



UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY



Potencial terapéutico de los mediadores lipídicos prorresolutivos en obesidad y en diabetes mellitus tipo 2.

Ciclo de Metodología Científica II 2021 - Grupo 100

Facultad de Medicina, Universidad de la República,
Montevideo, Uruguay

Camila Cejas¹, Agustín Cuña¹, Florencia Frachia¹, Valentina Muñoz¹, Lucía Pedoja¹, Juan Pablo Roda¹, Lucía González Perilli^{2,3,4}, Mauricio Mastrogiovanni^{2,3}

¹ Ciclo de Metodología Científica II 2021-Facultad de Medicina- Universidad de la República, Uruguay

² Centro de Investigaciones Biomédicas (CEINBIO), Universidad de la República, Uruguay

³ Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay

⁴ Unidad Académica de la Licenciatura en Biología Humana, Universidad de la República, Uruguay

ÍNDICE

RESUMEN	2
ABSTRACT	2
PALABRAS CLAVES	2
INTRODUCCIÓN	3
Proceso inflamatorio	3
Mediadores lipídicos proresolutivos (SPM)	4
Obesidad	6
Diabetes Mellitus tipo 2	7
Estrategias terapéuticas en obesidad y DM2	10
OBJETIVOS	11
Objetivo general	11
Objetivos específicos	11
METODOLOGÍA	11
DESARROLLO Y DISCUSIÓN	12
Modelos experimentales	12
Rol de los SPM en la obesidad y la diabetes tipo 2	12
Potencial terapéutico de los distintos SPM en obesidad y DM2	14
Lipoxinas	14
Resolvinas	16
Maresinas	18
Protectinas	19
CONCLUSIONES	20
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	22
AGRADECIMIENTOS	27
ANEXO	28

RESUMEN

La resolución de la inflamación es un proceso activo constituido por una serie de eventos que evitan el daño tisular excesivo, guiando el retorno a la homeostasis tisular e impidiendo la progresión a la inflamación crónica. Este proceso es llevado a cabo por los mediadores lipídicos prorrresolutivos (SPM), un grupo de biomoléculas derivadas de ácidos grasos poliinsaturados, constituidos por lipoxinas, resolvinas, maresinas y protectinas. La falla de este proceso resolutivo, asociado a la disminución de la concentración de SPM, está implicada en la patogenia de enfermedades crónicas con componente inflamatorio. Dado que la resolución de la inflamación está poco estudiada en el campo de la medicina, surge el interés de esta revisión en analizar el rol de los SPM y sus posibles implicancias terapéuticas en la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) por ser de las enfermedades con componente inflamatorio más prevalentes a nivel mundial.

ABSTRACT

The resolution of inflammation is an active process constituted by a series of events that prevent excessive tissue damage, guiding the return to tissue homeostasis and preventing the progression to chronic inflammation. This process is carried out by specialized pro-resolving lipid mediators (SPM), which are a group of biomolecules derived from polyunsaturated fatty acids, consisting of lipoxins, resolvins, maresins and protectins. The failure of this resolution process, associated with the decrease in the concentration of SPM, is implicated in the pathogenesis of diseases with an inflammatory component. Given that the resolution of inflammation is not widely studied in the field of medicine, the interest of this review arises in analyzing the role of SPM and its possible therapeutic implications in obesity and type 2 diabetes mellitus (DM2) as it is one of the most prevalent diseases with an inflammatory component worldwide.

PALABRAS CLAVES

Inflamación, Resolución de la Inflamación, Mediadores Lipídicos Prorrresolutivos, Diabetes tipo 2, Obesidad.

INTRODUCCIÓN

Proceso inflamatorio

La inflamación es un proceso constituido por una serie de fenómenos moleculares, celulares y vasculares, que tiene como finalidad la defensa del organismo frente a diversos estímulos como infecciones, necrosis tisular y cuerpos extraños^{1,2}. El proceso de la inflamación comienza con el reconocimiento de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP-del inglés, *pathogen associated molecular patterns*) por parte de los macrófagos y de las células dendríticas a través de receptores de reconocimiento de patrones (PRR-del inglés, *pattern recognition receptor*). Estos receptores también reconocen productos inmunoestimulantes que se derivan de tejido dañado o células necróticas, denominadas patrones moleculares asociados al daño (DAMP-del inglés, *damage associated molecular patterns*) incluyendo proteínas, ácidos nucleicos, lípidos e hidratos de carbono³. Luego de que el estímulo inflamatorio inicial es detectado a través de los PRR, se desencadena la secreción de citoquinas proinflamatorias, quimioquinas, aminas vasoactivas y metabolitos del ácido araquidónico (AA), tales como prostaglandinas y leucotrienos, para amplificar la respuesta inmune. Estos mediadores producen vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular, permitiendo que los leucocitos lleguen más fácilmente a los sitios de infección o lesión guiados por señales quimiotácticas. El reclutamiento de los leucocitos es un proceso de múltiples fases que consiste en fijación, rodamiento, adherencia al endotelio y migración por los espacios interendoteliales¹. La activación celular, aumento en la permeabilidad vascular y extravasación de proteínas plasmáticas constituyen las bases fisiopatológicas de los cinco signos cardinales de la inflamación aguda: edema, rubor, calor, dolor y pérdida o disminución de la función⁴.

A nivel celular, una vez reconocido el estímulo inflamatorio, se activa una cascada de señalización en la que el AA se libera de fosfolípidos de membrana (por acción de fosfolipasas) y es metabolizado por dos tipos principales de enzimas: las ciclooxigenasas (COX1 y COX2) que generan prostaglandinas, y la 5 lipoxigenasa (5-LOX) productoras de leucotrienos. En cuanto a su mecanismo de acción, estas moléculas, denominadas eicosanoides, se unen a receptores acoplados a proteínas G en numerosos tipos celulares mediando las primeras fases de la inflamación¹. Las prostaglandinas (PG) son producidas por mastocitos, macrófagos y células endoteliales, y son partícipes de reacciones vasculares y sistémicas de la inflamación. Dentro de ellas destacamos a la prostaglandina E2 (PGE2), dado sus potentes efectos vasodilatadores con aumento de la permeabilidad capilar favoreciendo la formación de edema. Los leucotrienos (LT), producidos por leucocitos, se ven implicados en las reacciones del músculo liso vascular y en el reclutamiento leucocitario. El leucotrieno B4 (LTB4) es un potente quimioatrayente y activador de neutrófilos, que induce la adhesión de leucocitos al endotelio vascular y la generación de especies reactivas del oxígeno (ERO)⁵.

Siguiendo las señales quimiotácticas, los neutrófilos, también conocidos como leucocitos polimorfonucleares (PMN), conforman el infiltrado inflamatorio inicial, siendo posteriormente

reemplazados por monocitos y macrófagos. Estos macrófagos que participan en el proceso de inflamación aguda pueden ser activados por dos vías: la clásica y la alternativa. La activación por la vía clásica da lugar a macrófagos de fenotipo proinflamatorio denominados M1, los cuales producen óxido nítrico y ERO, y aumentan la expresión de enzimas lisosómicas, lo que mejora su capacidad para inducir la muerte de los organismos fagocitados. A su vez, secretan citoquinas como factor de necrosis tumoral α (TNF- α), interleuquina 1 (IL-1), IL-12, IL-23 y quimioquinas, que guían la respuesta proinflamatoria. Una vez en el sitio de lesión los macrófagos M1 junto con las células dendríticas eliminan la noxa desencadenante de la respuesta inflamatoria mediante la acción de radicales libres, proceso denominado fagocitosis. Como se describirá más adelante, la activación por la vía alternativa da lugar a macrófagos de fenotipo alternativo o prorresolutivo (M2)¹.

Una vez eliminado el estímulo que desencadena la inflamación aguda, comienza la última fase de este proceso denominada resolución de la inflamación. El mismo es considerado actualmente un proceso activo que involucra diferentes vías metabólicas⁶. Durante la resolución de la inflamación participan fenómenos fisiológicos que involucran la disminución de la proliferación y maduración de células inmunes, la inhibición de la secreción de mediadores proinflamatorios y la depuración de los mismos, así como la inducción de la apoptosis de los PMN y su posterior eliminación por macrófagos, proceso denominado eferocitosis, que asegura la eliminación sin liberación de contenidos celulares citotóxicos⁶. En este proceso, los macrófagos experimentan un cambio en el estado de polarización de un fenotipo M1 proinflamatorio a un fenotipo M2 prorresolutivo, proceso denominado reprogramación macrofágica^{1, 6}. Una de las funciones esenciales de los M2 es la reparación tisular, la cual es mediada por la secreción de factores de crecimiento, como el factor de crecimiento transformante β (TGF- β). A su vez, éste, junto con la IL-10, ejercen acciones antiinflamatorias importantes en el proceso de resolución de la inflamación¹. En conjunto, estos eventos evitan un daño tisular excesivo impidiendo la progresión a una inflamación crónica, guiando el retorno a la homeostasis tisular⁷.

En la resolución se desencadena un cambio en la síntesis de mediadores lipídicos proinflamatorios, como prostaglandinas y leucotrienos, a mediadores prorresolutivos, entre los que se encuentran las lipoxinas, resolvinas, maresinas y protectinas². Charles Serhan y colaboradores, en 1984, fueron los primeros investigadores en describir que las lipoxinas presentaban propiedades antiinflamatorias y resolutorias, que posteriormente, con la identificación del resto de los metabolitos mencionados, fueron clasificados como mediadores lipídicos prorresolutivos (SPM del inglés *Specialized pro-resolving mediators*)⁸.

Mediadores lipídicos prorresolutivos (SPM)

Los SPM son autacoides estructural y químicamente diversos sintetizados a partir de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA de su sigla en inglés, *Poly-Unsaturated Fatty Acids*) omega-3 y omega-6 que se encuentran esterificados en la membrana plasmática y son liberados por acción de la fosfolipasa A2

(FLA2) (Figura 1 y 2). El ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA) corresponden al grupo de los PUFA omega-3, mientras que el ácido araquidónico (AA) corresponde al grupo de los PUFA omega-6 (Figura 1) ^{9,10}. Estos precursores, a través de reacciones secuenciales

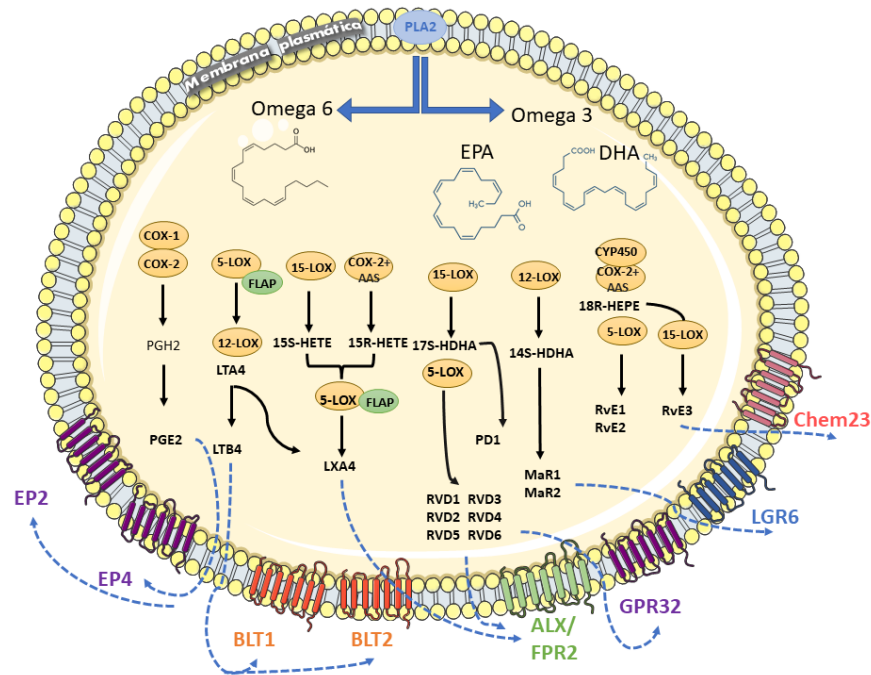


Figura 1. Biosíntesis de los mediadores lipídicos proresolutivos (SPM). Los PUFAs omega 3 y 6, mediante la actividad de la FLA2, son liberados de los fosfolípidos de membrana. Las COX 1 y 2 convierten el AA en PGs y la 5-LOX genera LTA4, que se convierte en LTB4 o por la acción de 12-LOX en LXA4. Las actividades coordinadas de la 15-LOX (que produce 15S-HETE) y la 5-LOX también dan lugar a la LXA4. De forma alternativa la formación de 15R-HETE a través de la COX-2 acetilada por AAS da lugar a 15-epi-LXA. Por otra parte, el DHA es convertido en 17S-HDHA por la 15-LOX, que será transformado en resolvinas de la serie D por la 5-LOX. A su vez, el 17S-HDHA puede convertirse en PD1. El DHA también puede ser transformado en 14S-HDHA por la 12-LOX, que es el precursor de Mar 1 y 2. El EPA puede ser convertido por la COX2 acetilada por AAS o el CYP450 en 18R-HEPE, que será transformado en RvE1 y RvE2 por la 5-LOX. PUFA: ácido graso poliinsaturado. FLA2: fosfolipasa A2. COX: ciclooxigenasa. PGs: prostaglandinas. LT: leucotrienos. LOX: lipooxigenasa. AAS: ácido acetil salicílico. DHA: ácido docosahexaenoico. PD1: protectina 1. Mar: maresina. EPA: ácido eicosapentaenoico. Rv: resolvinas AA: ácido araquidónico. *Modificado de J. Clària et al 2012 Pro-resolving actions of SPM in adipose tissue biology*¹¹.

mediante la acción de las diferentes isoformas de LOX y enzimas de la familia de los citocromos P450, dan lugar a la formación de los diferentes tipos de SPM, que comparten acciones para resolver la inflamación local¹¹ (la síntesis detallada se describe en la Figura 1). Otra ruta para producir SPM es mediante la acetilación de COX-2 a través del ácido acetil salicílico (comercialmente conocido como aspirina), permitiendo la biosíntesis de epímeros de SPM, llamadas SPM activadas por aspirina (AT-SPM)¹².

Para llevar a cabo sus efectos biológicos, los SPM actúan a través de receptores acoplados a proteínas G presentes en leucocitos y células endoteliales (ver Tabla 1 del Anexo). Estos mediadores reducen la

secreción de citoquinas proinflamatorias, aumentan la secreción de citoquinas antiinflamatorias y promueven la eferocitosis, paso fundamental para la resolución². Si esta fase de resolución no ocurre adecuadamente, la inflamación persiste y se cronifica generando un proceso deletéreo, el cual contribuye a la progresión de una amplia gama de patologías, entre ellas, la obesidad y la diabetes tipo 2 (DM2), consideradas unas de las enfermedades con mayor prevalencia a nivel mundial¹³.

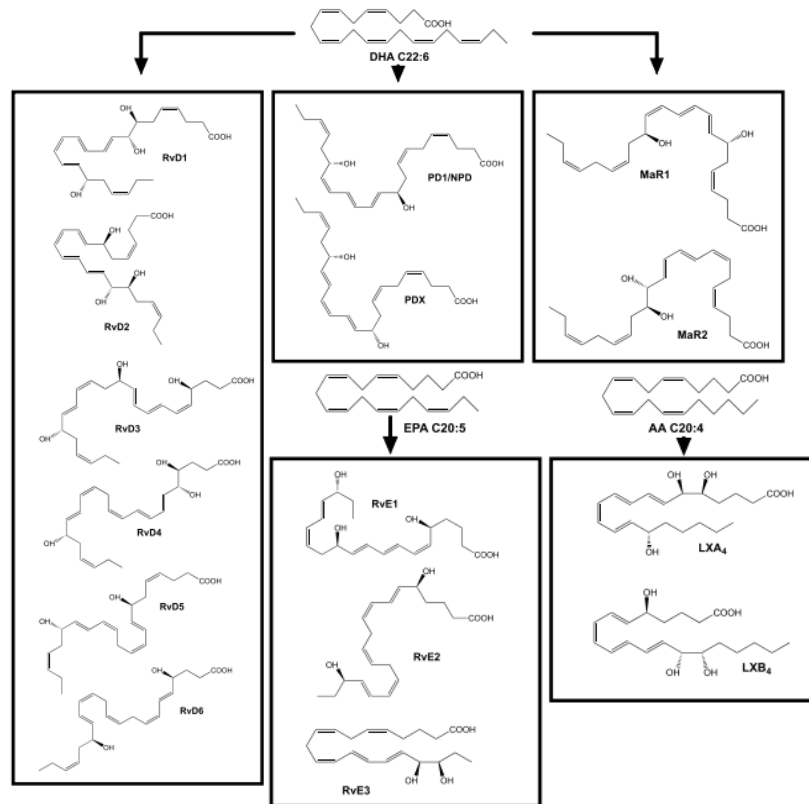


Figura 2. Estructura de los SPM. En el esquema se representan principales SPM de la familia de las lipoxinas, resolvinas, maresinas y protectinas, biosintetizadas a partir de DHA, EPA y AA. *Extraído de J. Park et al 2020*¹².

Obesidad

La obesidad es una enfermedad crónica y multifactorial que se define como el aumento anormal o excesivo de tejido adiposo¹⁴. Es diagnosticada con un valor de índice de masa corporal (IMC) mayor o igual a 30; el cual se calcula como el cociente del peso sobre la altura al cuadrado ($IMC = \text{peso} / \text{altura}^2$)⁵⁴.

Según los últimos datos de la OMS, en 2016 se registró que un 13% de la población mundial padece obesidad¹⁵, mientras que, en nuestro país, uno de cada dos adultos mayores de 18 años (57% de la población) presenta algún grado de sobrepeso y obesidad, siendo 22% obesos, lo que la convierte en un problema de salud pública¹⁷.

En esta patología se produce una expansión de la masa de tejido adiposo asociada a un estado de inflamación de bajo grado¹¹. El tejido adiposo es un tejido endocrino complejo que desempeña un rol

fundamental sobre las cascadas inflamatorias, procoagulantes, antifibrinolíticas y vasoactivas, lo que implica una influencia directa sobre el proceso inflamatorio¹⁸. Este estado persistente de inflamación, también conocido como metainflamación, aumenta la incidencia del síndrome metabólico y otras comorbilidades asociadas a la obesidad, como dislipemia, resistencia a la insulina, DM2 y otras enfermedades cardiovasculares, constituyendo las mismas la principal causa de muerte de esta patología^{18,9}.

Una de las funciones claves del tejido adiposo es su acción como glándula endocrina mediante la secreción de diferentes péptidos y hormonas, la mayoría de los cuales actúan de forma autocrina y paracrina para regular el metabolismo de los propios adipocitos^{19,20}. El tejido adiposo secreta diversas moléculas, entre las cuales destacan la leptina, adiponectina, resistina; conocidas como adipocitoquinas, y otras moléculas proinflamatorias como TNF- α , IL-6, proteína quimioatrayente de monocitos/macrófagos (MCP-1) e inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1)¹⁸. Se ha demostrado que en la obesidad ocurre una infiltración masiva de macrófagos M1 en el tejido adiposo, formando estructuras en forma de corona (“crown-like structures”) que rodean a los adipocitos necróticos y secretan moléculas proinflamatorias, principalmente TNF- α ^{18,11}. La infiltración masiva de M1 es secundaria al incremento en la secreción de MCP-1, siendo el factor nuclear kappa B (NF- κ B) uno de los mayores inductores de la expresión de esta citoquina.¹⁸ Este factor de transcripción desempeña un rol importante en la conducción de la respuesta inflamatoria activando la expresión de genes proinflamatorios y antiapoptóticos²¹. La presencia o persistencia de estos mediadores proinflamatorios contribuyen al mantenimiento y perpetuidad de la obesidad, cerrando un ciclo de retroalimentación positiva¹⁸.

Es sabido que la inflamación incontrolada es el mecanismo clave que vincula la obesidad con la resistencia sistémica a la insulina y el desarrollo de DM2¹⁸.

Diabetes Mellitus tipo 2

La Diabetes Mellitus (DM) se define como un desorden metabólico que se caracteriza por hiperglicemia crónica como consecuencia de la deficiencia en la secreción de insulina, en la acción de la misma o de ambas, generando efectos en el metabolismo de carbohidratos, proteínas y lípidos¹⁵. Está clasificada según su etiología en diferentes tipos: DM tipo 1 (DM1), caracterizada por déficit en la síntesis de insulina, DM gestacional, manifestada durante el embarazo y DM tipo 2 (DM2), consecuencia de resistencia periférica a la insulina. Para esta monografía destacamos a la DM2 por su componente inflamatorio y su alta frecuencia¹⁵. La incidencia de DM2 está aumentando mundialmente, convirtiéndose en una epidemia global. Diversos estudios estimaron que en 2018 la DM2 presentaba una prevalencia mundial del 8.4% en adultos²². En nuestro país la incidencia de esta enfermedad ronda el 7% en personas adultas²³.

Fisiopatológicamente resulta de la asociación de insulinoresistencia por parte de los tejidos periféricos y secreción compensatoria deficiente de insulina, y si bien puede existir predominio de uno

u otro, ambas condiciones son necesarias^{15,24}. La insulina es una hormona producida por las células β pancreáticas en respuesta a niveles elevados de glucosa en sangre. Una de sus funciones metabólicas fundamentales es la estimulación de la captación de glucosa a nivel del tejido muscular y adiposo³⁵. Una respuesta disminuida de estos órganos y tejidos ante concentraciones fisiológicas de insulina es definida como resistencia a la insulina³. Esta resistencia provoca una elevación de los niveles de glucosa en sangre (hiperglicemia), que genera un aumento en la demanda de la producción de insulina por parte de las células β pancreáticas. Estas células son extremadamente sensibles al entorno de nutrientes y concentraciones de glucosa, de modo que la exposición crónica a niveles elevados de glucosa y/o ácidos grasos libres (AGL) dan como resultado una adaptación que puede llevar a la disfunción de las mismas²⁶. Inicialmente, las células β comienzan una respuesta compensatoria con hipertrofia y aumento de la secreción de insulina para satisfacer la elevada demanda metabólica, seguida de una pérdida progresiva de su masa y/o función, que da lugar al agotamiento de los mecanismos de defensa celular y la alteración de la capacidad de secreción de insulina²⁶.

Es sabido que el riesgo de DM2 y resistencia a la insulina aumenta de forma proporcional al contenido de grasa corporal, tanto en personas delgadas como obesas, pero el mayor riesgo se asocia a la adiposidad central por su elevada capacidad lipolítica, que provoca un aumento de los AGL³. La exposición prolongada a niveles aumentados de AGL, produce acumulación de metabolitos tóxicos en las células β ³. El tejido adiposo, en especial el tejido adiposo visceral, contiene macrófagos M1 activados que, junto con los adipocitos, producen adipocitoquinas proinflamatorias²⁷. El TNF- α es la primera citoquina proinflamatoria reconocida por su participación en la patogénesis de la resistencia a la insulina por reducir la expresión del transportador de glucosa 4 (GLUT4), actuando como un inhibidor de la acción periférica de la insulina²⁸. La IL-6 también tiene un rol en el desarrollo de la resistencia a la insulina actuando a nivel de la vía de señalización del receptor de insulina (RI), aunque no del todo claro²⁹.

En cuanto al mecanismo de acción, la insulina estimula, a nivel celular, la translocación del transportador de glucosa (GLUT 4) desde el citoplasma hacia la superficie celular (Figura 3)²⁵. El RI, con mayor expresión a nivel de las células adiposas y musculares, es una tirosin quinasa con capacidad de autofosforilación que al activarse fosforila proteínas sustrato del receptor de insulina como IRS1. Los IRS1 al ser fosforilados por el RI se convierten en sitios de unión y activación de proteínas, como es el caso de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K). La vía de la PI3K es el principal mecanismo por el cual la insulina ejerce sus funciones en el metabolismo de la glucosa, activando la quinasa Akt³⁰. La proteína AS160 (sustrato de Akt) en su estado no fosforilado y activo, inhibe la exocitosis basal del transportador GLUT4. Cuando Akt fosforila a AS160, la misma se inhibe, por lo que incrementa el tráfico del transportador GLUT4 a la membrana plasmática, permitiendo así la captación e internalización de glucosa³⁰. Se ha demostrado que en pacientes con resistencia a la insulina y DM2 la expresión y traslocación del GLUT4 es menor. Cualquier factor que reduzca la expresión de GLUT 4 tiene una marcada afeción sobre la sensibilidad periférica a la insulina²⁴. La

hiperglicemia producida como resultado de la disminución de la sensibilidad periférica a la insulina provoca alteraciones en el metabolismo de la glucosa. La hiperglicemia crónica induce la generación de radicales libres a nivel de los islotes pancreáticos de Langerhans, lo cual juega un rol importante en

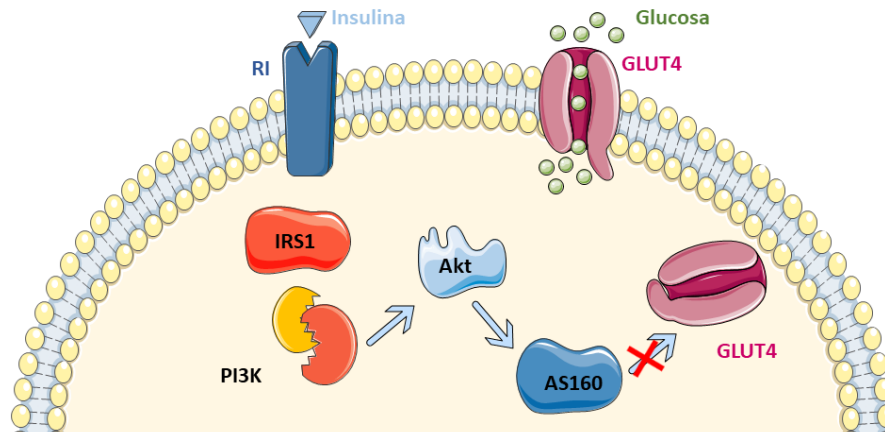


Figura 3. Regulación del transporte de glucosa por insulina. La insulina induce la translocación del transportador de glucosa GLUT 4 desde compartimentos intracelulares a la membrana plasmática, por una vía que depende de la activación de PI3K y Akt. La proteína AS160 en su estado no fosforilado y activo inhibe la translocación de GLUT4 a la membrana. Cuando AS160 es fosforilada por Akt se inhibe, aumentando así el tráfico de GLUT4, con la consiguiente entrada de glucosa a la célula. *RI*: receptor de insulina. *IRS1*: sustrato del receptor de insulina 1. *PI3K*: fosfatidilinositol 3 quinasa. *Akt*: proteína quinasa B. *Modificado de A.J. Reyes et al 2008*³⁰.

la disfunción de las células β , dado que las mismas tienen baja capacidad antioxidante²⁴. Esto, comúnmente denominado glucotoxicidad, está mediado por vías metabólicas alternativas de la glucosa o vías de señalización que eventualmente pueden conducir a la muerte celular³¹. Entre estas vías se destaca la vía de los productos finales de glicación avanzada (AGE, del inglés, *Advanced Glycation End-product*), los cuales son biomoléculas modificadas que tienen alterada su función³². Son una clase heterogénea de productos de reacciones no enzimáticas entre la glucosa y sustancias o compuestos que poseen grupos amino que aumentan considerablemente en condiciones de hiperglicemia persistente. Los AGEs están involucrados en la generación de respuesta inflamatoria aumentando la expresión de citoquinas proinflamatorias como la IL-6 y MCP-1³². Estas moléculas participan directamente en la toxicidad de las células β a través de receptores específicos RAGEs. Estos receptores son expresados mínimamente en condiciones fisiológicas, y aumentan significativamente su expresión frente al incremento de AGEs principalmente en linfocitos T, monocitos/macrófagos, endotelio y músculo liso vascular³³. Los AGEs promueven el reclutamiento de linfocitos T y macrófagos, creando un ambiente inflamatorio con apoptosis y citotoxicidad³³. Por otro lado, la unión de AGE a los RAGE activa NADPH oxidasas produciendo un aumento de la formación de ERO intracelulares, que activa al NF- κ B, aumenta la expresión de citoquinas proinflamatorias, y de esta forma intensifica así la respuesta inflamatoria³³.

Estrategias terapéuticas en obesidad y DM2

Existe una gran variedad de estrategias terapéuticas en la obesidad. Por un lado, el tratamiento de primera línea que se basa en cambios en la dieta y el estilo de vida (dietas hipocalóricas, ejercicio físico, cambios en los hábitos alimenticios). Por otro, el tratamiento farmacológico, en el cual se utilizan dos enfoques principales: la modificación del metabolismo de los macronutrientes (disminuyendo la absorción de grasas) y la acción a nivel del sistema nervioso central para modular los procesos neuroendocrinos de la regulación del apetito y la saciedad³⁴. Los cambios en la dieta y el estilo de vida suelen fracasar en su mantenimiento debido a la dificultad que suele presentar la adherencia a este tratamiento, mientras que la farmacoterapia actual se encuentra limitada debido que los fármacos aprobados son pocos (ej.: Orlistat) y presentan escasa eficacia y efectos adversos significativos (cefalea, incontinencia fecal, hipoglicemia, entre otros)^{34,35}.

En cuanto a la diabetes, el abordaje terapéutico actual es múltiple y está dirigido a regular los valores de glicemia, prevenir y tratar alteraciones metabólicas y las complicaciones que surgen en el desarrollo de la enfermedad, lo cual implica la realización de ejercicio físico adecuado, cambios en la dieta y el tratamiento con diversos fármacos hipoglucemiantes e insulina³⁴.

En estas estrategias terapéuticas, tanto de la obesidad como de la DM2, el componente inflamatorio parece no ser el principal objetivo y, si bien en la actualidad existe una fuerte tendencia en el uso de fármacos que inhiben la inflamación, su uso se ve limitado debido a sus conocidos efectos adversos¹¹. Es sabido que el uso de fármacos antiinflamatorios convencionales, como los antiinflamatorios no esteroideos y los corticoides, tiene efectos a nivel metabólico e inmunológico comprometiendo las respuestas de defensa del huésped y causando potenciales efectos adversos, en este sentido una mejor estrategia para evitar estos efectos indeseados podría ser un enfoque terapéutico destinado a estimular la resolución de la inflamación^{11,15}. Los fármacos prorresolutivos promoverían tanto las acciones antiinflamatorias como las prorresolutivas, activando procesos celulares que guíen el retorno a la homeostasis tisular, a diferencia de los fármacos antiinflamatorios que inhiben únicamente la producción de mediadores proinflamatorios claves^{9,36}. De lo expuesto hasta el momento, surge el interés de esta revisión en discutir si la modulación de la resolución mediante los SPM puede constituir una estrategia terapéutica en la obesidad y la DM2.

OBJETIVOS

Objetivo general

- Estudiar los mediadores lipídicos prorresolutivos como posible estrategia terapéutica en la obesidad y en la diabetes mellitus tipo 2.

Objetivos específicos

1. Describir el rol de los mediadores lipídicos prorresolutivos en la inflamación asociada a obesidad y diabetes mellitus tipo 2.
2. Revisar la estrategia farmacológica de los mediadores lipídicos prorresolutivos probada hasta el momento en ensayos clínicos y modelos animales.
3. Evaluar la posible utilización de los mediadores lipídicos prorresolutivos como terapia de la obesidad y diabetes mellitus tipo 2.

METODOLOGÍA

La revisión realizada es de tipo narrativa. En su elaboración se consultaron las bases de datos Foco Timbó, PubMed y Scielo. Se seleccionaron documentos que abordan la temática tanto en inglés como en español y se completó la búsqueda con la lectura y rastreo de bibliografía referenciada en estos artículos con un criterio temporal no mayor a 10 años.

En particular, en el objetivo específico 2 utilizamos los filtros Clinical Study; Clinical Trial Protocol; Clinical Trial, Phase I; Clinical Trial, Phase II; Clinical Trial, Phase III; Clinical Trial, Phase IV; Clinical Trial; Spanish; English.

Bajo el término “specialized pro-resolving mediators” se realizó una búsqueda inicial en la base de datos de PubMed que arrojó un total de 953 artículos. Posteriormente, en base a los objetivos planteados y utilizando las palabras claves mencionadas se seleccionaron y clasificaron aquellos artículos que relacionaban los diferentes SPM con la obesidad y/o diabetes mellitus tipo 2.

DESARROLLO Y DISCUSIÓN

Modelos experimentales

Dado que la mayoría de las investigaciones que se analizan en este trabajo se basaron en tres modelos murinos, se presenta, a continuación, una breve descripción de cada uno a modo de generar una mejor comprensión de la discusión.

Los modelos se basaron principalmente en la inducción de obesidad y/o diabetes mediante dos técnicas, por un lado, la inducción mediante modificaciones genéticas y por otro, por medio de modificaciones dietéticas.

En lo que respecta a la inducción de la diabetes por modificaciones genéticas, la misma se basa en la mutación del receptor de leptina, mostrando hiperglicemia crónica, atrofia de las células β pancreáticas, hipoinsulinemia y obesidad. Este modelo se denomina ratones db/db³⁷.

En cuanto a la inducción genética de la obesidad, el modelo conocido como ratones ob/ob se produce mediante una mutación genética que impide la producción de la hormona leptina. Estos ratones son extremadamente obesos y tienen defectos metabólicos que incluyen hiperfagia, hipometabolismo, hiperinsulinemia, hiperglicemia e intolerancia a la glucosa³⁸.

Por último, mediante la modificación dietética, se induce obesidad mediante alimentación con una dieta alta en grasas (entre 45% y 60%) por al menos 3 meses, lo que imita los trastornos metabólicos que se asocian a la obesidad (hiperinsulinemia, hiperglicemia e hipertensión); modelo al que se le denomina ratones *high fat diet* (HFD)³⁹.

Rol de los SPM en la obesidad y la diabetes tipo 2

Como se describió anteriormente, la obesidad es considerada una enfermedad inflamatoria crónica de bajo grado. Este estado inflamatorio no se da únicamente en el tejido adiposo, sino que puede identificarse a nivel sistémico, lo que explica el desarrollo de comorbilidades asociadas a esta patología, como la resistencia a la insulina y la DM2¹⁸. Se propone que este proceso inflamatorio crónico sea consecuencia de fallas en el proceso resolutivo. En base a esto, estudios en animales han demostrado los beneficios de los SPM en el tratamiento de enfermedades con componente inflamatorio como artritis, peritonitis, periodontitis, DM2, obesidad, enfermedades de las vías respiratorias y algunas infecciones de la piel, entre otras^{18,40}.

Existe evidencia que en la obesidad ocurre un deterioro de la conversión de los PUFA en sus moléculas derivadas, con una disminución significativa de los niveles de SPM en plasma, sobre todo aquellos derivados del DHA y AA, y un aumento de los mediadores lipídicos proinflamatorios (prostaglandinas y leucotrienos)⁴¹. Se sostiene que la deficiencia de SPM derivadas de los PUFA omega-3 está relacionada con el desarrollo y la perpetuación de la inflamación del tejido adiposo provocada por la obesidad⁴¹. Además, se demostró que en el tejido adiposo de ratones HFD el tratamiento con un precursor de las resolvinas de la serie D (17-HDHA) administrado por vía

intraperitoneal mitiga la inflamación provocada por la obesidad al reducir la expresión de citoquinas proinflamatorias como MCP-1, TNF- α e IL-6 y de la expresión de NF- κ B. Estos resultados dan a entender que la alteración de la síntesis de SPM puede deberse a una menor disponibilidad de sustrato⁴¹. La síntesis de mediadores proinflamatorios y prorrresolutivos depende de la localización intracelular de la 5-LOX y su localización nuclear dirige la síntesis de mediadores proinflamatorios como el LTB₄, mientras que su localización citoplasmática beneficia la síntesis de mediadores prorrresolutivos como LXA₄¹⁰. Se sugiere que la biosíntesis de SPM en leucocitos de individuos obesos podría verse comprometida mostrando una señal menos intensa y una distribución intracelular difusa de la 5-LOX, en comparación con los individuos no obesos en quienes se observó una mayor señal de esta molécula con predominio citoplasmático. En este sentido, la modulación endógena de la 5-LOX y de su localización intracelular podrían plantearse como un objetivo de investigación en el campo de la farmacología de la resolución⁴².

En base a lo expuesto hasta el momento se prevé que a medida que el conocimiento de estas vías endógenas aumente, se podrán desarrollar nuevas estrategias terapéuticas que complementen el tratamiento ya existente para la obesidad⁴³.

Una de las patologías más frecuentes asociadas a la obesidad, cuyo carácter inflamatorio ya ha sido demostrado es la DM2. Al igual que la obesidad, su patogenia ha sido asociada con alteraciones en la producción o la acción de los SPM, por lo que surge el interés en estudiar su relación⁴⁴. En modelos de ratones de diabetes inducida por Aloxan (inductor de citotoxicidad a nivel de las células β pancreáticas) se ha demostrado que las concentraciones plasmáticas de AA y LXA₄ son bajas⁴⁵. Por otro lado, en este mismo modelo, la administración de PUFA (AA/EPA/DHA) se asoció con una mayor formación de LXA₄ y resolvinas de la serie D y E. A su vez, se observó que la PD1 mejoró la resistencia periférica a la insulina, constituyendo un factor protector para el desarrollo de DM2. En base a esta evidencia se propone que el AA, las lipoxinas, resolvinas y protectinas podrían funcionar como moléculas endógenas útiles en la prevención y el tratamiento de la DM2⁴⁵.

Es posible utilizar estos conocimientos para aplicar enfoques innovadores en la terapia tanto de la obesidad como de la DM2. En la última década, ha surgido un nuevo paradigma en el contexto de la farmacología de las enfermedades con componente inflamatorio, denominada farmacología de la resolución. La misma se ha centrado en tres enfoques: potenciar las vías endógenas prorrresolutivas, imitar los mediadores endógenos, y desarrollar agonistas de los receptores⁴⁶.

Una de las primeras evidencias que indicó que la resolución de la inflamación podría ser inducida farmacológicamente se basó en potenciar las vías endógenas mediante la administración de PUFA omega-3 en la dieta, lo cual genera un aumento de la producción de SPM a causa de una mayor disponibilidad de sustratos^{46,47}. En modelos experimentales de ratones ob/ob bajo dieta rica en PUFA omega-3 se observó un aumento de los SPM derivados de DHA y EPA, y una disminución de los productos derivados de AA a nivel del tejido adiposo visceral. Este aumento en los niveles de SPM

produjo una disminución en la resistencia a la insulina y un aumento en la producción de adiponectina, contribuyendo de esta manera a una mejoría en la acción periférica de la insulina⁴⁷.

El segundo enfoque surge de intentar crear nuevas moléculas; denominadas miméticos, las cuales sean estructuralmente similares a los SPM endógenos, posean las mismas propiedades prorresolutivas y antiinflamatorias y sean metabólicamente más estables⁴⁷. En cuanto a estos miméticos, se han desarrollado análogos de LXA4. Por ejemplo, la benzo-LXA4 (molécula análoga de la LXA4), ha demostrado propiedades prorresolutivas en un estudio con un modelo de periodontitis en cerdo y ser resistente a la inactivación metabólica de la 15-hidroxi prostaglandina deshidrogenasa⁴⁶.

Por último, se están estudiando diferentes formas de lograr el agonismo de los receptores acoplados a proteína G, con el fin de modular las propiedades prorresolutivas de los SPM⁴⁷. Por ejemplo, el FPR2/ALX (receptor acoplado a proteína G que se describe más adelante) es actualmente el más estudiado dada su capacidad de unirse a una serie relativamente amplia de agonistas, generando respuestas prorresolutivas fundamentales⁴⁷.

Potencial terapéutico de los distintos SPM en obesidad y DM2

A continuación, se analizarán los resultados de diferentes investigaciones sobre la acción de cada familia de SPM en obesidad y DM2, y sus posibles implicancias terapéuticas.

Lipoxinas

Las lipoxinas son una familia de SPM secretadas por células inmunitarias como neutrófilos y macrófagos, que fueron aisladas por primera vez a partir de leucocitos humanos. Hasta el momento se describieron la lipoxina A4 (LXA4), LXB4 y las lipoxinas activadas por aspirina (ATLX- “Aspirin Triggered lipoxins”)⁴⁸. Se ha demostrado su participación activa en la resolución de la inflamación inhibiendo el tráfico de leucocitos, promoviendo su apoptosis y eferocitosis. De esto surge la importancia de estas moléculas, dado que el fallo de estos procesos constituye la base de las enfermedades inflamatorias crónicas⁴⁶.

Está reportado que el aumento del tejido adiposo y el envejecimiento están relacionados con un estado de inflamación crónica⁴⁹. En un estudio en el cual se aislaron poblaciones celulares del tejido adiposo visceral de ratones, se demostró que el envejecimiento induce una disminución del número de macrófagos M2 presentes en el tejido adiposo y promueve el aumento de M1 y de linfocitos T, lo que demuestra una correlación entre el envejecimiento y un estado proinflamatorio⁴⁹. En un estudio posterior se investigó el efecto de la LXA4 sobre la inflamación del tejido adiposo, utilizando explantes de dicho tejido de ratones envejecidos como modelo de inflamación asociada a la obesidad⁵⁰. En este se encontró que la LXA4 favorece la síntesis de citoquinas antiinflamatorias como la IL-10 e inhibe la secreción de citoquinas proinflamatorias como la IL-6. Sin embargo, los niveles de TNF- α (citoquina proinflamatoria) permanecieron inalterados⁵⁰. Además, la administración de LXA4 restauró la captación de glucosa a nivel de los adipocitos y modificó la resistencia a la insulina

inducida por la inflamación, efecto que se asoció a la reactivación de la vía PI3K/Akt y al aumento de la expresión de IRS-1 y GLUT4, sugiriendo un aumento de la sensibilidad a la insulina^{48,50}. En un segundo ensayo, los mismos investigadores administraron LXA4 a un cultivo de macrófagos de tejido tumoral de ratones, donde evidenciaron una disminución en los niveles de TNF- α en contrapartida con el estudio anterior, así como una disminución en las concentraciones de MCP-1 (quimioquina proinflamatoria), las cuales favorecen el proceso resolutivo. De esta forma, se observa un efecto positivo de la LXA4 sobre la DM2, como es el aumento de la sensibilidad a la insulina dado por una disminución en la activación de PI3K/Akt, resultados que concuerdan con el anterior ensayo⁵⁰.

Un paso fundamental para comprender el mecanismo de acción de las lipoxinas es estudiar la unión a su receptor acoplado a proteína G y sus posteriores cascadas de señalización citoplasmáticas. Es sabido que la lipoxina y la AT-LX interactúan con el receptor ALX/FPR2, lo que conduce a la activación de varios eventos celulares que ocurren de manera dependiente del tiempo^{48,51}. Un estudio realizado en células endoteliales humanas mostró que existe una internalización de ALX/FPR2 tras la estimulación con lipoxina. Se observó que ALX/FPR2 se encuentra predominantemente en la superficie celular cuando están presentes estímulos proinflamatorios, incluidos TNF- α , el factor activador de plaquetas (PAF), e IL-8. Después de ser estimulados con LXA4, se encontró ALX/FPR2 a nivel de la membrana interna celular y posteriormente en el compartimiento endosoma-lisosoma, siendo esta internalización fundamental, ya que induce la fagocitosis de las células apoptóticas mediante la reorganización de los filamentos de actina⁴⁸. Por otro lado, cabe destacar que ALX/FPR2 actúa como ligando de otras moléculas, como las RvD1 y RvD3, uniéndose con igual afinidad que la LXA4. A pesar de que estos estudios demuestran la importancia del receptor ALX/FPR2 y sus posibles acciones terapéuticas basadas en la potenciación de las vías endógenas proresolutivas, aún se requiere continuar con su estudio para avanzar en el campo de la investigación de estas terapias⁴⁸.

Debido a que la LXA4 se inactiva rápidamente *in vivo* mediante reacciones de oxidación y reducción catalizadas por la enzima prostaglandina deshidrogenasa (PGDH), se han diseñado análogos químicamente estables de esta molécula. Se considera que la LXA4 posee tres regiones en su molécula: una cadena inferior, una superior y una lateral conformada por un tetraeno (Figura 4). En base a modificaciones en estas regiones, se han diseñado diferentes generaciones de análogos (Figura 4). La primera generación se sintetizó con modificaciones en el grupo alquilo de la cadena inferior; los de segunda generación comprenden una modificación del grupo metileno C3 de la cadena superior por un oxígeno, y se denominan “3-oxa-LXA4”; por otro lado, los de tercera generación comprenden la modificación de la estructura tetraeno por un anillo de benceno⁵². Más recientemente, se ha descrito un análogo de LXA4 de cuarta generación que incorpora imidazol en la estructura, y datos iniciales de este análogo indican potentes respuestas antiinflamatorias *in vitro*⁵³.

Los análogos de LXA4 y AT-LX muestran mejores propiedades farmacocinéticas y eficacia en comparación con las lipoxinas endógenas *in vivo*⁵⁵. Estos compuestos conservan la actividad biológica y se ha demostrado que se unen con mayor afinidad a ALX/FPR2, lo que da como resultado una

mayor potencia¹¹. Sin embargo, al presentar inactivación rápida, vida media corta y una síntesis costosa, el desarrollo de estos fármacos se ve limitado. De todas maneras, la síntesis reciente de miméticos estables de LXA4 propone nuevas perspectivas terapéuticas en enfermedades inflamatorias crónicas como la obesidad y la DM2⁵³.

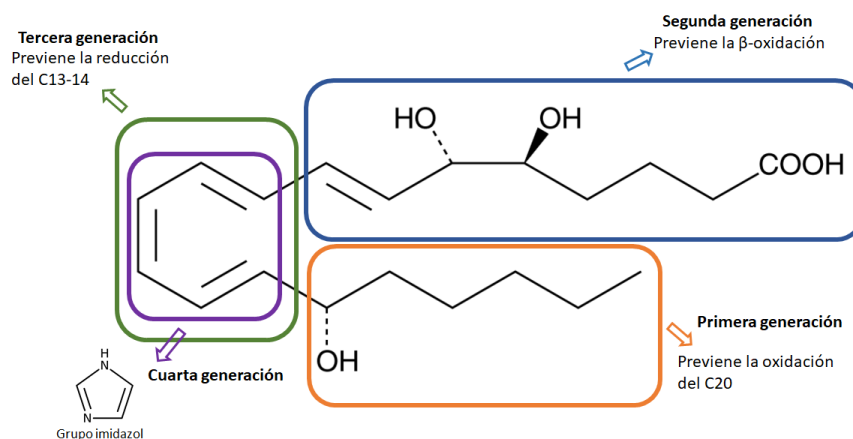


Figura 4. Modificaciones estructurales de LXA4 y sus análogos. La primera generación de análogos consiste en una modificación en el grupo alquilo de la cadena inferior (naranja), lo que previene la oxidación de la molécula; la segunda generación comprende la sustitución del grupo metileno en el C3 por un oxígeno en la cadena superior (azul) que evita la β -oxidación; la tercera generación consiste en la modificación de la cadena lateral compuesta por un tetraeno, pasando a ser un anillo de benceno (verde), lo cual evita la reducción; la cuarta generación consiste en la incorporación de un grupo imidazol en la cadena lateral (violeta). Modificado de Duffy *et al* 2010⁵⁴.

Actualmente se encuentran en investigación varios análogos estables de lipoxinas. La benzo-LXA4 (BLXA4) es un análogo de tercera generación el cual se encuentra en ensayo clínico en fase I (NCT02342691) en el tratamiento de enfermedad periodontal⁵⁶. Están en estudio otros dos análogos, ZK-142 y ZK-994, los cuales demostraron eficacia prorresolutiva en modelos animales⁵⁷.

En conjunto, los resultados de los estudios descritos aportan evidencia que apoya la posible aplicación terapéutica de las lipoxinas tanto en obesidad como en DM2, dada su capacidad demostrada de intervenir en varias vías proinflamatorias. Sin embargo, cabe destacar que si bien fueron los primeros SPM en describirse y caracterizarse hace más de 40 años, su posible aplicación como fármaco prorresolutivo no ha alcanzado aún la etapa clínica⁴⁵.

Resolvinas

Las resolvinas (Rv) fueron caracterizadas originalmente por el equipo del investigador Serhan en modelos murinos de inflamación aguda en los cuales identificaron dichas moléculas a nivel de exudados inflamatorios durante la fase de resolución de la inflamación⁵⁸. Se han identificado dos clases de resolvinas: las de la serie E derivadas del EPA (RvE1, RvE2 y RvE3) y las resolvinas de la serie D, derivadas del DHA (RvD1 a RvD6) (Figuras 1 y 2).

En cuanto a las resolvinas de la serie E, se caracterizaron y probaron *in vivo* e *in vitro*, demostrando potentes propiedades antiinflamatorias y prorresolutivas⁴⁴. La RvE1 se une al menos a dos receptores, a BLT-1 con baja afinidad a nivel de neutrófilos, produciendo una inhibición de la respuesta proinflamatoria activada por NF- κ B; y por otro lado a ERV1 (también conocido como ChemR-23) con alta afinidad a nivel de monocitos y macrófagos^{12,59}. En base a esto y con el objetivo de conocer el rol del receptor ERV1, se realizaron estudios en modelos de ratones transgénicos que sobreexpresan este receptor en células mieloides bajo HFD⁶⁰. Se utilizó esta dieta dada su capacidad de inducir un estado proinflamatorio. En los mismos se evidenció una reducción del peso corporal y efecto protector contra la hiperglicemia mediante el aumento de la síntesis de insulina. A su vez se comprobó un aumento en la producción endógena de otros SPM como RvD1, RvD4, RvD5, PD1 y LXA4, lo cual indica la contribución del receptor ERV1 en la regulación de la producción de estas moléculas. Sumado a esto, se evidenciaron efectos positivos como la disminución del peso corporal y la normalización de la glicemia, resultados que concuerdan con lo visto en ratones *knockout* para este receptor, en donde los niveles de glucosa e insulina no se recuperaron con el tratamiento con RvE1^{60,61}. Por otro lado, la activación de ERV1 mediante la administración de RvE1 induce la resolución de la inflamación a través de la polarización de macrófagos a fenotipo M2⁶⁰. En lo que respecta a los estudios en humanos, un grupo de investigadores, con el fin de caracterizar los patrones de expresión de los receptores de las resolvinas en el contexto de DM2, aislaron neutrófilos de sangre periférica de un grupo de individuos diabéticos (no controlados y sin tratamiento), y de un grupo de individuos sanos⁵⁹. En este estudio se evidenció disminución en los niveles de RvE1, sobreexpresión del receptor ERV1 y disminución del receptor BLT-1 en el grupo de individuos con DM2, contribuyendo al estado proinflamatorio ya existente. Por otra parte, la incubación de los neutrófilos de ambos grupos con RvE1 favoreció la resolución de la inflamación de manera dosis dependiente. Sin embargo, el grupo de individuos con DM2 requirió mayores dosis que el grupo control para lograr disminuir la sobreexpresión del receptor y activar la fagocitosis. Estos hallazgos podrían explicar en principio, que la falla en la resolución se produce por falta de estímulo y no por falta de receptor⁵⁹. Por otra parte, en lo que respecta a las resolvinas de la serie D, se ha identificado que RvD1 y RvD2 son potentes reguladores de la respuesta inflamatoria en el tejido adiposo⁶¹. Los niveles de estas moléculas se vieron disminuidos en el tejido adiposo de ratones obesos tratados con HFD en comparación con ratones con una dieta normal⁶¹. En el mismo estudio se observó que RvD1 y RvD2 aumentan la expresión y la secreción de adiponectina en paralelo con la disminución de la secreción de citoquinas proinflamatorias, incluyendo la leptina, el TNF- α , la IL-6 y la IL-1 β ⁶¹. Además, se demostró que las resolvinas redujeron la adhesión y migración de monocitos inducida por MCP-1 y LTB4 y estimularon la polarización hacia un fenotipo M2 a nivel del tejido adiposo mediante el aumento de citoquinas antiinflamatorias, como la IL-10, favoreciendo el proceso resolutivo. Cabe destacar que estos resultados fueron similares a los hallazgos en sangre periférica humana de pacientes obesos^{61,62}. Asimismo en un estudio en tejido adiposo visceral humano de pacientes obesos

sometidos a cirugía bariátrica, se observó que la administración de RvD1 inhibió la expresión de genes inflamatorios, como los de la familia STAT⁶³. Los STAT son factores de transcripción citoplásmicos que transducen señales de citoquinas y factores de crecimiento al núcleo y, por lo tanto, regulan la expresión de una variedad de genes diana. Las tirosina quininas de la familia Janus (JAK) son las enzimas que median la activación de STAT en respuesta a la estimulación de citoquinas. La vía de señalización JAK2/STAT3 está involucrada en una variedad de vías de señalización inflamatorias y antiinflamatorias y en múltiples procesos de regulación fisiológica y patológica, por lo cual inhibir la expresión de estos genes podría tener efectos beneficios para modular la resolución de la inflamación^{64,65}. En lo que respecta a la DM2, en un estudio *in vivo* con un modelo murino db/db, se ha demostrado un aumento en la fosforilación de Akt mediante el tratamiento con RvD1 lo que produjo una mejoría en la sensibilidad sistémica a la insulina⁶⁶.

Estas investigaciones arrojan evidencia del rol prorresolutivo de ambas series de resolvinas, siendo las RvE1, RvD1 y RvD2 las más prometedoras hasta el momento en el contexto de obesidad y DM2. A pesar de estos resultados, desde la perspectiva bioquímica las resolvinas tienen una estructura inestable que las hace vulnerables a la inactivación, lo cual, sumado a la dificultad de su síntesis en grandes cantidades, hace que se requieran enfoques novedosos para superar estas dificultades, cobrando relevancia la síntesis de análogos de resolvinas. Entre ellas se destacan la Rx-10045 y Rx-10001, las cuales comenzaron a ser estudiadas en diversas enfermedades de patogenia inflamatoria, tales como asma, artritis reumatoide y enfermedades cardiovasculares⁶⁷. Estos análogos podrían ser futuros candidatos farmacológicos para la terapia de otras patologías inflamatorias crónicas ya que las últimas publicaciones informan que estos ensayos clínicos llegaron a fase II, sin embargo, no se han actualizado avances hasta la fecha⁶⁷.

Maresinas

Las maresinas son producidas por macrófagos a partir de DHA, y conforman un grupo relativamente nuevo de SPM, de las cuales se conocen la MaR1 y la MaR2. La MaR1 fue la primer maresina descubierta, mostrando potentes efectos antiinflamatorios como la reducción de la infiltración de leucocitos, de la expresión de citoquinas proinflamatorias y de la activación de NF-κB en modelos de inflamación aguda, y estimulación de la fagocitosis y eferocitosis por los macrófagos humanos⁶⁹. La MaR2 fue recientemente descrita, y si bien presenta efectos prorresolutivos, hasta el momento no han demostrado ser tan potentes como los de MaR1⁶⁸. A continuación, se describirán los efectos observados de la MaR1 en los diferentes modelos.

En lo que respecta a la obesidad, se observó que el tratamiento intraperitoneal con MaR1 en ratones alimentados previamente con HFD, provocaba un efecto antiinflamatorio evidenciado por una reducción en el reclutamiento de macrófagos M1 y una disminución de la expresión de genes proinflamatorios de IL-1β y TNF-α⁶⁹. Sin embargo, en modelos de ratones ob/ob la administración de MaR1 mostró un efecto favorecedor hacia la resolución de la inflamación al evidenciar un incremento

en los macrófagos M2 sin modificaciones en el reclutamiento de macrófagos M1. Paralelamente, ambos modelos mostraron un aumento en la fosforilación de Akt y en la expresión de GLUT4, lo que refleja además una mejora en la sensibilidad a la insulina⁶⁹. A su vez, en un estudio con cultivos celulares de adipocitos murinos a los que se los trató con TNF- α solo o en presencia de Mar1, se demostró la capacidad de Mar1 para mejorar las alteraciones inducidas por TNF- α en la lipólisis, proceso que lleva a la generación de AGL, pudiendo interferir en la señalización de la insulina y conducir a la resistencia a la misma a nivel sistémico⁷⁰.

En lo que respecta a investigaciones en humanos, en un estudio con explantes de tejido adiposo subcutáneo extraídos de individuos con sobrepeso u obesidad, se observó que el tratamiento con Mar1 también revierte la fosforilación de Akt al inhibir el efecto de TNF- α ⁷¹.

En su conjunto estos hallazgos nos sugieren un papel importante de este SPM como potencial terapéutico en el metabolismo de la glucosa y los lípidos durante la obesidad mediante la reversión de las alteraciones inducidas por la inflamación.

Protectinas

Las protectinas (PDs), derivadas del DHA, son una familia de SPM cuya estructura química fue caracterizada por primera vez en un modelo murino de peritonitis aguda por el equipo del investigador Serhan⁷². Las protectinas mejor caracterizadas son la protectina D1 (PD1) y sus isómeros: la protectina DX (PDX) y la protectina D1 activada por aspirina (AT-PD1)¹³. Cuando la PD1 se encuentra a nivel del sistema nervioso central se denomina neuroprotectina D1 (NPD1), conocida por sus efectos protectores a nivel de la retina, encéfalo y regulación del dolor⁷³.

Debido a que se cuenta con escasas investigaciones con protectinas en modelos de obesidad y diabetes, ni otras patologías con componente inflamatorio crónico, se detallarán algunos de sus efectos prorresolutivos encontrados en modelos de inflamación aguda, y se darán a conocer sus moléculas análogas desarrolladas hasta el momento.

En cuanto a la PD1, en modelos murinos de inflamación aguda, se encontró que genera respuesta a través del receptor GPR37, aumentando la fagocitosis por parte de macrófagos, alterando la secreción de citoquinas y promoviendo la resolución del dolor inflamatorio⁷⁴. Son conocidos los efectos prorresolutivos de PD1 a nivel del sistema nervioso central y en modelos de inflamación aguda, aunque no se han encontrado investigaciones que relacionen estos efectos en patologías inflamatorias crónicas como la obesidad y la diabetes. Sin embargo, se han descubierto varias acciones relevantes para la diabetes y la obesidad de la PDX. En particular, se ha demostrado que la administración de PDX a ratones db/db mejora sustancialmente la sensibilidad a la insulina en este modelo, sin ningún impacto en la inflamación del tejido adiposo⁷⁵. Por otra parte, estudios *in vivo* con ratones obesos alimentados con HFD mostraron que tanto PD1 como PDX podían modular la actividad transcripcional de PPAR γ (del inglés, *Peroxisome proliferator- activated receptor gamma*), el cual es un importante factor de transcripción implicado en la regulación de la adipogénesis, del metabolismo

de los lípidos y la homeostasis de la glucosa, lo que genera un efecto positivo en la acción periférica de la insulina^{76,77}.

En cuanto a la AT-PD1 se han demostrado sus efectos prorresolutivos al reducir la infiltración de neutrófilos y estimular la eferocitosis, tanto en modelos murinos de inflamación aguda como a nivel de leucocitos humanos tratados con aspirina^{78,79}.

Se han descubierto análogos de PD1 como es el caso de 22-OH-PD1 y 22-F-PD1^{80,81}. En un modelo con cultivo de PMN humanos tratados con 22-OH-PD1, se observó una potente acción prorresolutiva al inhibir la quimiotaxis de los PMN y disminuir los niveles de mediadores proinflamatorios.⁸⁰ En cuanto al análogo 22-F-PD1, se observó que muestra acciones prorresolutivas mejorando la eferocitosis y reduciendo el reclutamiento de PMN en un modelo murino de inflamación aguda. En general, los resultados de estos análogos muestran acciones antiinflamatorias y prorresolutivas similares a la PD1 endógena⁸¹.

Se ha demostrado que una suplementación dietética con DHA y EPA en ratones da como resultado un aumento en la síntesis de PD1 y de su precursor 17S-HpDHA. Este precursor es un agonista de PPAR γ , de interés en el campo de la farmacología antidiabética, al tener igual mecanismo de acción que las glitazonas⁸².

Si bien las protectinas son moléculas interesantes para el desarrollo de fármacos potenciadores de la resolución, no se cuenta con suficientes investigaciones en modelos de inflamación crónica de interés en esta revisión.

CONCLUSIONES

En los últimos años la resolución de la inflamación sufrió un cambio de paradigma al ser comprendida como un proceso activo que involucra a los SPM como actores principales. Como se describió en esta revisión, existe evidencia de que la patogenia de la obesidad y la DM2 está relacionada con un déficit en la concentración de SPM, lo que abre la posibilidad a la utilización de terapias prorresolutivas en dichas patologías.

En este contexto, se encontró que las moléculas prorresolutivas más investigadas fueron las lipoxinas y resolvinas, destacándose el desarrollo de moléculas análogas de las mismas. Si bien los análogos de ambos SPM presentaron efectos prorresolutivos, los de las lipoxinas demostraron tener mayor eficacia y propiedades farmacocinéticas que superaron a las moléculas endógenas. Sin embargo, el desarrollo de análogos de ambas moléculas se ve limitado dada su inactivación rápida, vida media corta y síntesis costosa.

En lo que respecta a las maresinas y protectinas, se encontraron mayormente estudios en modelos de inflamación aguda, existiendo poca evidencia de su acción en el contexto de enfermedades inflamatorias crónicas, puntualmente en obesidad y DM2. Si bien las maresinas demostraron efectos prorresolutivos no se cuenta con análogos de las mismas que permitan el avance en su investigación. Se destaca de las protectinas su acción sobre PPAR γ , molécula de interés en el campo de la

farmacología antidiabética, sin embargo, su estudio en enfermedades inflamatorias crónicas es muy escaso por lo que su aplicación terapéutica se cree más alejada en el tiempo en comparación con los otros SPM.

Si bien faltan ensayos clínicos para poder extrapolar el beneficio de esta terapéutica en humanos, una de las evidencias a destacar es que la concentración de los SPM se encuentra disminuida en modelos de obesidad y DM2 lo que sugiere que su dosificación podría ser útil como parámetro inflamatorio para la valoración de la respuesta a tratamientos y seguimiento de estas patologías.

Aunque la mayor evidencia se encontró en modelos animales, estas investigaciones arrojaron datos prometedores en lo que respecta a la terapia prorresolutiva. Teniendo en cuenta la etiología multifactorial de la obesidad y la DM2, la evidencia apunta a que la terapia prorresolutiva podría ser considerada, junto con la farmacología actual y el tratamiento higiénico dietético, otro pilar del abordaje terapéutico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vinet L, Zhedanov A. A “missing” family of classical orthogonal polynomials. 9^o Edición. Vol. 44, *Journal of Physics A: Mathematical and Theoretical*. Barcelona: Elsevier Castellano; 2011. 821–822.
2. Schett G, Neurath MF. Resolution of chronic inflammatory disease: universal and tissue-specific concepts. *Nature Communications* 2018;9(1).
3. Hurtado FJ, Boggia J, Lopez A, Malacrida L. *Fisiopatología Mecanismos de las Disfunciones Orgánicas*. 1^o. Montevideo: BIBLIOMEDICA; 2017.
4. Lisset M, Regal L, Borges AA, Omar De Armas García J, Alvarado LM, Antonio J, et al. Respuesta inflamatoria aguda. Consideraciones bioquímicas y celulares. 2019;8–12.
5. Das UN. Is there a role for bioactive lipids in the pathobiology of diabetes mellitus? *Frontiers in Endocrinology* . 2017;8(AUG):2.
6. Serhan CN, Chiang N, van Dyke TE. Resolving inflammation: Dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. *Nature Reviews Immunology*. 2008;8(5):349–61.
7. Sugimoto MA, Sousa LP, Pinho V, Perretti M, Teixeira MM. Resolution of inflammation: What controls its onset? *Frontiers in Immunology*. 2016;7(APR):160.
8. Serhan CN, Hamberg M, Samuelsson B. Lipoxins: Novel series of biologically active compounds formed from arachidonic acid in human leukocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1984 81(17 I):5335–9.
9. Serhan CN. Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. *Nature*. 2014;510(7503):92–101.
10. Cervantes-Villagrana RD, Cervantes-Villagrana AR, Presno-Bernal JM. Mecanismos de señalización involucrados en la resolución de la inflamación. *Gaceta Medica de Mexico*. 2014;150(5):440–9.
11. Clària J, López-Vicario C, Rius B, Titos E. Pro-resolving actions of SPM in adipose tissue biology. *Molecular Aspects of Medicine*. 2017 Dec 1;58:83–92.
12. Park J, Langmead CJ, Riddy DM. New Advances in Targeting the Resolution of Inflammation: Implications for Specialized Pro-Resolving Mediator GPCR Drug Discovery. *ACS Pharmacology and Translational Science*. 2020;3(1):88–106.
13. Hansen TV, Vik A, Serhan CN. The protectin family of specialized pro-resolving mediators: Potent immunoresolvents enabling innovative approaches to target obesity and diabetes. *Frontiers in Pharmacology*. 2019 ;9(JAN).
14. Rogero MM, Calder PC. Obesity, inflammation, toll-like receptor 4 and fatty acids. *Nutrients* . 2018 Apr 1 ;10(4).
15. Ciril Rozman Borstnar, Cardellach F. Farreras Rozman. *Medicina Interna*. 19th ed. Elsevier; 2020.
16. WHO. *Obesidad y Sobrepeso*. [Internet]. World Health Organization. 2021 [cited 2021 Nov 8]. p. 1–6. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
17. Fondo Nacional de Recursos [Internet]. [cited 2021 Nov 8]. Available from: http://www.fnr.gub.uy/resultados_obesidad

18. Izaola O, de Luis D, Sajoux I, Domingo JC, Vidal M. Inflamación y obesidad (Lipoinflamación). *Nutricion Hospitalaria*. 2015;31(6):2352–8.
19. Artagaveytia N, Bianchi S, Cayota A, Grille S, Lens D, Touriño C. Temas de Patología Médica. Mecanismos y bases para el diagnóstico y tratamiento. In: *Oficina del Libro FEFMUR*. 1° Edición. Montevideo: Oficina del Libro FEFMUR; 2021.
20. Kim S, Moustaid-Moussa N. Secretory, endocrine and autocrine/paracrine function of the adipocyte. *Journal of Nutrition*. 2000;130(12):3110–5.
21. Greten FR, Arkan MC, Bollrath J, Hsu LC, Goode J, Miething C, et al. NF- κ B Is a Negative Regulator of IL-1 β Secretion as Revealed by Genetic and Pharmacological Inhibition of IKK β . *Cell*. 2007 Sep 7;130(5):918–31.
22. Kwon Y. Immuno-Resolving Ability of Resolvins, Protectins, and Maresins Derived from Omega-3 Fatty Acids in Metabolic Syndrome. Vol. 64, *Molecular Nutrition and Food Research*. Wiley-VCH Verlag; 2020.
23. Arbelo, Andrea; Gambogi, Rosana; Pereyra, Enzo; Sola, Laura; Skapino, Estela; Texeira, Silvia; Vignoli, Anabel; Vodanovich V. Guía de práctica clínica de diabetes mellitus tipo 2 para la atención en el ámbito ambulatorio. Fondo Nacional de Recursos [Internet]. 2017;106. Available from: http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/publicaciones/guia_diabetes_msp_fnr.pdf
24. Yaribeygi H, Sathyapalan T, Atkin SL, Sahebkar A. Molecular Mechanisms Linking Oxidative Stress and Diabetes Mellitus. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2020;2020.
25. Klip A, McGraw TE, James DE. Thirty sweet years of GLUT4. *Journal of Biological Chemistry*. 2019;294(30):11369–81.
26. Hudish LI, Reusch JEB, Sussel L. β Cell dysfunction during progression of metabolic syndrome to type 2 diabetes. *Journal of Clinical Investigation*.;129(10):4001–8.
27. Goldberg RB. Cytokine and cytokine-like inflammation markers, endothelial dysfunction, and imbalanced coagulation in development of diabetes and its complications. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2009 ;94(9):3171–82.
28. Alzamil H. Elevated Serum TNF- α Is Related to Obesity in Type 2 Diabetes Mellitus and Is Associated with Glycemic Control and Insulin Resistance. *Journal of Obesity*. 2020;2020.
29. Akbari M, Hassan-Zadeh V. IL-6 signalling pathways and the development of type 2 diabetes. *Inflammopharmacology*. 2018 Jun 1;26(3):685–98.
30. Alberto J, Reyes O, Plancarte AA. Bases moleculares de las acciones de la insulina. *Revista de Educación Bioquímica*. 2008;27(1):9–18.
31. Luo X, Wu J, Jing S, Yan LJ. Hyperglycemic stress and carbon stress in diabetic glucotoxicity. *Aging and Disease*. 2016 Feb 1 ;7(1):90–110.
32. Vlassara H, Uribarri J. Advanced glycation end products (AGE) and diabetes: Cause, effect, or both? *Current Diabetes Reports*. 2014 Jan 1;14(1).

33. Nowotny K, Jung T, Höhn A, Weber D, Grune T. Advanced glycation end products and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *Biomolecules* . 2015 Mar 16 ;5(1):194–222.
34. Flórez Beledo J. *Farmacología Humana*. In: Elsevier. 6^o Edición. Barcelona, España; 2014. p. 846–63.
35. Kakkar AK, Dahiya N. Drug treatment of obesity: Current status and future prospects. *European Journal of Internal Medicine*. 2015 Mar 1;26(2):89–94.
36. Sugimoto MA, Vago JP, Perretti M, Teixeira MM. Mediators of the Resolution of the Inflammatory Response. *Trends in Immunology*. 2019;40(3):212–27.
37. Tamrakar AK, Singh AB, Srivastava AK. db/+ Mice as an Alternate Model in Antidiabetic Drug Discovery Research. *Archives of Medical Research*. 2009 Feb;40(2):73–8.
38. Drel VR, Mashtalir N, Ilnytska O, Shin J, Li F, Lyzogubov V v., et al. The leptin-deficient (ob/ob) mouse: A new animal model of peripheral neuropathy of type 2 diabetes and obesity. *Diabetes* . 2006 Dec 1;55(12):3335–43.
39. Speakman JR. Use of high-fat diets to study rodent obesity as a model of human obesity. *International Journal of Obesity*. 2019 Apr 9;43(8):1491–2.
40. Serhan CN, Chiang N, Dalli J, Levy BD. Lipid mediators in the resolution of inflammation. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2015;7(2).
41. Neuhofer A, Zeyda M, Mascher D, Itariu BK, Murano I, Leitner L, et al. Impaired local production of proresolving lipid mediators in obesity and 17-HDHA as a potential treatment for obesity-associated inflammation. *Diabetes*. 2013 Jun;62(6):1945–56.
42. López-Vicario C, Titos E, Walker ME, Alcaraz-Quiles J, Casulleras M, Durán-Güell M, et al. Leukocytes from obese individuals exhibit an impaired SPM signature. *FASEB Journal*. 2019 Jun 1;33(6):7072–83.
43. Brennan E, Kantharidis P, Cooper ME, Godson C. Pro-resolving lipid mediators: regulators of inflammation, metabolism and kidney function. *Nature Reviews Nephrology*. 2021;17(11):725–39.
44. Sima C, Paster B, van Dyke TE. Function of pro-resolving lipid mediator resolvin E1 in type 2 diabetes. *Critical Reviews in Immunology*. 2018;38(5):343–65.
45. Das UN. Arachidonic acid and lipoxin A4 as possible endogenous anti-diabetic molecules. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 2013 Mar;88(3):201–10.
46. Perretti M, Leroy X, Bland EJ, Montero-Melendez T. Resolution Pharmacology: Opportunities for Therapeutic Innovation in Inflammation. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2015 ;36(11):737–55.
47. González-Pérez A, Horrillo R, Ferré N, Gronert K, Dong B, Morán-Salvador E, et al. Obesity-induced insulin resistance and hepatic steatosis are alleviated by ω -3 fatty acids: a role for resolvins and protectins. *The FASEB Journal*. 2009 Jun ;23(6):1946–57.
48. Chandrasekharan JA, Sharma-Wali N. Lipoxins: Nature’s way to resolve inflammation. Vol. 8, *Journal of Inflammation Research*. Dove Medical Press Ltd; 2015. p. 181–92.

49. Lumeng CN, Liu J, Geletka L, Delaney C, Delproposto J, Desai A, et al. Aging Is Associated with an Increase in T Cells and Inflammatory Macrophages in Visceral Adipose Tissue. *The Journal of Immunology*. 2011 Dec 15;187(12):6208–16.
50. Börgeson E, McGillicuddy FC, Harford KA, Corrigan N, Higgins DF, Maderna P, et al. Lipoxin A4 attenuates adipose inflammation. *FASEB Journal*. 2012;26(10):4287–94.
51. Petasis NA, Akritopoulou-Zanze I, Fokin V v., Bernasconi G, Keledjian R, Yang R, et al. Design, synthesis and bioactions of novel stable mimetics of lipoxins and aspirin-triggered lipoxins. Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids. 2005 ;73(3–4):301–21.
52. Börgeson E, Johnson AMF, Lee YS, Till A, Syed GH, Ali-Shah ST, et al. Lipoxin A4 Attenuates Obesity-Induced Adipose Inflammation and Associated Liver and Kidney Disease. *Cell Metabolism*. 2015 Jul 7 ;22(1):125–37.
53. Fu T, Mohan M, Brennan EP, Woodman OL, Godson C, Kantharidis P, et al. Therapeutic Potential of Lipoxin A4 in Chronic Inflammation: Focus on Cardiometabolic Disease. *ACS Pharmacology and Translational Science*. 2020;3(1):43–55.
54. Duffy CD, Guiry PJ. Recent advances in the chemistry and biology of stable synthetic Lipoxin analogues. *MedChemComm*. 2010 ;1(4):249–65.
55. de Gaetano M, Butler E, Gahan K, Zanetti A, Marai M, Chen J, et al. Asymmetric synthesis and biological evaluation of imidazole- and oxazole-containing synthetic lipoxin A4 mimetics (sLXMs). *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2019 Jan 15;162:80–108.
56. Hasturk H, Schulte F, Martins M, Sherzai H, Floros C, Cugini MA, et al. Safety and Preliminary Efficacy of a Novel Host-Modulatory Therapy for Reducing Gingival Inflammation. *Frontiers in Immunology*. 2021 Sep 13;12.
57. Bannenberg G, Moussignac RL, Gronert K, Devchand PR, Schmidt BA, Guilford WJ, et al. Lipoxins and novel 15-epi-lipoxin analogs display potent anti-inflammatory actions after oral administration. *British Journal of Pharmacology*. 2004 Sep;143(1):43–52.
58. 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. *Journal of Experimental Medicine*. 2000 Oct 16 ;192(8):1197–204.
59. Freire MO, Dalli J, Serhan CN, van Dyke TE. Neutrophil Resolvin E1 Receptor Expression and Function in Type 2 Diabetes. *The Journal of Immunology*. 2017 Jan 15;198(2):718–28.
60. Sima C, Montero E, Nguyen D, Freire M, Norris P, Serhan CN, et al. ERV1 Overexpression in Myeloid Cells Protects against High Fat Diet Induced Obesity and Glucose Intolerance. *Scientific Reports*. 2017;7(1).
61. Clària J, Dalli J, Yacoubian S, Gao F, Serhan CN. Resolvin D1 and Resolvin D2 Govern Local Inflammatory Tone in Obese Fat. *The Journal of Immunology*. 2012;189(5):2597–605.

62. Titos E, Rius B, González-Pérez A, López-Vicario C, Morán-Salvador E, Martínez-Clemente M, et al. Resolvin D1 and Its Precursor Docosahexaenoic Acid Promote Resolution of Adipose Tissue Inflammation by Eliciting Macrophage Polarization toward an M2-Like Phenotype. *The Journal of Immunology*. 2011;187(10):5408–18.
63. Titos E, Rius B, López-Vicario C, Alcaraz-Quiles J, García-Alonso V, Lopategi A, et al. Signaling and Immunoresolving Actions of Resolvin D1 in Inflamed Human Visceral Adipose Tissue. *The Journal of Immunology*. 2016 Oct 15;197(8):3360–70.
64. Wu Y, Xu J, Xu J, Zheng W, Chen Q, Jiao D. Study on the mechanism of JAK2/STAT3 signaling pathway-mediated inflammatory reaction after cerebral ischemia. *Molecular Medicine Reports*. 2018 Apr 1 ;17(4):5007–12.
65. Klampfer L. Signal Transducers and Activators of Transcription (STATs): Novel Targets of Chemopreventive and Chemotherapeutic Drugs. *Current Cancer Drug Targets*. 2006 Feb 28 ;6(2):107–21. Av
66. Hellmann J, Tang Y, Kosuri M, Bhatnagar A, Spite M. Resolvin D1 decreases adipose tissue macrophage accumulation and improves insulin sensitivity in obese-diabetic mice. *The FASEB Journal*. 2011;25(7):2399–407.
67. Lee CH. Resolvins as new fascinating drug candidates for inflammatory diseases. *Archives of Pharmacal Research*. 2012;35(1):3–7.
68. Deng B, Wang CW, Arnardottir HH, Li Y, Cheng CYC, Dalli J, et al. Maresin biosynthesis and identification of maresin 2, a new anti-inflammatory and pro-resolving mediator from human macrophages. *PLoS ONE*. 2014 Jul 18 ;9(7).
69. Martínez-Fernández L, González-Muniesa P, Laiglesia LM, Sáinz N, Prieto-Hontoria PL, Escoté X, et al. Maresin 1 improves insulin sensitivity and attenuates adipose tissue inflammation in ob/ob and diet-induced obese mice. *FASEB Journal*. 2017 May 1;31(5):2135–45.
70. Laiglesia LM, Lorente-Cebrián S, López-Yoldi M, Lanás R, Sáinz N, Martínez JA, et al. Maresin 1 inhibits TNF- α -induced lipolysis and autophagy in 3T3-L1 adipocytes. *Journal of Cellular Physiology* . 2018 Mar 1 ;233(3):2238–46.
71. Martínez-Fernández L, González-Muniesa P, Sáinz N, Escoté X, Martínez JA, Arbones-Mainar JM, et al. Maresin 1 regulates insulin signaling in human adipocytes as well as in adipose tissue and muscle of lean and obese mice. *Journal of Physiology and Biochemistry* . 2021 Feb 1 ;77(1):167–73.
72. Serhan CN, Gotlinger K, Hong S, Lu Y, Siegelman J, Baer T, et al. Anti-Inflammatory Actions of Neuroprotectin D1/Protectin D1 and Its Natural Stereoisomers: Assignments of Dihydroxy-Containing Docosatrienes. *The Journal of Immunology*. 2006 Feb 1;176(3):1848–59.
73. Asatryan A, Bazan NG. Molecular mechanisms of signaling via the docosanoid neuroprotectin D1 for cellular homeostasis and neuroprotection. *Journal of Biological Chemistry*. 2017 Jul 21 ;292(30):12390–7.

74. Bang S, Xie YK, Zhang ZJ, Wang Z, Xu ZZ, Ji RR. GPR37 regulates macrophage phagocytosis and resolution of inflammatory pain. *Journal of Clinical Investigation*. 2018 Aug 1;128(8):3568–82.
75. White PJ, St-Pierre P, Charbonneau A, Mitchell PL, St-Amand E, Marcotte B, et al. Protectin DX alleviates insulin resistance by activating a myokine-liver gluco regulatory axis. *Nature Medicine*. 2014 ;20(6):664–9.
76. White PJ, Mitchell PL, Schwab M, Trottier J, Kang JX, Barbier O, et al. Transgenic ω -3 PUFA enrichment alters morphology and gene expression profile in adipose tissue of obese mice: Potential role for protectins. *Metabolism: Clinical and Experimental*. 2015 Jun 1;64(6):666–76.
77. Chinetti G, Fruchart JC, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): Nuclear receptors at the crossroads between lipid metabolism and inflammation. *Inflammation Research*. 2000;49(10):497–505.
78. Serhan CN, Dalli J, Colas RA, Winkler JW, Chiang N. Protectins and maresins: New pro-resolving families of mediators in acute inflammation and resolution bioactive metabolome. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids* . 2015;1851(4):397–413.
79. Serhan CN, Fredman G, Yang R, Karamnov S, Belayev LS, Bazan NG, et al. Novel proresolving aspirin-triggered DHA pathway. *Chemistry and Biology*. 2011 Aug 26 ;18(8):976–87.
80. Tungen JE, Aursnes M, Vik A, Ramon S, Colas RA, Dalli J, et al. Synthesis and anti-inflammatory and pro-resolving activities of 22-OH-PD1, a monohydroxylated metabolite of protectin D1. *Journal of Natural Products*. 2014 Oct 24;77(10):2241–7.
81. Tungen JE, Aursnes M, Ramon S, Colas RA, Serhan CN, Olberg DE, et al. Synthesis of protectin D1 analogs: novel pro-resolution and radiotracer agents. *Organic and Biomolecular Chemistry*. 2018 ;16(36):6818–23.
82. González-Pérez A, Planagumà A, Gronert K, Miquel R, López-Parra M, Titos E, et al. Docosahexaenoic acid (DHA) blunts liver injury by conversion to protective lipid mediators: protectin D1 and 17S-hydroxy-DHA. *The FASEB Journal*. 2006 Dec ;20(14):2537–9.
83. Feehan KT, Gilroy DW. Is Resolution the End of Inflammation? *Trends in Molecular Medicine*. 2019 Mar 1;25(3):198–214.

AGRADECIMIENTOS

A los orientadores, por habernos guiado y acompañado durante el proceso de este trabajo. Al cuerpo docente del curso, por acercarnos las bases y las herramientas de la metodología científica. A la Universidad de la República, por enriquecernos en conocimientos y formarnos como profesionales.

ANEXO

Tabla 1. Mediadores lipídicos prorresolutivos

Mediador	Receptor	Células que los producen	Función prorresolutiva	Ref
Lipoxina A4 y B4	ALX/FPR 2 y GPR32	Neutrófilos, macrófagos, linfocitos, NK, ILC2, microglía, células epiteliales y endoteliales	Inhibe el tráfico de granulocitos Eliminación de citoquinas Eferocitosis Polarización antiinflamatoria de los macrófagos	12,83
Resolvina E1	BLT1 y ERV/Che mR23	Macrófagos, células dendríticas, neutrófilos, neuronas, NK, células endoteliales, linfocitos B	Inhibe el tráfico de granulocitos Reduce la secreción de TNF- α e IFN- γ Estimula la eferocitosis Polarización antiinflamatoria de los macrófagos Reduce la expresión de CD11b	12, 57, 58, 83
Resolvina E2	BLT1 y ERV/Che mR23	Macrófagos, células dendríticas, neutrófilos, neuronas, NK, células endoteliales, linfocitos B	Inhibe el tráfico de granulocitos Amortigua la señalización proinflamatoria Eferocitosis Polarización antiinflamatoria de los macrófagos Reduce la expresión de CD11b	12, 83
Resolvina D1	ALX/FPR 2, GPR32 y DRV1	Neutrófilos, macrófagos, linfocitos, NK, microglía y células endoteliales	Inhibe el tráfico de granulocitos Amortigua la señalización proinflamatoria Eferocitosis Polarización antiinflamatoria de los macrófagos Reduce la expresión de CD11b	12, 57, 58, 83
Resolvina D2	GPR18	Neutrófilos, macrófagos, microglia	Inhibe el tráfico de granulocitos Eferocitosis	12, 83
Maresinas	LGR6	Neutrófilos y macrófagos.	Inhiben el tráfico de granulocitos Eferocitosis Limitan la infiltración de neutrófilos Potencian la fagocitosis de macrófagos Reducen la producción de factores proinflamatorios Inhiben la activación de NF- κ B Estimulan la regeneración tisular	12, 64, 65, 67, 83
Protectina D1	GPR37, Pael-R	Macrófagos	Inhibe el tráfico de granulocitos Apoptosis	13, 83

Modificada de Feehan, *et al* 2019⁸⁴.