os ácidos graxos polinsaturados ea adoção de uma dieta vegetariana (rica em amoras, frutas, vegetais, raízes, tubérculos, castanhas e nozes, brotos e couve) podem diminuir as lesões das articulações, as reações inflamatórias, a rigidez das juntas e a dor na artrite reumatóide (VENKATRAMAN et al. 2002; HÄNNINEN et al. 2000).

Embora os alimentos funcionais tenham sido relacionados com estimulação da resposta imunológica e a um potencial benefício para o organismo, deve se considerar que o sistema imunológico, especificamente o de mucosa intestinal, possui uma anatomia e fisiologia única que visa proporcionar respostas imunes tolerantes aos antígenos alimentares (BARRY et al, 2008).

O trato gastrointestinal humano é diariamente apresentado a uma enorme carga antigênica em potencial, sob a forma de bactérias comensais e antígenos dietéticos, entre eles os provenientes de alimentos. A mucosa intestinal compreende um dos maiores tecidos do

sistema imune e apresenta-se no intestino com uma arquitetura altamente elaborada. Além da sua distinta arquitetura, as células imunes especializadas do trato gastrointestinal ajudam na promoção da resposta tolerogênica a antígenos introduzidos por via oral.

A IgA secretória (SIgA), que é produzida em quantidades apreciáveis nas mucosas, também promove um ambiente anti-inflamatório por neutralização de antígenos. Este tecido é constantemente desafiado por antígenos provenientes de vários nutrientes, íons e líquidos que atravessam a mucosa intestinal (SCHENK e MUELLER, 2008).

O sistema deve ser capaz de discriminar entre antígenos que exigem uma resposta imune protetora e antígenos, como os de alimentos, que necessitam desenvolver um estado de não resposta imunológica. Esta característica da resposta imune de mucosa, conhecida como tolerância oral, não só é um importante processo homeostático, mas também pode ser utilizada como um potencial terapêutico (KAPPLER, 1987, KISIELOW, 1988, PALMER, 2003 STARR, 2003, BARRY et al., 2008).

Os mecanismos de indução de tolerância são parcialmente compreendidos, porém os limites que envolvem a tolerância e respostas imunes podem ser determinantes para que os alimentos funcionais tenham suas ações. Deve-se considerar que o trato gastrointestinal é colonizado por várias bactérias, que com a interação constante com o epitélio induz um balanço entre a resposta imunológica e a tolerância, podendo controlar o processo de instalação de uma infecção ou a manutenção da saúde do organismo (KUIPERS e MICHETTI, 2005).

Por outro lado, perturbação da auto-tolerância por infecções ou outros componentes, entre eles, compostos bioativos de alimentos podem contribuir para a manifestação de doenças. Por isso a manipulação da tolerância deve ser extremamente controlada. Pode ocorrer tolerância imune não controlada ou não-específica em pacientes suscetíveis a infecções oportunistas, como também pode ocorrer reversão sistêmica de tolerância imunológica em doentes com câncer e resultar em autoimunidade (PAN et al., 2008).

Em geral, para que o alimento funcional tenha uma ação benéfica para o organismo ele deve estimular um repertório imune diversificado capaz de proteger o hospedeiro de qualquer patógeno em potencial, e ao mesmo tempo deve ser capaz de ativar os mecanismos de tolerância (BEVERLEY e GRUBECK-LOEBENSTEIN, 2000; STACY et al, 2002).

Neste sentido, os biomateriais podem se constituir em uma alternativa para a modulação desta resposta e, portanto, para a otimização dos benefícios dos alimentos funcionais.

Os Biomateriais

Os biomateriais são usados em dispositivos médicos, sobretudo naqueles que são temporária ou permanentemente implantados no corpo humano. Os biomateriais também podem ser definidos como sendo qualquer substância ou combinação de substâncias, sintética ou natural, que possa ser usada por um período de tempo, completa ou parcialmente como parte de um sistema que trate, aumente ou substitua qualquer tecido, órgão ou função do corpo (HELMUS e TWEDEN, 1995).

O critério de seleção de biomateriais é baseado principalmente na aplicação a que se destinam. Por exemplo, para dispositivos que fiquem em contato com o sangue, esses materiais são (SILVA, 2006):

- Componentes de dispositivos extracorpóreos que removem e retornam sangue do corpo;
- Dispositivos que são inseridos em um vaso sanguíneo;
- Dispositivos que ficam permanentemente implantados

Para dispositivos de aplicações em tecidos moles, os materiais se propõe a aumentar ou redefinir o tecido (ex.: implantes de seios ou implantes faciais). Em aplicações ortopédicas e odontológicas, os materiais são componentes de implantes estruturais (ex.: próteses de juntas e implantes de raiz de dentes) ou são usados para reparar defeitos ósseos (ex.: parafusos e pinos inseridos em osso).

Quanto ao tipo de material, os biomateriais podem ser: polímeros sintéticos, metais, cerâmicas e macromoléculas naturais (ex.: biopolímeros) que são manufaturados ou processados para se adequarem à utilização em dispositivos médicos que entram em contato íntimo com proteínas, células, tecidos, órgãos e sistemas orgânicos (SILVA, 2006).

Os biomateriais devem ser isentos de produzir qualquer resposta biológica adversa local ou sistêmica, ou seja: o material deve ser não-tóxico, não-carcinogênico, não-antigênico e não-mutagênico (ANDERSON et al, 2008).

Vários são os desafios para evitar as reações do organismo hospedeiro frente aos biomateriais. Em geral, estas reações incluem interações entre o sangue e o biomaterial, levando a injúria tecidual, inflamação aguda e crônica, reações imunológicas frente ao corpo estranho, e desenvolvimento de cápsula fibrótica (ANDERSON, 2000; ANDERSON, 2001, GRETZER et al, 2006; LUTTIKHUIZEN et al, 2006; ANDERSON et al, 2006 e ANDERSON et al, 2008).

O biomaterial ideal, em relação à biocompatibilidade, quem pode ser definido, como sendo a habilidade de um material desempenhar com uma resposta tecidual apropriada em uma aplicação específica, e está associado à sua capacidade de não ativar o sistema imunológico, que possa reconhecê-lo como substância estranha. A compatibilidade de qualquer tipo de material é dependente de cargas elétricas, de energia, da composição química, da heterogeneidade da molécula (material), textura superficial, porosidade e suavidade (SHARMA e BROWNING, 2005). Sabe-se que alguns materiais que são considerados compatíveis, em geral são substâncias inorgânicas, que por si só não são capazes de ativar o sistema imunológico. A interação entre biosistemas e membranas celulares ou proteínas, no entanto, continua a ser um assunto debatido. Vários trabalhos têm sido realizados visando elucidar os mecanismos que podem resultar na preservação ou na produção de alimentos funcionais (PATIST e ZOERB, 2005; KREFT et al, 2006).

A preservação da biofuncionalidade de materiais funcionais depende, das modificações no estado físico de membranas lipídicas, bem como na estrutura de proteínas essenciais, sendo que, interações moleculares específicas entre açúcares, de membrana e citosólitos, e biomoléculas parece ser um mecanismo importante para sua preservação (PATIST & ZOERB, 2005).

A incorporação de fibras em sistemas de membranas tem sido utilizada para gerar materiais adequados para enriquecer alimentos funcionais, dando-lhe o potencial para a nutrição preventiva (KREFT et al., 2006), bem como o desenvolvimento de materiais funcionais capazes de atuarem na prevenção de doenças e na melhoria da saúde humana (WANG et al, 2006; TOKIWA e CAIABIA, 2008).

Por outro lado deve-se considerar que em alguns casos os biomateriais podem induzir respostas imunes no organismo (XIA, 2006). Considerando que a resposta imune adaptativa do organismo possui dupla função (ativação ou inativação), há a possibilidade de uma modulação da resposta imune pelos biomateriais funcionais em benefício da saúde humana.

Efeitos dos Biomateriais e a Resposta Imunológica

O sistema imune pode ser considerado como um mecanismo biodestrutivo que reconhece duas partes, uma linhagem germinativa (inata) e uma somática (adaptativa). A necessidade de reconhecimento do que é próprio e não próprio presume a especificidade do repertório adaptativo. A triagem do repertório adaptativo gerada separa os sítios de reconhecimento, sendo que as células que expressam estes repertórios devem ter a capacidade de atuar em duas vias: de ativação e de inativação (COHN e MATA, 2007).

Como a resposta adaptativa pode gerar ativação ou inativação, há a possibilidade de modulação da resposta imune em benefício da saúde humana e de animais. Neste sentido, vários trabalhos reportam a utilização de ferramentas de tolerância imunológica para a aplicação de biomateriais. Entender os mecanismos de interações entre a interface organismo-biomaterial-resposta imune se torna essencial para a presença ou ausência de reconhecimento, contribuindo para o sucesso ou não dos materiais funcionais enquanto meio de melhorar a saúde humana (COHN e MATA, 2007).

Estudos recentes têm reportado a tolerância a materiais funcionais quando estes são adsorvidos com proteínas do plasma. Assim o método de uso de matriz protéica permite modular a secreção de citocinas (LI et al., 2005). Neste sistema, o macrófago tem sido apontado como célula central na resposta inflamatória do hospedeiro, porque as respostas para os biomateriais envolvem adesão e formação de células gigantes, tendo impacto direto sobre a bioestabilidade e a biocompatibilidade (KAO, 1999).

Macrófagos em superfícies de materiais funcionais revestidos com proteínas não promovem fusão, ou seja, a formação de células gigantes, porém secretam níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias como IL1 e IL6. Os macrófagos ativados na presença de citocinas pro-inflamatórias inibem citocinas anti-inflamatórias. Alternativamente, macrófagos ativados são estimulados pela IL4 e IL3 e glicocorticóides que inibem citocinas pro-inflamatórias e promovem citocinas anti-inflamatórias (ANDERSON et al., 2008).

Vários trabalhos reportam a utilização de ferramentas de tolerância imunológica para a aplicação de biomateriais funcionais. Os mecanismos de interações entre a interface organismo-material funcional-resposta imune tornam-se essenciais para a presença ou ausência de reconhecimento, contribuindo para o sucesso ou não dos materiais enquanto meio de se melhorar a saúde humana.

O acúmulo de conhecimentos no presente e no futuro deverá gerar novas terapêuticas como opções de ativar ou desativar o trio morte/perigo/imunidade. Este tipo de manipulação poderá trazer novas oportunidades para estimular respostas imunológicas, ou bloquear reações inflamatórias e reações auto-imunes (KROEMER e ZITVOGEL, 2006). Determinar se a morte celular é imunogênica, tolerogênica, ou silenciosa quando ocorre reconhecimento é um problema central na Imunologia. A resposta a esta questão está diretamente ligada à ausência de resposta, ou presença de respostas imunes não desejáveis (KROEMER e ZITVOGEL, 2006).

Alguns trabalhos têm atribuído o papel de células T regulatórias como responsáveis de manter o balanço entre o que é imunogênico ou tolerogênico. Estas células têm um papel

central no controle das respostas imunológicas e na inativação de células auto-reativas (COOLS et al., 2007).

Assim, o desenvolvimento de alimentos funcionais que *modulam* a função das células do sistema imune pode conduzir a uma nova imunoterapia para o tratamento de doenças tão diversas como o câncer, infecções virais persistentes, e autoimunidade.

Neste contexto, os biomateriais podem ser vislumbrados como suportes que servem como modelo para estudar a função das células imunitárias em um ambiente biomimético, onde certos aspectos da função celular podem ser testados pela variação sistemática dos parâmetros físicos. O desenvolvimento de materiais para as aplicações imunológicas permite estudos básicos em função de células e estruturas sintéticas de tecido linfóide, bem como avanços na engenharia de vacinas (IRVINE et al, 2003).

Potencialmente, um melhor conhecimento da resposta aos biomateriais proporcionará um melhor entendimento do sistema imunológico, e uma melhor compreensão do sistema imunológico permitirá a descoberta de novos biomateriais que poderão contribuir para a saúde humana e de animais.

Uma Aproximação de Alimentos Funcionais e Biomateriais

Na contemporaneidade, o progresso das ciências aplicadas e da biotecnologia tem conduzido tentativas de se desenvolver uma engenharia de controle dos processos biológicos. Neste contexto, a resposta do sistema imune aparece, muitas vezes, como um obstáculo à vontade de controle do processo vital. Entendemos que uma melhor compreensão da biocompatibilidade e suas relações com a modulação de respostas imunológicas, dos aspectos temporais dos mecanismos de tolerância e ativação, do reconhecimento e manutenção do que é próprio e não próprio, são desafios a serem superados, visando componentes de sistemas estáveis, capazes de gerar biomateriais e/ou alimentos funcionais que atuem na melhora de funções dos organismos.

Neste ensaio, postulamos a possibilidade desses processos construtivos de interação da atividade do sistema com alimentos funcionais e biomateriais, levando em conta a possibilidade de o antígeno modular a resposta imune, deflagrando um processo de auto-organização do sistema vivo. Assim como o biomaterial não pode ser reconhecido pelo sistema imune, para que haja sucesso no organismo, os alimentos funcionais também se comportam de forma semelhante, provavelmente pela indução dos mecanismos de tolerância imunológica.

Trabalhos têm revelado que a perturbação do sistema de tolerância imunológica por infecções, anomalias genéticas ou ambientais, pode contribuir para a manifestação de doenças. Por isso a manipulação da tolerância deve ser extremamente controlada (PAN et al, 2008).

Assim, para que o alimento funcional tenha uma ação benéfica no organismo ele deve estimular um repertório imune diversificado capaz de proteger o hospedeiro de qualquer patógeno em potencial, e ao mesmo tempo deve ser capaz de ativar os mecanismos de tolerância imunológica.

O controle do balanço entre a liberação de citocinas pro-inflamatórias e anti-inflamatórias pode ser a chave para o sucesso da biocompatibilidade e biofuncionalidade, contribuindo assim para melhor desempenho do sistema imune no controle dos mecanismos de tolerância imunológica. Os biomateriais também podem ser vislumbrados como suportes que servem como modelo para estudar a função das células imunitárias em um ambiente biomimético. Aspectos da função celular podem ser testados pela variação sistemática dos parâmetros físicos, bem como para o desenvolvimento de materiais funcionais que associados aos alimentos funcionais possam ter aplicações imunológicas (IRVINE et al, 2003). O desenvolvimento de biomateriais com capacidade de modular estas respostas do sistema de defesa pode ampliar os benefícios dos alimentos funcionais para a saúde e vice-versa: alimentos funcionais podem contribuir para adaptação do organismo a biomateriais.

Sugerimos, portanto, a possibilidade de um uso sinérgico de ambos, para a obtenção de resultados benéficos em situações de complexidade, tendo em vista a semelhança de seus modos de interação com o sistema imune.

Referências

- ANDERSON, J.M. Foreign body reaction to biomaterials. **Sem Immunol**. 20: 86–100, 2008.
- ANDERSON, J.M. Multinucleated giants cells. **Curr Opinion Hematol**, v.7, p.40-47, 2000.
- ANDERSON, J.M. Biological responses to materials. **Annual Rev Materials Res**, v. 31, p.81-110, 2001.
- ANDERSON, J.M. The future of biomedical materials. **J Materials Sci: Materials Med**, v.17, p.1025-1028, 2006.
- ANDRADE, J.L. et al. Lectin-induced nitric oxide production. **Cel Immunol**. 194: 98-102, 1999.
- ARAI, S. Studies on functional foods in Japan: State of the art. **Biosci Biotechnol Biochem**, v.60, p.9-15, 1996.

- ASSREUY, A.M.S., et al. Anti-inflammatory effect of glucose-mannose binding lectins isolated from Brazilian beans. **Mediat Inflamm**, v.6, p. 201-10, 1997.
- AZEVEDO, J.C., et al. Avaliação da biocompatibilidade de implantes mamário de silicone esterilizados por calor a seco e pelo óxido de etileno. **Braz J Pharm Sci**. 42: 259-263, 2006
- BANDT, M.D., et al. Vitamin E uncouples joint destruction and clinical inflammation in a transgenic mouse model of rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum**, v. 46, p.522-532, 2002.
- BARRY, K., et al. Gastrointestinal mucosal immunity. **J Allergy Clin Immunol**, v. 121, p.S380-3, 2008.
- BEVERLEY, P.C., GRUBECK-LOEBENSTEIN, B.P. Is immune senescence reversible? **Vaccine**, v.18, p.1721-1724, 2000.
- BIASCO, G., PAGANELLI, G.M. European trials on dietary supplementation for cancer prevention. **Ann NY Acad Sci**, v. 889, p. 152-159, 1999.
- BLOCH, A., THOMSON, C.A. Position of the American Dietetic Association: phytochemicals and functional foods. **J Am Dietet Assoc**, v. 95, p. 493-6, 1995.
- BUTTRISS, J. Is Britain ready for FOSHU? **Nutr. Bull.**, London, v.25, p.159-161, 2000.
- CANO, P.G., et al. Adjuvant effects of *Lactobacillus casei* added to a renutrition diet in a malnourished mouse model. **Biocell** ,v. 26, p. 35-48, 2002.
- CHUN, S.S; et al. Phenolic antioxidants from clonal oregano (*Origanum vulgare*) with antimicrobial activity against *Helicobacter pylori*. , v.16, p. 2-7, 2004.
- COOLS, N., et al. Regulatory T Cells and Human Disease. **Clin Develop Immunol**, v. 272, p. 3-7, 2007.
- CRAIG, W., BECK, L. Phytochemicals: health protective effects. **Can J Diet Pract Res**, v. 60, p. 78-84, 1999.
- DOLE FOOD Co, Mayo Clinic and University of California. **Encyclopaedia of Foods**, 2002.
- FERNANDES, G., et al. Modulation of antioxidant enzymes and programmed cell death by n-3 fatty acids. **Lipids**, v. 31 (Suppl): 91S-6S, 1996.
- FERNANDEZ, E., et al. Fish consumption and cancer risk. **Am J Clin Nutr.**, v.70, p. 85-90, 1999.
- FERRARI, C.K.B. Oxidação lipídica em alimentos e sistemas biológicos: mecanismos gerais e consequências nutricionais e patológicas. **Rev Nutr.**, v.11, p. 3-14, 1998.
- FERRARI, C.K.B., TORRES, E.A.F.S. Novos compostos dietéticos com propriedades anticarcinogênicas. **Rev Bras Cancerol.**, v.48, p. 375-382, 2002.

- FERRARI, C.K.B., et al. Bioquímica e Patologia dos Radicais Livres e das Reações Peroxidativas e Mecanismos de Defesa Antioxidante. **Rev Cient Farmácia e Saúde**, v. 1(1), p. 40-8, 2003.
- FERRARI, C.K.B., TORRES, E.A.F.S. Biochemical pharmacology of functional foods and prevention of chronic diseases of aging. **Biomed Pharmacother**, v. 57, p. 251-60, 2003.
- FERRARI, C.K.B. Functional Foods, Herbs, and Nutraceuticals: Towards Biochemical Mechanisms of Healthy Aging. **Biogerontology**, v.5, p. 275-89, 2004.
- FERRARI, C.K.B. Bioquímica dos Alimentos Funcionais, Nutrição e Saúde. **Nutr Profis.**, v.1, p. 21-8, 2005.
- FERRARI, C.K.B. Functional Foods and Physical Activities in Health Promotion of Aging People. **Maturitas**, v.58, p. 327-39, 2007.
- FERRARI, C.K.B. Diet, Herbs, and Nutritional Protection against oxidative stress in Neurological Diseases. In: Qureshi GA, Parvez SH (Org.). **Oxidative Stress and Neurodegenerative Disorders**. Amsterdam: Elsevier p.525-41, 2007.
- FLOCH, M.H., HONG-CURTISS, J. Probiotics and functional foods in gastrointestinal disorders. **Cur Gastroenterol Rep.**, v.3, p. 343-350, 2001.
- HÄNNINEN, O., et al. Antioxidants in vegan and rheumatic disorders. **Toxicology**, v.155, p. 45-53, 2000.
- HARDY, G. Nutraceuticals and functional foods: introduction and meaning. **Nutrition**, v.16, p. 688-9, 2000.
- HELMUS, M.,N. e TWEDEN, K. **Encydopedic handbook of biomaterials and bioengineering: Materials selection**, Donald L. Wise (1995), p. 27-59.
- HUGHES, D.A. Dietary antioxidants and human immune function. **Nutr Bull.**, v.25, p. 35-41, 2000.
- ICHINOSE, Y., et al. Apoptosis induction in synovial fibroblasts by ceramide: in vitro and in vivo effects. **J Lab Clin Med.**, v.131, p. 410-8, 1998.
- JANA, U., et al. Preliminary studies on anti-inflammatory activity of *Zingiber officinale* Rosc., *Vitex negundo* Linn., *Tinospora cordifolia* (Willid) Miers in albino rats. **Ind J Pharmacol.**, v.31, p. 232-3, 1999.
- KAO, W.K. Evaluation of protein-modulated macrophage behavior on biomaterialsp. designing biomimetic materials for cellular engineering. **Ind J Antimicrobial Agents.**,v.10, p..11–21, 1998.
- KAPPLER, J.W., ROEHM, N., MARRACK, P. T cell tolerance by clonal elimination in the thymus. **Cell.**, v.49, p. 273–280, 1987.

- KIKUSAKI, H., NAKATANI, N. Antioxidant effect of some Ginger constituents. **J Food Sci**, v.58, p. 1407-1410, 1993.
- KIM, H.W., et al. Screening of edible Japanese plants for suppressive effects on phorbol ester-induced superoxide generation in differentiated HL-60 cells and AS52 cells. **Canc Let.**, v.176, p. 7-16, 2002.
- KISIELOW, P., et al. Tolerance in T-cell-receptor transgenic mice involves deletion of nonmature CD4⁺8⁺ thymocytes, **Nature**, v.333, p.742-746, 1988.
- KLEINER, S.M. Defense plants: foods that fight disease. **Physic Sportsmed**, v. 25; p.12, 1997.
- KREFT, I., et al. Rutin content in buckwheat (*Fagopyrum esculentum* Moench) food materials and products. **Food Chemistry**, v.98,p. 508-512, 2006.
- KROEMER, G., ZITVOGEL, L. Death, danger, and immunity: an infernal trio. **Immunol Rev.**, v.220, p. 5-7, 2007.
- KUIPERS, E.J., NICHETTI, P. Bacteria and mucosal inflammation of the gut: lessons from *Helicobacter pylori*. **Helicobacter.**, v.10, p.66-70, 2005
- LAMPE, J.W. Health effects of vegetables and fruit: assessing mechanisms of action in human experimental studies. **Am J Clin Nutr.**, v.70, p. 475-90, 1999.
- LANGENBACH, R., et al. Cyclooxygenase-deficient mice. A summary of their characteristics and susceptibility to inflammation and carcinogenesis. **Ann NY Acad Sci.**, v.889, p. 52-61, 1999.
- Li, Y., et al. Protein array method for assessing *in vitro* biomaterial-induced cytokine expression. **Biomaterials**, v.26, p.1 081-5, 2005.
- LINOS, H., et al. Dietary factors in relation to rheumatoid arthritis: a role for olive oil and cooked vegetables? **Am J Clin Nutr.**, v.70, p. 1077-82, 1999.
- LOR, X., et al. The effects of fish oil, olive oil, oleic acid and linoleic acid on colorectal neoplastic processes. **Clin Nutr.**, v.22, p. 71-9, 2003.
- LUTTIKHUIZEN, D.T. et al Cellular and molecular dynamics in the foreign body reaction. **Tissue Engin**, v.12, p.1955-1970, 2006.
- MATTILA, P., et al. Functional properties of edible mushrooms. **Nutrition**, v.16, p. 694-6, 2000.
- MEYDANI, S.N., Ha W-K. Immunologic effects of yogurt. **J Nutr.**, v.71, p. 861-72, 2000.
- MORENO, J.J., et al. Olive oil decreases both oxidative stress and the production of arachidonic acid metabolites by the prostaglandin G/H synthase pathway in rat macrophages. **J Nutr.**, v.131, p. 2145-9, 2001.

- PALMER, E. Negative selection-clearing out the bad apples from the T-cell repertoire, **Nat Rev Immunol.**, v.3, p.383–391, 2003.
- PAN, P.Y., et al. Advancements in immune tolerance. **Adv Drug Deliv Rev.**, v.60, p. 91–105, 2008
- PATIST, A., ZOERB, H. Preservation mechanisms of trehalose in food and biosystems. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 40, p. 107–113, 2005.
- POLLONIO, M.A.R. Alimentos funcionais: as recentes tendências e os aspectos de segurança envolvidos no consumo. **Hig. Aliment.**, v.14, p. 26-31, 2000.
- RAMIREZ-TORTOSA, M.C., et al. Extra-Virgin Olive Oil Increases the Resistance of LDL to Oxidation More than Refined Olive Oil in Free-Living Men with Peripheral Vascular Disease. **J Nutr.**, v.129, p. 2177-83, 1999.
- REIFEN, R. Vitamin A as an anti-inflammatory agent. **Proc Nut Soc.**, v.61, p. 397–400, 2002.
- SADLER, M. Nutritional properties of edible fungi. **Nutr Bull**, v.28, p. 305-308, 2003.
- SATO T. and Miyata G. The nutraceutical benefit, Part II: Ginseng. **Nutrition**, v.16, p. 391-2, 2000.
- SANTOS, L.A., et al. Influence of polymeric additives on the mechanical properties of atricalcium phosphate cement. **Bone**, v.25, p. 99-102, 1999.
- SCHENK, M., MUELLER, C. The mucosal immune system at the gastrointestinal barrier. **Best Pract Res Clin Gastroenterol.**, v.22, p.391-409, 2008.
- SCHUBERT, S.Y., et al. Antioxidant and eicosanoid enzyme inhibition properties of pomegranate seed oil and fermented juice flavonoids. **J Ethnopharmacol.**, v.66, p. 11-7, 1999.
- SHARMA, R.A. e BROWNING, M.J. Mechanisms of the self/non-self-surveillance in the defense against cancer. Potential for chemoprevention? **Crit Rev Oncol/Hematol.**, v.56, p.5-22, 2005.
- STACY, S., et al. Immunological memory and late onset autoimmunity. **Mech Ageing Develop.**, v.123, p. 975–985, 2002.
- STARR, T.K., Positive and negative selection of T cells. **Ann Rev Immunol.**, v.21, p.139–176, 2003.
- TOKIWA, Y. , et al. Biological production of functional chemicals from renewable resources. **Canadian Journal of Chemistry**, v.86, p. 548-555, 2008.
- UKAWA, Y., et al. Angiotensin I-converting enzyme inhibitory activity and antitumor activity of Hatakeshimeji (*Lyophyllum decastes* Sing.). **J Japn Soc Food Sci Technol.**, v.48, p. 58-63, 2001.

VENKATRAMAN, J.T., CHU, W-C. Effects of dietary omega-3 and omega -6 lipids and vitamin E on serum cytokines, lipid mediators, and anti-DNA antibodies in a mouse model for rheumatoid arthritis. **J Am Coll Nutr**, v.18, p. 602-613, 1999.

WANG, J.C., et al. Development and prospect of rare earth functional biomaterials for agriculture in China **Journal of Rare Earths**, v.24, p. 427-431, 2006.

WEISBURGER, J.H. Mechanisms of action of antioxidants as exemplified in vegetables, tomatoes and tea. **Food Chem Toxicol.**, v. 37, p. 943-8, 1999.

WILLIAMS, D.F. **Dictionary of Biomaterials**. Liverpool: Liverpool University Press p.42, 1999.

XIA, Z., JAMES, T.T. A review on macrophage responses to biomaterials. **Biomed Materials.**, v.1, p..1-9, 2006.

YAMADA, K., et al. Dietary effect of α -tocopherol and tocotrienols on lipid metabolism and immune function of aged Sprague-Dawley rats. **Food Sci Technol Res.**, v.8, p. 59-63, 2002.

YOUNG, H-Y, et al. Analytical and stability studies of ginger preparations. **J Food Drug Anal.**, v.10, p. 149-53, 2002.

SIMILARITY OF FUNCTIONAL FOODS AND BIOMATERIALS IN REGARD TO IMMUNOLOGICAL TOLERANCE

Abstract

In spite of the differences of nature and use of functional foods and biomaterials, they share important similarities relatively to their interaction with the immune system. We describe major biochemical and physiological mechanisms of functional foods relatively to human health, and compare their action pathways with biomaterials. The main effects of functional foods comprise antioxidant activities, modulation of carcinogen detoxication enzymes, decreasing of aggregation of blood platelets, modifications of cholesterol metabolism and reduction of arterial blood pressure, steroid hormonal and endocrine control, antimicrobial activities, immunostimulant and antiinflammatory activities. We suggest a similarity between these foods and the recent generation of biomaterials, relatively to their form of interaction with the immune system, opening the possibility of a synergic combination.

Key-words: functional foods; biomaterials; immunology; synergy; tolerance.