



Sección de Biología
Universidad de La Laguna

Lípidos mediadores pro-resolutivos especializados: nuevo enfoque terapéutico en el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2

Specialized pro-resolving lipid mediators: new therapeutic approach in the treatment of type 2 diabetes mellitus

Trabajo de Fin de Grado

MARYAN KAREY HERNÁNDEZ RODRÍGUEZ

Tutorizado por Dra. Paula Leticia Tejera Álvarez

Grado en Biología. Julio 2023

Resumen.....	1
Abstract	1
1. Introducción	2
1.1. El proceso inflamatorio	2
1.2. La resolución de la inflamación y los lípidos mediadores pro-resolutivos especializados (SPM).....	3
1.3. Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2)	5
1.4. Diabetes, obesidad e inflamación. El papel de los SPM como terapias alternativas en el manejo de la DM2	7
2. Objetivos	9
2.1. Objetivo general	9
2.2. Objetivos específicos.....	9
3. Material y Métodos.....	9
3.1. Fuentes bibliográficas y estrategias de búsqueda	9
3.2. Criterios de elegibilidad.....	10
3.2.1. Criterios de inclusión	10
3.2.2. Criterios de exclusión	10
4. Mediadores lipídicos en la resolución de la inflamación	10
4.1. Rutas biosintéticas en la producción de SPM	10
4.2. Biosíntesis, receptores y principales funciones de los SPM	11
4.2.1. Lipoxinas.....	11
4.2.2. Los nuevos mediadores lipídicos.....	13
4.2.2.1. Resolvinas (Rvs)	13
4.2.2.2. Protectinas (PD).....	14
4.2.2.3. Maresinas (MaRs).....	15
5. SPM en la Diabetes mellitus tipo 2 (DM2)	16
5.1. Lipoxinas.....	17
5.1.1. AT-LX (lipoxinas activadas por aspirina)	18
5.1.2. Lipoxinas sintéticas.....	18
5.2. Resolvinas.....	19
5.2.1. RvD1	19
5.2.2. RvE1	20
5.3. Protectinas.....	21
5.3.1. PD1	21

5.3.2	NPD1.....	21
5.3.3	PDX	22
5.4	Maresina.....	22
6	Conclusiones.....	23
7	Bibliografía.....	24

Abreviaturas

15-epi-LXA4: 15-epi-lipoxina A4 (del inglés “15-epi-lipoxin A4”)

AA: Ácido araquidónico

AGE: Productos finales de glicación avanzada (del inglés “Advanced glycation endproducts”)

Akt/PKB: Proteína quinasa B (del inglés “Protein kinase B”)

ALOX5: Araquidonato 5-lipoxigenasa (del inglés “Arachidonate 5-lipoxygenase”)

ALOX5AP: Proteína activadora de la araquidonato 5-Lipooxigenasa (del inglés “Arachidonate 5-lipoxygenase-activating protein”)

APN: Adiponectina

AS160: Proteína sustrato de Akt de 160 kDa (del inglés “Akt substrate of 160 kDa protein”)

AT-LX: Lipoxinas inducidas por aspirina (del inglés “Aspirin-triggered lipoxins”)

AT-PD1: Protectinas 1 inducidas por aspirina (del inglés “Aspirin-triggered protectin D1”)

BTL-1: Antígeno linfocitario TB4-1“del inglés B4 T Lymphocyte antigen 1”

CCR5: Receptor de quimiocitina tipo 5 (del inglés “C-C chemokine receptor type 5”)

ChemR23: Receptor quimiotáctico 23 (del inglés “Chemotactic receptor 23”)

COX: Ciclooxygenasa

COX-2: Ciclooxygenasa 2

DAMP: Patrones moleculares asociados a daños (del inglés “Damage – associated molecular patterns”)

DHA: Ácido docosahexaenoico (del inglés “Docosahexaenoic acid”)

DM1: Diabetes mellitus tipo 1

DM2: Diabetes mellitus tipo 2

EPA: Ácido eicosapentaenoico (del inglés “Eicosapentaenoic acid”)

FFA: Ácidos grasos libres (del inglés “Free fatty acid”)

FGF: Factor de crecimiento de fibroblastos (del inglés “Fibroblasts growth factor”)

FPR2: Receptor de péptidos formilados 2 (del inglés “Formyl peptide receptor 2”)

GLUT4: Transportador de glucosa 4 (del inglés “Glucose transporter 4”)

GPCR: Receptores acoplados a proteínas G (del inglés “G- protein coupled receptor”)

GPR37: Receptor acoplado a proteínas G 37 (del inglés “G- protein coupled receptor 37”)

HGF: Factor de crecimiento hepatocitario (del inglés “Hepatocyte growth factor”)

IL: Interleucina (IL-1, IL-6)

IR: Receptor de insulina (del inglés “Insulin receptor”)

IRS-1: Proteína sustrato del receptor de insulina 1 (del inglés “Insulin receptor substrate-1”)

LOX: Lipooxigenasa

LOX-5: Lipooxigenasa 5

LT: Leucotrienos (LTB₄)

LXA4: Lipoxina A4

LXB4: Lipoxina B4

LXs: Lipoxinas

M1: Macrófago clásico o proinflamatorio

M2: Macrófagos alternativo o proresolutivo.

MaR1: Maresina 1

MaRs: Maresinas

NF- κ B: Factor nuclear kappa B (del inglés “Nuclear factor kappa B”)

NPD1: Neuroprotectina D1

OMS: Organización Mundial de la Salud

PAMP: Patrones moleculares asociados a patógenos (del inglés “Pathogen-associated molecular pattern”)

PD1: Protectina D1

PDs: Protectinas

PDX: Protectina DX

PG: Prostaglandina

PI3K: Fosfatidilinositol 3-quinasa (del inglés “Phosphoinositide 3-kinase”)

PLA2: Fosfolipasa A2 (del inglés “Phospholipase A2”)

PMN: Leucocitos polimorfonucleares o neutrófilos (del inglés “Polymorphonuclear leukocytes”)

PPAR γ : Receptor γ activado por proliferador de peroxisomas (del inglés “Peroxisome proliferator activated receptor γ ”)

PRR: Receptores de reconocimiento de patrones (del inglés “Pattern recognition receptor”)

PUFA: Ácidos grasos poliinsaturados (del inglés “Polyunsaturated fatty acid”)

RAGE: Receptor de productos terminales de glicación avanzada (del inglés “Receptor for advanced glycation endproducts”)

Rvs: Resolvinas (RvE1, 2; RvD1)

SPM: Lípidos mediadores prorresolutivos especializados (del inglés “Specialized pro-resolving mediators”)

TNF- α : Factor de necrosis tumoral α (del inglés “Tumor necrosis factor α ”)

Resumen

La resolución de la inflamación es un proceso activo, mediante el cual se pone fin a la respuesta inflamatoria después de eliminar la amenaza inicial y reparar los tejidos dañados. Este proceso está coordinado, al menos parcialmente, por un grupo de biomoléculas derivadas de ácidos grasos poliinsaturados conocidos como lípidos mediadores pro-resolutivos especializados (SPM), que incluyen a su vez varias familias de mediadores, entre las que se encuentran las lipoxinas, resolvinas, protectinas y maresinas. Los SPM contribuyen a reducir la inflamación, regular el tráfico y eliminación de leucocitos y promover la regeneración de los tejidos, evitando de esta manera una respuesta inflamatoria excesiva o prolongada en el tiempo. Fallos en el proceso resolutivo se han asociado con el desarrollo de patologías con una inflamación crónica de base, tales como la obesidad o la diabetes mellitus 2 (DM2). El presente trabajo de fin de grado tiene como objetivo principal analizar el papel de los lípidos mediadores en la resolución de la inflamación, y su potencial terapéutico en el tratamiento de la DM2 y en la prevención de las complicaciones asociadas a la misma.

Palabras clave: Resolución, Inflamación, Diabetes mellitus tipo 2, mediadores lipídicos.

Abstract

The resolution of inflammation is an active process, thought which ends the inflammatory response once the initial threat is eliminated and the damage tissue is replaced. This process is coordinated, at least partially, by a group of biomolecules derived from polyunsaturated fatty acids known as specialized pro-resolving lipid mediators (SPM) which include several families of distinct local mediators such us lipoxins, resolvins, protectins and maresins. These SPM help to reduce inflammation, regulate leukocyte trafficking and clearance, and promote tissue regeneration, thereby avoiding an excessive or prolonged inflammatory response. Failure to resolve inflammation may lead to chronic inflammatory diseases such as obesity or type 2 diabetes mellitus (DM2). The current final degree project is mainly focused on analysing the role of lipid mediators in the resolution of inflammation and their therapeutic potential in the treatment of DM2 and the prevention of DM2-related complications.

Key words: Resolution, Inflammation, Type 2 diabetes mellitus, lipid mediators.

1. Introducción

1.1. El proceso inflamatorio

La inflamación es un proceso fisiológico que surge como una respuesta defensiva del organismo ante el daño tisular o la presencia de patógenos bacterianos u otros agentes agresores de diversa índole (factores biológicos, químicos, físicos o mecánicos), y que está asociada a una serie de fenómenos vasculares, celulares y moleculares (Medzhitov, 2008). La primera descripción comprensiva del proceso se encuentra en los escritos de Aulo Cornelius Celso (escritor romano del siglo I d.C), que junto a Virchow introdujo los cinco signos clínicos cardinales que caracterizan la inflamación, que son el rubor, calor, dolor, tumor e impotencia funcional (Cook & Deem, 2005; González & González, 2019; Kumar *et al.*, 2007).

Entre los principales moduladores del proceso inflamatorio encontramos neutrófilos, macrófagos, mastocitos, linfocitos T, células endoteliales, plaquetas y células dendríticas. Sin embargo, son las células epiteliales las que detectan primeramente el daño o la agresión (González & González, 2019) mediante una serie de receptores denominados receptores de reconocimiento de patrones o PRR (del inglés “Pattern Recognition Receptor”) con la capacidad para identificar tanto los patrones moleculares asociados a patógenos o PAMP (del inglés “Pathogen- Associated Molecular Patterns”) como los patrones moleculares asociados a daños o DAMP (del inglés “Damage- Associated Molecular Patterns”) (Sander *et al.*, 2011).

Como consecuencia, se desencadena la biosíntesis de una variedad de mediadores, entre los que se incluyen citocinas (como el factor de necrosis tumoral α o TNF- α del inglés “Tumor Necrosis Factor α ”, y las interleucinas IL-1 e IL-6), quimiocinas y eicosanoides derivados del ácido araquidónico (AA), tales como las prostaglandinas (PG) y leucotrienos (LT), entre otros. Estos mediadores ejercen su efecto en tejidos específicos con el propósito de amplificar y prolongar la respuesta inflamatoria. Además, estimulan la dilatación de los vasos sanguíneos, aumentan la permeabilidad vascular facilitando la migración de los neutrófilos hacia el sitio de inflamación y promueven la extravasación del plasma hacia los tejidos infectados (Medzhitov, 2010; Levy *et al.*, 2001; Serhan & Savill, 2005).

Es importante resaltar que la migración de los leucocitos es un proceso indispensable en el cual juegan un papel crucial los receptores de adhesión y los factores quimiotácticos. La interacción simultánea de estos elementos desencadena cambios morfológicos significativos tanto en los leucocitos como en las células endoteliales, lo cual constituye un proceso activo en cascada que facilita la migración rápida y eficiente hacia los focos inflamatorios. Además, dicho proceso está compuesto por múltiples etapas, que comprenden al menos cinco fases distintas:

captura o marginación, rodamiento, activación de integrinas, anclaje o adhesión estable y transmigración (Regal *et al.*, 2015).

Los neutrófilos son los leucocitos que constituyen el infiltrado inflamatorio inicial, pero serán posteriormente sustituidos por monocitos que se transformarán en macrófagos con la capacidad para ser activados por patógenos o señales del daño celular y que reciben el nombre de macrófagos clásicos (M1) (Duque & Rojas, 2007; Van Linthout *et al.*, 2014). Los macrófagos M1 desempeñan un papel primordial en la iniciación y mantenimiento de la respuesta inflamatoria. Estos macrófagos contribuyen activamente a la respuesta inflamatoria mediante la liberación de citocinas proinflamatorias, la activación de células endoteliales y el reclutamiento selectivo de neutrófilos y monocitos hacia el sitio de lesión o daño tisular. Además, su capacidad para capturar y eliminar el agente nocivo mediante la fagocitosis juega un papel fundamental en la neutralización de la amenaza y en la promoción de la resolución de la inflamación. (Fujiwara & Kobayashi, 2005; Medzhitov, 2010).

1.2. La resolución de la inflamación y los lípidos mediadores pro-resolutivos especializados (SPM)

La respuesta inflamatoria aguda generalmente termina una vez que se elimina la causa desencadenante y se repara el tejido dañado. Este proceso de finalización y transición hacia la homeostasis se conoce como resolución de la inflamación. La antiinflamación y la resolución de la inflamación no son conceptos equivalentes. La resolución de la inflamación no se limita únicamente a la supresión de la cascada inflamatoria, sino que implica un programa activo y coordinado, en el que intervienen una serie de mecanismos tisulares, celulares y moleculares, que operan en un marco temporal preciso y regulado para asegurar el desmantelamiento completo de la respuesta inflamatoria y el restablecimiento de la homeostasis (Levy & Serhan, 2014; Serhan & Savill, 2005).

Entre los principales eventos celulares de resolución encontramos la reducción en la proliferación y maduración de las células del sistema inmunológico, la inhibición de la liberación de mediadores proinflamatorios y la eliminación de los mismos, así como la inducción de la apoptosis de los leucocitos polimorfonucleares (PMN) y su eliminación gracias a los macrófagos. Este proceso, conocido como eferocitosis, garantiza la eliminación de los neutrófilos sin la liberación de sustancias celulares citotóxicas (Maderna & Godson, 2009).

A nivel molecular, uno de los eventos más significativos que marca el inicio de la resolución es el cambio en la síntesis de mediadores lipídicos, fenómeno conocido como “cambio de clase de mediadores lipídicos” (**Figura 1**). Tal y como se mencionó con

anterioridad, durante el inicio de la fase aguda de la respuesta inflamatoria se produce un incremento en los niveles de eicosanoides proinflamatorios derivados del AA; PG y LT.

El incremento en los niveles de PG induce eventualmente un cambio en la síntesis de eicosanoides, que marcará el inicio del proceso de resolución. Durante este cambio, se inhibe la síntesis de eicosanoides proinflamatorios y, simultáneamente, se inicia la producción de eicosanoides pro-resolutivos, las lipoxinas (LX), que poseen propiedades antiinflamatorias y pro-resolutivas. Estas lipoxinas están diseñadas para contrarrestar la inflamación y restablecer la homeostasis tisular (Levy et al., 2001; Serhan & Savill, 2005).

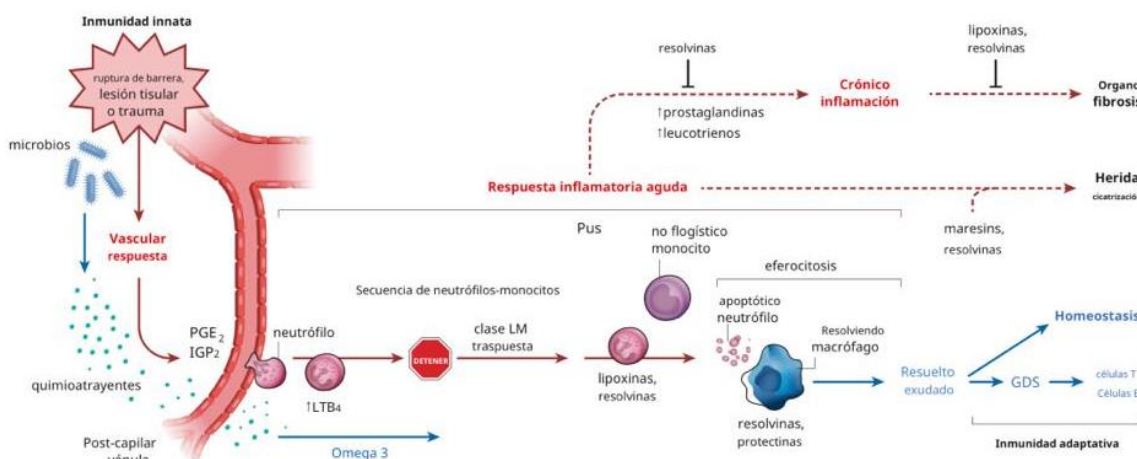


Figura 1. Los lípidos mediadores en la respuesta inflamatoria y la resolución de la inflamación. (extraído de Serhan, 2014).

La resolución de la inflamación es además propagada mediante la síntesis de los lípidos mediadores pro-resolutivos especializados o también designados como SPM (del inglés “Specialized Pro-resolving Mediators”) derivados de ácidos grasos poliinsaturados omega-3, entre los que se encuentran las resolvinas, protectinas y maresinas, compuestos recientemente descubiertos que actúan en conjunto con las lipoxinas para coordinar acciones antiinflamatorias y promover la resolución de la inflamación (Serhan 2004; Serhan & Chiang, 2013). En conjunto, estos mediadores lipídicos actúan inhibiendo la migración de los neutrófilos, mejorando su capacidad para fagocitar células apoptóticas y promoviendo la eferocitosis. Además, reducen la producción de citocinas inflamatorias y estimulan la producción de citocinas antiinflamatorias. También desempeñan un papel crucial en la restauración de la barrera epitelial (Serhan & Savill, 2005). Por consiguiente, la resolución adecuada de la inflamación y la restauración de la homeostasis tisular se alcanzan a través de una cuidadosa coordinación de eventos celulares y moleculares tanto proinflamatorios como pro-resolutivos, que se ponen en marcha desde las primeras etapas de la respuesta inflamatoria (Levy *et al.*, 2001) (**Figura1**).

La cronicidad de la respuesta inflamatoria, que se relaciona con enfermedades como el asma, enfermedades neurodegenerativas, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedades cardiovasculares, cáncer y diabetes mellitus tipo 2 (DM2), puede ser resultado de varios factores, como la persistencia de los estímulos que desencadenan la respuesta inflamatoria inicial, deficiencias en la activación adecuada de la respuesta inflamatoria o bien alteraciones en la producción temporal o en la concentración de SPM. Estos factores pueden interferir con el proceso de resolución de la inflamación y contribuir a la cronicidad de las enfermedades inflamatorias mencionadas (Medzhitov, 2010; Nathan & Ding, 2010) (**Figura 1**).

1.3. Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2)

La diabetes mellitus se define como una serie de trastornos metabólicos que se caracterizan por la presencia de niveles crónicamente elevados de glucosa en la sangre. Estos niveles anormales de glucosa son causados por la disminución en la producción de insulina, el mal funcionamiento de la acción de la insulina o una combinación de ambos (Punthakee *et al.*, 2018). La diabetes mellitus abarca varios tipos entre los que destacan la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) caracterizada por una deficiencia absoluta en la producción de insulina, y la DM2 asociada a una resistencia periférica a la insulina y que a menudo está relacionada con la obesidad o aumento de grasa corporal (American Diabetes Association, 2010).

En el presente estudio, nuestro enfoque se dirigirá hacia DM2 debido a su estrecha vinculación con el proceso inflamatorio y su condición como la forma más prevalente de diabetes. Según datos proporcionados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (2023) y la Federación Internacional de la Diabetes (2021), el número de individuos diagnosticados con diabetes ha experimentado un aumento significativo, pasando de 108 millones en 1980 a 537 millones en 2019, siendo en la actualidad la gran mayoría, más del 95%, casos de DM2.

La DM2 surge debido a la combinación de una resistencia a la insulina en los tejidos periféricos y una producción insuficiente de insulina de forma compensatoria. Aunque puede haber una predominancia de uno u otro factor, ambas condiciones son necesarias para su desarrollo. La insulina es una hormona secretada por las células β del páncreas en respuesta a niveles altos de nutrientes en la sangre. Su función principal es regular procesos energéticos fundamentales, como el metabolismo de la glucosa y los lípidos (Olivares & Arellano, 2008).

La insulina es la encargada de regular el transporte de glucosa hacia el tejido adiposo y muscular. Cuando estos tejidos dejan de responder a la insulina se produce un estado patológico denominado resistencia a la insulina que se caracteriza por una reducción en el transporte de glucosa en el tejido adiposo y muscular, un aumento en la producción de glucosa por el hígado, y cambios en el metabolismo de los lípidos en el tejido adiposo y hepático (Olivares & Arellano,

2008). El incremento de los niveles de glucosa y ácidos grasos libres o FFA (del inglés “Free Fatty Acid”) en la sangre, debido a la resistencia a la insulina, provoca una respuesta de compensación por parte de las células β del páncreas. No obstante, la exposición crónica a niveles elevados de estos metabolitos ocasiona un deterioro gradual y una disminución en la función de las células β pancreáticas. (Cervantes & Presno, 2013).

En cuanto a los mecanismos que subyacen al fenómeno de resistencia a la insulina, uno de los más estudiados implica la regulación del transporte de glucosa en células adiposas, musculares del corazón y del músculo esquelético (McCarthy & Elmendorf, 2007), mediante la translocación del transportador de glucosa GLUT4 (del inglés “Glucose Transporter 4”) desde el citoplasma hasta la membrana plasmática. Los receptores de insulina o IR (del inglés “Insulin Receptor”) con actividad tirosina quinasa son responsables de detectar y reconocer la presencia de insulina en el organismo. La autofosforilación de este receptor provoca su activación y la fosforilación de proteínas sustrato del receptor de insulina 1 o IRS-1 (del inglés “Insulin Receptor Substrate -1”). Estas proteínas sustrato, una vez fosforiladas, promueven la translocación del transportador de glucosa GLUT4 desde compartimientos intracelulares, a la membrana plasmática mediante el reclutamiento y activación de una serie de proteínas entre las que se encuentran fosfatidilinositol 3-quinasa o PI3K (del inglés “Phosphoinositide 3-kinase”) y de la cinasa Akt o proteína quinasa B (PKB, del inglés “Protein Kinase B”) (Gutiérrez et al., 2017; Mujica, 2017; McCarthy & Elmendorf, 2007). Evidencias recientes muestran además la participación del sustrato de Akt 160 kDa o AS160 (del inglés “Akt Substrate of 160 kDa”) en el tráfico de GLUT4. Esta proteína como indica su nombre es sustrato de Akt y en su estado no fosforilado y activo, inhibe la exocitosis basal del transportador de GLUT4 a la membrana plasmática con la consecuente disminución de la captación de glucosa por el músculo y tejido adiposo. Estos datos sugieren, por lo tanto, que AS160 funciona como un regulador negativo, que es inhibido por la insulina por medio de Akt (McCarthy & Elmendorf, 2007) (**Figura 2**). Teniendo en cuenta lo anteriormente descrito, todos aquellos factores que provoquen una disminución en la expresión o traslocación de GLUT4 contribuirán por lo tanto a un aumento de la resistencia a insulina (González, 1999).

Como ya se mencionó, la DM2 surge debido a la combinación de una resistencia a la insulina en los tejidos periféricos y una producción insuficiente de insulina de forma compensatoria. La hiperglucemia producida como resultado del aumento de la resistencia a la insulina conduce a un aumento en la producción de radicales libres en los islotes de Langerhans (páncreas endocrino) lo que conlleva el deterioro progresivo y pérdida de función de células β pancreáticas mediante un fenómeno conocido como glucotoxicidad. La glucotoxicidad puede

ocasionar la muerte de las células β pancreáticas y derivar en el desarrollo de DM2 (Gonzalez, 1999).

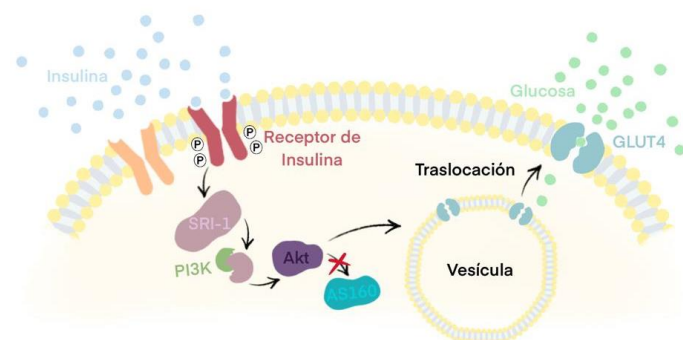


Figura 2. Regulación del transporte de glucosa por medio de la insulina.

De creación propia.

La glucotoxicidad se encuentra influenciada por diferentes vías de señalización, siendo una de las más destacadas la vía de los productos terminales de glicación avanzada (AGE, del inglés “Advanced Glycation Endproducts”), los cuales son biomoléculas con una estructura modificada que presentan alteraciones en su función. Estos AGEs tienen propiedades inflamatorias y su síntesis acelerada, así como su acumulación en los tejidos son mecanismos clave en el desarrollo de las complicaciones clínicas asociadas a la diabetes (Friedman, 1999) tales como pérdida de visión o ceguera, daño o insuficiencia renal, dolor y daño a los nervios, enfermedad cardíaca y de los vasos sanguíneos, alta presión sanguínea, etc. (Goday, 2002). Los AGEs contribuyen a estas complicaciones a través de mecanismos que pueden ser independientes o mediados por receptores específicos siendo el receptor de productos terminales de glicosilación avanzada o RAGE (del inglés “Receptor For Advanced Glycation Endproducts”) el más estudiado. Los AGEs inducen el reclutamiento de células inflamatorias (linfocitos y macrófagos) que contribuyen a la citotoxicidad y la apoptosis de las células β pancreáticas (Aronson & Rayfield, 2000). La interacción AGE- RAGE activa el factor nuclear NF-Kb (del inglés “Nuclear Factor Kappa B”), que estimula la expresión de citocinas (TNF - α , IL-b, IL-6) y moléculas de adhesión vascular e induce la migración de macrófagos para la intensificación de la respuesta inflamatoria (Bierhaus *et al.*, 1998).

1.4 Diabetes, obesidad e inflamación. El papel de los SPM como terapias alternativas en el manejo de la DM2

El desarrollo de DM2 con frecuencia se asocia a la obesidad (Costa & Spinedi, 2017). De acuerdo con los datos proporcionados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (2021), la población mundial presenta una preocupante prevalencia de sobrepeso y obesidad en adultos y jóvenes. En el año 2016, la cantidad de personas de más de 18 años con exceso de peso superó los 1900 millones, de los cuales más de 650 millones padecían obesidad.

La obesidad implica un exceso de tejido adiposo en el cuerpo. El tejido adiposo cumple la función de ser la principal fuente de energía oculta en el cuerpo. Cuando la ingesta calórica supera al gasto, la energía adicional se almacena en forma de triglicéridos, fomentando así el crecimiento del tejido adiposo. Además de su papel como reserva energética, el tejido adiposo es un órgano endocrino que produce diversas sustancias biológicamente activas conocidas como adipocinas, entre las que se encuentran diversas hormonas, enzimas del metabolismo esteroideo y citocinas proinflamatorias. Entre las adipocinas principales se hallan la adiponectina, que tiene propiedades antiinflamatorias y mejora la sensibilidad a la insulina, y la leptina, que regula el apetito y el gasto energético (Donath & Shoelson, 2011; Makki *et al.*, 2013). Las adipocinas actúan como intermediarios entre el tejido adiposo y diversos órganos, desempeñando funciones biológicas de manera autocrina, paracrina o sistémica que influyen en varios procesos fisiológicos relacionados con la energía, el metabolismo de la glucosa y la modulación de la respuesta inmunológica (Waki & Tontonoz, 2007). La obesidad y las complicaciones asociadas a la misma (hipertensión o diabetes, entre otras según las OMS, 2021) no se deben únicamente al crecimiento excesivo del tejido adiposo, sino que han sido relacionadas también con alteraciones del tejido, especialmente cuando el aumento de grasa corporal se debe principalmente a la hipertrofia. La hipertrofia puede afectar la irrigación del tejido, creando un ambiente hipóxico y desencadenando inflamación crónica del tejido adiposo (Fain *et al.*, 2004; León *et al.*, 2015).

La inflamación va acompañada de infiltración masiva de macrófagos que se polarizan a M1, lo que lleva a una mayor liberación de adipocinas proinflamatorias por parte de los adipocitos, aumentando aún más el nivel de inflamación (Lumeng *et al.*, 2007). El aumento de citocinas proinflamatorias está relacionado con la disminución en la expresión IRS-1 y GLUT-4 que, como se había explicado anteriormente, contribuyen al aumento de la resistencia a la insulina (González, 1999; Tilg & Moschen, 2008).

Por lo tanto, la inflamación descontrolada causada por la disfunción de los adipocitos es el origen de la conexión entre obesidad, resistencia a la insulina y la aparición de DM2 (Tilg & Moschen, 2008).

Teniendo en cuenta el componente inflamatorio de la diabetes, las estrategias terapéuticas utilizadas en su tratamiento a menudo incluyen el uso regular de corticosteroides antiinflamatorios, que tienen como objetivo inhibir la fase activa de la respuesta inflamatoria (Urquiza & Arteaga, 2017). Aunque una respuesta inflamatoria excesiva puede ser perjudicial para la salud, también desempeña un papel fundamental en la defensa del organismo. Por esta razón, el uso prolongado de corticosteroides, dirigidos a reprimir la respuesta inflamatoria, ha

sido asociado con efectos adversos significativos (entre los que destacan la hipertensión arterial, la insuficiencia cardíaca, la diabetes, la úlcera péptica y la osteoporosis). Para evitar estos efectos adversos, los investigadores están explorando enfoques terapéuticos alternativos que estimulen una resolución adecuada de la inflamación, permitiendo así la restauración de la homeostasis tisular sin causar inmunosupresión (Álvarez *et al.*, 2016; Clària *et al.*, 2017; Sugimoto *et al.*, 2019).

Considerando el papel que los SPM juegan en la resolución de la inflamación, su uso como terapia alternativa en el tratamiento de la DM2 ha despertado el interés de la comunidad científica. El presente TFG estará dirigido a recopilar evidencia que apoye el uso de los SPM como una posible estrategia terapéutica en el tratamiento de la DM2.

2. Objetivos

2.1. Objetivo general

En base a lo expuesto anteriormente, se ha propuesto como objetivo general del presente trabajo realizar una revisión bibliográfica sobre el estado actual de la investigación del papel de los mediadores lipídicos pro-resolutivos en la resolución de la inflamación y en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Para la consecución de este objetivo general, los objetivos específicos a abordar serán los siguientes:

2.2. Objetivos específicos

1. Analizar las características, funciones y mecanismos de acción de los diferentes SPM (lipoxinas, resolvinas, protectinas y maresinas) que intervienen en el proceso de resolución de la inflamación.
2. Conocer el estado actual de las investigaciones dirigidas al empleo de los SPM en el tratamiento de la DM2, en modelos preclínicos de la enfermedad.

3. Material y Métodos

3.1. Fuentes bibliográficas y estrategias de búsqueda

La búsqueda de artículos fue realizada a través del metabuscador Punto Q, disponible en la plataforma de la Universidad de La Laguna, en la que se puede encontrar varias de las bases de datos más utilizadas en Ciencias. Las que se han empleado para la revisión son PubMed, Medline, Science Direct, Web of Sciences y NCBI.

Los principales términos libres que se emplearon en la búsqueda de la bibliografía fueron: “Mediadores lipídicos”, “Resolución”, “Inflamación”, “Lipoxinas”, “Resolvinas”,

“Protectinas”, “Maresinas”, “Diabetes mellitus 2”. Además, también se utilizaron los anteriores términos en inglés: “Lipid mediators”, “Resolution”, “Inflammation”, “Resolvins”, “Protectins”, “Maresins”.

3.2. Criterios de elegibilidad

Los criterios específicos empleados para la selección de los artículos utilizados en la elaboración del TFG fueron los que se describen a continuación:

3.2.1. Criterios de inclusión

- Artículos con visualización de texto completo.
- Artículos publicados en inglés y español.
- Artículos publicados entre los años 2000 y 2023. Con el fin de conocer el estado más actual de la investigación en torno a los SPM, la revisión se centró fundamentalmente en artículos publicados a lo largo de los últimos 5 años. Sin embargo, la selección de los artículos pertenecientes al período 2000-2023 permitió también conocer el avance experimentado en los últimos 20 años, en el estudio de los SPM.

3.2.2 Criterios de exclusión

- Artículos sin visualización de texto completo (“full text”)
- Artículos publicados en idiomas distintos al inglés y al español.

4. Mediadores lipídicos en la resolución de la inflamación

4.1. Rutas biosintéticas en la producción de SPM

Los SPM son agonistas con la capacidad de desencadenar procesos celulares fundamentales para resolver la inflamación como detener la infiltración de ciertos tipos de células inmunitarias (PMN), contrarrestar la acción de quimiocinas y citocinas, disminuir la sensación de dolor y capturar y eliminar células apoptóticas y microorganismos mediante la fagocitosis de los mismos (Serhan & Chiang, 2013).

Como se ha mencionado previamente, una vez que los PRR detectan la presencia de patógenos invasores o daño tisular a través de PAMP y DAMP, se desencadena una respuesta en la cual los ácidos grasos poliinsaturados PUFA (del inglés Poly-unsaturated Fatty Acids) omega-3 y omega-6 que se encuentran esterificados en la membrana, son liberados por la acción de la fosfolipasa A2 o PLA2 (del inglés “Phospholipase A2”) y transportados hacia las áreas inflamadas (Kasuga *et al.*, 2008). Dentro del grupo de los PUFA omega-3 encontramos el ácido eicosapentaenoico o EPA (del inglés “Eicosapentaenoic Acid”) y el ácido docosahexaenoico o DHA (del inglés “Docosahexaenoic Acid”), mientras que el ácido araquidónico (AA) pertenece al grupo PUFA omega-6. Estos PUFA omega 3 y 6 servirán de precursores para la síntesis de los diferentes tipos de mediadores lipídicos a través de distintas rutas biosintéticas (Bannenberg & Serhan, 2010).

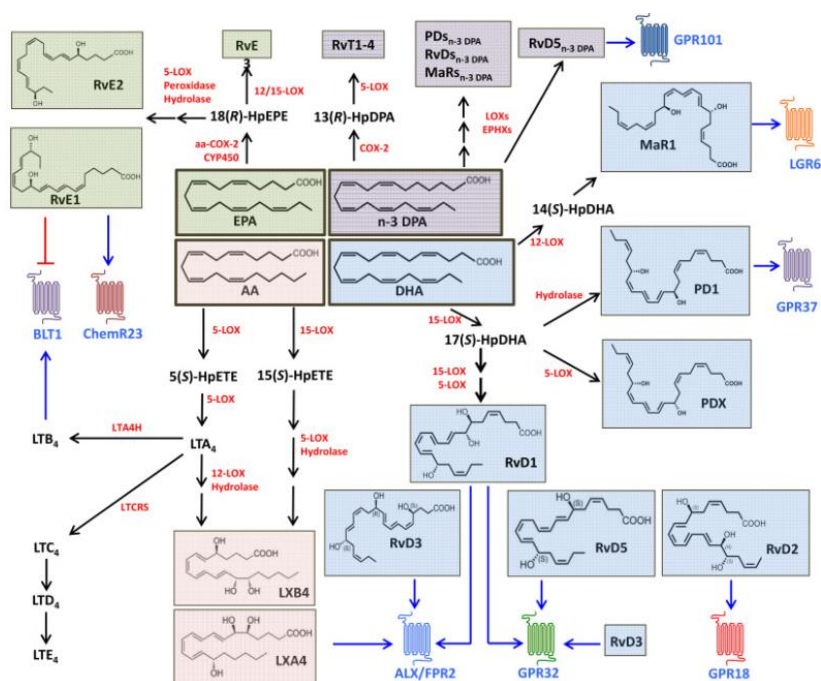


Figura 3. Vías biosintéticas De SPM. Las PG y los LT son derivados los PUFA producidos a través de las vías COX y LOX, respectivamente. Los SPM, son producidos a partir de AA, EPA y DHA. LOX promueve la conversión de AA a LX. El EPA, junto con LOX puede convertirse en RvE. RvD, PDs y MaRs requieren de DHA y LOX para su síntesis (extraído de Leuti *et al.*, 2020).

Para llevar a cabo sus efectos biológicos, los SPM actúan a través de receptores acoplados a proteínas G o GPCR (del inglés “G-Protein Coupled Receptor”) presentes en leucocitos y células endoteliales (Leuti *et al.*, 2020). Las principales rutas implicadas en la biosíntesis de SPM y los receptores a través de los cuales estas biomoléculas ejercen su acción sobre las células dianas, se presentan en la **Figura 3**.

4.2. Biosíntesis, receptores y principales funciones de los SPM

4.2.1. Lipoxinas

Las lipoxinas (LXs) son SPM que se generan como resultado de la interacción entre diversas células inmunitarias, incluyendo neutrófilos, macrófagos y plaquetas (Crean & Godson, 2015). La actividad conjunta de COX (ciclooxigenasa) y LOX (lipooxigenasas)

conduce a la síntesis de LX a partir de AA siendo los neutrófilos la principal fuente de producción de estas moléculas (Velásquez *et al.*, 2013) (**Figura 3**). Además, las LXs también se pueden producir como resultado de la acción de la aspirina, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo. La aspirina tiene propiedades protectoras adicionales y se diferencia de otros compuestos por su capacidad para activar mediadores lipídicos. Específicamente, las lipoxinas inducidas por aspirina o AT-LX (del inglés “Aspirin- Triggered Lipoxins”) se consideran responsables de los diversos beneficios asociados al uso de la aspirina (Chiang *et al.*, 2004).

Los principales LX producidos de forma natural en sistemas de mamíferos, a partir de las vías enzimáticas COX y LOX, son LXA4 y LXB4 (Crean & Godson, 2015). Por otro lado, dentro de las AT-LX, el tipo de lipoxina más conocido es el 15-epi-lipoxina A4 (15-epi-LX) (Velásquez *et al.*, 2013) (**Figura 3**). LXA4 se une de manera específica y con alta afinidad al GPCR denominado receptor de lipoxina A4 péptido formilado 2 o FPR2 (del inglés “Formyl Peptide Receptor 2”), y el cual se encuentra presente en múltiples tipos de células, como células epiteliales, endoteliales, fibroblastos y macrófagos. La estimulación de este GPCR desencadena efectos significativos que fomentan la resolución de la inflamación y la recuperación de los tejidos (Crean & Godson, 2015) así como la disminución de la migración de neutrófilos, el paso de estos a través del endotelio y la liberación de gránulos (Bannenberg & Serhan, 2010).

De manera contradictoria, aunque los LX impiden el paso de neutrófilos y eosinófilos a través de los tejidos inflamados, promueven la llegada de monocitos a dichos sitios. Una vez que los monocitos se diferencian en macrófagos, desempeñan un papel fundamental en la resolución y cicatrización de heridas, sin desencadenar la liberación de gránulos por parte de los neutrófilos (Maddox & Serhan, 1996). Por lo tanto, las LXs como mediadores especializados, tienen un impacto importante en los procesos de regulación y resolución de la respuesta inflamatoria, desempeñando un papel crucial en la restauración del equilibrio y la salud de los tejidos afectados (Velásquez *et al.*, 2013).

Son cada vez más las evidencias experimentales que surgen que las LXs podrían ser utilizadas en el tratamiento de enfermedades inflamatorias agudas y crónicas. En estudios con humanos, se ha observado que la aspirina en dosis bajas estimula la producción de 15 epi-LX, lo cual disminuye la infiltración de leucocitos polimorfonucleares (PMN) en un modelo de inflamación cutánea (Crean & Godson, 2015). Además, las lipoxinas tienen propiedades adicionales, como la relajación de los vasos sanguíneos y la producción de óxido nítrico en células endoteliales, lo que tiene efectos antiinflamatorios. También se ha encontrado que suprimen la señalización de las citocinas proinflamatorias, reduciendo su actividad (Ji *et al.*, 2011).

Se ha observado que LXA4 tiene una mayor capacidad para inhibir la quimiotaxis de los leucocitos y reducir la producción de citocinas proinflamatorias en comparación con LXB4, aunque ambas lipoxinas tienen efectos antiinflamatorios y promueven la resolución de la inflamación (Bannenberg & Serhan, 2010).

Cabe destacar que las células mieloides son altamente influenciadas por LXA4 y responden a estos compuestos de varias formas fisiológicas, como la inhibición de la síntesis de LT y la reducción de las respuestas proinflamatorias mediadas por NF-Kb (Crean & Godson, 2015).

Actualmente, se están investigando varios análogos sintéticos (miméticos) de las lipoxinas, como el benzo-LXA4, debido a su potencial terapéutico. Estos análogos son estereoisómeros de las lipoxinas que pueden proporcionar información relevante para futuras investigaciones sobre la actividad biológica de estos compuestos (Börgeson *et al.*, 2015).

4.2.2 Los nuevos mediadores lipídicos

Recientemente se ha descubierto una serie de compuestos derivados de PUFA omega 3, que actúan como mediadores especializados en la promoción de la resolución de la inflamación (Serhan, 2007). Estos mediadores, conocidos como resolvinas (Rvs), protectinas (PDs) y maresinas (MaRs), son obtenidos a partir de EPA y DHA mediante la acción de las principales vías enzimáticas de COX y LOX (**Figura 3**) y desempeñan un papel activo en "desactivar" la respuesta inflamatoria. Estas nuevas familias de autacoides exhiben potentes propiedades antiinflamatorias, protegen los tejidos y estimulan el proceso de resolución de la inflamación (Panigraphy *et al.*, 2021).

4.2.2.1 Resolvinas (Rvs)

Las resolvinas son compuestos derivados de EPA y DHA. Estas resolvinas se dividen en dos tipos: las de la serie E, que se originan a partir del EPA, y las de la serie D, que se generan a partir del DHA. Estos compuestos son producidos enzimáticamente por la acción de una enzima llamada lipoxigenasa (LOX) (**Figura 3**) (Crean & Godson, 2015).

Dentro de las resolvinas de la serie E, destacan RvE1 y RvE2, las cuales han demostrado tener efectos similares. Estas sustancias inhiben el paso de los neutrófilos a través del endotelio, mejoran la capacidad de los macrófagos para fagocitar neutrófilos apoptóticos y estimulan la producción de IL-10, lo que ayuda a los macrófagos a resolver la inflamación. Asimismo, estas sustancias disminuyen la liberación de citoquinas que promueven la inflamación por parte de las células inflamatorias, previenen la activación y agregación de las plaquetas (Duvall & Levy, 2016; Abdolmaleki *et al.*, 2020).

Cabe destacar que RvE1 se une a dos receptores acoplados a proteína G (GPCR): receptor quimiotáctico 23 o ChemR23 (del inglés “Chemotactic Receptor 23”) y el antígeno linfocitario T B4-1 o BTL-1 (del inglés “B4 T Lymphocyte antigen 1”) (Crean & Godson, 2015). ChemR23 desempeña un papel crucial al enviar señales que activan los monocitos, disminuyen la migración de las células dendríticas y reducen la producción de IL-12. Además, ChemR23 facilita la fagocitosis de los macrófagos a través de vías de señalización que implican la fosforilación, y esta acción se encuentra regulada por la señalización PI3K/Akt. Por otro lado, el receptor BLT1 que además es un receptor de leucotrieno B4 (LTB4), también interactúa directamente con RvE1, que inhibe la movilización de calcio, la activación de NF- κ B y la infiltración de neutrófilos *in vivo*. RvE2 también se une a BLT1, lo que demuestra la especificidad del ligando y las características estructurales relacionadas con las resolvinas (Serhan & Chiang, 2013).

En el grupo de las D (RvD), se destaca especialmente la RvD1, la cual posee un potente efecto regulador sobre los fagocitos tanto en humanos como en ratones. Estimula la fagocitosis de microorganismos, así como también promueve la eliminación de neutrófilos apoptóticos y residuos de células tumorales a través del proceso de eferocitosis. Asimismo, la RvD1 ejerce un control sobre la polarización de los macrófagos; regula la plasticidad de los fibroblastos cardíacos fundamentales en la respuesta inflamatoria, la homeostasis y en la cicatrización de tejidos. Además, regula las funciones y la capacidad de adaptación de los leucocitos al activar receptores FPR2 (Chiang & Serhan, 2020).

4.2.2.2 Protectinas (PD)

Las protectinas (PD) son mediadores lipídicos derivados del DHA que se producen de forma natural mediante la acción principal de la enzima 5-LOX (**Figura 3**). Dentro de este grupo encontramos las PD1, las neuroprotectinas (NDPD) y el isómero principal de PD1 acuñado como Protectina DX (PDX). Por otro lado, existen unas PD inducidas también por aspirinas o AT-PD1 (del inglés “Aspirin-Triggered Protectin D1”). Estas moléculas se han detectado en células cerebrales de ratones, células microgliales humanas y en la sangre periférica humana. Las PD exhiben potentes efectos en los procesos inflamatorios tanto en cultivos *in vivo* como en modelos animales. Estos efectos incluyen la reducción de la infiltración de neutrófilos, el aumento de la eliminación de neutrófilos apoptóticos por parte de los macrófagos y la disminución de la producción de citocinas y quimiocinas proinflamatorias (Crean & Godson, 2015; Serhan & Levy, 2018).

La principal protectina, PD1 es producida enzimáticamente por leucocitos humanos a partir de intermediarios específicos (Serhan & Levy, 2018). Es uno de los mediadores lipídicos

cuyas acciones varían según su forma estereoisomérica. Se ha propuesto que el GPCR denominado receptor acoplado a proteína G 37 o GPR37 (del inglés “G-Protein Coupled Receptor 37”) podría ser un candidato prometedor para la unión de este SPM (Freire & Van Dyke, 2013). Además, PD1 es un lípido con actividad biológica específica en diversos tejidos. Tiene la capacidad de reducir la liberación específica de la citocina TNF- α , bloquear la migración de células T. En situaciones de estrés oxidativo, contrarresta la estimulación de las citocinas que activan el gen COX-2, responsable de la producción de sustancias inflamatorias (Freire & Van Dyke, 2013).

En términos de su función como mediador especializado en la resolución de la inflamación, se puede considerar que las protectinas son uno de los grupos menos explorados.

4.2.2.3 Maresinas (MaRs)

Las maresinas (MaRs), derivadas del DHA (**Figura 3**), presentan el grupo de SPM de descubrimiento más recientes, que tienen como fuente principal a aquellos macrófagos con funciones homeostáticas. En este grupo se encuentran MaR1 producida por macrófagos humanos, ligeramente más potente que RvD1 en lo que se refiere a la estimulación de eferocitosis (Freire & Van Dyke, 2013).

En modelos preclínicos de inflamación, se ha podido demostrar que esta molécula disminuye la quimiotaxis de los neutrófilos presentes en la sangre periférica (Serhan *et al.*, 2012; Serhan, 2014).

En cierto momento de la síntesis de MaR1, se cree que se activa una transformación que está asociada con las funciones de reparación y antiinflamatorias de los macrófagos. Específicamente, se produce un cambio fenotípico desde M1 a M2. Este cambio implica una transición hacia un estado de macrófagos con características y funciones reparadoras y antiinflamatorias, en contraste con las propiedades proinflamatorias de los macrófagos M1 (Duque & Rojas, 2007; Serhan, 2014).

MaR1 tiene la capacidad de aumentar la función de los linfocitos T reguladores, que son células del sistema inmunitario involucradas en la supresión de respuestas inmunitarias excesivas o autoinmunes. Además, también se ha observado que reducen la producción y liberación de citoquinas (Duvall & Levy, 2016).

Por otro lado, se ha observado que MaR1 posee propiedades regenerativas en los tejidos, ya que su administración ha demostrado acelerar el proceso de regeneración, siendo más efectivo que RvE1. MaR1 fue capaz de reducir el dolor agudo en un modelo murino, lo que sugiere que esta biomolécula puede actuar como un lípido mediador con potentes propiedades

analgésicas para regular y controlar tanto la resolución de la inflamación local como el dolor inflamatorio (Serhan *et al.*, 2012).

En la siguiente **Tabla 1**. Se resumen la evidencia encontrada sobre las células diana, los GPCR y las funciones biológicas de cada uno de los SPM en relación con el proceso de resolución de la inflamación.

Tabla 1. Receptores, células diana y funciones biológicas de los SPM en relación con el proceso de resolución de la inflamación

SPM	GPCR	Células diana	Funciones pro-resolutivas
LXA4	FPR2	Monocitos, macrófagos, epitelios, endotelios y fibroblastos	Limitan el reclutamiento de neutrófilos y la activación de PMN. Favorecen la quimiotaxis de monocitos y su infiltración en focos infecciosos. Promueve la eferocitosis. Promueve el cambio fenotípico de macrófagos hacia M2. Promueve la liberación de citocinas (IL-10)
RvE1	BTL ChemR23	Monocitos, macrófagos, células dendríticas y células mieloides.	Promueve la fagocitosis por macrófagos. Limita las señales de los neutrófilos. Promueve la apoptosis de PMN.
RvD1	---	Leucocitos y macrófagos.	Promueve la fagocitosis de macrófagos y leucocitos apoptóticos. Promueve la eferocitosis. Promueve la polarización de macrófagos M2.
PD1	GPR37	Leucocitos, macrófagos y neutrófilos.	Inhibe la infiltración de leucocitos polimorfonucleares. Reduce la expresión de citocinas (TNF- α , IL-6)
MaR1	---	Macrófagos, monocitos y PMN.	Promueve la fagocitosis. Promueve la eferocitosis. Regula la quimiotaxis PMN. Promueve la regeneración de tejidos. Reduce la expresión de citocinas. Reduce la proliferación, migración y diferenciación de fibroblastos. Estimula el cambio fenotípico de los macrófagos hacia M2.

Modificación de Alfaro *et al.*, 2022.

---: Indica que no se ha obtenido información en la literatura de la revisión.

5 SPM en la Diabetes mellitus tipo 2 (DM2)

Debido a su papel como mediadores de la resolución, los SPM han sido propuestos como terapia alternativa en el manejo de patologías con una inflamación crónica como base, tales como la obesidad y la diabetes. Los SPM que se tratarán en la presente revisión en relación a la DM2 son las lipoxinas (LXs), resolvinas E1 (RvE1), resolvinas D1 (RvD1), protectinas D1

(PD1) y maresinas 1 (MaR1) (Chiang & Serhan, 2020). Estos lípidos, han demostrado su potencial como enfoques terapéuticos novedosos en el tratamiento de la diabetes tipo 2. Los resultados obtenidos en modelos murinos de DM2 avalan el uso de SPM como potencial estrategia terapéutica alternativa en el tratamiento de la DM2.

5.1 Lipoxinas

LXA4 y LTB4 son lípidos mediadores con funciones opuestas. LTB4 contribuye a la inflamación del tejido adiposo y a la resistencia a insulina, mientras que LXA4 ejerce efectos antiinflamatorios. Ambos mediadores lipídicos comparten una misma ruta biosintética en la que participan las enzimas araquidonato 5-lipoxigenasa o ALOX5 (del inglés “Arachidonate 5-Lipoxygenase”) y su proteína activadora de ALOX5 o ALOXAP (del inglés “Arachidonate 5-Lipoxygenase-Activating Protein”). La expresión de estas enzimas esta incrementada en humanos y en roedores con obesidad y resistencia a la insulina, lo cual está asociado con el desarrollo de DM2. En ratones transgénicos que presentaban una sobreexpresión de ALOX5AP en el tejido adiposo, se observó un aumento significativo en los niveles LXA4 en comparación con los niveles de LTB4. Como resultado, se produjo una reducción en la inflamación, un incremento en la capacidad del cuerpo para generar calor y una mejora en la regulación de los niveles de glucosa. Por último, el tratamiento de ratones de tipo silvestre con LXA4 estuvo asociado con un cambio del tejido adiposo blanco a pardo, demostrando que los niveles incrementados de LXA4 son los responsables del fenotipo observado en ratones transgénicos con una sobreexpresión de ALOX5AP (Elias *et al.*, 2016; Leuti *et al.*, 2020).

En una investigación reciente se emplearon fragmentos de tejido adiposo de ratones hembra envejecidos en los que existía un mayor grado de inflamación. Se observó que al administrar LXA4, se logró reducir la inflamación en el tejido adiposo al disminuir los niveles de IL-6 y aumentar la expresión de IL-10. Este cambio en los niveles de citocinas se asoció con una mayor expresión de GLUT-4 e IRS-1, lo cual indica una mayor sensibilidad a la insulina (Börgeson *et al.*, 2012; Leuti *et al.*, 2020).

En investigaciones llevadas a cabo por el mismo grupo, se descubrió que LXA4 posee la capacidad de contrarrestar la no sensibilización provocada por los macrófagos en la señalización estimulada por la insulina y en la captación de glucosa por parte de los adipocitos. Este efecto se asoció con la prevención de la actividad de Akt y la reducción en la producción de citocinas proinflamatorias, incluyendo el TNF- α . En base a estos hallazgos, se propone que LXA4 podría representar una estrategia terapéutica novedosa y potencialmente útil para contrarrestar la inflamación adiposa y la resistencia a la insulina, dos componentes clave de DM2 (Börgeson *et al.*, 2012; Leuti *et al.*, 2020).

5.1.1 AT-LX (lipoxinas activadas por aspirina)

En un estudio clínico se ha demostrado que el pretratamiento con el fármaco pioglitazona, aumenta los niveles de AT-LX en el plasma sanguíneo de pacientes con DM2 (Gutiérrez *et al.*, 2012). Sin estimular la liberación excesiva de insulina por parte de las células β del páncreas, este fármaco tiene la capacidad de mejorar la respuesta del organismo a la insulina y reducir la resistencia a la insulina asociada a la DM2, ayudando a controlar los niveles de glucosa en sangre. Su acción se centra en mejorar la eficiencia del uso de la insulina en el organismo, lo que resulta beneficioso para los pacientes con DM2 (Carretero, 2005).

El estudio ha revelado que la pioglitazona tiene un efecto específico en la activación de COX2 y la producción de 15-epi-LXA4, que es un mediador lipoxina activado por la aspirina y reconocido por sus propiedades antiinflamatorias. La presencia de 15-epi-LXA4 inhibe la producción de citocinas proinflamatorias, como IL-6, TNF- α e IL-8, y también muestra capacidad para suprimir la activación de los neutrófilos, incluyendo su migración y adhesión a través del tejido vascular endotelial. Estos hallazgos destacan el papel beneficioso del 15-epi-LXA4 como mediador antiinflamatorio en el contexto de la DM2 (Gutiérrez *et al.*, 2012).

5.1.2 Lipoxinas sintéticas

Debido a las limitaciones de los LX naturales en términos de estabilidad química y metabolismo en el contexto de la inflamación aguda y no resuelta, se han desarrollado miméticos sintéticos de los LX. Los estudios han demostrado respuestas favorables a los miméticos en modelos de enfermedades agudas y crónicas, lo que sugiere que estos compuestos podrían ser líderes en la farmacología, ofreciendo una alternativa a los esteroides con menor requerimiento de solvente (Godson *et al.*, 2023).

La estructura de la molécula de LXA4 se puede dividir en tres regiones diferentes, las cuales han sido objeto de modificaciones utilizando diversas estrategias con el fin de crear análogos que sean más estables enzimáticamente. En estudios de laboratorio principalmente con modelos murinos, se observó que estas moléculas exhibieron características antiinflamatorias y proresolutivas similares a las lipoxinas nativas. Estas propiedades incluyeron la capacidad de inhibir el reclutamiento de neutrófilos y su adhesión al endotelio, así como la reducción en la liberación de citocinas proinflamatorias (O'Sullivan *et al.*, 2007, Petasis *et al.*, 2008, Sun *et al.*, 2009). Además, se observó que estas moléculas modulaban las respuestas de las células T y mejoraban la capacidad de los macrófagos para eliminar células apoptóticas a través de la eferocitosis. Todas estas acciones fueron mediadas a través del receptor FPR2 (Godson *et al.*, 2023).

La eficacia terapéutica de ciertos análogos sintéticos de lipoxina se ha confirmado en estudios experimentales adicionales, abarcando condiciones como la fibrosis renal inducida quirúrgicamente, la inflamación adiposa relacionada con la obesidad, así como la aterosclerosis y enfermedad renal asociadas a la diabetes. En estas investigaciones, se observó que el mimético benzo-LXA4 no solo previno el desarrollo de complicaciones vasculares en la diabetes, sino que también revirtió la enfermedad ya establecida, lo que destaca su relevancia en el tratamiento de esta condición (Börgeson *et al.*, 2011; Börgeson *et al.*, 2015; Brennan *et al.*, 2018).

Asimismo, se ha fortalecido el interés en el receptor FPR2 como uno de los blancos de acción de las LXs, gracias a los avances en el desarrollo de miméticos de LX. Estos compuestos sintéticos se han posicionado como una estrategia terapéutica prometedora para abordar las complicaciones asociadas con la diabetes (Godson *et al.*, 2023).

5.2 *Resolvinas*

5.2.1 RvD1

Los hallazgos de un estudio presentado por Hellmann *et al.* (2011) demostraron que, en el modelo de ratones que simula la diabetes inducida por obesidad con deficiencia en el receptor de leptina, la RvD1 previene la acumulación de macrófagos en el tejido adiposo y restablece la sensibilidad sistémica a la insulina. Estos efectos positivos se asociaron con una reducción de la glucosa en sangre en ayunas, una mejora en la tolerancia a la glucosa y un aumento de los marcadores de M2 activos. Además, estos beneficios no estuvieron relacionados con cambios en el peso corporal. Los resultados sugieren que las RvD1 podría ser mediador de algunas de las acciones beneficiosas como la estimulación del proceso de fagocitosis (en los macrófagos que se encuentran en el tejido adiposo), en DM2 inducida por la obesidad en humanos (Titos *et al.*, 2011).

Los SPM no solo regulan la función pro-resolutiva de los macrófagos, sino que también ejercen efectos directos sobre los queratinocitos. Investigaciones han revelado que la aplicación localizada de RvD1 en queratinocitos epidérmicos humanos aislados promueve y mejora el proceso de cicatrización, acelerando el cierre de heridas diabéticas. Además, se ha observado una reducción en la acumulación de células apoptóticas en el área afectada. Esto indica que RvD1 posee propiedades beneficiosas para la cicatrización y puede desempeñar un papel importante en la mejora de la salud de la piel en el contexto de heridas diabéticas. (Hellmann *et al.*, 2012)

La relación entre obesidad, diabetes y los niveles cambiantes de adiponectina (APN) que es una hormona que aumenta la sensibilidad a la insulina, es inversa. En un estudio

realizado por Hellmann *et al.* (2011), se investigó si el tratamiento con RvD1 podría restaurar los niveles de APN en ratones utilizados en la investigación de DM2 (db/db). Se observó que el tratamiento con RvD1 condujo a una disminución de la inflamación en el tejido adiposo, lo que plantea la pregunta de si los niveles de APN podrían restablecerse. Los resultados mostraron un aumento en los niveles circulantes de esta hormona, lo que sugiere que el proceso inflamatorio comenzó a resolverse. Además, la expresión de moléculas proinflamatorias como la leptina, el TNF- α y la IL-6 también disminuyó en presencia de RvD1 (Clària *et al.*, 2012; Hellmann *et al.*, 2011).

En un estudio realizado, se administró insulina a ratones antes de la eutanasia para evaluar la fosforilación de Akt, que es uno de los objetivos de la señalización de la insulina. Se enfocaron en tejidos que se sabe que desarrollan resistencia a la insulina en ratones db/db a medida que envejecen. Los resultados revelaron que los ratones tratados con RvD1 mostraron una mejora en la fosforilación de Akt estimulada por insulina en el tejido adiposo y en la vasculatura. Sin embargo, no se observaron cambios significativos en el músculo esquelético, el hígado o el corazón después del tratamiento con RvD1 durante el período estudiado. Estos hallazgos en conjunto demuestran que RvD1 puede mejorar los trastornos metabólicos asociados con DM2 (Hellmann *et al.*, 2011; Shao *et al.*, 2000).

5.2.2 RvE1

Experimentos llevados a cabo con ratones transgénicos que expresan niveles elevados de RvE1, muestran cómo tras la inducción de la diabetes, los ratones no desarrollaron hiperglucemia ni experimentaron la pérdida de células β en comparación con los ratones normales. Esto sugiere que la presencia aumentada de RvE1 puede ejercer un efecto protector contra los efectos adversos de DM2, brindando una posible estrategia terapéutica para el tratamiento de esta enfermedad (Bellenger *et al.*, 2011).

En un estudio realizado por Herová *et al.* (2015), se observó que la presencia del receptor ChemR23 se limita a los macrófagos M1 y no a los M2. Los investigadores revelaron que al tratar estos macrófagos M1 con RvE1, se produjo una repolarización celular que promovió la transformación de los mismos macrófagos M2 de tipo resolutivo, lo que resultó en un aumento en su capacidad fagocítica y en la producción de citocinas proinflamatorias como IL-10.

En sujetos humanos con DM2, se ha observado que la fagocitosis celular se encuentra alterada y requiere la presencia de RvE1 para su activación. Se ha encontrado que la cantidad necesaria de RvE1 para activar las señales de resolución en la DM2 es significativamente mayor en comparación con individuos sanos. Además, se ha comprobado que los neutrófilos de

personas sanas expresan el receptor BLT-1 de manera funcional, mientras que los niveles de ChemR23 son mínimamente funcionales (Freire *et al.*, 2017).

Estos hallazgos se relacionan con estudios que han demostrado un aumento en la expresión de ChemR23 debido a la estimulación con TNF- α , lo cual se asocia con el aumento de la inflamación causada por niveles elevados de glucosa y problemas metabólicos en ratones y en sujetos con DM2 (Titos *et al.*, 2011). En este contexto, se ha constatado que RvE1 contrarresta la inducción de la sobreexpresión de ChemR23 y la sobreexpresión diabética activando la fagocitosis y las señales de resolución (Freire *et al.*, 2017).

5.3 *Protectinas*

5.3.1 PD1

En estudios recientes, se ha observado que una mayor ingesta dietética de ácido docosahexaenoico (DHA) conduce a un incremento en la producción de protectina D1 (PD1) y su precursor. Al analizar enzimáticamente esta sustancia y someterla a ensayos de transactivación, se ha demostrado en un modelo de obesidad murina que actúa como un agonista del receptor activado por proliferador de peroxisomas PPAR γ (del inglés “Peroxisome Proliferator Activated Receptor γ ”). Este descubrimiento es particularmente interesante, ya que las glitazonas y las rosiglitazonas, son tipos de fármacos utilizados en el tratamiento de la diabetes que también actúan como agonistas de PPAR γ (González-Pérez *et al.*, 2006). De esta manera, PD1 podría contribuir a los efectos sensibilizantes a la insulina y a la inducción de la adiponectina, al igual que los fármacos antidiabéticos ya nombrados (González-Pérez *et al.*, 2009). Además, se ha demostrado que PD1, junto con otros mediadores lipídicos como LXs y Rvs, tiene un profundo efecto en la expresión de receptores quimiotácticos como el receptor de quimiocitina tipo 5 o CCR5 (del inglés “C-C Chemokine Receptor Type 5”) en los leucocitos apoptóticos, promoviendo su eliminación por los macrófagos activados y contribuyendo probablemente a la resolución de la inflamación (Ariel *et al.*, 2006).

5.3.2 NPD1

En un estudio se encontró que NPD1 es un potente agente antiinflamatorio que favorece la resolución de la inflamación crónica en heridas diabéticas. Se sugiere que este efecto se debe a la participación de la expresión de IL-10 y el Factor de Crecimiento Hepatocitario o HGF (del inglés “Hepatocyte Growth Factor”), los cuales están involucrados en la reparación de tejidos dañados y la formación de nuevos vasos sanguíneos. La capacidad de los macrófagos diabéticos para fagocitar células apoptóticas, conocida como eferocitosis, también podría estar influenciada por NPD1, ya que se ha observado que mejora la capacidad de fagocitosis de los

macrófagos. Además, se ha sugerido que NPD1 podría activar la vía de señalización de PI3K y PPAR γ , lo que podría regular la expresión de IL-10 y HGF. Por otro lado, NPD1 podría restaurar las funciones curativas de los macrófagos diabéticos al activar/fosforilar Akt, que es esencial para el cambio de fenotipo M1 a fenotipo M2 y para regular el crecimiento y movimiento celular. Estas vías representan posibles mecanismos a través de los cuales NPD1 rescata las funciones de los macrófagos diabéticos. Estos hallazgos resaltan la importancia de investigar más a fondo estas vías en futuros estudios (Hong *et al.*, 2014).

5.3.3 PDX

Se ha verificado la síntesis y aislamiento exitoso de un isómero de PD1, conocido como protectina DX (PDX), a partir del tejido adiposo blanco. Se observó que la administración de PDX en ratones obesos diabéticos aumenta los niveles de IL-6 en el músculo esquelético y mejora significativamente su sensibilidad a la insulina, sin tener ningún efecto en la inflamación del tejido adiposo. Estos resultados respaldan el desarrollo de medicamentos o tratamientos terapéuticos selectivos de IL-6 basados en PDX como una nueva categoría de tratamiento para abordar la resistencia a la insulina y DM2. Es importante destacar que, si bien PDX no logró resolver la inflamación en el tejido adiposo blanco, investigaciones in vivo en ratones revelaron que tanto PD1 como PDX fueron capaces de modular la actividad transcripcional de PPAR γ , un factor de transcripción implicado en la regulación de procesos metabólicos (White *et al.*, 2014; White *et al.*, 2015).

5.4 Maresinas

Se han registrado resultados en los que el tratamiento con MaR1 ha logrado revertir los efectos del TNF- α y estimular la fosforilación de Akt en el tejido adiposo subcutáneo de personas con obesidad. Además, se observó que al administrar MaR1 a ratones con obesidad causada por la dieta se produjo una mejora en la regulación de la glucosa, así como en la expresión del factor de crecimiento de fibroblastos o FGF (del inglés “Fibroblast Growth Factors”). Se logró revertir la disminución en la expresión de FGF en el tejido blanco inducida por una dieta alta en grasas y su producción en las células hepáticas. Esto condujo a una mejora en el metabolismo de la glucosa y en la sensibilidad a la insulina (Martínez-Fernández *et al.*, 2019; Martínez-Fernández *et al.*, 2021).

El tratamiento con MaR1 mostró efectos beneficiosos en la resolución de la inflamación en el tejido adiposo de ratones obesos. Se observó una disminución en la presencia de macrófagos infiltrados, así como una regulación negativa en la expresión de marcadores asociados al fenotipo proinflamatorio de los macrófagos, es decir a los M1. Además, se observó

una reducción en los niveles de marcadores proinflamatorios y un aumento en la expresión de adipocinas con propiedades antiinflamatorias en el tejido adiposo blanco. Estos efectos indican que la administración de MaR1 favoreció la promoción de un ambiente antiinflamatorio en el tejido adiposo, lo cual es beneficioso en el contexto de la obesidad que puede estar asociada a DM2 (Martínez-Fernández *et al.*, 2017).

6 Conclusiones

1. La resolución de la inflamación es un proceso activo que está coordinado, al menos parcialmente, por un grupo de biomoléculas derivadas de los ácidos grasos omega 3 y 6 y que en conjunto reciben el nombre de lípidos mediadores pro-resolutivos especializados (SPM).
2. Los SPM incluyen diversas familias de mediadores entre las que se encuentran las lipoxinas, resolvinas, protectinas y maresinas, que actúan conjuntamente para coordinar acciones antiinflamatorias y promover la resolución de la inflamación y la restauración de la homeostasis tisular.
3. Fallos en el proceso resolutivo pueden derivar en la cronicidad de la inflamación y el desarrollo de patologías con componente inflamatorio como la obesidad y la DM2.
4. Estudios preclínicos, han demostrado que los SPM, sus miméticos e incluso los GPCR, tienen el potencial para modular múltiples vías y mecanismos involucrados en la patogénesis de DM2, y con ello mejorar de la sensibilidad a la insulina, reducir la inflamación y aumentar la protección contra el daño celular.
5. Las evidencias obtenidas hasta el momento apuntan a que el uso de los SPM en el tratamiento de las DM2 podría representar una opción terapéutica novedosa y potencialmente afectiva, centrada en estimular una resolución adecuada de la inflamación, permitiendo así la restauración de la homeostasis tisular sin inhibir la respuesta inflamatoria. Esto permitirá reducir la necesidad del uso de fármacos convencionales y mejorar la respuesta al tratamiento.
6. Aunque se han obtenido resultados prometedores en estudios preclínicos, se requieren más investigaciones y ensayos clínicos para evaluar la eficacia y seguridad de los SPMs en el tratamiento de la DM2 en humanos.

Conclusions

1. The resolution of the inflammation is an active process that is coordinated, at least partially, by a group of biomolecules derived from omega-3 and omega-6 fatty acids, collectively known as specialized pro-resolving lipid mediators (SPM).
2. SPM include several families of distinct mediators such as lipoxins, resolvins, protectins, and maresins, that act jointly to coordinate anti-inflammatory actions and promote the resolution of inflammation and restoration of tissue homeostasis.
3. Failures in the resolution process can lead to chronic inflammatory diseases such as obesity and DM2.
4. Preclinical studies have shown that SPM, their mimetics, and even GPCR have the potential to modulate multiple pathways and mechanisms involved in the pathogenesis of DM2, and hence improve insulin sensitivity, reduce inflammation, and protect against cellular damage.
5. The evidence obtained so far suggests that the use of SPM in the treatment of DM2 could represent a novel and potentially effective therapeutic option, focused on stimulating proper resolution of inflammation, thereby allowing restoration of tissue homeostasis without inhibiting the inflammatory response. This would reduce the need for conventional medications and improve treatment response.
6. In spite of the promising result in preclinical studies translation into clinics requires further research and clinical trials to evaluate the efficacy and safety of SPM in the treatment of DM2 in humans.

7 Bibliografía

Abdolmaleki, F., Kovanen, P. T., Mardani, R., Gheibi-Hayat, S. M., Bo, S., & Sahebkar, A. (2020). Resolvins: Emerging players in autoimmune and inflammatory diseases. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 58(1), 82–91. <https://doi.org/10.1007/s12016-019-08754-9>

Alfaro, S., Acuña, V., Ceriani, R., Cavieres, M. F., Weinstein-Oppenheimer, C. R., & Campos-Estrada, C. (2022). Involvement of inflammation and its resolution in disease and therapeutics. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(18), 10719. <https://doi.org/10.3390/ijms231810719>

Álvarez-Rodríguez, E., Agud Fernández, M., Caurel Sastre, Z., Gallego Mínguez, I., Carballo Cardona, C., Juan Arribas, A., Piñero Panadero, R., Rubio Casas, O., Sáenz Abad, D., & Cuervo Pinto, R. (2016). Recomendaciones para el manejo de emergencias en pacientes con diabetes, complicaciones metabólicas agudas de la diabetes e hiperglucemia relacionada con esteroides. *Emergencias: revista de la Sociedad Española de Medicina de Emergencias*, 28(6), 400–417.

American Diabetes Association. (2010a). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 33 Suppl 1(Supplement_1), S62-S69. <https://doi.org/10.2337/dc10-S062>

- Ariel, A., Fredman, G., Sun, Y.-P., Kantarci, A., Van Dyke, T. E., Luster, A. D., & Serhan, C. N. (2006). Apoptotic neutrophils and T cells sequester chemokines during immune response resolution through modulation of CCR5 expression. *Nature Immunology*, 7(11), 1209–1216. <https://doi.org/10.1038/ni1392>
- Aronson, D., & Rayfield, E. J. (2002). How hyperglycemia promotes atherosclerosis: molecular mechanism. *Cardiovascular diabetology*; 1: 1-10. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-1-1>
- Bannenberg, G., & Serhan, C. N. (2010). Specialized pro-resolving lipid mediators in the inflammatory response: An update. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1801(12), 1260–1273. <https://doi.org/10.1016/j.bbali.2010.08.002>
- Bellenger, J., Bellenger, S., Bataille, A., Massey, K. A., Nicolaou, A., Rialland, M., Tessier, C., Kang, J. X., & Narce, M. (2011). High pancreatic n-3 fatty acids prevent STZ-induced diabetes in fat-1 mice: inflammatory pathway inhibition. *Diabetes*, 60(4), 1090–1099. <https://doi.org/10.2337/db10-0901>
- Bierhaus, A., Hofmann, M. A., Ziegler, R., & Nawroth, P. P. (1998). AGEs and their interaction with AGE-receptors in vascular disease and diabetes mellitus I. The AGE concepts. *Cardiovascular Research*, 37(3), 586–600. [https://doi.org/10.1016/s0008-6363\(97\)00233-2](https://doi.org/10.1016/s0008-6363(97)00233-2)
- Börjeson, E., Docherty, N. G., Murphy, M., Rodgers, K., Ryan, A., O’Sullivan, T. P., Guiry, P. J., Goldschmeding, R., Higgins, D. F., & Godson, C. (2011). Lipoxin A₄ and benzo-lipoxin A₄ attenuate experimental renal fibrosis. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 25(9), 2967–2979. <https://doi.org/10.1096/fj.11-185017>
- Börjeson, E., Johnson, A. M. F., Lee, Y. S., Till, A., Syed, G. H., Ali-Shah, S. T., Guiry, P. J., Dalli, J., Colas, R. A., Serhan, C. N., Sharma, K., & Godson, C. (2015). Lipoxin A₄ attenuates obesity-induced adipose inflammation and associated liver and kidney disease. *Cell Metabolism*, 22(1), 125–137. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.05.003>
- Börjeson, E., McGillicuddy, F. C., Harford, K. A., Corrigan, N., Higgins, D. F., Maderna, P., Roche, H. M., & Godson, C. (2012). Lipoxin A₄ attenuates adipose inflammation. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 26(10), 4287–4294. <https://doi.org/10.1096/fj.12-208249>
- Brennan, E. P., Mohan, M., McClelland, A., de Gaetano, M., Tikellis, C., Marai, M., Crean, D., Dai, A., Beuscart, O., Derouiche, S., Gray, S. P., Pickering, R., Tan, S. M., Godson-Treacy, M., Sheehan, S., Dowdall, J. F., Barry, M., Belton, O., Ali-Shah, S. T., ... Kantharidis, P. (2018). Lipoxins protect against inflammation in diabetes-associated atherosclerosis. *Diabetes*, 67(12), 2657–2667. <https://doi.org/10.2337/db17-1317>
- Carretero Colomer, M. (2005). Pioglitazona. *Offarm*, 24(2), 112–114. <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-pioglitazona-13071468>
- Cervantes-Villagrana, R. D., & Presno-Bernal, J. M. (2013). Fisiopatología de la diabetes y los mecanismos de muerte de las células β pancreáticas. *Revista de Endocrinología y Nutrición*, 21(3), 98–106.
- Chiang, N., & Serhan, C. N. (2020). Specialized pro-resolving mediator network: an update on production and actions. *Essays in Biochemistry*, 64(3), 443–462. <https://doi.org/10.1042/EBC20200018>
- Chiang, N., Bermudez, E. A., Ridker, P. M., Hurwitz, S., & Serhan, C. N. (2004). Aspirin triggers antiinflammatory 15-epi-lipoxin A₄ and inhibits thromboxane in a randomized human trial. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(42), 15178–15183. <https://doi.org/10.1073/pnas.0405445101>
- Clària, J., Dalli, J., Yacoubian, S., Gao, F., & Serhan, C. N. (2012). Resolvin D1 and resolvin D2 govern local inflammatory tone in obese fat. *The Journal of Immunology*, 189(5), 2597–2605. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1201272>

- Clària, J., López-Vicario, C., Rius, B., & Titos, E. (2017). Pro-resolving actions of SPM in adipose tissue biology. *Molecular Aspects of Medicine*, 58, 83–92. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2017.03.004>
- Cook-Mills, J. M., & Deem, T. L. (2005). Active participation of endothelial cells in inflammation. *Journal of Leukocyte Biology*, 77(4), 487–495. <https://doi.org/10.1189/jlb.0904554>
- Costa Gil, J. E., & Spinedi, E. (2017). La tormentosa relación entre las grasas y el desarrollo de la diabetes mellitus de tipo 2: actualizado. Parte 1. *Revista argentina de endocrinología y metabolismo*, 54(3), 109–123. <https://doi.org/10.1016/j.raem.2017.06.001>
- Crean, D., & Godson, C. (2015). Specialised lipid mediators and their targets. *Seminars in Immunology*, 27(3), 169–176. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2015.05.002>
- Diabetes now affects one in 10 adults worldwide. (2021). *International Diabetes Federation*. <https://idf.org/news/diabetes-now-affects-one-in-10-adults-worldwide/>
- Donath, M. Y., & Shoelson, S. E. (2011). Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nature Reviews Immunology*, 11(2), 98–107. <https://doi.org/10.1038/nri2925>
- Duque Correa, M. A., & Rojas López, M. (2007). Activación alternativa del macrófago: La diversidad en las respuestas de una célula de la inmunidad innata ante la complejidad de los eventos de su ambiente. *Inmunología (Barcelona, Spain: 1987)*, 26(2), 73–86. [https://doi.org/10.1016/s0213-9626\(07\)70077-x](https://doi.org/10.1016/s0213-9626(07)70077-x)
- Duvall, M. G., & Levy, B. D. (2016). DHA- and EPA-derived resolvins, protectins, and maresins in airway inflammation. *European Journal of Pharmacology*, 785, 144–155. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.11.001>
- Elias, I., Ferré, T., Vilà, L., Muñoz, S., Casellas, A., Garcia, M., Molas, M., Agudo, J., Roca, C., Ruberte, J., Bosch, F., & Franckhauser, S. (2016). ALOX5AP Overexpression in adipose tissue leads to LXA4 production and protection against diet-induced obesity and insulin resistance. *Diabetes*, 65(8), 2139–2150. <https://doi.org/10.2337/db16-0040>
- Fain, J. N., Madan, A. K., Hiler, M. L., Cheema, P., & Bahouth, S. W. (2004). Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology*, 145(5), 2273–2282. <https://doi.org/10.1210/en.2003-1336>
- Freire, M. O., & Van Dyke, T. E. (2013). Natural resolution of inflammation. *Periodontology 2000*, 63(1), 149–164. <https://doi.org/10.1111/prd.12034>
- Freire, M. O., Dalli, J., Serhan, C. N., & Van Dyke, T. E. (2017). Neutrophil resolvin E1 receptor expression and function in type 2 diabetes. *The Journal of Immunology*, 198(2), 718–728. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1601543>
- Friedman, E. A. (1999). Advanced glycosylated end products and hyperglycemia in the pathogenesis of diabetic complications. *Diabetes Care*, 22 Suppl 2, B65-71. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10097902/>
- Fujiwara, N., & Kobayashi, K. (2005). Macrophages in inflammation. *Current Drug Targets. Inflammation and Allergy*, 4(3), 281–286. <https://doi.org/10.2174/1568010054022024>
- Goday, A. (2002). Epidemiología de la diabetes y sus complicaciones no coronarias. *Revista española de cardiología*, 55(6), 657–670. <https://www.revespcardiol.org/es-epidemiologia-diabetes-sus-complicaciones-no-articulo-13032546>
- Godson, C., Guiry, P., & Brennan, E. (2023). Lipoxin mimetics and the resolution of inflammation. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 63(1), 429–448. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-051921-085407>
- González, C. A. (1999). Consenso Mexicano de Resistencia a la Insulina y Síndrome Metabólico. *Revista Mexicana de Cardiología*, 10(1), 3–19.

- González-Costa, M., & González, A. A. P. (2019). La inflamación desde una perspectiva inmunológica: desafío a la Medicina en el siglo XXI. *Revista habanera de ciencias médicas*, 18(1), 30–44. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2019000100030
- González-Pérez, A., Horrillo, R., Ferré, N., Gronert, K., Dong, B., Morán-Salvador, E., Titos, E., Martínez-Clemente, M., López-Parra, M., Arroyo, V., & Clària, J. (2009). Obesity-induced insulin resistance and hepatic steatosis are alleviated by omega-3 fatty acids: a role for resolvins and protectins. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 23(6), 1946–1957. <https://doi.org/10.1096/fj.08-125674>
- González-Pérez, A., Planagumà, A., Gronert, K., Miquel, R., López-Parra, M., Titos, E., Horrillo, R., Ferré, N., Deulofeu, R., Arroyo, V., Rodés, J., & Clària, J. (2006). Docosahexaenoic acid (DHA) blunts liver injury by conversion to protective lipid mediators: protectin D1 and 17S-hydroxy-DHA. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 20(14), 2537–2539. <https://doi.org/10.1096/fj.06-6250fje>
- Gutiérrez, A. D., Sathyanarayana, P., Konduru, S., Ye, Y., Birnbaum, Y., & Bajaj, M. (2012). The effect of pioglitazone treatment on 15-epi-lipoxin A4 levels in patients with type 2 diabetes. *Atherosclerosis*, 223(1), 204–208. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.04.016>
- Gutiérrez-Rodelo, C., Roura-Guiberna, A., & Olivares-Reyes, J. A. (2017). Mecanismos Moleculares de la Resistencia a la Insulina: Una Actualización. *Gaceta Médica de México*, 153(2), 214–228.
- Hellmann, J., Tang, Y., & Spite, M. (2012). Proresolving lipid mediators and diabetic wound healing. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity*, 19(2), 104–108. <https://doi.org/10.1097/med.0b013e3283514e00>
- Hellmann, J., Tang, Y., Kosuri, M., Bhatnagar, A., & Spite, M. (2011). Resolvin D1 decreases adipose tissue macrophage accumulation and improves insulin sensitivity in obese-diabetic mice. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 25(7), 2399–2407. <https://doi.org/10.1096/fj.10-178657>
- Herová, M., Schmid, M., Gemperle, C., & Hersberger, M. (2015). ChemR23, the receptor for chemerin and resolvin E1, is expressed and functional on M1 but not on M2 macrophages. *The Journal of Immunology*, 194(5), 2330–2337. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1402166>
- Hong, S., Tian, H., Lu, Y., Laborde, J. M., Muhale, F. A., Wang, Q., Alapure, B. V., Serhan, C. N., & Bazan, N. G. (2014). Neuroprotectin/protectin D1: endogenous biosynthesis and actions on diabetic macrophages in promoting wound healing and innervation impaired by diabetes. *American Journal of Physiology: Cell Physiology*, 307(11), C1058-67. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00270.2014>
- Ji, R.-R., Xu, Z.-Z., Strichartz, G., & Serhan, C. N. (2011). Emerging roles of resolvins in the resolution of inflammation and pain. *Trends in Neurosciences*, 34(11), 599–609. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2011.08.005>
- Kasuga, K., Yang, R., Porter, T. F., Agrawal, N., Petasis, N. A., Irimia, D., Toner, M., & Serhan, C. N. (2008). Rapid appearance of resolvin precursors in inflammatory exudates: novel mechanisms in resolution. *The Journal of Immunology*, 181(12), 8677–8687. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.12.8677>
- Kumar, V., Abbas, A. K., Fausto, N., & Mitchell, R. N. (2007). Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease. 8th. McGraw-Hill Interamericana, 58-31.
- León-Pedroza, J. I., González-Tapia, L. A., del Olmo-Gil, E., Castellanos-Rodríguez, D., Escobedo, G., & González-Chávez, A. (2015). Inflamación sistémica de grado bajo y su relación con el desarrollo de enfermedades metabólicas: de la evidencia molecular a la aplicación clínica. *Cirugía y cirujanos*, 83(6), 543–551. <https://doi.org/10.1016/j.circir.2015.05.041>

- Leuti, A., Fazio, D., Fava, M., Piccoli, A., Oddi, S., & Maccarrone, M. (2020). Bioactive lipids, inflammation and chronic diseases. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 159, 133–169. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2020.06.028>
- Levy, B. D., & Serhan, C. N. (2014). Resolution of acute inflammation in the lung. *Annual Review of Physiology*, 76(1), 467–492. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021113-170408>
- Levy, B. D., Clish, C. B., Schmidt, B., Gronert, K., & Serhan, C. N. (2001). Lipid mediator class switching during acute inflammation: signals in resolution. *Nature Immunology*, 2(7), 612–619. <https://doi.org/10.1038/89759>
- Lumeng, C. N., Bodzin, J. L., & Saltiel, A. R. (2007). Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *The Journal of Clinical Investigation*, 117(1), 175–184. <https://doi.org/10.1172/JCI29881>
- Maddox, J. F., & Serhan, C. N. (1996). Lipoxin A4 and B4 are potent stimuli for human monocyte migration and adhesion: selective inactivation by dehydrogenation and reduction. *The Journal of Experimental Medicine*, 183(1), 137–146. <https://doi.org/10.1084/jem.183.1.137>
- Maderna, P., & Godson, C. (2009). Lipoxins: revolutionary road. *British Journal of Pharmacology*, 158(4), 947–959. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2009.00386.x>
- Makki, K., Froguel, P., & Wolowczuk, I. (2013). Adipose tissue in obesity-related inflammation and insulin resistance: cells, cytokines, and chemokines. *ISRN Inflammation*, 139239. <https://doi.org/10.1155/2013/139239>
- Martínez-Fernández, L., González-Muniesa, P., Laiglesia, L. M., Sáinz, N., Prieto-Hontoria, P. L., Escoté, X., Odriozola, L., Corrales, F. J., Arbones-Mainar, J. M., Martínez, J. A., & Moreno-Aliaga, M. J. (2017). Maresin 1 improves insulin sensitivity and attenuates adipose tissue inflammation in ob/ob and diet-induced obese mice. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 31(5), 2135–2145. <https://doi.org/10.1096/fj.201600859R>
- Martínez-Fernández, L., González-Muniesa, P., Sáinz, N., Escoté, X., Martínez, J. A., Arbones-Mainar, J. M., & Moreno-Aliaga, M. J. (2021). 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*, 77(1), 167–173. <https://doi.org/10.1007/s13105-020-00775-9>
- Martínez-Fernández, L., González-Muniesa, P., Sáinz, N., Laiglesia, L. M., Escoté, X., Martínez, J. A., & Moreno-Aliaga, M. J. (2019). Maresin 1 regulates hepatic FGF21 in diet-induced obese mice and in cultured hepatocytes. *Molecular Nutrition & Food Research*, 63(24), e1900358. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201900358>
- McCarthy, A. M., & Elmendorf, J. S. (2007). GLUT4's itinerary in health & disease. *The Indian Journal of Medical Research*, 125(3), 373–388.
- Medzhitov, R. (2008). Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*, 454(7203), 428–435. <https://doi.org/10.1038/nature07201>
- Medzhitov, R. (2010). Inflammation 2010: new adventures of an old flame. *Cell*, 140(6), 771–776. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.03.006>
- Mujica, F. G. (2017). Mecanismo de acción de la insulina. Revisión. *Vitae academia biomédica digital*, 72, 1. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6427196>
- Nathan, C., & Ding, A. (2010). Nonresolving inflammation. *Cell*, 140(6), 871–882. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.02.029>
- O'Sullivan, T. P., Vallin, K. S. A., Shah, S. T. A., Fakhry, J., Maderna, P., Scannell, M., Sampaio, A. L. F., Perretti, M., Godson, C., & Guiry, P. J. (2007). Aromatic lipoxin A4 and lipoxin B4 analogues display potent biological activities. *Journal of Medicinal Chemistry*, 50(24), 5894–5902. <https://doi.org/10.1021/jm060270d>

- Olivares, R., & Arellano, P. A. (2008). Bases moleculares de las acciones de la insulina. *Revista de educación bioquímica*, 27(1), 9–18. http://uiip.facmed.unam.mx/publicaciones/ampb/numeros/2008/01/f_Articulo2.pdf
- Organización mundial de la Salud. (2021). *Who. Int. Obesidad y sobrepeso*. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- Organización mundial de la Salud. (2023). *Who.int*. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
- Panigrahy, D., Gilligan, M. M., Serhan, C. N., & Kashfi, K. (2021). Resolution of inflammation: An organizing principle in biology and medicine. *Pharmacology & Therapeutics*, 227(107879), 107879. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107879>
- Petasis, N. A., Keledjian, R., Sun, Y.-P., Nagulapalli, K. C., Tjonahen, E., Yang, R., & Serhan, C. N. (2008). Design and synthesis of benzo-lipoxin A4 analogs with enhanced stability and potent anti-inflammatory properties. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 18(4), 1382–1387. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2008.01.013>
- Punthakee, Z., Goldenberg, R., & Katz, P. (2018). Definition, classification and diagnosis of diabetes, prediabetes and metabolic syndrome. *Canadian Journal of Diabetes*, 42, S10–S15. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2017.10.003>
- Regal, M. L. L., Borges, A. A., de Armas García, J. O., Alvarado, L. M., Cedeño, J. A. V., & del Sol, J. Á. C. (2015). Respuesta inflamatoria aguda. *Consideraciones bioquímicas y celulares. Finlay*, 5(1), 47–62. <http://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/329>
- Sander, Leif E., Davis, M. J., Boekschoten, M. V., Amsen, D., Dascher, C. C., Ryffel, B., Swanson, J. A., Müller, M., & Blander, J. M. (2011). Detection of prokaryotic mRNA signifies microbial viability and promotes immunity. *Nature*, 474(7351), 385–389. <https://doi.org/10.1038/nature10072>
- Serhan, C. N., & Savill, J. (2005). Resolution of inflammation: the beginning programs the end. *Nature Immunology*, 6(12), 1191–1197. <https://doi.org/10.1038/ni1276>
- Serhan, Charles N. (2004). A search for endogenous mechanisms of anti-inflammation uncovers novel chemical mediators: missing links to resolution. *Histochemistry and Cell Biology*, 122(4), 305–321. <https://doi.org/10.1007/s00418-004-0695-8>
- Serhan, Charles N. (2007). Resolution phase of inflammation: novel endogenous anti-inflammatory and proresolving lipid mediators and pathways. *Annual Review of Immunology*, 25(1), 101–137. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.25.022106.141647>
- Serhan, Charles N. (2014). Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. *Nature*, 510(7503), 92–101. <https://doi.org/10.1038/nature13479>
- Serhan, Charles N., & Chiang, N. (2013). Resolution phase lipid mediators of inflammation: agonists of resolution. *Current Opinion in Pharmacology*, 13(4), 632–640. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2013.05.012>
- Serhan, Charles N., & Chiang, N. (2013). Resolution phase lipid mediators of inflammation: agonists of resolution. *Current Opinion in Pharmacology*, 13(4), 632–640. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2013.05.012>
- Serhan, Charles N., & Levy, B. D. (2018). Resolvins in inflammation: emergence of the pro-resolving superfamily of mediators. *The Journal of Clinical Investigation*, 128(7), 2657–2669. <https://doi.org/10.1172/JCI97943>
- Serhan, Charles N., Dalli, J., Karamnov, S., Choi, A., Park, C.-K., Xu, Z.-Z., Ji, R.-R., Zhu, M., & Petasis, N. A. (2012). Macrophage proresolving mediator maresin 1 stimulates tissue regeneration and

- controls pain. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 26(4), 1755–1765. <https://doi.org/10.1096/fj.11-201442>
- Shao, J., Yamashita, H., Qiao, L., & Friedman, J. E. (2000). Decreased Akt kinase activity and insulin resistance in C57BL/KsJ-Lepr db/db mice. *The Journal of Endocrinology*, 167(1), 107–115. <https://doi.org/10.1677/joe.0.1670107>
- Sugimoto, M. A., Vago, J. P., Perretti, M., & Teixeira, M. M. (2019). Mediators of the resolution of the inflammatory response. *Trends in Immunology*, 40(3), 212–227. <https://doi.org/10.1016/j.it.2019.01.007>
- Sun, Y.-P., Tjonahen, E., Keledjian, R., Zhu, M., Yang, R., Recchiuti, A., Pillai, P. S., Petasis, N. A., & Serhan, C. N. (2009). Anti-inflammatory and pro-resolving properties of benzo-lipoxin A (4) analogs. *Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids*, 81(5–6), 357–366. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2009.09.004>
- Tilg, H., & Moschen, A. R. (2008). Inflammatory mechanisms in the regulation of insulin resistance. *Molecular Medicine (Cambridge, Mass.)*, 14(3–4), 222–231. <https://doi.org/10.2119/2007-00119.tilg>
- Titos E, Rius B, González-Pérez A, López-Vicario C, Morán-Salvador E, Martínez-Clemente M, Arroyo V, Clària J (2011). Resolvin D1 y su precursor, el ácido docosahexaenoico, promueven la resolución de la inflamación del tejido adiposo provocando la polarización de los macrófagos hacia un fenotipo favorable a la resolución. *The Journal of Immunology*, 187: 5408 - 5418. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1100225>
- Urquiza Ayala, G., & Arteaga Coariti, R. (2017). Diabetes e hiperglicemia inducida por corticoides. *Revista médica - Colegio Médico de La Paz*, 23(1), 60–68. http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-89582017000100011
- Van Linthout, S., Miteva, K., & Tschöpe, C. (2014). Crosstalk between fibroblasts and inflammatory cells. *Cardiovascular Research*, 102(2), 258–269. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvu062>
- Velásquez Berrio, M., Gil-Villa, A. M., & Cadavid Jaramillo, A. P. (2013). Lipoxinas inducidas por la aspirina: una alternativa para modular los procesos proinflamatorios en la preeclampsia. *Revista cubana de obstetricia y ginecología*, 39(3), 292–305. http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0138-600X2013000300009&script=sci_arttext&tlng=pt
- Velásquez Berrio, Manuela, Gil-Villa, Aura María, & Cadavid Jaramillo, Angela Patricia. (2013). Lipoxinas inducidas por la aspirina: una alternativa para modular los procesos proinflamatorios en la preeclampsia. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*, 39(3), 292-305. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2013000300009&lng=es&tlng=pt
- Waki, H., & Tontonoz, P. (2007). Endocrine functions of adipose tissue. *Annual Review of Pathology*, 2(1), 31–56. <https://doi.org/10.1146/annurev.pathol.2.010506.091859>
- White, P. J., Mitchell, P. L., Schwab, M., Trottier, J., Kang, J. X., Barbier, O., & Marette, A. (2015). 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*, 64(6), 666–676. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.01.017>
- White, P. J., St-Pierre, P., Charbonneau, A., Mitchell, P. L., St-Amand, E., Marcotte, B., & Marette, A. (2014). Protectin DX alleviates insulin resistance by activating a myokine-liver glucoregulatory axis. *Nature Medicine*, 20(6), 664–669. <https://doi.org/10.1038/nm.3549>

Agradecimientos

Quiero agradecer primeramente a Dios, por darme la fortaleza necesaria para seguir adelante, y a todas las personas que han sido parte fundamental en la realización de mi Trabajo de Fin de Grado.

Me gustaría agradecer a mi tutora, la Dra. Paula Leticia Tejera Álvarez por su profesionalidad y dedicación a lo largo de mi investigación.

Quiero expresar mi más profundo agradecimiento a mis compañeros, amigos y familia por ser un soporte invaluable. En especial, quiero dedicar palabras de agradecimiento a mis padres, porque a pesar de los duros momentos vividos, nunca ha faltado su apoyo emocional y de gran motivación para mí. Además, quiero agradecerle a Mario, por su amor, ayuda, comprensión y paciencia en los momentos de estrés y agobio a lo largo de esta etapa de mi vida académica.

A todos y cada uno de ustedes, les estoy sinceramente agradecida. Su contribución ha sido fundamental en mi TFG y estoy enormemente agradecida por su presencia en este viaje académico. Hoy uno de mis sueños se hace realidad, y es todo gracias a ustedes.