



**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE TECNOLOGÍA MÉDICA**

**MEDIADORES PRO-RESOLUTIVOS: MARESINAS, RESOLVINAS Y
PROTECTINAS, Y SU ROL SOBRE LOS FACTORES DE CRECIMIENTO**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE LICENCIADO EN TECNOLOGÍA
MÉDICA**

**AUTORAS: CARLA SANDOVAL ABARCA Y ERICA SANTELICES PEREIRA
PROFESORA GUÍA: DRA. JESSICA ZUÑIGA HERNANDEZ**

**TALCA-CHILE
2020**

CONSTANCIA

La Dirección del Sistema de Bibliotecas a través de su unidad de procesos técnicos certifica que el autor del siguiente trabajo de titulación ha firmado su autorización para la reproducción en forma total o parcial e ilimitada del mismo.



Talca, 2021

Agradecimientos

En primer lugar, queremos agradecer la oportunidad de haber podido trabajar juntas en esta memoria, ya que debido a nuestra amistad de años y apoyo mutuo logramos sacar adelante este trabajo a pesar de las dificultades que se presentaron en el camino. También queremos agradecer a la Dra. Jessica Zúñiga Hernández por el apoyo y dedicación que tuvo cada semana para sacar adelante esta memoria, a pesar del poco tiempo que teníamos. Por otro lado, queremos agradecer a nuestras familias por ser el pilar de apoyo fundamental durante todo este proceso sobre todo en lo emocional, ellos fueron nuestra motivación para esforzarnos día a día y poder llegar a donde estamos, y a nuestras mascotas que eran los que se quedaban a nuestro lado todas las noches mientras trabajábamos. Finalmente queremos agradecer a nuestros amigos, sobre todo a Bruno Orrego, nuestro mejor amigo en la universidad, el cual siempre ha estado dispuesto apoyarnos y ayudarnos en todo de manera incondicional.

Índice de contenido

N°	Sección	Página
	Índice	I
	Índice de tablas e imágenes	III
	Glosario de términos	IV
1	Resumen	1
2	Introducción	2
3	Objetivos	4
4	Metodología de búsqueda	5
5	Marco teórico	6
5.1	Ácidos grasos de cadena larga	6
5.1.1	Saturaciones de los ácidos grasos	7
5.1.1.1	Ácidos grasos poliinsaturados	9
5.2	Descripción de los compuestos bioactivos derivados de ω -3	13
5.2.1	Resolvinas	13
5.2.2	Protectinas	17
5.2.3	Maresinas	20
5.3	Rol de los ácidos grasos omega-3 frente a las enfermedades crónicas	22
5.3.1	Sistema Cardiorrespiratorio	23
5.3.2	Sistema Hepatorrenal	24
5.3.3	Sistema Inmune	26
5.3.4	Sistema Nervioso Central	27
5.4	Factores de Crecimiento	28
5.4.1	Acciones de los factores de crecimiento	30
5.4.2	Clasificación de los factores de crecimiento	30
5.5	Análisis de los factores de crecimiento y su relación con los ácidos grasos ω -3	56
5.5.1	TGF- β 1	56
5.5.2	EGF	60

5.5.3	IGF-1	62
5.5.4	VEGF	63
5.6	Análisis de los factores de crecimiento y su relación con los derivados de ω -3	65
6	Conclusión	77
7	Referencias	78

Índice de tablas y figuras

	Título	Página
Tabla 1	Clasificación de lípidos y sus ejemplos	7
Tabla 2	Principales ácidos grasos insaturados y sus fuentes de alimentación	8
Tabla 3	Ácidos grasos poliinsaturados omega 3 con sus respectivas estructuras	10
Tabla 4	Ácidos grasos poliinsaturados omega 6 con sus respectivas estructuras	11
Figura 1	Vía de metabolización de AGPI ω -6 y ω -3	11
Figura 2	Familias de mediadores lipídicos pro-resolutivos	12
Figura 3	Biosíntesis de resolvinas de la serie D	14
Figura 4	Biosíntesis de resolvinas de la serie E	17
Figura 5	Biosíntesis de la protectina D1	19
Figura 6	Biosíntesis de maresina 1	21
Tabla 5	Clasificación por familias de los factores de crecimiento	31
Figura 7	Vía de señalización EGF	37
Figura 8	Vía de señalización VEGF	41
Figura 9	Vía de señalización de IGF-1	47
Figura 10	Síntesis y liberación de TGF- β 1	52
Figura 11	Vía de señalización canónica	54
Figura 12	Propuesta vía de señalización de TGF- β 1 en presencia de ω -3	59
Figura 13	Niveles de expresión de SMAD 7 mediante la técnica de Western Blot	59
Figura 14	Propuesta vía de señalización de EGF en presencia de ω -3	61
Figura 15	Propuesta acción de DHA en vía de señalización VEGF	64
Figura 16	Transactivación de EGFR inducida por RvE1	69
Figura 17	Activación de EGFR inducida por RvD1	69

Glosario de términos

Sigla	Significado
AA	Ácido araquidónico
ADAM17	Dominio 17 metalopeptidasa de ADAM
AG	Ácidos grasos
AGMI	Ácidos grasos monoinsaturados
AGPI	Ácidos grasos poliinsaturados
ALA	Ácido α -linolénico
AR	Artritis reumatoide
AREG	Amphiregulina
Bcl-2	<i>B-cell lymphoma</i>
BDNF	Factor de crecimiento derivado del cerebro
BTC	Betacelulina
cGMP	Guanosín monofosfato cíclico
Co-SMAD	Mediadora común SMAD
COX	Ciclooxigenasas
CTGF	Factor de crecimiento del tejido conectivo
CVH	Hepatitis viral crónica
CYR61	Proteína inductora angiogénica rica en cisteína 61
DAG	Fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato
DHA	Ácido docosahexaenoico
DPA	Ácido docosapentaenoico
EGF	Factor de crecimiento epidérmico
EGFR	Receptor del factor de crecimiento epidérmico
EG-VEGF	Factor de crecimiento endotelial vascular derivado de la glándula endocrina
EndMT	Transición endotelial-mesenquimatoso
EPA	Ácido eicosapentaenoico
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

EPR	Epiregulina
ERC	Enfermedad renal crónica
EROs	Especies radicales tóxicos del oxígeno
FGF	Factor de crecimiento de fibroblastos
GDP	Guanosín difosfato
GF	Factor de crecimiento
GH	Hormona del crecimiento
GSK-3 β	Glucógeno sintasa quinasa 3 beta
GTP	Guanosín trifosfato
HB-EGF	Factor de crecimiento epidérmico de unión a heparina
HGF	Factor de crecimiento de hepatocitos
HGFA	Activador de factor de crecimiento de hepatocitos HGF
HS	Heparina
HSPG	Proteoglicanos de heparán sulfato
HTA	Hipertensión arterial
IFN- γ	Interferón gamma
Ig	Inmunoglobulinas
IGF	Factor de crecimiento semejante a la insulina
IGF-1R	Receptor de factor de crecimiento semejante a la insulina 1
IGF-2R	Receptor de factor de crecimiento semejante a la insulina 1
IGFBP	Proteínas fijadoras de factor de crecimiento semejante a la insulina
IL-1	Interleuquina
IP3	Inositol 1,4,5-trisfosfato
IRS-1	Sustrato receptor de insulina 1
I-SMAD	SMADs inhibitorias
ITG	Integrinas
JAK	Proteínas Janus quinasas
JNK	Quinasas c-Jun N-terminal
LA	Ácido linoleico
LAP	Péptido asociado a la latencia
LES	Lupus eritematoso sistémico
LLC	Complejo latente largo

LOX	Lipoxigenasas
LRP	Lipoproteínas de baja densidad
LT	Leucotrienos
LTBP	Proteína de unión a factor de crecimiento transformante beta latente
LTh2	Células mononucleares de tipo T helper-2
LX	Lipoxinas
MaR1--	Maresina 1
MEC	Matriz extracelular
MMP	Metaloproteinasa de matriz
MSV	Virus del sarcoma de Moloney
mTOR	<i>Mammalian Target of Rapamycin</i>
NF-kB	Factor nuclear kappa B
NGF	Factor de crecimiento neural
NK	Natural Killer
NO	Óxido nítrico
NOV	Gen sobreexpresado en nefroblastoma
NPD	Neuroprotectina
NRG	Neuregulinas
NSILA	Actividad similar a la insulina no suprimible
NT	Neurotropinas
OMS	Organización mundial de la salud
p75 NTR	Receptor de neurotropinas p75
PD	Protectina D
PDGF	Factor de crecimiento derivado de plaquetas
PDGFR	Receptor de factor de crecimiento derivado de plaquetas
PDK1	Quinasa dependiente de fosfoinositol-1
PDX	10 <i>S</i> ,17 <i>S</i> -DiHDHA
PG	Prostaglandinas
PI3K	Fosfatidilinositol-3 quinasa
PIP2	Fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato
PIP3	Fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfato
PKC	Proteína quinasa C

PKG	Proteína Kinasa G
PLA2	Fosfolipasa A2
PIGF	Factor de crecimiento placentario
PMN	Polimorfonucleares
PPAR	Receptor de peroxisoma-proliferador-activado
PQ	Paraquat
R-SMAD	SMADs activadas por receptor
rSV40	Vector recombinante del virus del simio 40
RvD	Resolvinas de la serie D
RvE	Resolvinas de la serie E
Rvs	Resolvinas
SCF	Stem cells
SGF	Factor de crecimiento sarcoma
SLC	Complejo latente pequeño
SMP	Mediadores especializados pro-resolutivos
SNC	Sistema nervioso central
STAT	Proteínas transductoras de señales y activadoras de la transcripción
TEM	Transición epitelial-mesenquimatosa
TFG	Tasa de filtración glomerular
TGF- α	Factor de crecimiento transformante alfa
TGF- β	Factor de crecimiento transformante beta
TGF- β RI	Receptor de factor de crecimiento transformante beta tipo I
TGF- β RII	Receptor de factor de crecimiento transformante beta tipo II
TGF- β RIII	Receptor de factor de crecimiento transformante beta tipo III
TK	Tirosina quinasa
TNF- α	Factor de necrosis tumoral alfa
t-PA	Activador de plasminógeno de tipo tejido
Trk	Tropomiosina
TX	Tromboxanos
u-PA	Activador de plasminógeno de tipo uroquinasa
VEGF	Factor de crecimiento endotelial vascular
VWF-C	Factor de von Willebrand tipo C

ω -3	Omega-3
ω -6	Omega-6
ω -9	Omega-9

1. Resumen

Los ácidos grasos son moléculas que tienen funciones importantes en el organismo, estos se clasifican en base a los dobles enlaces en la cadena de carbonos como monoinsaturados (omega-9) o poliinsaturados (omega-6 y omega-3). Se han identificado un grupo de derivados de los omega-3, los cuales son mediadores especializados pro-resolutivos (SPM) que presentan potentes actividades biológicas pro-resolutivas, antiinflamatorias e inmunorreguladoras, de los cuales se está estudiando su función en enfermedades crónicas. Por otro lado, los factores de crecimiento (GF) son moléculas relevantes en la regeneración de tejidos ya que son esenciales en los procesos de regulación de la remodelación tisular, además regulan funciones celulares como la supervivencia, proliferación, migración y diferenciación. El objetivo de este trabajo es analizar la relación entre los SPM con los GF en enfermedades crónicas. Para lograr esto se realizó una búsqueda sistemática de información relevante sobre SPM, GF y la existencia de una relación de ambos en las enfermedades crónicas, evaluando los efectos de estas moléculas en diversas patologías, para lo cual se utilizaron metabuscadores y bases de datos como PubMed, SciELO, WoS y Scopus, ingresando diferentes MeSH para recopilar información, lo que nos llevó a establecer que los omega-3 juegan un rol protector frente a enfermedades crónicas interviniendo de diferente forma sobre los GF, en general se ha reportado que EPA y DHA inhibirían a TGF- β 1 y VEGF, mientras que en IGF-1 y EGF se estimulan o inhiben dependiendo del contexto del estudio. En cuanto al efecto de SPM sobre los GF no existen suficientes estudios para establecer la relación entre estos, pero se podría esperar que tengan efectos similares a los realizados por sus precursores frente a los GF. Este trabajo ayuda a establecer una relación y comprender la importancia de la interacción de los GF frente a los SPM en patologías crónicas.

Palabras claves: EPA, DHA, GF, enfermedades crónicas, resolvina, maresina, protectina

2. Introducción

Dentro de los lípidos se encuentra un grupo de moléculas denominadas ácidos grasos omega-3, familia caracterizada por la presencia de un doble enlace en el carbono número tres con respecto al extremo metilo de la cadena hidrocarbonada. Los representantes más importantes de esta familia son el ácido α -linolénico (ALA), el ácido docosahexaenoico (DHA) y ácido eicosapentaenoico (EPA), los cuales son ingeridos en la dieta o, en caso EPA y DHA, derivados del ALA. El EPA y DHA son importantes biomoléculas, debido a que a partir de estos se han identificado nuevos mediadores lípidos que han denominado con el nombre de mediadores especializados pro-resolutivos (SPM, del inglés *specialized proresolving mediators*), los cuales tienen potentes propiedades pro-resolutivas, antiinflamatorias e inmunorreguladoras. Dentro de este grupo se encuentran las resolvinas (Rvs), protectinas (PD) y maresinas (MaRs). Estas tres familias se caracterizan por optimizar la fagocitosis de los neutrófilos apoptóticos, reducir la producción de citoquinas proinflamatorias, promover la producción de las citoquinas antiinflamatorias y reducir la infiltración de los neutrófilos. Debido a la capacidad de EPA y DHA de generar nuevas moléculas con las propiedades y acciones ya nombradas, se ha visto que participan como moduladores positivos en una serie de enfermedades crónicas, como las enfermedades del sistema cardiorrespiratorio, hepatorenal, inmune y las del sistema nervioso central (SNC) en donde regulan los procesos inflamatorios y contribuyen a la resolución de esta, por lo que estos ácidos grasos juegan un rol protector frente a estas enfermedades.

Debido a los efectos biológicos que tienen estas tres familias de SPM, se ha evaluado la posibilidad de que exista una relación biológica con los factores de crecimiento (GF, del inglés *growth factors*). Los GF son moléculas capaces de afectar en diversos aspectos la función celular, ya sea en la supervivencia, proliferación, migración y diferenciación. El primer GF descubierto fue el factor de crecimiento neural (NGF) por Rita Levi-Montalcini, el cual fue galardonada con el Premio Nobel de Medicina en 1986. Este hallazgo abrió el camino para un sinnúmero de estudios sobre la existencia y los efectos de otros tipos de factores

relacionados. Evaluándose entre otras cosas, el papel que cumplen estos factores, en lesiones crónicas, encontrándose que estos junto a las citoquinas son esenciales en el proceso de la regulación de la reparación tisular.

Dentro de estos GF se destacan cuatro que son los más reportados estudios, están mejor descritos en la literatura y han demostrado ser relevantes en cuanto a enfermedades crónicas: el primero de ellos es el factor de crecimiento transformante beta 1 (TGF- β 1), el cual se ha visto que interviene en la proliferación y diferenciación celular y contribuye a la progresión de la fibrosis ya que es capaz de inducir la proliferación de los fibroblastos y la producción de colágeno generando depósito de MEC; el segundo es el factor de crecimiento epidérmico (EGF), este estimula la sobrevivencia y crecimiento de las células epiteliales siendo importante en el proceso de reparación de tejidos en situaciones benignas, pero también es capaz de estimular la proliferación celular en situaciones maligna lo cual lleva a la generación de un estado patológico; el tercero es el factor de crecimiento semejante a la insulina 1 (IGF-1) el cual como su nombre lo dice tiene una estructura similar a la insulina y es capaz de intervenir en la proliferación, crecimiento y desarrollo celular y que además juega un rol importante en la remodelación ósea y en la estimulación de síntesis de proteínas; finalmente el cuarto es el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el que tiene como particularidad que actúa específicamente en las células endoteliales, siendo capaz de estimular la supervivencia de estas células, su proliferación y la permeabilidad vascular. Todos estos factores descritos tienen relevantes acciones en el organismo, por lo que, debido al rol protector que tienen los omega-3 y sus derivados ha sido de interés en esta memoria evaluar si este rol protector tiene algún efecto sobre los GF, ya sea inhibiéndolos o estimulándolos.

3. Objetivos

Objetivo general: Analizar la relación entre los mediadores especializados pro-resolutivos derivados de omega-3 con los factores de crecimiento en el contexto de las enfermedades crónicas más relevantes.

Objetivos específicos:

1. Caracterizar los mediadores lipídicos derivados de los ácidos grasos omega-3
2. Describir y definir el rol de los factores de crecimiento frente a enfermedades crónicas.
3. Correlacionar el rol de omega-3 y sus derivados lipídicos con los factores de crecimiento descritos en el contexto de las enfermedades crónicas con mayor relevancia en salud pública.

4. Metodología de búsqueda

Se realizó una revisión bibliográfica relacionada con la información disponible acerca de la relación de los mediadores pro-resolutivos, como lo son las maresinas, resolvinas y protectinas, y los GF (EGF, VEGF, IGF-1 y TGF- β 1) en un contexto de enfermedad crónica. Para esta búsqueda sistemática, de información tanto en inglés como en español, se consultó en revistas indexadas para así poder asegurar que los artículos que se seleccionen para la extracción de la información hayan cumplido con los criterios de calidad, los cuales permitieron que esta publicación ingresara a base de datos internacionales y/o nacionales. Los metabuscadores y bases de datos consultados fueron: PubMed, SciELO, Web of Science (WoS) y Scopus. Se usaron diferentes MeSH para esta búsqueda, pero los más utilizados fueron: Omega-3, EPA, DHA, Resolvin, Protectin, Maresin, growth factor, TGF- β 1, IGF-1, VEGF y EGF. Debido a la poca cantidad de publicaciones que permitieran recopilar la información necesaria, no se excluyeron de la búsqueda artículos en criterio de su fecha de publicación.

5. Marco teórico

5.1 Ácidos grasos de cadena larga

Los lípidos constituyen un grupo heterogéneo de moléculas, en donde la característica que los define es que no se disuelven en agua, pero sí en solventes apolares, como lo es el éter, cloroformo y acetona. Estas moléculas tienen diversas funciones en los seres vivos, tales como ser fuentes y reservas de energía, y ser componentes estructurales de las membranas celulares. Además, algunos actúan como hormonas, antioxidantes, pigmentos, vitaminas o GF (1). Los lípidos, según la clasificación propuesta por Fahy *et al.*, (2005), se pueden dividir en 8 categorías, las cuales pueden ser asociadas en dos grupos en donde se tiene a los lípidos simples, que son los que en una hidrólisis producen como máximo dos tipos de productos, y los complejos, que son los que producen tres o más productos mediante hidrólisis (Tabla 1) (2). Centrándose en los ácidos grasos (AG), ya que son del interés de esta memoria, estos son ácidos monocarboxílicos de entre 8 y 22 carbonos (3) y se pueden clasificar en AG de cadena corta (menos de seis átomos de carbonos en su estructura, ej., ácido butírico); los de cadena mediana (entre 8 y 12 átomos de carbonos, ej., ácido cáprico); los de cadena larga (entre 12 carbonos y 18 átomos de carbono, ej., ácido palmítico) y los de cadena muy larga (más de 18 átomos de carbonos, ej., ácido araquidónico [AA]). De esta clasificación, los que se encuentran en mayor cantidad en las células humanas son los de cadena larga y muy larga (4,5). Por otro lado, los AG también se pueden clasificar en base a la existencia de dobles enlaces entre carbono y carbono, dando a lugar a los saturados e insaturados (6).

Tabla 1: Clasificación de lípidos y sus ejemplos*. (2,6).

Categoría	Subclasificación	Ejemplos
Ácidos grasos	Simple	Ácido oleico
Glicerolípidos	Complejo	Triglicérido
Glicerofosfolípidos	Complejo	Fotidilcolina
Esfingolípidos	Complejo	Esfingosina
Esteroles	Simple	Colesterol
Isoprenoides	Simple	Farnesol
Glucolípidos	Complejo	UDP-3-0-(3 hidroxitetradecanoil) - Nacetilglucosamina
Policétidos	Simple	Aflatoxina

*Tabla de creación original de las autoras

5.1.1 Saturaciones en los ácidos grasos

Como se mencionó previamente los AG se dividen en i) *saturados*, son los que en su estructura solo tienen enlace simple entre carbono-carbono lo que hace que sean moléculas lineales, sin ángulos y con una temperatura de fusión más alta y cuya principal función es proporcionar energía calórica, dado que su metabolización es sencilla en comparación a las grasas insaturadas (7); y los ii) *insaturados*, son moléculas que contienen uno o varios enlaces dobles carbono-carbono dando a lugar estructuras más rígidas y angulares (1). Cabe destacar, que estos AG insaturados se pueden clasificar dependiendo de la posición del primer doble enlace respecto al extremo terminal metilo de la molécula, al que se le denomina carbono omega (ω) siendo los ácidos grasos insaturados más representativos los omega-3 (ω -3), omega-6 (ω -6) y omega-9 (ω -9) (Tabla 2) (1,8,9). Debido a su estructura dada por las insaturaciones, estos poseen un punto de fusión más bajo en comparación de las grasas saturadas, siendo líquidos a una temperatura de 20 °C. Los AG insaturados, dependiendo de la cantidad de dobles enlaces, se pueden clasificar en monoinsaturados y poliinsaturados (8). Los AG monoinsaturados (AGMI) son los que presentan solo un doble enlace en su cadena

de carbonos. La posición de este doble enlace varía, pero frecuentemente se ubica en el carbono nueve dando lugar a los ω -9, donde la mayoría corresponde a AGMI de 18 carbonos (10). Un ejemplo de ω -9 es el ácido oleico, principal representante de la familia ω -9, está presente en los triacilgliceroles de varios aceites comestibles, como los aceites de colza, soja, palma, algodón, maní y girasol, que representan juntos más del 80% de la producción mundial de aceite vegetal (11). Por otra parte, los AG poliinsaturados (AGPI) son moléculas que en su estructura molecular tiene dos o más dobles enlaces. Los AGPI más significativos biológicamente son ω -3 y ω -6 los cuales tienen su primer doble enlace en el tercer y sexto carbono, con respecto al carbono ω respectivamente (9,12). Estos son AG esenciales, es decir, son AGPI necesarios para la salud pero que deben ser incorporados al organismo por medio de los alimentos, ya que estos no pueden sintetizarse en el cuerpo *de novo* o a partir de moléculas similares (12,13) y es en grupo de los AGPI donde se encuentran clasificados los ω -3 y ω -6.

Tabla 2: Principales ácidos grasos insaturados y sus fuentes de alimentación*. (6)(14).

Clasificación	Nombre sistemático	Anotación breve	Nombre común	Fuentes
Monoinsaturado Omega-9	9-octadecenoico	C18:1n-9	Ácido oleico	Oliva, canola y girasol
	13-Docosaeicoico	C22:1n-9	Ácido erúico	Colza, semillas de mostaza y de alheli
Poliinsaturados Omega-6	9,12-Octadecadienoico	C18:2n-6	Ácido linoleico	Cártamo, girasol y maíz
	5,8,11,14-Eicosatetraenoico	C20:4n-6	Ácido araquidónico	Huevo y carne
	7,10,13,16,19-docosapentaenoico	C22:5n-6	Ácido docosapentaenoico	Pescado y mariscos
Poliinsaturados Omega-3	9,12,15-octadecatrienoico	C18:3n-3	Ácido α -linolénico	Linaza, soja, pescado y mariscos
	5,8,11,14,17-eicosapentaenoico	C20:5n-3	Ácido eicosapentaenoico	Pescado y mariscos
	4,7,10,13,16,19-docosahexaenoico	C22:6n-3	Ácido cervónico	Pescado y mariscos

*Tabla de creación original de las autoras

5.1.1.1 Ácidos grasos poliinsaturados

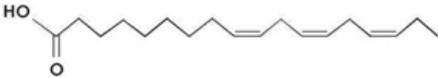
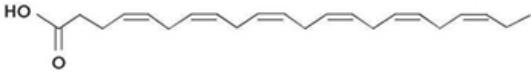
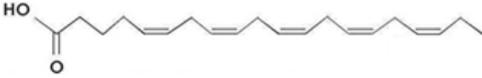
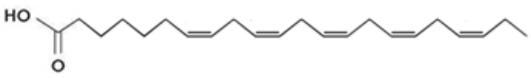
Dentro de los AGPI encontramos: *i) AGPI ω -3*: Los principales ω -3 son el ALA, DHA, EPA y ácido docosapentaenoico (DPA) (Tabla 3) (15,16). Estos últimos ω -3 descritos derivan de ALA, el cual se encuentra mayormente en plantas de hoja verde oscuro y en los aceites de semillas de lino, colza, nueces y soja, además de los pescados grasos como el arenque y el salmón. A partir de ALA se pueden sintetizar en humanos EPA y DHA, aunque la eficiencia es baja y por ende deben ser consumidos directo desde la dieta (14). En razón de lo anterior, ALA es considerado un AG esencial ya que los mamíferos carecen de desaturasas que permitan incluir dobles enlaces en las posiciones n-3 (17). Cabe destacar que la ingesta de ω -3 suele ser insuficiente debido a que las fuentes de este son limitadas (18).

ii) AGPI ω -6: El AG esencial primario de esta familia es el ácido linoleico (LA) (15). LA es abundante en cártamo, girasol y maíz; presente en cantidades medias en soja, sésamo y almendras, y en pequeñas cantidades en aceites de canola, maní y oliva, se encuentra distribuido en las plantas, principalmente en los aceites de semillas vegetales como el maíz, girasol y soja (14). Otro ácido graso ω -6 de importancia y que a su vez es derivado de LA es AA, este se encuentra en carne, huevos y productos lácteos (Tabla 4) (13). El AA forma parte de los fosfolípidos de la membrana celular. En condiciones fisiológicas, la cantidad de AA libre en los tejidos es baja, pero cuando estos están expuestos a estímulos como citoquinas, GF u hormonas el AA es liberado de la membrana por acción de una enzima llamada fosfolipasa A2 (PLA2) para ser metabolizado en varias rutas distintas, en donde las más destacadas son la mediada por las ciclooxigenasas (COX) para dar origen a las prostaglandinas (PG) y tromboxanos (TX); y la mediada por lipoxigenasas (LOX) para dar origen a lipoxinas (LX) y leucotrienos (LT) (19,20). Todos los derivados del AA participan de alguna forma en procesos inflamatorios, tanto como agentes inhibidores, como es el caso de las LX, y como agentes promotores, como lo son las PG y LT. Los derivados proinflamatorios de AA aumentan la activación de los neutrófilos, la permeabilidad vascular favoreciendo la formación de edemas y además, los LT también favorecen la agregación, la adherencia y la expresión de receptores para inmunoglobulinas (Ig)G en los neutrófilos, promueve la generación de especies radicales tóxicos del oxígeno (EROs) y promueven la proliferación de queratinocitos (21). La alta ingesta dietética de ω -6 es típica de la dieta

occidental, ya que está cargada de alimentos procesados y carece de comidas asociadas al pescado en comparación con la alta ingesta dietética de carne roja, en detrimento del consumo de ω -3. La mayoría de los aceites de semillas y vegetales que se usan en la cocina son fuentes importantes de ω -6, en forma de LA, con bajas proporciones de ω -3 (18). Los AGPI, y en especial los ω -6 y ω -3, se consideran en la actualidad como los de mayor relevancia dado que además de aportar energía, se pueden biotransformar, generando componentes bioactivos con variadas acciones fisiológicas (22).

Los ω -3 y ω -6 pueden tomar tres vías metabólicas diferentes en el organismo: la primera es la esterificación en lípidos celulares como triglicéridos, ésteres de colesterol y fosfolípidos; la segunda vía es beta-oxidación para proporcionar energía para la formación de ATP; y por último, la tercera vía generar nuevos compuestos a través de un proceso de alargamiento y desaturación a través de reacciones enzimáticas para crear AGPI de cadena muy larga (13). La formación de AGPI de cadena muy larga ocurre principalmente en el hígado, ya que se requiere la presencia de Δ 6 y Δ 5 desaturasas, las cuales se expresan en mayor concentración en el hígado (23). Todos los derivados de ω -3 y ω -6 se generan por diversas reacciones, en las cuales están involucradas enzimas como las desaturasas y elongasas (Figura 1) (16,20).

Tabla 3: Ácidos grasos poliinsaturados omega 3 con sus respectivas estructuras*. (6).

Nombre	Anotación Breve	Estructura
Ácido α -linolénico	C18:3 n3	
Ácido docosahexaenoico	C22:6 n3	
Ácido eicosapentaenoico	C20:5 n3	
Ácido docosapentaenoico	C22:5 n3	

*Tabla de creación original de las autoras

Tabla 4: Ácidos grasos poliinsaturados omega 6 con sus respectivas estructuras*. (6).

Nombre	Anotación Breve	Estructura
Ácido linoleico	C18:2 n6	
Ácido araquidónico	C20:4 n6	

*Tabla de creación original de las autoras

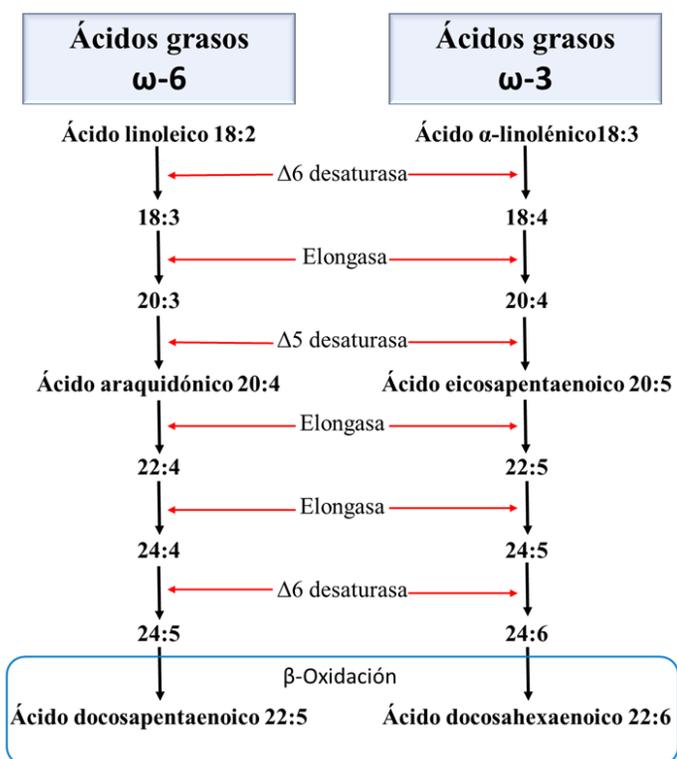


Figura 1: Vía de metabolización de AGPI ω -6 y ω -3: sobre el ácido linoleico (ω -6) y el ácido α -linolénico (ω -3) actúa $\Delta 6$ desaturasa que introduce un doble enlace entre los carbonos 6 y 7, luego estos AGPI se alargan mediante la introducción de 2 carbonos por medio de una elongasa. A continuación, sobre estos productos actúa $\Delta 5$ desaturasa agrega un nuevo doble enlace al quinto enlace carbono-carbono del extremo carboxilo, produciendo AA, EPA, ω -6 y ω -3 respectivamente. Finalmente, en estos últimos AG se producen 2 reacciones mediadas por elongasas, añadiendo 4 carbonos a la cadena, luego actúa $\Delta 6$ desaturasa y como último

paso se produce β -oxidación, dando como productos finales DPA, del ω -6, DHA, del ω -3. Tomado y adaptado de Valenzuela et al. (2011) (24,25).

Particularmente, EPA y DHA son importantes componentes estructurales de los fosfolípidos de las membranas y son el sustrato para la formación de una serie de derivados lipídicos llamados eicosanoides, cuando corresponden a derivados del EPA, y docosanoides a derivados del DHA (26). Estos mediadores lipídicos o SPM poseen potentes actividades biológicas, pro-resolutivas, antiinflamatorias e inmunorreguladoras (26–28). Dentro de esta superfamilia de mediadores de pro-resolución se encuentran las resolvinas, protectinas y más recientemente maresinas (Figura 2) (29).

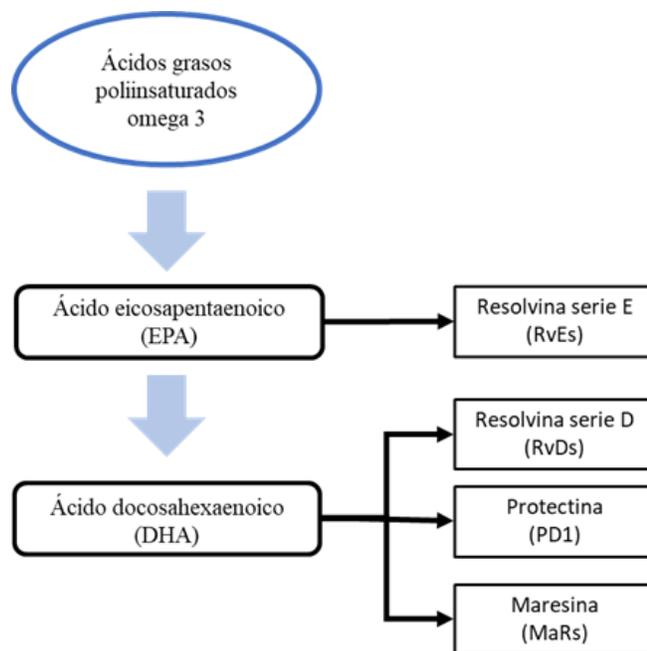


Figura 2: Familias de mediadores lipídicos pro-resolutivos. Tanto el EPA como el DHA pueden derivar a mediadores pro-resolutivos. El EPA deriva a las resolvinas de la serie E, mientras que el DHA puede derivar a las Protectinas, Resolvinas de la serie D y Maresinas. Tomado y adaptado de Serhan et al. (2016) (28).

5.2 Descripción de los compuestos bioactivos derivados de ω -3

5.2.1 Resolvinas

Las resolvinas (Rvs) son moléculas que pertenecen al grupo de los SPM, siendo productos derivados de ω -3 y corresponden al primer grupo de SPM identificado. Las Rvs fueron descubiertas mediante un estudio que utilizó un modelo de inflamación en tejidos murinos *in vivo* y tejido humano *in vitro*, tratados con ω -3 y ácido acetilsalicílico (aspirina), en los cuales se observó una disminución en el número de polimorfonucleares (PMN), lo que indicaba la resolución de la inflamación. En este exudado resolutivo se encontraron los nuevos mediadores, los cuales se generaron endógenamente dentro de la fase de resolución inflamatoria y regularon a la baja el número de células exudadas leucocíticas generando una resolución ordenada y oportuna. Estos mediadores lipídicos se denominaron Rvs, debido a que producen señales que juegan un papel protector en la amortiguación de la inflamación para promover un estado de pro-resolución. Esta familia consta de Rvs de la serie E (RvE), derivadas de EPA, y Rvs de la serie D (RvD), derivadas de DHA (30–32).

Las RvD se sintetizan a partir del DHA por una vía catalizada por una serie de enzimas en donde ocurren oxigenaciones secuenciales dando a lugar a las RvD1 (7*S*,8*R*,17*S*-trihidroxi-4*Z*,9*E*,11*E*,13*Z*,15*E*,19*Z*-DHA), RvD2 (7*S*,16*R*,17*S*-trihidroxi-4*Z*,8*E*,10*Z*,12*E*,14*E*,19*Z*-DHA), RvD3 (4*S*,11*R*,17*S*-trihidroxi-5*Z*,7*E*,9*E*,13*Z*,15*E*,19*Z*-DHA), RvD4 (4*S*,5,17*S*-trihidroxi-6*E*,8*E*,10*E*,13*E*,15*Z*,19*Z*-DHA) y la RvD5 (7*S*,17*S*-dihidroxi-4*Z*,8*E*,10*Z*,13*Z*,15*E*,19*Z*-DHA), siendo las de mayor importancia resolutiva la RvD1, RvD2 y, la descrita más recientemente, RvD3. (Figura 3) (33,34).

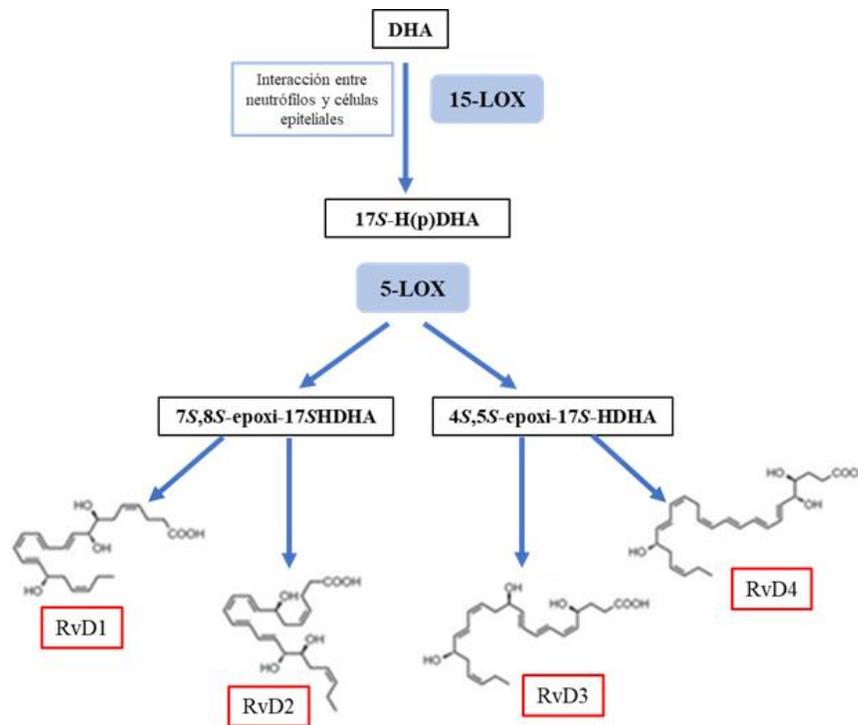


Figura 3: Biosíntesis de resolvinas de la serie D (RvD). El DHA se convierte por 15-LOX en 17S-H(p)DHA por la interacción entre neutrófilos y células epiteliales en el sitio de la inflamación. Luego, mediante acción 5-LOX puede convertirse en dos intermediarios, dependiendo del sitio de la ubicación del epóxido. El 7S,8S-epoxi-17SHDHA puede dar lugar a la RvD1 y RvD2, mientras que 4S,5S-epoxi-17S-HDHA da lugar a RvD3 y RvD4. Tomado y adaptado de Duvall et al. (2016) (35).

Las RvD ejercen variadas acciones específicas en distintos tipos de células, pero todas estas acciones tienen la finalidad de reducir la inflamación. La RvD1 en los neutrófilos inhibe la migración transendotelial, detiene la quimiotaxis y además bloquea a las moléculas de adhesión; en los macrófagos mejora la fagocitosis de los neutrófilos apoptóticos y mejora la eliminación de alérgenos; en las células B activadas promueve la producción de IgM e IgG influyendo en la respuesta inmune humoral. La RvD2 reduce la producción de citoquinas por parte de las células inflamatorias, en los neutrófilos reduce el reclutamiento de estos al alterar la expresión de los receptores de adhesión, en los macrófagos mejora la fagocitosis de los neutrófilos apoptóticos y de bacterias, y en las células endoteliales reduce la interacción de estas células con los leucocitos a través de la producción de óxido nítrico (NO) (35,36).

Finalmente, además de las dos RvD detalladas, se encuentra RvD3, la cual se ha descrito en modelo *in vivo* por tener la particularidad de que permanece elevada hasta la fase de tardía de la resolución, mostrando que contrarregula potentemente los mediadores proinflamatorios, limita y bloquea la trans migración de neutrófilos a través de las células endoteliales, aumenta la captación de neutrófilos apoptóticos por parte de los macrófagos y estimula la producción de IL-10, la cual es una citoquina antiinflamatoria. Debido a la aparición tardía de RvD3, se postula que probablemente RvD3 sea un producto de los subtipos de macrófagos que aparecen tardíamente en la fase de resolución de la respuesta inflamatoria, estos macrófagos han mostrado producir grandes cantidades de 15-LOX en la fase tardía de la inflamación, lo que aumentaría su capacidad de producir mediadores pro-resolutorios (34,37). En un estudio realizado por Zheng *et al.*, en el año 2018 determinó que RvD1 presentaba un rol protector frente a patologías pulmonares relacionado con la actividad inhibitoria que tendría sobre la transición epitelial-mesenquimatoso (TEM) a través del factor de crecimiento transformante β (TGF- β), el cual es inductor de la diferenciación y proliferación de fibroblastos y de la producción de colágeno. Obteniéndose que RvD1 inhibe la transición, restaura la morfología epitelial e inhibe la expresión de colágeno. Además, se estudió el efecto de RvD1 frente a un cultivo de fibroblastos de pulmón humano los cuales se incubaron con TGF- β para estimular su proliferación de estas células, encontrándose que RvD1 inhibe la proliferación y la expresión génica de colágeno tipo IV y tipo I. Por lo tanto, RvD1 promovería la reparación epitelial y reduciría la fibroproliferación (38).

Por otro lado, las RvE son moléculas sintetizadas a partir del EPA por mecanismos transcelulares, dando lugar a RvE1 (5*S*,12*R*,18*R*-trihidroxi-6*Z*,8*E*,10*E*,14*Z*,16*E*-EPA), RvE2 (5*S*,18*R*-dihidroxi-6*E*,8*Z*,11*Z*,14*Z*,16*E*-EPA) y RvE3 (17,18*R*-dihidroxi5*Z*,8*Z*,11*Z*,13*E*,15*E*-EPA). A estas tres moléculas se les ha visto que tiene actividad antiinflamatoria. La ruta de biosíntesis puede darse por dos vías: por una favorecida por aspirina y una independiente de la presencia de esta (Figura 4) (35). En cuanto a la acción de las RvE en las células, RvE1 y RvE2, se ha observado que tienen efectos similares: bloquean la migración de los neutrófilos a través del endotelio, favorecen la fagocitosis de los neutrófilos apoptóticos y además promueven la secreción de IL-10, lo que lleva a que los macrófagos aumenten su capacidad para resolver la inflamación. Estas moléculas también inhiben la liberación de citoquina

proinflamatorias por parte de las células inflamatorias, bloquean la activación y agregación plaquetaria y en las células Natural Killer (NK) promueven la eliminación de neutrófilos y linfocito T (35,36,39). RvE1 y RvE2 presentan efectos similares, pero en un estudio realizado por Tjonahen *et al.*, en un modelo murino de peritonitis inducido por Zimosan (compuesto que induce señales inflamatorias) se demostró que estas dos moléculas no activan la misma cascada antiinflamatoria, sino que serían vías diferentes. Esto fue demostrado al administrar RvE1 y RvE2 por separado, observándose que ambas generaban disminución en la infiltración de neutrófilos, pero cuando estas se administraron juntas, en bajas dosis, se vio que el efecto de la reducción de la infiltración de neutrófilos fue mayor al momento de ser administradas en conjunto, lo que señala que posiblemente estas dos Rvs tengan receptores blancos distintos y que activan cascadas distintas, generando finalmente el mismo efecto de reducir la infiltración de neutrófilos al sitio de la inflamación (40). Sumado a lo anterior, se ha propuesto que RvE3 también poseería propiedades resolutivas mediadas por la inhibición de la quimiotaxis de los PMN y la reducción del número de estas células. Sin embargo, al estudiar la acción de RvE3 *in vivo* en un modelo de peritonitis en ratones inducida por Zimosan, en donde se administraba RvE3 en diferentes dosis, se vio que independiente de la dosificación, la inhibición de la infiltración de PMN era parcial por lo que se postula que RvE3 es beneficioso por sus funciones antiinflamatorias sin comprometer la defensa del huésped a través de la supresión inmune (41).

En síntesis, las Rvs son moléculas que presentan acciones resolutivas frente a procesos inflamatorios. Este efecto lo hace por medio de la inhibición de la infiltración de los neutrófilos y la inducción de la fagocitosis de las células apoptóticas lo que lleva a restaurar el balance de los procesos pro y antiinflamatorios y así teniendo como resultado un retorno a la homeostasis (36). Además, no se descarta la participación de estas moléculas en enfermedades crónicas en donde jugarían un rol antifibrótico y en la restauración del tejido por medio la interacción de ciertos GF (38) lo cual es el objetivo central a discutir en esta memoria.

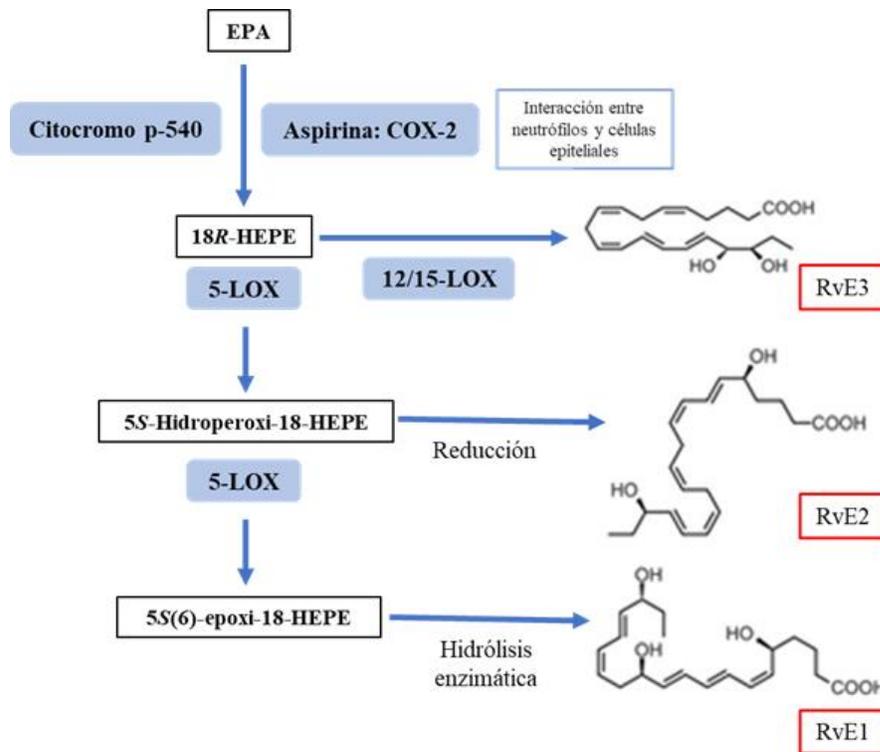


Figura 4: Biosíntesis de resolvinas de la serie E (RvE). La síntesis ocurre por mecanismos transcelulares, en un comienzo en las células endoteliales el EPA se convierte en 18R-HEPE. En presencia de aspirina la reacción es catalizada por la COX-2, mientras que, en ausencia de esta, la reacción es catalizada por el citocromo p540. Luego 18R-HEPE se libera desde las células endoteliales e ingresa a los neutrófilos en donde a través de 5-LOX se transforma en un intermediario que por hidrólisis se convertirá en RvE1 o mediante una reducción se convertirá en RvE2. RvE3, a diferencia de las otras dos RvE, se genera directamente desde 18R-HEPE a través de 12/15-LOX en los eosinófilos. *Tomado y adaptado de Duvall et al. (2016) (35).*

5.2.2 Protectinas

Los segundos mediadores pro-resolutivos que se identificaron fueron las protectinas (PD), estas fueron descubiertas en un modelo de isquemia/reperfusión cerebral de ratón con la finalidad de evaluar la formación de derivados de oxigenación con DHA. En presencia de aspirina y durante la isquemia cerebral se observó que durante la fase de resolución de la

respuesta inflamatoria aguda se libera DHA, el cual mediante oxigenación conduce a la formación de nuevos mediadores como lo es 10*S*,17*S*-DiHDHA (PDX). Se evidenció su actividad biológica neuroprotectora, antiapoptótica y antiinflamatoria, esta última dada por la inhibición de la infiltración de PMN y de la activación de genes proinflamatorios en células neurales. Este mediador se denominó neuroprotectina (NPD), debido a su generación en las células neuronales, pero de generarse en otros tejidos se denomina Protectina (PD) (42–45).

La familia de las protectinas actúa localmente en los sitios de inflamación, donde contrarregulan la infiltración de leucocitos PMN y promueven la resolución. Estas moléculas son producidas durante respuestas multicelulares, como la inflamación y las infecciones microbianas, ya que para su producción se requiere de las interacciones célula-célula y rutas biosintéticas transcelulares (46). Los mediadores de esta familia se distinguen por la presencia de un sistema de doble enlace de trieno conjugado y su potente bioactividad protectora (47). El uso de NPD1 (10*R*,17*S*-dihidroxi-4*Z*,7*Z*,11*E*,13*E*,15*Z*,19*Z*-DHA) en cultivos celulares de células gliales ha demostrado que disminuye la producción del péptido β -amiloidé (importante en el contexto del Alzheimer), acompañado de un aumento en la biosíntesis de NPD1 y una disminución de la apoptosis celular causada por este péptido (45,48,49). La síntesis de protectinas involucra la actividad de PLA2 seguida de la actividad de 15-LOX. En sangre periférica humana es producida por células mononucleares de tipo T helper-2 (LTh2), de una manera dependiente de LOX a través de un intermedio de 16,17-epoxi-protectina, este intermediario puede dar lugar a varias moléculas entre ellas PD1 (Figura 5) (44,50). Esta última, PD1, es la más potente de las PD estudiadas. La PD1 adelanta el inicio de la resolución, acorta el tiempo necesario para reducir el número de neutrófilos máximos a la mitad y estimula la fagocitosis de neutrófilos apoptóticos por parte de los macrófagos (47). Este mediador también puede modular las vías de señalización que promueven la supervivencia celular, ya que está involucrado en la regulación de la expresión de proteínas de la familia Bcl-2 (del inglés *B-cell lymphoma*, proteínas con función antiapoptótica)(51). Es posible que señales intracelulares como las citoquinas y GF puedan activar la formación de NPD1 en un esfuerzo por contrarrestar la respuesta proinflamatoria y restaurar la homeostasis, lo que finalmente promueve al alza las proteínas protectoras Bcl-2 y disminuye la expresión de las proteínas que desafían la supervivencia celular como Bad

(44). En condiciones de estrés oxidativo, PD1 contrarresta la inducción del gen proinflamatorio COX-2 estimulado por citoquinas y a nivel neuronal, se ha visto que presenta actividad neuroprotectora en la isquemia-reperfusión cerebral al disminuir el tamaño del infarto y la inhibición de la infiltración de PMN (52). Se ha visto también que puede favorecer el desarrollo de LTh2, conduce a la supresión de la inflamación y los trastornos autoinmunes *in vivo*, particularmente en tejidos enriquecidos con DHA como el cerebro. Además, Ariel *et al.*, en 2005 determinó que la infiltración de PMN en el cerebro durante el accidente cerebrovascular está regulada por la producción de PD1, protegiéndolo de las lesiones producidas por estas células (53).

Resumiendo, las protectinas forman parte de la superfamilia de mediadores pro-resolutivos ya que esta tiene una participación importante en la resolución de la inflamación, además de su acción antiapoptótica. Esto gracias a que PD1 bloquea la migración de células T, inhibe la producción de citoquinas proinflamatorias e inhibe la migración transendotelial de neutrófilos, entre otras acciones relevantes.

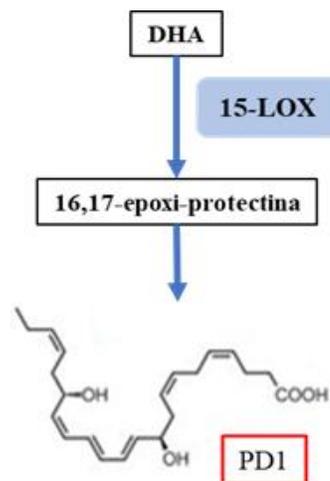


Figura 5: Biosíntesis de la protectina D1 (PD1). El DHA enzimáticamente se puede convertir a 16,17-epoxi-protectina a través de la acción de 15-LOX, el cual funciona como intermediario que luego se transformara en PD1 o NPD1 en el caso de que ocurra en tejidos neurales. Esta síntesis ocurre en los LTh2. Tomado y adaptado de Duvall *et al.* (2016) (35).

5.2.3 Maresinas

Por último, lo más recientemente descrito en relación a SPM corresponde a las maresinas. A partir de un estudio realizado con macrófagos obtenidos de un modelo de peritonitis (Zimosan) e incubados con DHA se encontró un nuevo grupo de compuestos bioactivos. Posteriormente, se repitió el experimento en macrófagos humanos obteniéndose el mismo perfil molecular. Los autores estudiaron los efectos biológicos de estas nuevas moléculas, demostrando que poseen potentes propiedades antiinflamatorias dado que regulan la infiltración de los PMN, potencian la fagocitosis de los macrófagos y mostraron tener un perfil más potente en estas actividades al compararlas con otros derivados como las Rvs y las PD. A esta nueva estructura se le denominó maresinas (del inglés *macrophage mediators in resolving inflammation*) (29). Siendo maresina 1 (MaR1) (7R,14S-dihidroxi-4Z,8E,10E,12Z,16Z,19Z-DHA) la primera maresina descrita y corresponde al compuesto bioactivo fundador de esta familia (35,54). La síntesis de MaR1 comienza por la oxigenación del DHA cuyo producto de esto sufrirá una epoxidación enzimática e hidrólisis obteniéndose como resultado a MaR1 (Figura 6) (55).

Dentro de las acciones de MaR1 se ha descrito su potente acción estimuladora de macrófagos sobre la fagocitosis de neutrófilos apoptóticos, lo que define su propiedad pro-resolutora, y su capacidad de reducir la infiltración de PMN, lo que le da su propiedad antiinflamatoria. Además, se ha demostrado que esta molécula reduce la quimiotaxis de neutrófilos de sangre periférica (54,56). Se piensa que en cierto punto de la síntesis de MaR1, uno de los metabolitos intermediarios, estimula el cambio fenotípico de los macrófagos de M1 (efectores proinflamatorios) a M2 (involucrados en la resolución de la inflamación) (57), en donde, el cambio en el fenotipo de macrófagos hacia M2 está asociado con funciones reparadoras y antiinflamatorias macrófagos (56). MaR1 además reduce la expresión de citoquinas como IL-5 e IL-13 y promueve la actividad de los linfocitos T reguladores o también llamados supresores (35). Por otro lado, MaR1 tendría capacidad regenerativa de tejidos, lo que fue evaluado en la planaria marrón (*D. tigrina*, un platelminto que funciona como modelo útil para evaluar la regeneración de tejidos y órganos), obteniéndose que al administrar MaR1 se acorta el intervalo de tiempo requerido para la regeneración, siendo más potente que RvE1. Además, se encontró que al inhibir la LOX de la planaria la

regeneración fue bloqueada y al administrar MaR1 exógena la regeneración fue estabilizada, lo que demuestra la participación de esta molécula en la regeneración de tejidos (54).

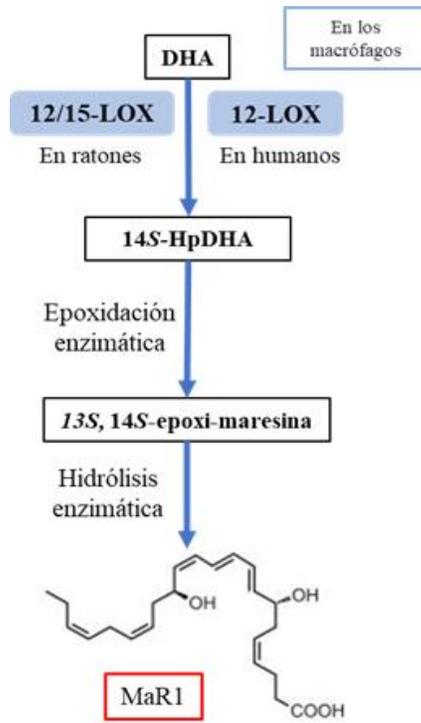


Figura 6: Biosíntesis de maresina 1 (MaR1). El DHA se oxigena vía 12-LOX para formar 14S-HpDHA en macrófagos y plaquetas humanos o vía 12/15-LOX en macrófagos de ratones. Posteriormente, mediante epoxidación enzimática se produce el 13S,14S-epoxi-maresina el cual sufrirá una hidrólisis enzimática formando finalmente la MaR1. *Tomado y adaptado de Serhan et al. (2015) (28,29).*

Otro efecto descrito para MaR1 es la reducción del dolor agudo, evaluado mediante el control del dolor inflamatorio inducido por capsaicina (compuesto que estimula la liberación de neuropéptidos responsables de la generación de señales de dolor) (58), también se vio que al inyectar MaR1 en un modelo murino de dolor neuropático inducido por quimioterapia, se redujo significativamente las respuestas al dolor, lo que sugiere que MaR1 sirve como un potente analgésico para regular y controlar la resolución de la inflamación local, el dolor inflamatorio y el dolor neuropático (54). En un estudio realizado por Sun *et al.*, en el año 2017 se analizó el efecto de MaR1 en fibroblasto de pulmón en dos situaciones, la primera

era pre-incubar el cultivo estas células con MaR1 y posteriormente añadir TGF- β y la segunda era administrar MaR1 a estas células post incubación con TGF- β , observándose en ambas situaciones que MaR1 era capaz de atenuar e incluso inhibir la proliferación, migración y diferenciación de los fibroblastos y disminuir la expresión de colágeno tipo I, lo que le da potentes propiedades antifibróticas a este derivado. Postulándose que MaR1 podría presentar acciones sobre los fibroblastos de otros tejidos lo que señala un importante rol en las enfermedades de origen fibrótico (59).

En resumen, MaR1 ejerce potentes acciones en la protección de órganos y, regeneración tisular, además posiblemente también se le pueda atribuir un importante rol en la cicatrización de heridas, protección frente procesos inflamatorios, y la resolución de dolores agudos locales (54,60). Junto a lo anterior MaR1 tendría efectos sobre la modulación de algunos GF y de esta manera también podría modular la proliferación y disminuir el depósito de colágeno tejidos con riesgo de fibrosis.

5.3 Rol de los ácidos grasos omega-3 frente a las enfermedades crónicas

La organización mundial de la salud (OMS) define las enfermedades crónicas como enfermedades de larga duración y por lo general de progresión lenta (61), estas son enfermedades que se prolongan, no se resuelven de manera espontánea y rara vez se curan completamente (62). La historia natural de las enfermedades crónicas, sin ninguna intervención, comienza desde un estado de salud libre de enfermedad hacia una enfermedad asintomática, la cual luego se vuelve una enfermedad clínica progresiva que al cabo de un tiempo produce deterioro de la salud, discapacidad, desarrollo de complicaciones y en muchos casos incluso puede producir la muerte (63). Dentro de estas, las enfermedades cardíacas, los infartos, el cáncer, las enfermedades respiratorias y la diabetes son las principales causas de mortalidad en el mundo, siendo responsables del 63% de las muertes (61). Todas estas enfermedades crónicas presentan fisiopatologías diferenciales entre ellas, sin embargo, los principales mecanismos patológicos son: la inflamación de duración

prolongada, la cual se inicia debido a algún daño o efecto nocivo en los distintos órganos, que va a llevar a la generación de estímulos proinflamatorios, como las citoquinas interleuquina (IL)-1 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), produciendo el reclutamiento continuo de macrófagos, linfocitos y células plasmáticas, entre otras. Luego estas células secretan una amplia variedad de productos biológicamente activos capaces de generar una destrucción tisular importante. Finalmente, se llegará al proceso de fibrosis debido a la destrucción tisular, en donde se genera tejido conectivo por parte de los fibroblastos, los cuales van a formar una verdadera cicatriz produciendo deterioro en la salud y desarrollo de complicaciones en los órganos que involucran estas enfermedades crónicas (64,65). A continuación, se describirán algunos sistemas que, por su importancia clínica, son destacables a nivel de las patologías crónicas.

5.3.1 Sistema Cardiorrespiratorio

Las enfermedades crónicas del sistema cardiorrespiratorio abarcan enfermedades de las vías respiratorias, estructuras del pulmón, trastornos del corazón y de los vasos sanguíneos. Entre estas enfermedades las más frecuentes se encuentran la insuficiencia cardíaca, cardiopatía coronaria, hipertensión arterial (HTA), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), alergias respiratorias y asma (66,67). Entre los factores de riesgo relacionados a las enfermedades cardiovasculares encontramos: i) **fumar**: el humo y los componentes del tabaco, como la nicotina, contrae los vasos sanguíneos y el monóxido de carbono puede dañar su revestimiento interno; ii) **mala alimentación**: una dieta con alto contenido de grasas, sal, azúcar y colesterol puede contribuir a causar la enfermedad cardíaca; iii) **HTA**: puede producir el endurecimiento y el engrosamiento de las arterias, lo que estrecha los vasos por los que circula la sangre; iv) **antecedentes familiares de enfermedades cardíacas**; v) **obesidad, falta de actividad física y estrés**, que puede dañar las arterias y empeorar otros factores de riesgo (68). Por otro lado, los factores de riesgo de enfermedades pulmonares crónicas son similares a los nombrados anteriormente, sumados a la exposición a ambientes (aire) contaminados, inhalación de polvo y productos químicos en el medio laboral; todos estos capaces de generar daño a las diversas estructuras de las vías aéreas y pulmón (69).

Se ha relacionado la alta ingesta de EPA y DHA con una disminución en los marcadores inflamatorios e incidencia de EPOC. La justificación para este efecto protector es debido a que estos ω -3 regulan de la infiltración de PMN y la síntesis de citoquinas proinflamatorias lo que da como resultado la amortiguación y resolución de la respuesta inflamatoria, incluso en situaciones en donde están presentes factores de riesgo como el tabaquismo (70). Por otro lado, ALA ha demostrado ser un potente candidato terapéutico para el asma bronquial, debido a que suprime la inflamación por medio de la disminución del recuento de leucocitos y reduce el estrés oxidativo, el cual juega un importante rol en la inflamación crónica de las vías respiratorias en el asma (71). En cuanto a las enfermedades cardiovasculares, se ha determinado que los ω -3 puede reducir la presión arterial en pacientes con HTA leve debido a que la incorporación de estos puede favorecer a la producción de TXA3, el cual es menos vasoconstrictor que el TXA2 derivado del AA, y de este modo contribuir a la reducción de la presión arterial (72). Además, la ingesta de ω -3 es un factor protector frente a las enfermedades cardiovasculares en general, dado a que intervienen directamente en la funcionalidad de los cardiomiocitos, células del musculo cardiaco, y en el endotelio vascular por medio de la inhibición de la agregación plaquetaria y disminuyendo los niveles plasmáticos de lipoproteínas de muy baja densidad, desfavoreciendo el proceso de infiltración de lípidos en las paredes de las arterias en forma de placas de ateromas (25,73).

5.3.2 Sistema Hepatorrenal

Las enfermedades crónicas del sistema hepático se pueden producir por diversas causas, como es el caso del virus hepatotróficos como virus de la hepatitis B y C, enfermedades metabólicas, consumo excesivo de alcohol y de otros compuestos con potencial tóxico como los medicamentos, por ejemplo, el acetaminofén (paracetamol), que al ingerirse de forma cotidiana genera un proceso inflamatorio que puede llevar a la generación de fibrosis hepática, donde se produce la deposición excesiva y anormal de los componentes de la matriz extracelular (MEC) (74). Si no se corrige la fibrosis en el hígado se puede progresar a una

cirrosis hepática la cual corresponde a la última fase de la enfermedad hepática crónica (75). Las enfermedades hepáticas representan una causa importante de morbilidad y mortalidad en el mundo occidental. Las causas más importantes, en términos de frecuencia, son la infección por los virus de la hepatitis, consumo excesivo de alcohol y actualmente está aumentando la frecuencia de la enfermedad del hígado graso la cual se produce debido a una alta concentración de lípidos en circulación, lo que conlleva a que estos se infiltren en el tejido hepático, dañando la arquitectura de este órgano (75,76).

En cuanto al sistema renal, se destaca la enfermedad renal crónica (ERC), la cual dependiendo de la tasa de filtración glomerular (TFG) se puede clasificar en 5 estadios, siendo el último la insuficiencia renal, la cual presenta la más baja TFG (<15 ml/min) por lo que se necesita diálisis (77). La TFG puede disminuir por la pérdida de nefronas, ya sea en número o función, por el daño al tejido renal (78). Dentro de los principales factores de riesgo para la ERC encontramos: i) **HTA**, donde el alza de presión arterial mantenida daña los capilares del glomérulo; ii) **la obesidad y diabetes**, ya que la hiperglicemia es tóxica para el glomérulo y además produce mayor reabsorción de agua en los túbulos renales para contrarrestar la hiperosmolaridad produciendo una menor TFG; iii) **el tabaquismo**, que conlleva a disfunción endotelial afectando también en los capilares del glomérulo; iv) **drogas nefrotóxicas**, y v) **enfermedades autoinmunes** (en menor frecuencia), entre otras (79–81).

En cuanto a estas enfermedades se ha establecido, mediante un estudio en ratas con disfunción hepática inducida por estrés mediante restricción de frío, que el tratamiento previo con ω -3 demostró efectos antioxidantes, antiinflamatorios y antiapoptóticos, debido principalmente a que una concentración más alta de ω -3, dentro del rango fisiológico normal, está asociada con bajos niveles circulantes de citoquinas proinflamatorias como IL-6, IL-1 y TNF- α (82,83). Lo anterior, sería un indicador de la actividad hepatoprotectora de ω -3 frente a las complicaciones de estrés hepático. En cuanto a la enfermedad renal se determinó que suplementación con ω -3 se asocia con un riesgo significativamente menor de enfermedad renal en etapa terminal y retrasa la progresión de esta enfermedad (84). Estos ácidos grasos mejoran la disfunción endotelial durante la ERC debido principalmente a una mayor

expresión y función de la enzima responsable de producir óxido nítrico (vasodilatador), estos ácidos reducen el estrés oxidativo y la inflamación (85).

5.3.3 Sistema Inmune

En el sistema inmune existen las llamadas enfermedades autoinmunes, las cuales se producen por la pérdida de la autotolerancia frente a los propios antígenos a causa de una regulación anormal por parte de los linfocitos autorreactivos o alteración en la forma en que los antígenos propios se presentan al sistema inmunitario (86). Las enfermedades autoinmunes desde el punto de vista clínico pueden clasificarse en órgano específicas y órganos inespecíficas, también llamadas sistémicas (87). Entre las enfermedades órganos específicas más frecuentes se encuentra la diabetes mellitus tipo 1, en la cual se producen anticuerpos específicos para antígenos de las células beta del páncreas (88) y esclerosis múltiple en la cual los anticuerpos están dirigidos contra la sustancia blanca del cerebro causando la pérdida de la mielina generando alteraciones motoras (89). En cuanto a las enfermedades sistémicas, las principales son la artritis reumatoide (AR) y el lupus eritematoso sistémico (LES). La AR es una enfermedad inflamatoria sistémica en donde se presentan anticuerpos contra la membrana sinovial que se encuentra en las articulaciones, por lo que los pacientes presentan dolor crónico y discapacidad debido a la destrucción articular (90). En cuanto al LES, esta también es una enfermedad inflamatoria, pero es multisistémica en donde hay presencia de anticuerpos dirigidos contra los componentes de los núcleos celulares (autoanticuerpos), llevando a manifestaciones inespecíficas como manifestaciones mucocutáneas, articulares, hematológicos, respiratorios, cardiológicos, renales, entre otras (91,92).

En base a lo anterior se ha visto que un mayor consumo de ω -3 se asocia con niveles menores de la actividad inflamatoria en pacientes con AR (93) y el aceite de pescado podrían tener un papel preventivo en el desarrollo de la artritis, junto con los signos y síntomas de enfermedad articular. Estos efectos se obtienen mediante la reducción de la producción de

citoquinas y metaloproteinasas proinflamatorias y la disminución de la migración de leucocitos (94). Además, podrían prevenir la destrucción de huesos y cartílagos durante la artritis inflamatoria, principalmente disminuyendo la activación de los osteoclastos y reduciendo el dolor en las articulaciones (95,96). Por otra parte, la suplementación de ω -3 en pacientes con LES provocó bajos niveles de inflamación, lo cual pudo deberse al efecto de estos ácidos grasos en la disminución de citoquinas proinflamatorias (97).

5.3.4 Sistema Nervioso Central

Las enfermedades neurológicas representan un gran grupo de afecciones y dentro de estas, en el sistema nervioso central, se pueden destacar como de mayor prevalencia la enfermedad de Alzheimer, los tumores cerebrales y la epilepsia (98). El Alzheimer es una enfermedad que presenta una patogenia compleja que se caracteriza, desde el punto de vista anatómico, por pérdida de neuronas y sinapsis, además se encuentra la presencia de placas seniles (depósitos de la proteína β -amiloide) que se forman en los espacios interneuronales y están relacionadas con el estrés oxidativo, y la degeneración neurofibrilar que es la acumulación de fibrillas en el citoplasma de las neuronas (99–101). Por otro lado, la epilepsia es otra condición médica crónica común tanto en adultos como en niños y se caracteriza por crisis convulsivas no provocadas y recurrentes a causa de los procesos inmunológicos e inflamatorios (102).

Se ha determinado que el alto consumo de DHA en la dieta podría funcionar como un factor protector debido a que este ω -3 reduciría la inflamación en el cerebro y además juega un rol importante en el desarrollo y regeneración de células nerviosas (103). Los ω -3 poseen efectos neuroprotectores en la enfermedad de Alzheimer, ya que en esta patología se produce una disminución de los ω -3 ubicados en las membranas plasmáticas de las neuronas, lo que señala que la disminución de ω -3 podría ser una de las causas de las deficiencias neurológicas características de la enfermedad (104), además una dieta rica en ω -3 genera una reducción en la acumulación de la proteína β -amiloide (105). En cuando a la epilepsia se ha determinado

que el consumo de estos ω -3 genera una disminución en el número de ataques epilépticos (106) y que el retraso en la latencia de las convulsiones se correlaciona el aumento del porcentaje de DHA en el cerebro, lo que indica que el enriquecimiento cerebral de ω -3 contribuye a protección contra las convulsiones (107).

5.4 Factores de crecimiento

Los factores de crecimiento (GF del inglés *growth factor*) inicialmente se definieron como moléculas activas biológicamente capaces de afectar el crecimiento de las células, sin embargo, esta definición se amplió debido a que estas moléculas secretadas son capaces de regular muchos aspectos de la función celular, incluida la supervivencia, proliferación, migración y diferenciación celular (108,109). Se ha investigado el papel de los GF en la remodelación de tejidos en lesiones crónicas, ya que en este tipo de lesiones el proceso de reparación tisular pierde muchos de los mecanismos de control, generando una reparación continua que da como resultado la remodelación del tejido con la alteración de la estructura normal, debido a que esto implica un exceso de síntesis de MEC junto con una deposición distorsionada de esta (110). En estas situaciones, los GF junto a las citoquinas son componentes esenciales en los procesos de regulación de la remodelación de tejido, ya que estos GF regulan y activan la expresión de genes de importancia crítica para la remodelación progresiva del tejido (111).

El primer GF descubierto fue el factor de crecimiento nervioso (NGF), el cual fue encontrado por Cohen y Levi-Montalcini (1952). Estos investigadores estudiaban la remodelación de las fibras nerviosas, para ello generaron un modelo de embrión de pollo, donde se extirpó un brote de la extremidad y se trasplantó a otro embrión, encontrándose que nuevas fibras nerviosas ingresaban (se desarrollaban) a la extremidad trasplantada, modulando la generación *de novo*, por lo que su investigación se centraba en cómo la periferia podía afectar el crecimiento de estas fibras nerviosas. Una situación en estudio fue que injertaron un fragmento de un tumor de ratón, el cual era sarcoma 180 (S180, sarcoma

de línea celular de origen murino de rápido crecimiento y proliferación en ratones), en la pared del cuerpo de un embrión de pollo y se vio que las fibras nerviosas entraron al tumor. De esto, obtuvieron como resultado que el sarcoma era una situación favorable para el crecimiento de las fibras sensoriales ya que las fibras nerviosas incluso penetraron el sarcoma. Debido a esto, la investigadora Rita Levi-Montalcini procedió a la realización de otros experimentos en donde injertó el tumor en la membrana corioalantoidea (membrana embrionaria ricamente vascularizada pero carente de fibras nerviosas que se encuentra en aves) y obtuvo los mismos resultados, es decir, encontró la generación y el crecimiento de fibras nerviosas. De lo anterior se concluyó que existía un agente soluble y difusible liberado por el tumor el cual estimuló el crecimiento de las células nerviosas (112,113). Este agente difusible fue tratado con fosfodiesterasa (enzima que cataliza la ruptura del enlace fosfodiéster presente en los ácidos nucleicos y que fue purificada de veneno de serpiente) y probaron nuevamente la actividad de este extracto en el crecimiento nervioso, obteniéndose un mayor crecimiento de los ganglios sensoriales y simpáticos (112). Debido a este resultado, procedieron a estudiar la actividad diesterasa obtenida del veneno, concluyéndose que lo que favorecía el crecimiento no era la diesterasa sino una **“impureza”**, así otro factor estimulante del crecimiento fue descubierto en veneno de serpiente (112). Se estudiaron sus efectos de esta **“impureza”** *in vitro* mediante un cultivo de ganglios sensoriales de embriones de pollo resultando en la formación de un denso halo de fibras nerviosas cortas que rodeaba los ganglios, las cuales aumentaron rápidamente en longitud y densidad (114). También se estudió su efecto *in vivo* mediante la inyección del veneno en yema de los embriones en desarrollo, demostrándose que el veneno posee un efecto estimulante del crecimiento en los ganglios sensoriales y simpáticos del embrión, similar en todos los aspectos al efecto de los sarcomas de ratón. En ambos conjuntos de experimentos, se descubrió que el crecimiento de la fibra nerviosa de los ganglios sensoriales y simpáticos estaba mucho más allá del rango normal y se consideró la posibilidad de que se tratase de una proteína la causante del crecimiento (114). El descubrimiento del NGF permitió que Levi-Montalcini junto con Cohen fueran galardonados con el premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1986 (115), dando paso a un área enorme de la biología celular sobre los GF y su implicancia en todos los ámbitos de la biología y medicina.

5.4.1 Acciones de los factores de crecimiento

El nombre “*factores de crecimiento*” se basa en su actividad mitogénica, sin embargo, hoy en día sabemos que sus acciones son mucho más amplias y complejas, ya que involucran señales celulares que van desde la inducción de la diferenciación celular, estimulación de las funciones celulares, proliferación y apoptosis, entre otras. La mayoría de los GF generan acciones a nivel local (paracrinas), es decir en células adyacentes, sin embargo, algunos de estos pueden ser transportados en sangre y pueden tener una gama aún más amplia de células blanco (116,117). Cada tipo de célula puede tener una reacción distinta frente al mismo GF, según los genes expresados en la célula, la disponibilidad y los niveles de los GF que estimulan la expresión genética iniciada por la unión a su receptor específico, ya que en cada paso en la generación de una señal hay múltiples vías, por lo que las respuestas celulares pueden variar ampliamente (116). Se debe destacar que los receptores específicos de los GF son glicoproteínas, estos generalmente presentan actividad tirosina quinasa (TK), los cuales catalizan fosforilaciones que desencadenan reacciones en cascada. Cuando se genera la unión del GF al receptor de este tipo, produce la dimerización y autofosforilación de las tirosinas del dominio intracelular del receptor, lo que lleva a la activación de la tirosin quinasa la cual fosforila diversas moléculas citoplasmáticas que generan cascadas de señalización e inician la síntesis y activación de factores de transcripción relacionados con el control del ciclo celular o con las acciones nombradas anteriormente (117–119).

5.4.2 Clasificación de los factores de crecimiento

Se han identificado diversos factores, los cuales se clasifican en diferentes familias en base a sus células objetivo, funciones y estructuras (Tabla 5). Entre estas familias se encuentran:

Tabla 5: Clasificación por familias de los factores de crecimiento*.

Clasificación de los factores de crecimiento	
Familia CCN	<ul style="list-style-type: none"> Factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF)
Familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas	<ul style="list-style-type: none"> Factor de crecimiento para mastocitos o factor de crecimiento para stem cells (SCF) Factores de crecimiento derivados de plaquetas (PDGF)
Familia del factor de crecimiento epidérmico	<ul style="list-style-type: none"> Factor de crecimiento epidérmico (EGF) Factor de crecimiento transformante-α (TGF-α) amphiregulina (AR) EGF de unión a heparina (HB-EGF) betacelulina (BTC) epiregulina (EPR) Epigen subfamilia de las neuregulinas (NRG)
Familia del factor de crecimiento endotelial vascular	<ul style="list-style-type: none"> Factores de crecimiento endotelial vascular A, B, C, D (VEGF) Factor de crecimiento placentario (PlGF) Factor de crecimiento endotelial vascular derivado de la glándula endocrina (EG-VEGF)
Familia del factor de crecimiento de fibroblastos	<ul style="list-style-type: none"> Factores de crecimiento de fibroblastos (FGF)
Familia del factor de crecimiento de hepatocitos	<ul style="list-style-type: none"> Factor de crecimiento de hepatocitos (HGF)
Familia del factor de crecimiento semejante a la insulina	<ul style="list-style-type: none"> Factores de crecimiento semejantes a la insulina 1 y 2 (IGF)
Familia del factor de las neurotrofinas	<ul style="list-style-type: none"> Factor de crecimiento nervioso (NGF o NT-1) Factor de crecimiento derivado del cerebro (BDNF o NT-2) NT-3 NT-4 NT-5
Familia del factor de crecimiento transformante β	<ul style="list-style-type: none"> Factor de crecimiento transformante β1, β2 y β3 (TGF)

*Tabla de creación original de las autoras.

Familia CCN

El acrónimo de esta familia se fundamenta debido a que tomó las iniciales de las primeras tres proteínas descubiertas de esta familia. La primera C es por la proteína inductora angiogénica rica en cisteína 61 (CYR61) o también llamada CCN1, la segunda C es por el GF del tejido conectivo (CTGF) o también llamado CCN2 y por último, la N se debe al gen sobreexpresado en nefroblastoma (NOV) o también denominada CNN3. El miembro

más estudiado de esta familia es el CTGF (120), el que corresponde a un GF de estructura monomérica que participa en una serie de procesos biológicos como la regulación del ciclo celular, migración, adhesión y la angiogénesis (120,121). Es una proteína rica en cisteína que contiene distintos dominios funcionales que permiten que CTGF interactúe con factores de crecimiento, receptores de superficie y componentes de la MEC. CTGF en su estructura contiene cuatro módulos estructurales distintos que le dan la multifuncionalidad de interacción; el módulo 1 es el homólogo a una proteína de unión del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF), el módulo 2 se compone por un factor de von Willebrand tipo C (VWF-C) lo que le permite unirse a proteínas como el TGF- β 1, el módulo 3 contiene una región de trombospondina que le permite unirse a la proteína relacionada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad (LRP), integrinas (ITG) y proteoglicanos de heparán sulfato (HSPG) y al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y, por último, el módulo 4 el cual se ubica en el extremo C-terminal de CTGF que ayuda en la unión de VEGF y se ha implicado en la unión de heparina e ITGF (122). Entonces como ya se ha mencionado, CTGF se puede unir a una variedad de receptores como las ITG, HSPG, LRP y los receptores de TK pero aún no se ha logrado conocer el receptor específico de este factor (121). Una vez unido al receptor, CTGF ejerce funciones como la promoción de la proliferación de fibroblastos, mediación de la migración y adhesión de estos y finalmente promoción de la síntesis de MEC como lo es el colágeno y/o fibronectina (120,122). CTGF es un GF que juega un importante rol en la remodelación de la MEC durante el desarrollo y en la reparación de tejidos después de una lesión, pero en condiciones patológicas se ha involucrado en diversas enfermedades las cuales se caracterizan por ser trastornos fibróticos como la fibrosis pulmonar y renal (122,123).

Familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas

Esta familia se integra por el GF para mastocitos o GF para “células madre” o stem cells (SCF) y los GF derivados de plaquetas (PDGF). El PDGF se descubrió y aisló por primera vez en el interior de los gránulos α de las plaquetas (124), sin embargo, hoy en día se sabe que también es producido por otros tipos de células como macrófagos, células endoteliales,

monocitos, fibroblastos, entre otras (125,126). Es un potente mitógeno que actúa en la mayoría de las células formadoras de tejido conectivo, sin embargo, existen células que carecen de receptores para este GF, como lo son las células del endotelio vascular, linfocitos y células del sistema nervioso (excepto las células gliales) (127). La forma biológicamente activa de PDGF es un dímero formado por dos cadenas polipeptídicas, que pueden ser A, B, C o D, unidas por un puente disulfuro (126). Estas cadenas se dimerizan en el espacio intracelular y pueden generar isoformas homodiméricas PDGF-AA, PDGF-BB, PDGF-CC y PDGF-DD o la isoforma heterodimérica PDGF-AB. Los dímeros de A y B se activan antes de ser secretadas mediante la eliminación de sus extremos N-terminales, mientras que los dímeros de C y D se secretan como moléculas latentes, las cuales luego son activados por proteasas como la plasmina al cortar sus extremos N-terminales (128,129). Las isoformas más conocidas son las que se producen de la asociación de las cadenas A y B, ya que las cadenas C y D son las más recientemente identificadas (126).

Los receptores de PDGF (PDGFR) pertenece a la clase de receptores con actividad TK, consiste en dos cadenas que pueden ser cadenas $\alpha\alpha$, $\alpha\beta$ o $\beta\beta$. La dimerización del receptor ocurre una vez que PDGF se une, ya que cada receptor presenta distinta afinidad a las diferentes cadenas de PDGF. Las cadenas A y C son ligandos de alta afinidad para PDGF-R α , la cadena B puede unirse tanto a PDGF-R α como a PDGF-R β pero presenta mayor afinidad a este último, y la cadena D es un ligando con afinidad para PDGF-R β (130). Estos receptores presentan un dominio extracelular involucrado en la unión al ligando y un dominio intracelular que presenta la actividad TK, por lo tanto, cuando se une PDGF al receptor se genera la autofosforilación del dominio intracelular (126) con la activación posterior de moléculas de señalización, lo que lleva a expresión de genes relacionados con las funciones biológicas de PDGF, por ejemplo, la proliferación, migración y supervivencia celular (131).

Por otra parte, SCF es un GF que se encuentra tanto acoplado a la membrana y como soluble, teniendo este último una estructura homodimérica. Este se expresa en los fibroblastos y células endoteliales. Tiene como acción principal la promoción de la

proliferación, la migración, supervivencia y la diferenciación de los progenitores hematopoyéticos, los melanocitos y también de las células germinales (132). Este es un factor que no estimula por si mismo la proliferación de células hematopoyéticas, pero se ha demostrado que aumenta la proliferación de las células en presencia de otras citoquinas (133). Para que SCF efectúe su acción se va a unir al receptor c-Kit el cual corresponde a una proteína transmembrana, con un dominio TK, el cual se dimeriza para su acción (117). La activación de c-Kit lleva a su autofosforilación y así al inicio de una cascada de señales que consta en proteínas de señalización que son reclutadas por ciertos dominios de interacción que se unen específicamente a residuos de tirosina fosforilados en la región intracelular de c-Kit (132). Todo esto da como resultado actividades biológicas descritas anteriormente.

Familia del factor de crecimiento epidérmico

Los miembros que componen esta familia son: GF epidérmico (EGF), GF transformante- α (TGF- α), amphiregulina (AREG), EGF de unión a heparina (HB-EGF), betacelulina (BTC), epiregulina (EPR), epigen y la subfamilia de las neuregulinas (NRG), los cuales se sintetizan mayoritariamente como promotores asociados a la membrana celular que para ser liberados a la matriz intercelular necesitan sufrir una escisión proteolítica. Estos tienen efecto en múltiples órganos y juegan un papel muy importante en la proliferación, supervivencia y diferenciación celular (133,134). Todos los miembros de esta familia comparten similitudes en su secuencia que es el dominio EGF, este consiste en seis residuos de cisteína conservados que forman tres enlaces disulfuro (133). El EGF es el principal miembro de esta familia, el cual es secretado por plaquetas, macrófagos y fibroblastos (135), se encuentra presente en fluidos como orina, saliva, leche y plasma (136) y se relaciona con la protección, integridad y regeneración de la piel, y otros epitelios (137). En cuanto a los otros miembros de esa familia, TGF- α es un polipéptido pequeño de cadena sencilla que se expresa en un gran conjunto de tejidos, este es secretado por plaquetas, queratinocitos, macrófagos y fibroblastos, y generalmente actúa mediante mecanismos autocrinos para estimular el crecimiento, la reparación o la migración de las células (135). Los efectos de TGF- α y

EGF son muy similares, sin embargo, TGF- α es más potente como factor angiogénico *in vivo* y estimula la formación de colonias de células epidérmicas en cultivo (138,139). El AREG es otro factor de esta familia que puede tener acción autocrina o paracrina, el cual al unirse al receptor específico genera una cascada de señalización intracelular que estimula una variedad de procesos celulares fundamentales, incluidos el metabolismo, el ciclo celular y la proliferación (140). Hoy en día se sabe que el factor AREG es producido por células inmunes activadas, incluidos los monocitos (141). Otro factor de esta familia es HB-EGF ya que presenta el dominio EGF, pero este además presenta un dominio de unión a heparina N-terminal, por lo que es el único factor de este grupo que puede interactuar con heparina (142). HB-EGF se expresa principalmente en pulmón, corazón, músculo esquelético y cerebro (143), siendo secretado por macrófagos y queratinocitos (144). Al unirse HB-EGF a su receptor específico genera respuestas celulares que promueven la migración, supervivencia y proliferación en los distintos órganos en los que actúa, como la piel, hígado, intestino, etc (143). El factor BTC es una glicoproteína que se aisló inicialmente en un modelo murino de carcinoma de células beta-pancreáticas (145) y se ha visto que tiene un potente efecto mitógeno para las células del epitelio retiniano, células epiteliales y neuronales (146,147). La EPR es otro GF de esta familia, es producido por queratinocitos y presenta acción autocrina (148). EPR se ha relacionado con la actividad mitogénica de queratinocitos, fibroblastos, hepatocitos y células de músculo liso (149). La subfamilia de NRG también pertenece a este grupo de factores de crecimiento, las cuales tienen acción en varios tejidos neuronales y mesenquimales (150). Existen cuatro genes NRG diferentes (NRG1, NRG2, NRG3 y NRG4) que codifican para más de 30 isoformas de este factor. NRG es capaz de regular el desarrollo y diferenciación celular, al igual que el resto de los factores de este grupo (151). Finalmente, epigen es el último factor incorporado en esta familia, el que presenta capacidad para promover el crecimiento de células epiteliales y está presente en tejidos como testículos, corazón e hígado (152).

El EGF es el miembro más relevante y estudiado de este grupo de factores, fue descubierto en 1962 por Cohen, quien extrajo este factor a partir de la glándula maxilar de un ratón y lo inyectó a ratones recién nacidos, con lo que obtuvo la erupción dental precoz y separación de los párpados, debido a una hiperplasia de la epidermis (153). Inicialmente este

factor se sintetiza como pro-EGF, el cual se encuentra unido a la membrana celular. Este factor es liberado mediante un proceso proteolítico mediado por metaloproteasas, generando finalmente EGF maduro, el cual es capaz de ejercer su acción en las células blanco (154). Su actividad biológica se relaciona principalmente con las células epidérmicas, en donde a altas concentraciones promueve la proliferación celular y a niveles basales es un inductor de madurez y antiapoptótico (155). Al unirse EGF al dominio extracelular de su receptor produce la dimerización de este, llevando a la activación de su dominio intracelular con actividad TK, produciendo la autofosforilación de residuos de tirosina en la glicoproteína y activando las cascadas de señalización intracelular (156,157). Una de las vías es la cascada de MAPK (del inglés *Mitogen-Activated Protein Kinasa*), la que genera la regulación y expresión de genes relacionados con la proliferación celular, otra vía es la del fosfatidilinositol-3 quinasa (PI3K) que genera señales de supervivencia celular y antiapoptóticas, la última vía es la de proteínas transductoras de señales y activadoras de la transcripción, (STAT, del inglés *Signal Transducer and Activator of Transcription*) la que lleva a la expresión de genes relacionados con la resistencia a la apoptosis, migración y proliferación celular (Figura 7) (154,156,157). Por otra parte, los receptores de la familia del EGF (EGFR) corresponden a cuatro proteínas transmembrana que comparten similitud en estructura y función, pertenecen al grupo de receptores con actividad TK. Los receptores se conocen como HER-1 o c-erbB-1, HER2 o c-erbB-2, HER3 o c-erbB-3 y HER4 o c-erbB-4 (158). Los cuatro tienen una estructura en común; presentan un dominio extracelular de unión al ligando, una región transmembrana y un dominio intracelular con función TK (134). Los ligandos se pueden dividir en tres grupos según su afinidad por uno de los cuatro receptores: El primer grupo incluye EGF, AR, TGF- α y epigen, que se unen específicamente a HER-1; el segundo grupo incluye BTC, HB-EGF y EPR, que presentan doble especificidad al poder unirse tanto HER-1 como con HER-4; el tercer grupo está compuesto por las NRG, que se unen a HER-3 y HER-4. No se han identificado ligandos para HER-2 (133,134,159).

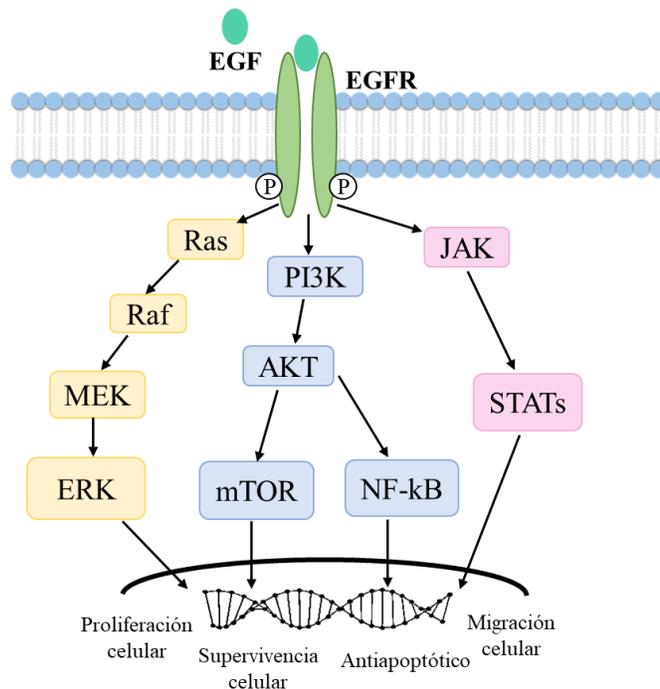


Figura 7: Vía de señalización EGF. El EGF al unirse al receptor genera la dimerización y autofosforilación del receptor, luego la activación de proteínas de distintas vías de señalización. Una de las vías inicia con la activación de la proteína Ras que se activan cuando se unen a GTP (guanosín trifosfato) y se inactivan cuando se unen a GDP (guanosín difosfato), Ras luego va a activar a MEK y esta a ERK, la que finalmente estimula la expresión de genes relacionados a la proliferación celular. Otra vía comienza con la activación de PI3K que activa luego a AKT, el que puede ir a fosforilar y activar a mTOR (del inglés *mammalian Target of Rapamycin*) o a factor nuclear kappa B (NF-kB), y en la última vía se genera la activación de proteínas janus quinasas (JAK) para luego activar a las proteínas STATs. Ambas vías generan señales antiapoptóticas y de supervivencia celular. Figura de creación original de las autoras (154,156).

Se ha investigado la participación del EGF en enfermedades crónicas. En un estudio con modelos de ratas de insuficiencia renal crónica se observó que la administración de EGF tiene efecto reno-protector y reno-reparador, ya que al medir los valores de creatinina y urea en plasma fueron menores en el grupo al que se le administró el factor, sin embargo se determinó también que EGF no genera una protección ni reparación total de las células renales (160). En otro estudio se indica que la relación urinaria de EGF / creatinina puede ser

un posible biomarcador pronóstico de la progresión de la enfermedad renal crónica, ya que la disminución en la expresión de la transcripción de EGF intrarrenal es indicativo de un empeoramiento en la condición (161). En cuanto a enfermedades respiratorias como el asma crónica, estudios han determinado que el EGF contribuye a la remodelación de las vías respiratorias, ya que se ha visto que este factor tiene una mayor actividad en el epitelio bronquial de sujetos asmáticos en comparación con no asmáticos (162), que además promueve la migración de células para mejorar la reparación de la monocapa dañada de células epiteliales bronquiales en el asma (163) y que también EGF juega un papel importante en la maduración del epitelio bronquial fetal, por lo que una mayor concentración de este factor a nivel pulmonar disminuye la posibilidad de generación de enfermedad pulmonar crónica en recién nacidos (164). Por último, EGF también ha sido de importancia en cuanto a enfermedades del sistema nervioso, ya que se ha estudiado el efecto de EGF en modelos de ratón de la enfermedad de Huntington, donde se determinó que ratones que fueron tratados con EGF pudieron mejorar su actividad locomotora y la coordinación, en comparación con los que no se trataron con EGF, e incluso disminuyó la mortalidad de los ratones (165). Todo lo anterior indica la relevancia que tiene la acción EGF en los distintos órganos durante situaciones patológicas, gracias a su capacidad de estimular la remodelación y supervivencia celular.

Familia del factor de crecimiento endotelial vascular

Los factores pertenecientes a esta familia tienen una potente acción mitogénica en células endoteliales vasculares de los vasos pequeños y grandes (133), ya que estas células endoteliales expresan los receptores específicos para estos factores de crecimiento (166). En este grupo se encuentran varios factores, incluidos los GF endotelial vascular A, B, C, D (VEGF), el GF placentario (PlGF) y también el GF endotelial vascular derivado de la glándula endocrina (EG-VEGF) (167). VEGF tiene propiedades biológicas mitogénicas en las células endoteliales vasculares, estimula la angiogénesis y aumenta la permeabilidad de los vasos capilares (133,168), es sintetizado por las células del músculo liso, los macrófagos, las células gliales y los queratinocitos, y genera su acción de forma paracrina (166).

En cuanto a PIGF, este factor está relacionado con el crecimiento y diferenciación del trofoblasto en la gestación humana, mediante la unión a su receptor (VEGFR-1). Este factor se produce principalmente en la placenta, pero también se han detectado en el corazón, pulmón, glándula tiroides y músculo esquelético. PIGF no juega un papel esencial en la vasculogénesis embrionaria, sin embargo, está involucrado en la angiogénesis patológica al actuar en sinergia con VEGF-A, como en el caso de isquemia, inflamación y cáncer (169,170). Por último, el EG-VEGF induce la proliferación, crecimiento, migración y supervivencia de células endoteliales (169), este ejerce su efecto mediante dos receptores denominados PKR1 y PKR2 que, a diferencia de los nombrados anteriormente, son acoplados a proteína G. EG-VEGF se expresa en los testículos, las glándulas suprarrenales, los ovarios y el tejido placentario (171).

En este grupo, se ha considerado de mayor relevancia el VEGF. Este factor fue descubierto en 1989 por Ferrara y Henzel, mediante medios condicionados por células foliculares pituitarias bovinas, donde se observó que una molécula estimulaba el crecimiento de las células endoteliales vasculares y en base a su selectividad de células diana se nombró VEGF (172). Este factor es secretado como homodímero en su forma activa, un péptido que se puede sintetizar en las 4 isoformas nombradas anteriormente, donde los estímulos principales que inducen su síntesis son la hipoxia y la hipoglicemia (173). El VEGF-A es un factor clave en la regulación de la respuesta endotelial en la fisiología normal, como la proliferación y migración de células endoteliales (174), sin embargo, este también tiene un papel importante en enfermedades dependientes de angiogénesis como lo es el cáncer (175), es producido en respuesta a la privación de oxígeno por una gran variedad de células, como células tumorales, macrófagos, plaquetas, queratinocitos, células mesangiales renales, células de Müller en la retina, osteoblastos, entre otras (169,176). VEGF-B es importante en la angiogénesis y el desarrollo del sistema cardiovascular, este contribuye al desarrollo del sistema cardiovascular y la formación del miocardio en etapas embrionarias (169), en el adulto tiene una distribución tisular amplia, pero se encuentra principalmente en el miocardio, músculo esquelético y páncreas (170). VEGF-C y VEGF-D están implicados en la linfangiogénesis, es decir, contribuyen al desarrollo de vasos endoteliales y linfáticos (177). Estos factores se encuentran abundantes en los tejidos embrionarios y en el adulto se

expresa principalmente en corazón, ovario, intestino, pulmones, entre otros (169). En relación a los receptores de VEGF, estos son tres, tienen un dominio extracelular para la unión al ligando, un dominio transmembrana y un dominio intracelular con actividad TK (169). Estos receptores son denominados VEGFR-1, VEGFR-2 y VEGFR-3. VEGFR-1 y VEGFR-2 están involucrados en vasculogénesis y angiogénesis, y se expresan predominantemente en células endoteliales vasculares, mientras que VEGFR-3 participa en la formación de los sistemas vasculares venoso y linfático, expresándose especialmente en células linfáticas (133). Los VEGF tienen diferentes tipos de afinidades a los receptores; VEGF-A tiene afinidad con VEGFR-1 y VEGFR-2, VEGF-B se une solo con el receptor VEGFR-1 y VEGF-C y -D se unen a VEGFR3 (174). Además, los VEGF pueden interactuar con correceptores no TK como neuropilinas, integrinas y cadherinas (169). El VEGF al unirse a su receptor induce su dimerización y activación de su dominio intracelular TK, generando la autofosforilación del receptor, favoreciendo la unión de proteínas señalizadoras que participan distintas vías (178). Una de las vías es la activación de PI3K implicado en la expresión de genes relacionados a la supervivencia de las células endoteliales y la señalización antiapoptótica, otra vía es un mediador importante de la proliferación celular, mediante la activación de la proteína ERK y por último la activación de PKC que desempeña un papel crucial en la señalización mitogénica de VEGF (Figura 8) (178,179).

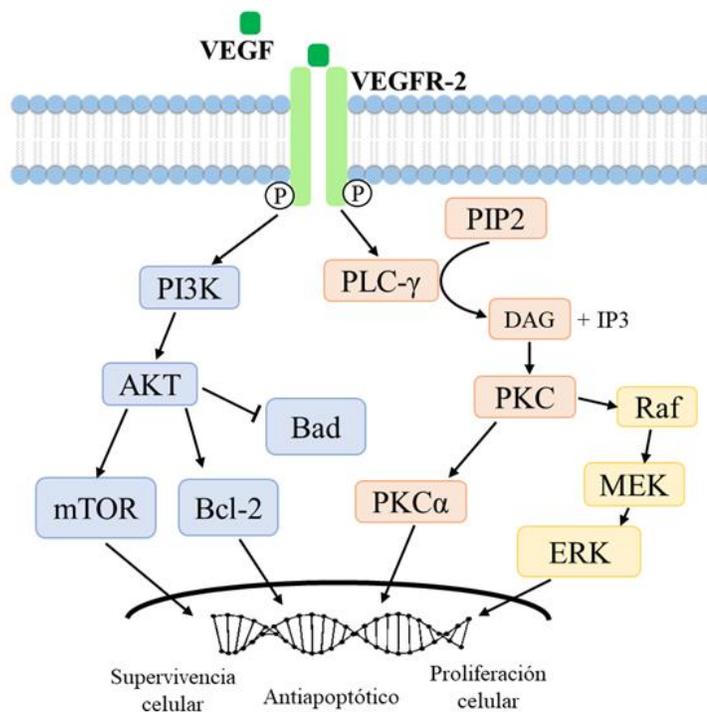


Figura 8: Vía de señalización VEGF. La unión del ligando a VEGFR-2 induce la dimerización y autofosforilación de la región intracelular del receptor, lo que lleva a la activación de proteínas que participan en vías de señalización para la expresión de genes. Una vía implica la activación de PI3K, la que luego va a activar a AKT y esta a su vez activa a mTOR, que estimula la supervivencia de las células endoteliales, AKT también regula positivamente a Bcl-2 generando señales antiapoptóticas e inhibe a Bad como miembro proapoptótico. Otra vía comienza con la fosforilación y activación de la tirosina PLC- γ que hidroliza fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato (PIP2) formando diacilglicerol (DAG) e inositol 1,4,5-trisfosfato (IP3), y luego DAG activa a la proteína quinasa C (PKC) específicamente la isoforma PKC α que promueve las señales mitogénicas en las células. Por último, la vía de ERK estimulada por VEGF es la vía de la que menos información se dispone hoy en día, pero posiblemente PKC inicia la activación de Raf que luego activa a MEK y esta finalmente a ERK lo que lleva a la estimulación de la proliferación de las células endoteliales. *Tomado y adaptado de Bequet et al (1999) (178,179).*

Debido a la capacidad de VEGF para estimular la angiogénesis y permeabilidad vascular es que se ha investigado su participación en las enfermedades crónicas. La ERC se genera

por diversos procesos patológicos, que tienen una vía común que implica el deterioro de la integridad microvascular renal, debido a esto se ha investigado la posible utilidad terapéutica de VEGF mediante estudios realizados en cerdos a los que se les indujo ERC, en los cuales se vio que la terapia con VEGF generaba una recuperación progresiva de la hemodinámica y también una mejor densidad microvascular renal (180). Otro estudio relacionado a la misma patología renal indica que el VEGF podría ser un posible indicador predictivo del empeoramiento de la ERC mediante la relación urinaria de VEGF / creatinina en orina de 24 horas, ya que pacientes con aumento de la concentración plasmática de VEGF fueron más propensos a experimentar un empeoramiento de la función renal (181). En cuanto a la participación de VEGF en enfermedades hepáticas se realizó un estudio donde se midieron los niveles de VEGF-A en suero de pacientes con hepatitis viral crónica (CVH), donde se observó que pacientes con CVH tenían una disminución del nivel de VEGF-A y aumento de la expresión de sus receptores, en comparación con pacientes sanos, lo que indica una mayor inhibición de la angiogénesis en esta patología, que podría indicar causa del desarrollo de daño hepático (182). En cuanto a las patologías pulmonares presentan una alteración de la ventilación alveolar generando hipoxia. Esta hipoxia es un estímulo para la síntesis de VEGF que va a participar en la modulación e inflamación de las células de los bronquios y esta modulación e inflamación celular conducen al desarrollo de diversos trastornos pulmonares como EPOC y asma, por lo que reducir la sobreexpresión de VEGF puede ser útil en el tratamiento de trastornos pulmonares (183). Una patología de gran relevancia en la población es la diabetes, en esta se presenta dificultad en la cicatrización de las heridas debido a menor flujo sanguíneo a los vasos periféricos. Estudios en ratas han demostrado que la estimulación de la síntesis de VEGF puede modular la curación de úlceras crónicas, ya que un aumento de este factor genera un aumento significativo de la curación de heridas en ratas diabéticas (184,185). Finalmente, VEGF también es ampliamente estudiado en relación a la tumorigénesis, progresión y metástasis a través del proceso de angiogénesis en una variedad de cánceres, donde se ha visto una asociación entre el aumento de los niveles séricos de VEGF y la progresión del tumor (186–188).

Familia del factor de crecimiento de fibroblastos

Los factores de esta familia cumplen un papel importante en la regulación procesos de proliferación, supervivencia y migración celular y homeostasis (189). Este grupo está compuesto por 23 miembros, los cuales son los GF de fibroblastos 1 a 23 (FGF), producidos en casi todos los tejidos por queratinocitos, fibroblastos, células endoteliales, células musculares lisas, condrocitos y mastocitos (135). Estos factores en general ejercen su acción de forma autocrina y paracrina, denominados FGF canónicos, y los de acción endocrina, denominados FGF endocrinos (190). Los FGF canónicos requieren de la unión a heparina/heparán sulfato (HS/HSPG) como cofactores para la especificidad y afinidad a los FGFR de TK, lo que lleva a el mantenimiento, reparación y regeneración de los tejidos. Por otra parte, los FGF endocrinos tienen una afinidad reducida por HS/HSPG y requieren como cofactor a α Klotho, β Klotho o KLPH para la unión a su receptor, lo que lleva a la regulación del metabolismo de ácidos biliares, carbohidratos y lípidos (190,191). Los receptores específicos de FGF son cuatro: FGFR1, FGFR-2, FGFR-3 y FGFR-4, estas proteínas tienen un dominio extracelular para la unión a su ligando FGF, un dominio transmembrana y un dominio intracelular que presenta la actividad TK (135). Existe un quinto receptor no TK, denominado FGFR-5, el cual es homólogo a los otros receptores en el dominio de unión al ligando extracelular, pero carece del dominio TK (191). Cuando se genera la unión de los ligandos a los FGFR inducen la dimerización y fosforilación del dominio intracelular en residuos de tirosina, lo que permite la fosforilación de proteínas que participan en la cascada de señalización para ejercer sus acciones celulares (192).

Familia del factor de crecimiento de hepatocitos

Esta familia la integra solo el GF de hepatocitos (HGF), el cual estimula la morfogénesis, la migración, la proliferación y la supervivencia de las células epiteliales que expresan su receptor específico (193). Este factor fue descubierto en plaquetas de ratas como un agente mitogénico potente para los hepatocitos *in vitro* (194), es secretado por células

mesenquimales como los fibroblastos y los macrófagos, y además actúa de forma paracrina *in vivo* estimulando las células vecinas (193). Inicialmente en la síntesis de HGF se genera a la glucoproteína precursora pre-pro-HGF (195). Para que HGF se active debe pasar por dos escisiones; primero se corta el péptido señal quedando pro-HGF y luego este pro-HGF de cadena sencilla se escinde, por serina proteasas como el activador de HGF (HGFA) y activador de plasminógeno de tipo uroquinasa y tejido (u-PA y t-PA) (193), generando el HGF maduro, el que se compone de una subunidad α y una β unidas por puentes disulfuro (195). El receptor de este factor es c-Met, el cual es un polipéptido heterodimérico que tiene una cadena α y una cadena β unidas por puentes disulfuros. En la cadena β se encuentra el dominio TK, por lo que al generarse la unión de HGF al receptor induce la fosforilación de residuos de tirosina en la parte intracelular de c-Met, lo que genera una cascada de señalización, dando como resultado efectos mitogénicos y morfogénicos (133,193,195).

Familia del factor de crecimiento semejante a la insulina

Los factores de crecimiento semejantes a la insulina (IGF) son moléculas que juegan un importante rol en diversos procesos biológicos, ya sea en la proliferación, protección contra la apoptosis, crecimiento y desarrollo celular por medio de mecanismos endocrinos, paracrina y autocrino (196–198). Esta familia está compuesta por dos integrantes: el IGF-1 e IGF-2. Esta familia nace debido a que en el año 1957 los investigadores Salmon y Daughaday identificaron a IGF-1 e IGF-2 y los nombraron como “factor de sulfatación” debido a la capacidad que tenían para estimular la incorporación de sulfato en el cartílago de rata (199), posteriormente, en el año 1963, Froesch *et al.* describieron dos moléculas séricas solubles que tenían una actividad similar a la insulina no suprimible (NSILA) dándoles el nombre de NSILA I y NSILA II (200). En el año 1972, los dos nombres que se le había dado a estas moléculas fue reemplazado por el termino de somatomedina que denota una sustancia que media los efectos de GH (201). Y finalmente a estas moléculas se le denotaron con el nombre de IGF debido a que en 1976 Rinderknecht y Humbel aislaron dos sustancias activas del suero humano y que tenían un parecido estructural con la proinsulina (202).

IGF 1 y 2 estructuralmente están compuestos por dos cadenas A y B unidas por dos enlaces disulfuros y con un tercer enlace que se encuentra dentro de la cadena A. IGF-1 y IGF-2 muestran una homología de 67% entre sí, y además muestran entre 45 a 52% de homología con la insulina (197). El IGF puede ser sintetizado por múltiples tejidos como el hígado, riñón y otros tejidos, sin embargo, más del 90% del IGF circulante provienen desde la síntesis hepática (198,203). Además, estos factores se encuentran tanto a nivel sérico y tisular, siendo el sérico originado por producción hepática principalmente, mientras que el tisular corresponde a la sumatoria de los liberados por diversas células en el organismo por mecanismos paracrinos y autocrinos (117). La diferencia entre IGF-1 e IGF-2, radica en que IGF-2 juega un importante papel en el desarrollo del feto humano, por lo que se encuentra predominante en las cavidades extraembrionarias pero su nivel es bajo en el recién nacido aumentando ligeramente hasta la pubertad, pero desde ese momento las concentraciones permanecen invariables de por vida, por lo que ha sido de mayor relevancia en el estudio clínico el IGF-1, el cual adquiere importancia en el crecimiento postnatal (198,204).

IGF-1 es sintetizado como una proteína precursora que requiere de proteólisis tanto en el extremo N y C-terminal para producir el IGF-1 maduro que es el responsable de mediar la actividad de este GF. La proteína precursora corresponde a pre-pro-IGF-1 el cual en su cadena tiene un péptido señal que se encuentra en el extremo N-terminal, seguido del IGF-1 maduro y finalmente, en el extremo C-terminal, tiene una porción denominada péptido E. El péptido señal es escindido durante la traducción en el retículo endoplasmático dando como resultado pro-IGF-1. Posteriormente el enlace que une al IGF-1 maduro con el péptido E es escindido por proproteínas convertasas como la furina dando como resultado el IGF-1 maduro libre, el cual se liberará al medio extracelular para así generar sus efectos, y el péptido E del cual se desconoce su acción (205). La síntesis de IGF-1 está mediada por la acción de la hormona del crecimiento (GH), hormona secretada por la hipófisis anterior, y además son los principales mediadores de la acción de GH, todo esto es debido a que los hepatocitos presentan receptores para GH los que al estimularse promueven la transcripción, síntesis y secreción de IGF-1, además IGF inhibe la secreción de GH directamente en la hipófisis o de forma indirecta a nivel del hipotálamo estimulando la liberación de somatostatina la cual inhibe la secreción de GH en la hipófisis (203,204). Por otro lado, la producción de IGF-2 no

se encuentra modulada por la GH y tampoco sus niveles se modifican significativamente cuando existe un exceso o un déficit de GH, mientras IGF-1 si lo hace (204). En circulación y en los tejidos IGF se encuentra en su mayor parte unido a proteínas transportadoras las cuales poseen una alta afinidad y especificidad por estos factores, las cuales corresponde a la familia de proteínas fijadoras de IGF (IGFBP, del inglés, *insulin-like growth factors binding proteins*) (196). Estos transportadores de IGF cumplen un importante rol en la regulación de la actividad de estos factores debido a que tienen la capacidad de modular la vida media de estos, dado que IGF libre tiene una vida media menor a 10 minutos mientras IGF unido a proteínas transportadoras aumenta a cerca de 25 minutos (196), además de esto las IGFBP regulan la actividad de estos factores debido a que cuando se encuentra IGFBP unido a IGF, este factor se encuentra inactivo y para volver a activarse debe separarse por medio de una proteólisis de IGFBP (196,197). La familia de estas proteínas transportadoras está compuesta por seis integrantes: IGFBP-1, IGFBP-2, IGFBP-3, IGFBP-4, IGFBP-5 y IGFBP-6, pero no todas tienen la misma afinidad por IGF-1 e IGF-2, IGFBP-1, 3, 4 y 5 se unen a IGF-1 e IGF-2 con igual afinidad mientras que IGFBP-2 y 6 poseen una afinidad mayor por IGF-2 que por IGF-1 (198). Además, la proteína transportadora más frecuentemente encontrada en suero humano adulto es la IGFBP-3(196).

Las acciones de IGF-1 e IGF-2 están mediadas por la unión de estos a su receptor. Existen dos receptores específicos para estos factores, el receptor de IGF-1 (IGF-1R) e IGF-2 (IGF-2R), pero además de estos, IGF se puede unir al receptor de la insulina, aunque su afinidad es 100 veces menor en comparación a la insulina (133). IGF-1R es un receptor de tipo TK que se expresa en casi todas las células excepto en los hepatocitos en los mamíferos (196), y es estructuralmente parecido al de la insulina. El IGF-1R se compone por dos unidades α que son extracelulares y por dos β transmembrana, estas subunidades se unen mediante puentes disulfuros. La especificidad del receptor es dada por los dominios ricos en cisteínas en la subunidad α , mientras que la actividad TK se la da el dominio citoplasmático de la subunidad β . IGF-1R se une con mayor afinidad a IGF-1, luego le sigue IGF-2 y además se puede unir a la insulina, pero de manera débil, cuando esta se encuentra en altas concentraciones. Por otro lado, IGF-2R es un receptor que es idéntico al receptor de manosa-6-fosfato y corresponde a una proteína transmembrana compuesta de una sola cadena. A diferencia de

IGF-1R, este receptor no contiene dominios TK y además, en cuanto a sus ligandos y afinidad, se une mejor a IGF-2 que a IGF-1, pero no se une a la insulina (133,198). Se desconoce el papel que juega IGF-2R en la señalización de IGF, pero debido a que se une principalmente a IGF-2 se señala que este receptor solo adquiriría importancia durante el desarrollo prenatal (117,133). Una vez que IGF-1 se separa de IGFBP por medio de proteasas, este GF se une a su receptor el cual al activarse va a iniciar una cascada de señalización que se describe en la figura 9.

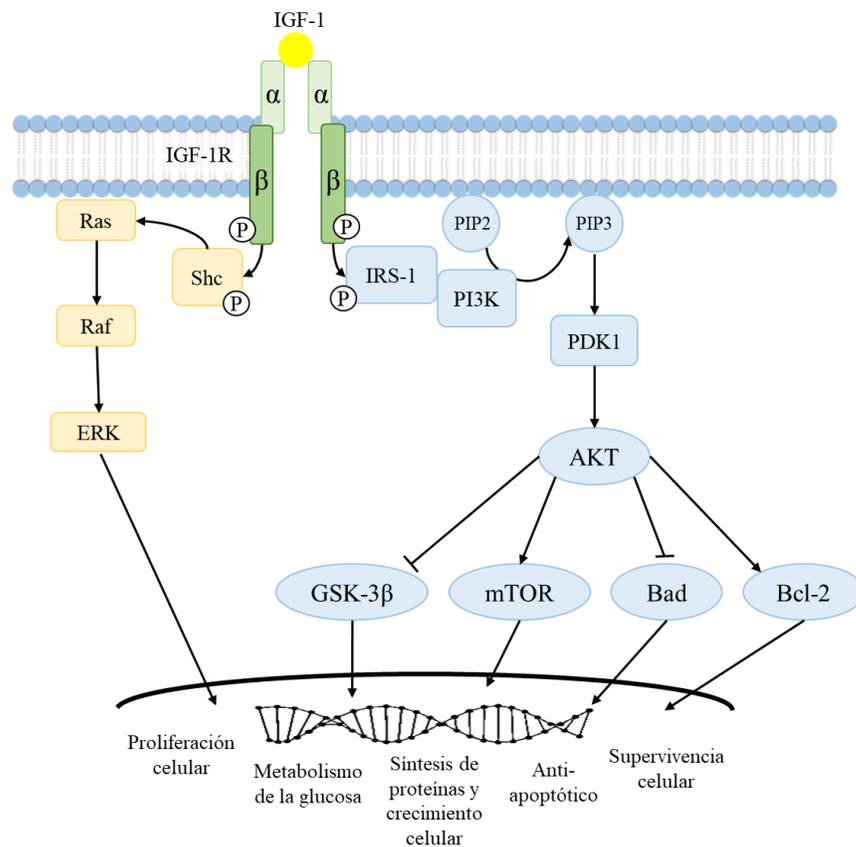


Figura 9: Vía de señalización de IGF-1. El receptor activado es capaz de fosforilar otros sustratos que contienen tirosina como el sustrato receptor de insulina 1 (IRS-1) y la proteína Shc. El reclutamiento de IRS-1 induce a la activación de la PI3K el cual fosforila a PIP2 transformándolo en fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfato (PIP3), siendo este un segundo mensajero que conducirá a la activación de la quinasa dependiente de fosfoinositol-1 (PDK1) el cual fosforila a AKT activándolo. El AKT activado va a regular una serie de moléculas, en donde va a activar a la proteína mTOR, la cual va a promover la síntesis de proteínas y el

crecimiento celular, y va a inhibir a Bad, para inhibir la apoptosis, y a activar a Bcl-2 para promover la supervivencia. Además, AKT activado influye en el metabolismo de la glucosa al fosforilar a la enzima glucógeno sintasa quinasa 3 beta (GSK-3 β) bloqueando su actividad y así activando la síntesis de glucógeno, la translocación de GLUT 4 a la membrana plasmática para activar el transporte de glucosa a los tejidos extrahepáticos como el muscular y adiposo y además la activación de la glucólisis. Por otro lado, y en forma paralela, Shc induce a la activación de la ruta de las quinasas Ras-Raf-ERK estimulando la proliferación celular. *Tomado y adaptado de Jung et al. (2015) (206,207).*

Debido al rol que tiene IGF-1 en el desarrollo, crecimiento y regeneración de órganos, se ha visto que juega un importante rol en diferentes enfermedades crónicas. A nivel hepático, IGF-1 juega un rol hepatoprotector, por lo que se ha demostrado que el tratamiento con IGF-1 puede ser beneficioso en la cirrosis hepática (208). En un estudio se indujo cirrosis en ratas con CCl₄ y se trataron con un vector recombinante del virus del simio 40 (rSV40) que codifica IGF-1 (rSVIGF1) y se concluyó que la expresión sostenida de IGF-1 en el hígado logró desacelerar la progresión de la cirrosis (209). Sumado a lo anterior, también se demostró que la administración sistémica de IGF-1 disminuye los niveles de colágeno en el hígado y la puntuación de fibrosis histológica, mejora la función hepática y reduce la fibrosis (210–213). A nivel renal, IGF-1 se ha evaluado para ser administrado en ERC debido a que es un potente mitógeno de las células mesangiales, las cuales son células contráctiles que rodean a los capilares del riñón y regulan la filtración glomerular, y estimula la migración y la producción de proteínas de la MEC, al mismo tiempo inhibe la apoptosis de las células de este órgano. En los podocitos, las cuales son células que participan en la filtración glomerular y son de importancia para mantener la arquitectura del glomérulo, IGF-1 a través de la vía de PI3K promueve la supervivencia de estas células. Debido a todo esto se ha propuesto que IGF-1 tiene un papel potencial en la mejora de la reparación del tejido renal frente a lesión (214). En cuanto a patologías respiratorias, como el asma, se ha visto que IGF-1 está aumentado en pacientes con asma y se correlaciona con la fibrosis subepitelial (215) lo que sugiere que IGF-1 puede actuar como un GF involucrado en la inflamación y remodelación de las vías respiratorias. En el 2005 Yamashita *et al.*, demostró que al inhibir IGF-1 en asma se inhibe la elevación de la inflamación, la resistencia de las vías respiratorias y el aumento del

engrosamiento de la pared de estas vías lo que indica que inhibir IGF-1 y su señalización puede ser prometedor, sumado a que su inhibición tendría actividad antiinflamatoria mediada por la disminución de la expresión de la molécula adhesión intercelular-1 pero sin cambiar los niveles de citoquinas inflamatorias (216). En un estudio realizado Kim *et al.*, se demostró que IGF-1 induce inflamación en las vías respiratorias por asociado a una inducción de VEGF, el cual desempeñaría un rol proinflamatorio y fibrosis subepitelial debido a que regularían la expresión de TGF- β 1, por lo que la inhibición de IGF-1 podría estar ligado a una actividad antifibrótica (217). Además de esto, IGF-1 promueve la proliferación de las células musculares lisas de las vías respiratorias produciendo hiperplasia de estas e induce a una contracción sostenida de estas células lo que aumenta la resistencia de las vías respiratorias dificultando la llegada de oxígeno a los pulmones y contribuyendo al desarrollo de la patología respiratoria (218).

Familia del factor de las neurotropinas

Los integrantes de esta familia son un grupo de GF específicos del sistema nervioso tanto central como el periférico, los cuales son producidos por los astrocitos, principales células gliales, es decir, células de soporte que se localizan en el sistema nervioso central y que tienen como función proteger a las neuronas (219). La función de los integrantes de esta familia es promover el crecimiento de las neuritas, también denominado proceso neuronal, el cual hace referencia a cualquier proyección desde del soma de una neurona ya sea un axón o una dendrita, además estimula la diferenciación de las células neuronales y la supervivencia de estas, tanto *in vivo* como *in vitro* (220). Hasta el momento, se han descrito cinco neurotropinas (NT): el GF nervioso (NGF) o también denominado NT-1, el GF derivado del cerebro (BDNF, del inglés *brain derived neurotrophic factor*) o también llamado NT-2, NT-3, NT-4 y, por último, la NT-5 (219). De estos factores, el NGF es el miembro fundador y mejor caracterizado de esta familia cuyo descubrimiento ya fue descrito anteriormente, mientras que el NT-5 es el miembro más recientemente descrito en el hombre (219,220). Las NT pueden interactuar con dos clases distintas de receptores: el receptor de NT p75 (p75 NTR) y la quinasa relacionada con tropomiosina (Trk) (220). El

p75 NTR es el primer receptor descrito y en un comienzo se había identificado como un receptor de baja afinidad por NFG, pero luego se encontró que podía interactuar con todas las NT con afinidad similar (221,222). Este es un receptor que pertenece a la superfamilia de receptores de necrosis tumoral, el cual puede interactuar con varias proteínas las cuales transmiten importantes señales para regular la supervivencia, diferenciación y la plasticidad sináptica de las células neuronales (220). p75 NTR que puede interactuar tanto con las formas maduras e inmaduras de NT (pro-NT), pero tiene una mayor afinidad por las formas inmaduras, por esto se ha catalogado a este receptor como un receptor de baja afinidad para NT (223), además se ha determinado que este es un receptor que se expresa ampliamente en las poblaciones neuronales y gliales en el sistema nervioso en desarrollo, pero que su expresión va siendo regulada negativamente hacia las edades adultas (224). Por otro lado, Trk son una familia de receptores que son activados específicamente por las formas maduras de NT y no por las inmaduras, debido a esto se catalogan como receptor de alta afinidad para NT (223,224). Los efectos sobre la supervivencia y crecimiento neuronal se desencadenan por la unión del NGF a TrkA, de BDNF, NT-4 o NT-5 a TrkB y NT-3 a TrkC, por lo tanto, la expresión de algún tipo de estos receptores le da la capacidad a la neurona de responder a la NT correspondiente (225). La diferencia entre los dos receptores descritos, además de su afinidad por la forma madura de NT, es que la activación de los receptores Trk casi siempre promueve la supervivencia y diferenciación neuronal, mientras que la activación de p75 NTR generalmente promueve la apoptosis (223).

Familia del factor de crecimiento transformante β

El inicio del estudio de la familia de TGF- β en la historia se dio inicio en el año 1978, donde los científicos De Larco y Todaro describieron la purificación parcial de un nuevo polipéptido en cultivos de fibroblastos renales de rata transformados por el virus del sarcoma de Moloney (MSV) al cual llamaron GF Sarcoma (SGF) (226). Luego en el año 1981, Roberts *et al.*, describió que en realidad este polipéptido era una mezcla de al menos dos moléculas que presentaban diferentes funciones, llamándolas TGF- α y TGF- β (227). El nombre de TGF fue debido a que estas moléculas tenían la actividad de inducir a un cambio

de fenotipo en las células que actuaba y además porque se creía que este factor solo era producido por células transformadas (cancerosas) pero esta última suposición fue demostrada como incorrecta años más tardes (228). En el año 1986, Roberts y Sporn describieron a TGF- β como un polipéptido secretado que es capaz de inducir la proliferación de los fibroblastos y la producción de colágeno (229).

Esta familia está compuesta por un grupo de tres isoformas proteicas: TGF- β 1, el cual corresponde al miembro fundador, TGF- β 2 y TGF- β 3. La estructura primaria de las tres isoformas de este grupo es altamente homólogo, en donde las formas maduras de TGF- β 1 y TGF- β 2 tienen una homología de aproximadamente 71% en su cadena aminoacídica, mientras que TGF- β 3 presenta una homología con TGF- β 1 y TGF- β 2 de un 76% y 80% respectivamente. La forma activa de estas isoformas es un homodímero compuesto de dos cadenas polipeptídicas, cada una de 112 aminoácidos, las cuales están conectadas por un enlace disulfuro (230,231). El TGF- β 1 se expresa en diferentes tipos de células como los linfocitos, los macrófagos, fibroblastos, condrocitos, miocitos, astrocitos, las células epiteliales y endoteliales, células del riñón y de la placenta y plaquetas, incluso por algunas células tumorales (232), mientras que TGF- β 2 se expresa en las células epiteliales y neuronales y, por último, TGF- β 3 se expresa principalmente en las células mesenquimales (233). TGF- β cuenta con una diversidad de funciones las cuales las ejerce por mecanismos autocrinos, paracrinos y endocrinas y dentro de estas se encuentran el control de la proliferación y diferenciación celular, la cicatrización de heridas, apoptosis, adhesión y migración en diversas células como los macrófagos, linfocitos T y B, células hematopoyéticas inmaduras, neutrófilos y células dendríticas y además juega un importante rol en condiciones patológicas como la fibrosis y el cáncer (230,231,233,234). Lo que diferencia a las tres isoformas pertenecientes a esta familia es que TGF- β 1 se expresa en procesos patológicos en respuesta del daño y enfermedad como la reparación de tejidos, carcinogénesis y estrés, mientras que TGF- β 2 y TGF- β 3 se expresa en procesos fisiológicos como lo son el control hormonal y desarrollo, debido a esto el TGF- β 1 es el de mayor interés clínico de estudio, debido a su participación en procesos patológicos por lo que será el integrante de esta familia que se describirá más profundamente (235). El proceso de síntesis de TGF- β 1 se describe en la figura 10. La ruta tiene como producto final la síntesis de TGF- β 1 como un complejo inactivo el cual presenta estructura que impide que este se pueda unir

a su receptor (236). Esto permite que en la mayoría de los tejidos TGF- β 1 inactivo pueda almacenarse en cantidades significativas y que cuando se requiera la acción de este factor se libere la fracción activa y así ejerza su acción (237).

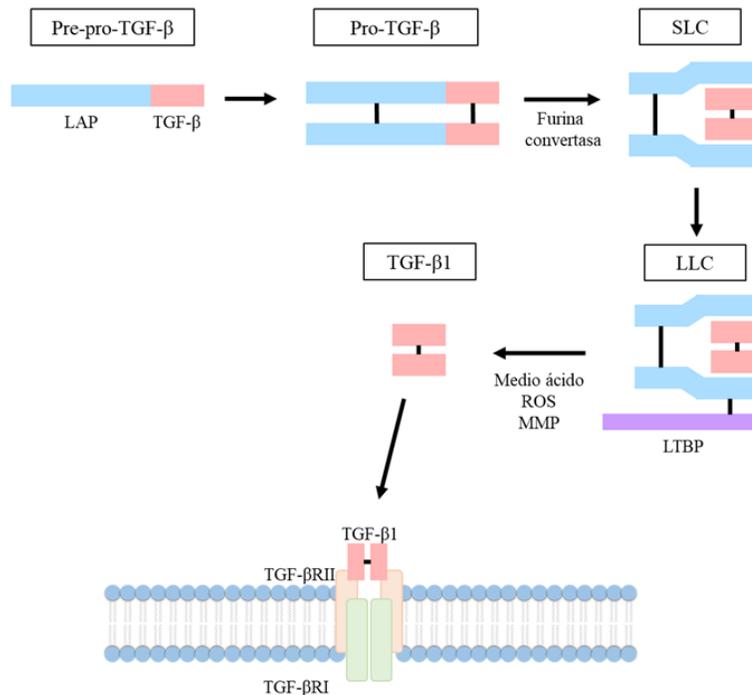


Figura 10: Síntesis y liberación de TGF- β 1. TGF- β 1 es sintetizado como un pre-pro-TGF- β , el cual es una cadena que contiene al TGF- β en el extremo C-terminal y un péptido asociado a la latencia (LAP) en el extremo N-terminal, este se dimeriza formando el pro-TGF- β . El enlace que une a LAP y TGF- β es escindido antes de ser secretado de la célula por una furina convertasa que se encuentra en la membrana citoplasmática dejando a TGF- β y LAP unido por enlaces no covalentes, formando así el complejo latente pequeño (SLC). A nivel extracelular, SLC se une a la proteína de unión a TGF- β latente (LTBP) por enlaces disulfuro formando así el complejo latente largo (LLC) el que se encuentra unido al MEC el cual se encuentra inactivo. Para que TGF- β 1 se active y realice sus acciones en las células LLC es liberado por proteasas como la plasmina, quimasa de los mastocitos y la trombina. Posteriormente proteasas como plasmina y la metaloproteinasas de matriz (MMP) 2 y 9, escinden los enlaces entre TGF- β y LAP (este paso también ocurre por cambios conformacionales de LAP en medio ácido y por EROs). TGF- β libre ahora se puede unir a

su receptor y ejercer su actividad biológica. *Tomado y adaptado de Biernacka et al. (2011) (237).*

TGF- β 1 ejerce su función a través de la unión a su receptor de membrana el cual consiste en una estructura tetramérica que se compone por dos receptores de tipo I (TGF- β RI) y por dos receptores de tipo II (TGF- β RII) (238,239). Estos receptores son de tipo serina/treonina quinasa. Además, existe un receptor tipo III (TGF- β RIII) no señalador el cual funciona una vez que TGF- β se presenta a TGF- β RII y cumple la función de mejorar la unión inicial de TGF- β 2 (135,239). Inicialmente TGF- β 1 se une al homodímero de TGF- β RII el cual fosforila al dominio citoplasmático de TGF- β RI en residuos específicos de serina y treonina. Esta fosforilación activa a la quinasa de TGF- β RI, el cual posteriormente va a fosforilar a los efectores citoplasmáticos y así inicia la cascada de señalización intracelular para efectuar las acciones celulares (238). Existen dos vías de señalización que se pueden activar: la vía canónica, siendo la de mayor importancia en condiciones patológicas de fibrosis, y la no canónica (237). La vía canónica se realiza a través de proteínas citoplasmáticas pertenecientes a la familia SMAD (homólogas de la proteína *Mothers Against Decapentaplegic* de la mosca *Drosophila Mad* y la proteína *Sma* de *Caenorhabditis elegans*, del gen *sma* de la palabra del inglés "*small*" en vista de su capacidad de alterar el tamaño corporal), las cuales tienen la capacidad de unirse al ADN directamente, lo que finalmente va a llevar a la activación de la transcripción de genes blanco (230,240). La familia SMAD en mamífero consta de 8 proteínas las cuales se pueden agrupar en tres clases funcionales: las SMADs activadas por receptor (R-SMAD) que incluye a SMAD 1, 2, 3, 5 y 8, en donde la SMAD 3 y 4 serán las que se activen por TGF- β 1, la mediadora común SMAD (Co-SMAD) que corresponde a SMAD 4 y, por último, las SMADs inhibitorias (I-SMAD) que incluye a SMAD 6 y 7 (230,237,241). Estas proteínas son capaces de activar o reprimir la transcripción de genes teniendo efectos de diferenciación, inhibición del crecimiento y deposición de MEC (237). Se ha logrado determinar que es SMAD 3 la que más se destaca por su acción de aumentar la síntesis y depósito de MEC, por medio la activación de las células estrelladas a miofibroblastos (242,243). La cascada de señalización canónica se describe en la figura 11. A nivel de estudio clínico, es importante el efecto que conlleva la activación de la vía canónica en los fibroblastos dado a que en estos promueve la proliferación y diferenciación de estas células, induce a la producción de MEC y además promueve la transición fenotípica de las células endoteliales a fibroblastos o TEM, todo esto

tiene como resultado que TGF- β 1 actúe como un factor profibrótico (237,244). Por otro lado, se tiene la vía de señalización no canónica o independiente de SMAD, incluye a nivel de señalización a MAPK, PI3K/AKT, mTOR y la ruta NF- κ B, donde TGF- β 1 es capaz de inducir apoptosis, detener el ciclo celular, promover la adhesión y migración celular y en otros casos es capaz de promover la proliferación como es el caso de las células cancerosas (230,237,245). A pesar de generar estas acciones por medio de esta segunda vía, su importancia en la mediación de respuestas que sean específicas de TGF- β 1 y su papel en la fibrosis, ya sea fisiológica o patológica, aun no se ha aclarado por completo (244).

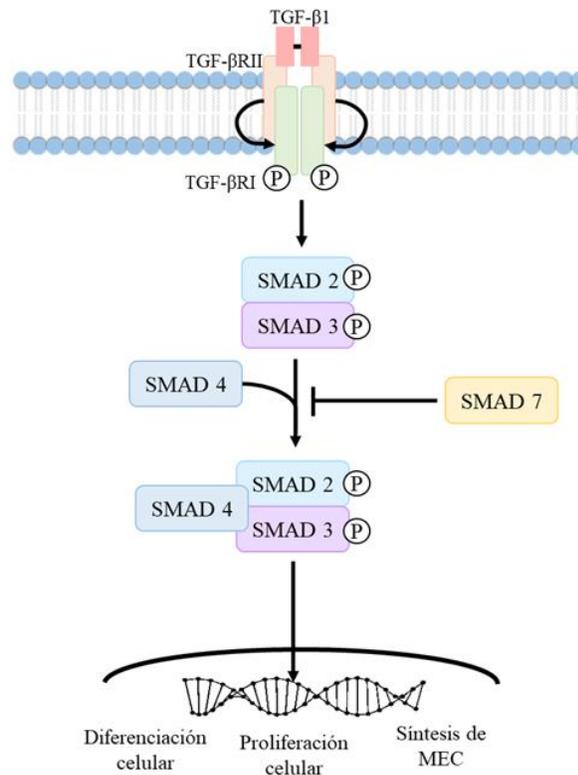


Figura 11: Vía de señalización canónica. TGF- β 1 al unirse y activar a su receptor produce la fosforilación de SMAD 2 y SMAD 3 llevando a la activación de estas proteínas. SMAD 2 y 3 fosforilados se encuentran unidos formando un dímero. Posteriormente, a este dímero se le unirá SMAD 4 formando un complejo que se translocará al núcleo donde es reclutado en el ADN por factores de transcripción específicos de unión al ADN y modula la transcripción de genes diana, incluida la inducción de SMAD 7 el cual es responsable de la inhibición de

la unión de SMAD 4 al dímero de SMAD 2 y 3, formando un complejo con este dímero para así inhibir su translocación al núcleo. *Tomado y adaptado de Xu (2016) (234,241).*

Se ha investigado el rol de TGF- β 1 en enfermedades crónicas, en particular debido a su papel en los procesos fibróticos. A nivel renal, en diversos estudios se ha respaldado la importancia de TGF- β 1 en la fibrosis renal, la cual es el principal mecanismo patológico de la ERC, en donde se ha visto que la sobre expresión de este factor en el hígado de roedores es capaz de inducir respuesta fibrótica en el riñón, mientras que el bloqueo de este factor ya sea con anticuerpos neutralizante, delección genética e inhibidores es capaz de atenuar la fibrosis renal tanto *in vivo* como *in vitro* (246–251). Además, se ha visto que TGF- β 1 media la fibrosis renal progresiva al estimular la producción de MEC por vías canónicas, suprime la degradación de MEC inhibiendo MMP al inducir la activación del inhibidor tisular de MMP, media la transformación de células epiteliales tubulares y endoteliales a miofibroblastos y actúa directamente sobre células renales residentes promoviendo la proliferación de células mesangiales las cuales podrían fagocitar células del riñón conduciendo a un mayor deterioro renal y favorecer a la fibrosis de este órgano (234,252–256). A nivel hepático, se ha visto que TGF- β 1 juega su papel en la fibrosis hepática por medio de la activación de las células estrelladas del hígado las cuales tienen la función de producir MEC y además en los hepatocitos produce la inhibición del crecimiento celular e induce a apoptosis lo que a largo tiempo puede llegar a cirrosis hepática y hepatocarcinoma (257). A nivel respiratorio, se ha visto que TGF- β 1 participa en la remodelación de la vía aérea el cual es la modificación fisiopatológica de la estructura normal de la vía aérea cuyo proceso incluye cambios epiteliales, fibrosis subepitelial, remodelación del músculo liso de las vías respiratorias y cambios microvasculares (258,259). En el asma, TGF- β 1 induce efectos anti y proapoptóticos en las vías respiratorias, en donde el efecto antiapoptótico ocurre mediado por las vías SMAD mientras que el proapoptótico es mediado por la vía de señalización MAPK. El papel TGF- β 1 dentro de esta patología es en la fibrosis subepitelial mediante el aumento de la deposición de MEC al inducir la diferenciación y proliferación de los fibroblastos y por otro lado, juega un papel fundamental en la TEM en el epitelio alveolar pulmonar y bronquial (258). A nivel cardíaco, TGF- β 1 es un factor que tiene una alza temprana post infarto teniendo un papel de traducir señales hipertróficas en cardiomiocitos y además induce la diferenciación de miofibroblastos promoviendo la deposición y

preservación de la MEC mientras que a nivel inflamatorio, TGF- β 1 se ha visto que suprime la síntesis de mediadores inflamatorios por los macrófagos, por lo que este GF en el infarto puede servir como el “interruptor maestro” que marca la transición de la fase inflamatoria a la formación de cicatrices (260).

5.5 Análisis de los factores de crecimiento y su relación con los ácidos grasos ω -3

Debido a las acciones previamente mencionadas de los ω -3 en el organismo, se propone que estos ácidos grasos generan distintos efectos sobre los GF, ya sea su estimulación o inhibición, para así lograr su acción protectora frente a procesos inflamatorios o de estrés oxidativo. Sin embargo, hoy en día no existen suficientes estudios que determinen la relación clara y directa entre EPA, DHA y GF. Dentro de los factores nombrados con antelación la mayor información disponible en la literatura es de cuatro de ellos (TGF- β 1, EGF, VEGF, IGF.1), los cuales también son de mayor relevancia en cuanto a enfermedades crónicas. A continuación se procederá a hacer una descripción detallada de los estudios que correlaciona ω -3 con ellos:

5.5.1 TGF- β 1

Este factor interviene en la proliferación y diferenciación celular y contribuye a la progresión de la fibrosis por medio de la estimulación de la síntesis y depósito de MEC. Diversos autores proponen que EPA y DHA interfieren en esta vía de señalización, lo que conlleva a una disminución en las acciones de este factor (261–263). En base a lo anterior estudios proponen que EPA puede atenuar el daño hepático por inflamación y fibrosis generado por TGF- β 1 al reducir su expresión, dos de estos estudios se realizaron en modelos de ratas con lesión hepática crónica por enfermedad del hígado graso no alcohólico a las que se les administró EPA, donde se obtuvo que este ω -3 redujo los niveles de TGF- β 1 lo que logró prevenir la progresión de la fibrosis hepática (264,265). Sumado a lo anterior, en un

modelo de daño crónico hepático asociado a colestasis, la administración de DHA no solo permitió la disminución de la fibrosis, sino que también suprimió el reclutamiento y acumulación de ERK/NF- κ B, junto a la disminución plasmática de TGF- β 1, por lo que en base a esto los autores asociaron que el efecto antifibrótico de los ω -3 se debe su capacidad de reducir la señalización mitogénica y fibrogénica de TGF- β 1 (266), recordando además que existe una comunicación muy estrecha entre NF- κ B y TGF- β 1, donde NF- κ B juega un rol central en la regulación de la expresión de este GF (267). El mismo efecto se vio en pacientes con enfermedad del hígado graso no alcohólico a los que se les dio una suplementación con ω -3 y se obtuvo una reducción significativa los niveles séricos de este GF profibrótico (268). A nivel pulmonar, mediante un modelo de sepsis en ratones, se ha determinado que la suplementación con EPA puede reducir los niveles de TGF- β 1 promoviendo así menor deposición de colágeno en el pulmón, generando de esta manera la reducción de la fibrosis pulmonar. Además, los autores encontraron que EPA aumentaba los niveles de VEGF, donde la modulación de ambos factores generaría una protección de órganos distales y mejora del rango de supervivencia total (269). Esto también ocurre en otros escenarios, como en el cáncer, en donde se demuestra que los ω -3 pueden prevenir el aumento de TGF- β 1, el cual en estas condiciones actúa como promotor de la proliferación de las células cancerosas, demostrando que EPA y DHA pueden tener efectos antiproliferativos contribuyendo a la inhibición del crecimiento tumoral (270).

Aparte de las publicaciones ya mencionadas, podemos encontrar además otros estudios que han buscado determinar la manera en que EPA y DHA pueden afectar la vía de señalización de TGF- β 1. Una investigación realizada en líneas celulares de cáncer de colon tratadas con DHA, con el fin de evaluar su efecto sobre TGF- β , ha establecido que estos ω -3 son capaces de generar una regulación negativa, es decir, una disminución de la señalización de las proteínas SMAD mediada por TGF- β 1 (271), misma conclusión a la que se llegó en un estudio en línea celular de cáncer de hígado, ya que estas al ser cultivadas con EPA y DHA tuvieron una disminución de la señalización de SMAD 2 y 3 por TGF- β en un 30% (272). En un estudio desarrollado por Chen *et al.*, el 2011 en un modelo de fibrosis cardiaca en ratones con dieta rica en ω -3, propone que esta dieta ayuda a la prevención de la fibrosis a nivel cardiaco debido a la interrupción en la señalización de TGF- β 1 al bloquear la

translocación nuclear de fosfo-SMAD por la activación de la vía guanosín monofosfato cíclico (cGMP) / Proteína Kinasa G (PKG), se vio que EPA y DHA son capaces de bloquear la proliferación de fibroblastos cardíacos inducida por TGF- β 1, impidiendo la síntesis de colágeno y la diferenciación celular a miofibroblastos. En este estudio, se indica que el efecto protector de los ω -3 no se debe a la disminución del factor TGF- β 1 ni a la inhibición de la fosforilación río abajo de SMAD, sino que se genera la activación de la vía cGMP / PKG, lo que bloquea la translocación nuclear de fosfo-SMAD 2 y 3, inhibiendo la acción fibrótica de TGF- β 1 (261) (Figura 12). Por otra parte, otro estudio sobre la participación del DHA en la cascada de señalización de TGF- β 1 fue el realizado en un modelo en ratas a las que se les indujo a fibrosis pulmonar con paraquat (PQ, un organofosforado) y se les administró como tratamiento DHA, encontrándose que este ω -3 inhibe el ARNm de TGF- β 1 inducido por PQ y aumenta la expresión de SMAD 7 (Figura 12), tanto en las células epiteliales del alveolo como en las vías respiratorias (262) (Figura 13). Finalmente, He *et al.*, en el año 2017 vio el efecto protector del DHA en un modelo crónico de fibrosis hepática en ratas, donde propuso que DHA disminuye la señalización de SMAD 2 y 3 por medio del aumento de los niveles del receptor de *receptores activados por proliferadores peroxisomales* (PPAR)- γ , el cual corresponde a un receptor nuclear que tiene la capacidad de acoplarse con una gran variedad de ligandos y que al hacerlo puede formar un complejo que se une a regiones específicas del ADN. PPAR- γ juega un rol en la regulación de la fibrosis hepática demostrando que sus niveles y actividad llevan a disminuir significativamente la activación de las células estrelladas del hígado, las cuales son responsables de la producción de MEC en este órgano. PPAR- γ frente a la administración de DHA aumentó sus niveles y su activación, lo que conllevó a que la fosforilación y, por lo tanto, la activación de SMAD 2 y 3 disminuyeran drásticamente, regulando así, de manera negativa a TGF β RI y TGF β RII (263).

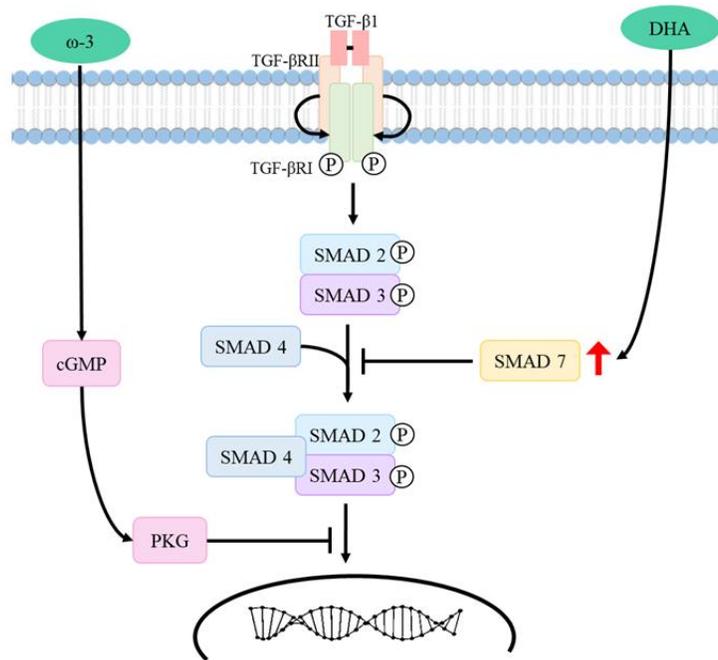


Figura 12: Propuesta vía de señalización de TGF-β1 en presencia de ω-3. Los ω-3 (DHA y EPA) inhibe la cascada de señalización iniciada por TGF-β1 por medio de la activación de cGMP que posteriormente activará a PKG el cual va a inhibir la translocación al núcleo del complejo conformado por SMAD 2, 3 y 4. Otra propuesta es que DHA aumenta los niveles de SMAD 7 el cual va a inhibir la unión de SMAD 4 al dímero de SMAD 2 y 3. Figura de creación propia de las autoras.

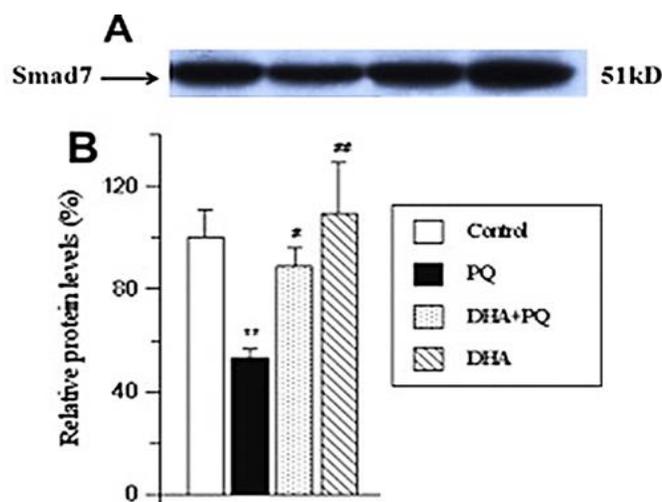


Figura 13: Niveles de expresión de SMAD 7 mediante la técnica de Western blot. Tomado y adaptado de Chen et al. (2013) (262).

5.5.2 EGF

Este factor estimula la sobrevivencia y crecimiento de las células epiteliales para la reparación del tejido en situaciones benignas, pero también es capaz de estimular la proliferación celular en situaciones de malignancia. Debido a lo anterior, se propone que EPA y/o DHA podrían promover o inhibir la acción de EGF, dependiendo de la célula blanco y del ambiente en el que esta se encuentre. Algunos estudios han reportado que estos ω -3, en presencia de EGF, tienen un efecto promotor de la mitogénesis, por ejemplo, Mollerup *et al.*, demostró en células epiteliales renales que EPA y DHA a bajas dosis ($<10\mu\text{M}$) estimulaban la proliferación celular en presencia de EGF (manteniendo las características fenotípicas de células normales), y a concentraciones más altas ($>10\mu\text{M}$) se genera una inhibición de la proliferación celular a en presencia de EGF (273). Este efecto promitogénico también se dio en condiciones de deterioro del SNC y muerte neuronal, donde EPA y DHA son capaces de aumentar la tasa de proliferación de las células madre multipotentes (neurogénesis), lo que posiblemente estaría mediado por un aumento de la sensibilidad de los EGFR y activación de la vía celular PI3K/AKT, la cual es una vía crítica para el crecimiento y supervivencia celular, conllevando a la reparación cerebral (274).

Resulta interesante discutir que existe reportes donde EPA y DHA serían capaces de inhibir la proliferación celular incluso en presencia de EGF, como se vio en un estudio de cultivo de células mesangiales bovinas, en el que EPA atenuó la proliferación celular mediante la inhibición de la unión de EGF a su receptor (275). En otro estudio, DHA no solo inhibió la mitosis de células mesangiales, sino que también disminuyo la expresión de ERK fosforilado y la activación transitoria de la vía quinasas c-Jun N-terminal (JNK) la cual es una proteína involucrada en apoptosis, indicando que DHA presenta efectos antimitogénicos y proapoptóticos (Figura 14) (276). Lo anterior se refuerza con el estudio realizado en células de cáncer de mama por Schiley *et al.*, donde se determinó que estos ω -3 disminuyen la proliferación e inducen apoptosis mediante la disminución de los niveles de EGFR fosforilado, sin embargo, el aumento de activación del receptor no se relaciona a proliferación celular, sino que a apoptosis, debido a que la fosforilación sostenida de EGFR lleva a la

activación de la vía MAPK p38, generando así la inhibición de la proliferación y estimulando la apoptosis de las células cancerosas (Figura 14) (277). Una investigación realizada por *Li et al.*, el 2011 en células de cáncer de mama, sugiere que DHA es capaz de suspender la proliferación celular inducida por EGF mediante la inhibición de la expresión de EGFR (278). En contraste a lo ya mencionados, también se ha planteado que estos ω -3 pueden tener efectos negativos, como se vio en un estudio de modelo murino con lesiones agudas en el colon donde observó que la suplementación con DHA altera la señalización de EGFR y suprimen la activación de las vías ERK y STAT, que estimulan la reparación del epitelio necesario para la cicatrización de heridas, lo que sugiere que DHA puede ser desfavorable en la recuperación de lesiones agudas ya que impide una correcta y oportuna reparación del epitelio dañado, pero en lesiones de tipo crónicas se propone que DHA sería beneficioso ya que contribuiría a controlar la proliferación excesiva de células, diferenciación y deposición de MEC, disminuyendo a la vez la fibrosis generada (279).

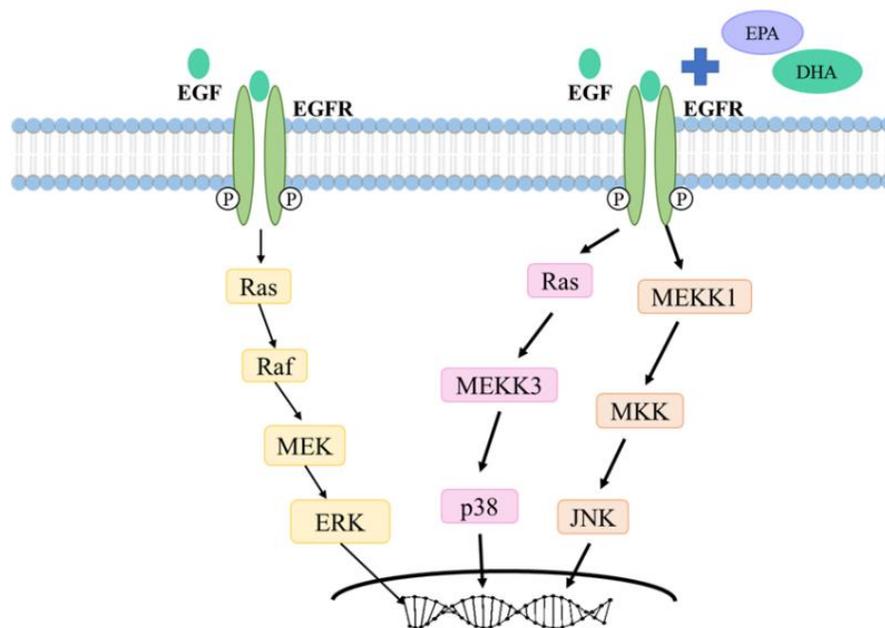


Figura 14: Propuesta vía de señalización de EGF en presencia de ω -3. En situaciones normales EGF se une a su receptor EGFR generando su autofosforilación y activación, activando río abajo la vía de ERK que lleva a la estimulación de la proliferación celular. En condiciones patológicas, la presencia de DHA genera la activación sostenida de EGFR, llevando a la activación de las vías P38 y JNK, ambas relacionadas a estímulos proapoptóticos. Figura de creación propia de las autoras.

5.5.3 IGF-1

Como todos los GF, IGF-1 es capaz de intervenir en la proliferación, crecimiento y desarrollo celular, sin embargo, IGF-1 también juega un rol importante en la remodelación ósea por lo que se evaluó como se afectaba frente a la suplementación con DHA y EPA en ratas, obteniéndose como resultado que estos ω -3 son capaces de aumentar los niveles de este GF lo que lleva a mejorar la propiedad estructural y mecánica ósea (280). También se vio que una dieta rica en ω -3 puede tener efectos sobre la formación ósea debido a un aumento en IGF-1, ya que se sabe que este factor, además de estar involucrado en la proliferación de osteoblastos, es un mediador importante de la hormona del crecimiento en niños y adolescentes, que afecta tanto el crecimiento y la adquisición de masa ósea, por lo que una alimentación con mayor concentración de ω -3 genera un aumento de síntesis de IGF-1, que sería indicativo de una mayor concentración de GH (281). La estimulación en la síntesis de IGF-1 por una dieta rica en DHA también se vio en un estudio en cerdos, donde además de un aumento en la expresión de IGF-1 se generó aumento de la síntesis de proteínas del músculo esquelético. Los autores indican que la dieta generó un aumento de la expresión de ARNm de IGF-1 y una mayor estimulación de su vía de señalización mediada por mTOR, la cual es una proteína intracelular involucrada en la síntesis de proteínas (282). Además de lo mencionado, IGF-1 juega un importante rol en la diferenciación folicular y en otras funciones reproductivas por lo que se estudió en un cultivo de células granulosa humanas de mujeres con síndrome de ovario poliquístico si la incubación de estas con EPA alteraba la expresión de IGF-1, determinándose que EPA genera una regulación ascendente y concentración dependiente de la expresión de este GF (283). Por otro lado, en procesos cancerígenos IGF-1 por su acción de promover la proliferación, contribuiría en la progresión del cáncer por lo que se ha visto que en esta patología, EPA y DHA actuarían más bien como un inhibidor de la proliferación celular por lo que reprimirían el efecto proliferativo de IGF-1, lo que fue expuesto en un estudio en donde se demostró que estos ω -3 inhibían la proliferación de queratinocitos premalignos a pesar de que estos se encontraban en un ambiente en donde estaba IGF-1 (284).

5.5.4 VEGF

Este factor de crecimiento actúa particularmente en las células endoteliales, mediando su supervivencia y proliferación, y mejorando la permeabilidad vascular. Existen estudios que establecen el efecto de ω -3 sobre la producción de VEGF, por ejemplo, una investigación en células de cáncer de colon humano determinó que estos EPA y DHA pueden inhibir el crecimiento celular y la expresión de VEGF, proponiendo como mecanismo que EPA y DHA inhiben y modulan la vía angiogénica COX2 / PGE2 / pERK / HIF-1, la cual en ausencia de ω -3 induce la expresión de VEGF (285). Por otra parte, en un estudio en cultivos de células endoteliales microvasculares retinianas se determinó el efecto de los ω -3 junto con la suplementación de VEGF sobre la señalización angiogénica y la producción de NO, en relación a esto se debe tener en cuenta que la señalización de VEGF en las células endoteliales vasculares lleva a la producción de EROs, como $O_2^{\cdot-}$, a partir de la NADPH oxidasa, que actúa como un segundo mensajero para estimular la proliferación y la angiogénesis. Como resultados de este estudio se obtuvo que EPA y DHA son capaces de suprimir significativamente la proliferación de células endoteliales, incluso luego de la administración de VEGF, también EPA y DHA disminuyeron los niveles de $O_2^{\cdot-}$ lo que indica que estos ω -3 tienen un efecto negativo sobre la actividad oxidasa NADPH, y además DHA fue capaz de mejorar la biodisponibilidad de NO, por lo que se propuso que estos ω -3 participan en el mantenimiento de la integridad vascular mientras reducen la neovascularización patológica (286). Otro estudio relacionado a lo mismo, realizado en un modelo de retinopatía diabética con cultivos de células endoteliales vasculares de la retina de macaco Rhesus (una especie de primate), determinó que en presencia de altos niveles de glucosa ALA se pudo inhibir la secreción de VEGF, lo que sugiere un efecto protector de ALA contra la neovascularización retiniana (287). En esta misma línea, Zhuang *et al.*, determinó que altas concentraciones de EPA y DHA (50–100 μ M), adicionadas a un cultivo celular endotelial microvascular humano, son capaces de suprimir la proliferación endotelial, migración y producción de VEGF, efecto que podría ser beneficioso en enfermedades angiogénicas como el cáncer y la inflamación crónica, pero que podría ser perjudicial para la reparación o regeneración vascular (288). Con la finalidad de comprender el mecanismo molecular por el cual el DHA regula negativamente la migración celular inducida por VEGF Chao *et al.*, cultivo de células

endoteliales de la vena umbilical con DHA encontrando que cuando las células son tratadas con DHA aumenta la actividad de la enzima proteína fosfatasa 2A (PP2A) y disminuye la fosforilación inducida por VEGF de ERK1/2 y eNOS. En base a estos resultados se propone que la estimulación de la actividad de PP2A y la inhibición de la vía de señalización ERK1/2 y eNOS, inducida por VEGF, pueden estar involucradas en la supresión de DHA de la migración celular inducida por VEGF (289) (Figura 15). Por otra parte, en un experimento realizado en cultivos celulares de cáncer de esófago se observó una disminución significativa en la expresión de VEGF después de un tratamiento con Omegaven® (emulsión de aceites de pescado EPA y DHA), concluyendo que estos ω -3 se asocian con la regulación negativa de VEGF (290). En contraste a los potentes efectos antiangiogénicos sobre VEGF observados para DHA, un estudio con cultivo de trofoblastos de placenta humana indica que DHA es capaz de estimular la angiogénesis en células trofoblásticas mediante una mayor expresión y secreción de VEGF, sin embargo, el mecanismo responsable del aumento de la secreción de VEGF en trofoblastos placentarios por DHA no se conoce (291).

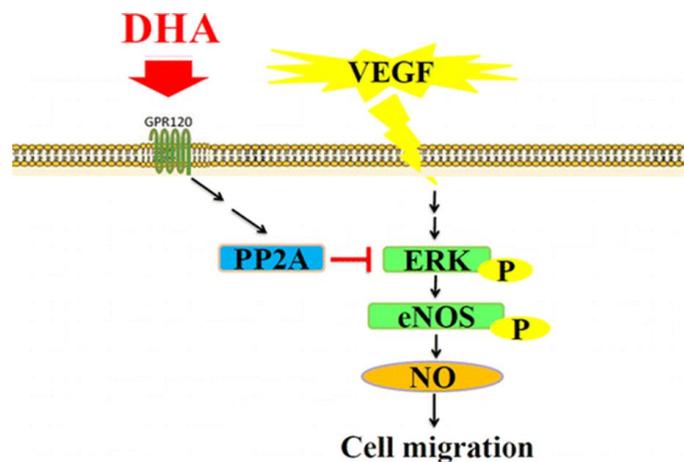


Figura 15: Propuesta acción de DHA en vía de señalización VEGF. DHA inhibe significativamente la fosforilación inducida por VEGF de ERK1 / 2 y eNOS y la migración celular, a través de la unión a GPR120, la cual induce la actividad de PP2A, capaz de inhibir la fosforilación de la vía ERK1 / 2 estimulada por VEGF. Tomado de Chao et al. (2014) (289).

5.6 Análisis de los factores de crecimiento y su relación con los derivados de ω -3

Los diferentes integrantes de los SPM, como ya se ha descrito previamente poseen un potente rol biológico pro-resolutivo y antiinflamatorio, por lo que se propone que estos mediadores deberían tener actividad sobre los GF ya sea promoviendo o inhibiendo su síntesis y vías de señalización, para así jugar un rol protector frente a diferentes escenarios deletéreos como los fibróticos, inflamatorios y/o tumorales. Al igual que en el caso de los ω -3, aún no existen suficientes estudios que puedan determinar la relación directa entre los integrantes de los SPM y los GF. A continuación, se describirán los diferentes antecedentes que se tienen respecto a la relación que existe entre SPM y TGF- β 1, EGF, VEGF, IGF-1, esto debido a que existe mayor literatura respecto a ellos y por ende es más probable correlacionar el efecto encontrado a nivel de ω -3 con un potencial efecto mediado por SPM.

Resolvinas

En cuanto a los efectos de Rvs frente a TGF- β 1, se propone que en procesos fibróticos que involucren la TEM, las Rvs inhibirán la proliferación, migración y diferenciación de los fibroblastos inducida por TGF- β 1, llevando a que este mediador pro-resolutivo juegue un rol protector frente a estos procesos. En un estudio realizado por Rogerio *et al.*, el año 2012 en un modelo de ratones con alergia respiratoria, determinó que RvD1 fue capaz de reducir el desarrollo de respuestas alérgicas en las vías respiratorias y disminuir los niveles de eosinófilos, los cuales son una fuente importante de producción de TGF- β 1, por lo que los niveles de este GF también disminuyeron, lo que sugiere una acción beneficiosa de RvD1 en la prevención de la remodelación de las vías respiratorias(292). Además, un estudio en base a RvD2 realizado por Herrera *et al.*, en el cual se indujo diferenciación celular en un cultivo de fibroblastos por medio de TGF- β 1 y posteriormente incubó con RvD2 para determinar su efecto en estas células, se obtuvo que RvD2 es capaz de inhibir la proliferación y migración de estas células, pero no de inhibir la expresión de colágeno (293). Como anteriormente se expuso, TGF- β 1 es un potente inductor de la TEM, pero además de esta transición, existe

otra denominada transición endotelial-mesenquimatosa (EndMT), un proceso estimulado por TGF- β 1 que ocurre en varias patologías, pero que a diferencia de TEM este proceso se genera en las células endoteliales vasculares, llevándolas a que se transformen en células mesenquimales. Frente a esto Shu *et al.*, en el año 2016 investigo el efecto que posee RvD1 desencadenada por aspirina sobre la EndMT en un cultivo de células endoteliales vasculares de la vena umbilical humana, observándose que RvD1 logró suprimir la expresión de vimentina (marcador mesenquimatoso) inducida por TGF- β 1, restaurando la expresión de VE-cadherina (marcador endotelial) y que RvD1 inhibe la migración celular mediante la elevación de la expresión de SMAD 7, lo que permite inhibir la acción en la vía de señalización río abajo de TGF- β 1 (294). Un estudio más reciente realizado por Zheng *et al.*, en un cultivo de células alveolares tipo II (aisladas de tejido normal distal de tumor pulmonar humanos) tratado con TGF- β 1 para inducir TEM, se determinó que la administración de RvD1 logró restaurar la morfología epitelial de las células hasta cierto nivel, además bloqueo la expresión de la N-cadherina, vimentina, colágeno tipo 1 y α -SMA, y restableció la expresión de E-cadherina, lo que se relaciona con una disminución de la migración celular y metástasis de células tumorales. Junto a lo anterior, se realizó un cultivo de fibroblastos de pulmón humano, observándose que RvD1 inhibe la proliferación y la producción de colágeno inducido por TGF- β 1 (295). Además de los estudios ya nombrado, se ha investigado la acción de RvD1 y 2 frente a TGF- β 1 en procesos tumorales, debido a que este GF juega un importante papel en la TEM en las células cancerosas, en donde permite que estas se vuelvan móviles e invasivas, mediante un estudio desarrollado en cultivo de células de la línea celular epitelial de adenocarcinoma de pulmón humano se vio que RvD1 y RvD2 inhiben la TEM inducida por TGF- β 1 logrando restaurar la morfología epitelial de las células, estas Rvs suprimieron la expresión de marcadores mesenquimales como lo son α -SMA y N-cadherina y reestablecieron la expresión del marcador epitelial E-cadherina (296).

Por otro lado, además de procesos fibróticos, TGF- β 1 juega un importante rol frente a procesos inflamatorios actuando como un inhibidor de este, por lo que se propone que en estas situaciones las Rvs actuarían aumentando los niveles de este GF para así disminuir la inflamación. En un estudio en ratones con neuritis autoinmune experimental, un modelo animal del síndrome de Guillain-Barré, se quiso determinar el efecto de RvD1 en la etapa de

recuperación de esta patología y se vio que este mediador pro-resolutivo es capaz de promover la polarización de los macrófagos antiinflamatorios, los cuales ejercen sus funciones de resolución principalmente a través de secreción de moléculas como IL-10 y TGF- β , obteniéndose luego de la suplementación con RvD1 una mayor producción de TGF- β por los macrófagos y la inhibición farmacológica de la señalización de TGF- β se provocó una disminución en la resolución de inflamación mediada por RvD1 y una menor recuperación de la enfermedad en ratas, confirmando que TGF- β juega un rol importante en el efecto resolutivo de RvD1 (297). También se ha evaluado la acción de las Rvs frente a TGF- β 1 en modelos de ratas con hernia de disco lumbar no compresivo, encontrándose que RvD1 y RvD2 produjeron un aumento de los niveles de TGF- β 1, lo que se asoció a una disminución de la inflamación a nivel de la medula espinal, en base a lo cual los autores proponen que las Rvs realizan su acción pro-resolutivas y antiinflamatoria por medio del aumento de TGF- β 1 (298,299). En contraste a lo anterior, Saito *et al.*, demostró que RvD1 podría disminuir TGF- β 1, en ratas expuestas a radiación UV. Los autores observaron que RvD1 redujo la producción de las moléculas antiinflamatorias como TGF- β 1, siendo este GF el que contribuye a la antiinflamación y reparación de tejidos al estimular los fibroblastos para producir colágeno, por lo que los autores proponen que la inhibición de la producción de TGF- β 1 en lesiones de piel puede ser un efecto negativo de RvD1 ya que se reduce la reparación del tejido (300). Debido a todo lo anterior planteado, se necesitan más estudios para establecer la relación entre las Rvs y TGF- β 1 en procesos inflamatorios, especialmente considerando la ausencia de estudios que correlacionen la actividad de Rvs de la serie E, (derivadas de EPA), con este TGF- β 1, sin embargo, en base a los efectos anteriormente expuestos de EPA sobre TGF- β 1, las RvE podrían generar una disminución de este GF, ya que EPA tiene una acción antifibrótica sobre procesos crónicos en hígado y pulmón relativos a la disminución de los niveles de TGF- β 1(264,265,269), y en otro escenario como el cáncer, EPA también disminuye los niveles de TGF- β 1 inhibiendo así la proliferación celular teniendo un efecto inhibitorio sobre el crecimiento tumoral (270), por lo que podría esperarse una respuesta biológica similar de parte de las RvE.

En cuanto a EGF, no se ha establecido la relación clara y directa de este GF con las Rvs y tampoco su implicancia en el contexto de enfermedades crónicas, pero debido a las

propiedades que posee las Rvs y EGF, en la cual las más destacable es el control proliferativo y el mantenimiento de la integridad de las células epiteliales, se propone que las Rvs podrían estimular la acción de EGF, ya sea interviniendo en la secreción, su receptor o cascada de señalización, para así estimular la acción protectora y regenerativa de tejido epitelial que posee este GF. En un estudio realizado por Zhang *et al.*, en el año 2008 en un cultivo de células epiteliales corneales humanas en las cuales se realizó una herida por rasguño para luego ser expuestas a RvE1, se determinó que RvE1 fue capaz de estimular la migración de estas células, posiblemente por medio de la activación de EGFR. Este resultado se comparó con la migración que estimula EGF, dando como resultado que este efecto fue mayor en presencia de este GF que con RvE1, por lo que los investigadores propusieron que RvE1 podría ser usado para mejorar la cicatrización de la herida corneal estimulada por EGF (301). Posteriormente, en el año 2010 Zhang *et al.*, realizaron mismo ensayo nombrado anteriormente, con el fin de determinar si la migración de las células corneales humanas estimulada por RvE1 era dependiente de la concentración de esta y se obtuvo que los efectos de RvE1 sobre la cicatrización fue concentración-dependiente y que la concentración más alta (0.1 μ M) presenta la misma tasa de migración celular para RvE1 y EGF. Además, demostraron que la acción RvE1 sobre la migración celular tiene su base en la transactivación de EGFR, proponiendo una vía de transactivación para RvE1 similar a la descrita en EGFR (ver Figura 16) (302). Además, Keyes *et al.*, demostró en modelo de mioblastos cardíacos sometidos a hipoxia-rexigenación que RvE1 activa las vías de supervivencia de PI3-K y ERK1/2 mediante la transactivación de EGFR utilizando el mismo mecanismo descrito en el estudio anteriormente mencionado (figura 16), lo que se interpreta como que RvE1 podría ser un potencial tratamiento en infarto agudo al miocardio, debido a que inhibe la muerte de los cardiomiocitos y así evita la progresión de la patología cardíaca (303). Por otro lado, en un estudio realizado por Rebecca *et al.*, en el año 2019 en un cultivo de células caliciformes conjuntivales de ratas y en uno de humanos, se obtuvo que RvD1 aumenta la concentración de calcio para así estimular la secreción de mucina, la cual es una glicoproteína clave para mantener la homeostasis de la superficie ocular mediante hidratación y lubricación, mediante la activación de EGFR así activando posteriormente a AKT y ERK1/2. El mecanismo propuesto para la activación de EGFR inducida por RvD1, es por medio de la unión de RvD1 a su receptor el cual corresponde a GPR32 (en humanos) y ALX/FPR2 (en humanos y ratas), los cuales son receptores acoplados a proteínas G, que

llevara a la activación del dominio 17 metalopeptidasa de ADAM (ADAM17) el cual va a liberar al EGF inactivo que se encuentra unido a la membrana y este posteriormente se unirá a su receptor para así activar la cascada de señalización y ejercer sus efectos (figura 17) (304).

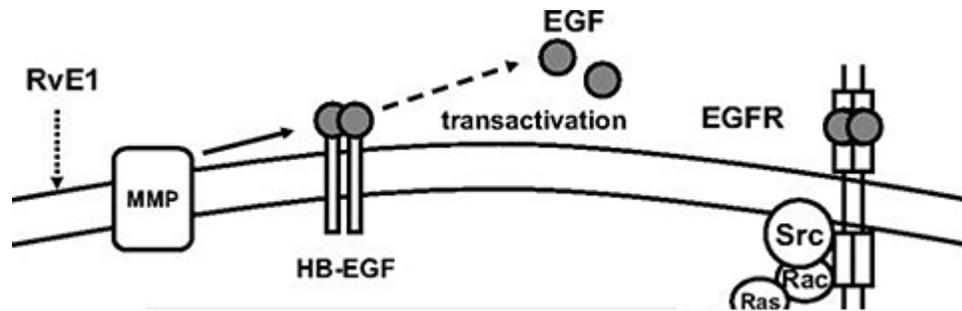


Figura 16: Transactivación de EGFR inducida por RvE1. RvE1 va a activar a una MMP la cual será la responsable de la liberación del dominio EGF de HB-EGF el cual posteriormente se unirá a EGFR para así iniciar la cascada de señalización. Tomado y adaptado de Zhang et al. (2010) (302).

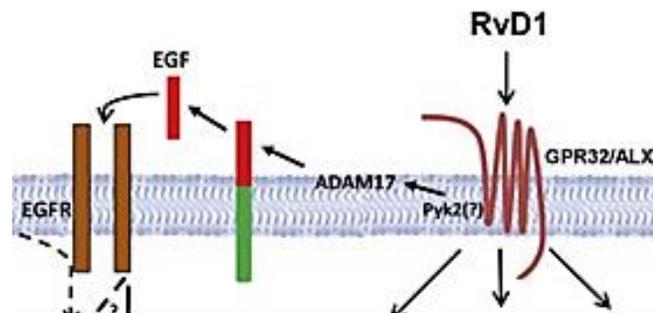


Figura 17: Activación de EGFR inducida por RvD1. Tomado y adaptado de Kaye et al. (2019) (304).

Al igual que lo ocurrido con los GF anteriores, la relación de VEGF con las Rvs en un contexto de enfermedades crónicas no se ha establecido ni estudiado, pero debido a que en los estudios mencionados anteriormente se demostró que DHA y EPA inhibirían la vía activada por VEGF, se propone que las Rvs también deberían jugar un rol inhibitor de

VEGF, ya sea en su expresión, síntesis y señalización. Hiram *et al.*, en el año 2015 buscó estudiar la acción de RvE1 en un contexto de hipertensión pulmonar la cual se caracteriza por un aumento de mediadores proinflamatorios, disfunciones endoteliales crónicas y una alta tasa de migración de células musculares lisas, postulando que RvE1 y RvD1 tendría un efecto antiinflamatorio acompañado de efectos sobre la migración de las células musculares lisas. En este estudio se realizó en un cultivo de células del músculo liso de la arteria pulmonar humana que se sometió a un ambiente proinflamatorio mediante la incubación con TNF- α más IL-6 y posteriormente se trataron con RvE1 y RvD1, obteniéndose que RvE1 y RvD1 fueron capaces de disminuir la fosforilación NF- κ B, la cual es una molécula que se activa por los receptores de TNF- α , y que al fosforilarse se transloca al núcleo para así activar varios genes siendo uno de estos genes el de VEGF, por lo que además de esto se obtuvo que estas Rvs disminuyeron significativamente la sobreexpresión de VEGF inducida por el ambiente proinflamatorio, lo cual indica que RvE1 y RvD1 inhibirían la migración anormal de las células musculares lisas promoviendo así su acción antiinflamatoria (305). Dentro de los procesos angiogénicos, se ha descrito un conjunto de neutrófilos que poseen un fenotipo CD49d+, los cuales al parecer tienen la particularidad de promover la angiogénesis en respuesta de VEGF, por lo que ha sido de interés su estudio en estos procesos y su relación con este GF, por lo que Sok *et al.* realizó un estudio en el año 2017 en un modelo de ratones con lesión en la piel dorsal, en el cual se vio que estos neutrófilos se acumulaban en el tejido dorsal lesionado en respuesta al tratamiento local con RvD1 activada por aspirina dando como consecuencia de esta migración la remodelación y la expansión de la red vascular. Además de esto, RvD1 logró modular una elevación significativa de VEGF para así ejercer un efecto proangiogénico y en base a los resultados obtenidos, los autores concluyeron que RvD1 activada por aspirina, contribuye a la remodelación vascular (aumento de VEGF) y al reclutamiento de células que participan en la remodelación vascular (CD49d+) (306). Este resultado contradice a lo descrito anteriormente, debido a que este último estudio demostró que RvD1 promueve la acción de VEGF, por lo que se propone que este efecto se llevaría a cabo más que nada en escenarios en donde se involucren lesiones de tipo aguda para promover así la regeneración de tejido frente a este tipo de lesiones.

En cuanto a IGF-1, no ha sido estudiada ni establecida la relación directa entre las Rvs y este GF y menos en un contexto de enfermedad crónica. Sin embargo, en capítulos anteriores se describió la vía de señalización que activa este IGF-1, en donde uno de los mecanismos para promover el crecimiento celular es por medio de la promoción de su metabolismo por medio de la inactivación de la GSK-3 β , pero esta enzima no solo ha sido relacionada en procesos metabólicos, sino que se ha establecido que la inactivación de GSK-3 β conlleva a una inhibición de la síntesis y secreción de citoquinas proinflamatorias por parte de los monocitos y macrófagos, por lo que frente a esto en un estudio realizado por Gu *et al.* en el año 2016 se evaluó la posibilidad de que RvD1 y RvD2 ejerza su acción antiinflamatoria por medio de la inactivación de GSK-3 β , este estudio se realizó un cultivo de monocitos humanos a los cuales se les indujo la liberación de citoquinas proinflamatorias con lipopolisacáridos y se trataron con RvD1 y RvD2 por separado obteniéndose que estos derivados de DHA aumentaron significativamente la inactivación de GSK-3 β y por ende, disminuyeron de esta forma la inflamación (307). Debido a todo esto, se propone que posiblemente la inactivación de GSK-3 β inducida por parte de RvD1 y RvD2 sea por medio de un aumento de los nivel y señalización de IGF-1. En un contexto tumoral, aun no se ha establecido la relación de las Rvs frente a IGF-1, pero debido a que EPA y DHA lograron inhibir el crecimiento tumoral inducido por IGF-1 (284), se propone que las Rvs también realizarían esta acción inhibiendo la síntesis o la vía de señalización del GF, debido a que este es un promotor de la proliferación celular lo cual conllevaría a que sea un promotor del crecimiento tumoral. En un estudio realizado por Sulciner *et al.*, en el año 2017, realizado en una serie de cultivos de células provenientes de diferentes tipos de tumores a las cuales se les indujo la proliferación por medio de la exposición a restos de células tumorales destruidas por quimioterapia. Estos cultivos se le trataron con RvD1, RvD2 y RvE1 por separado, encontrándose que estas Rvs inhibieron el crecimiento tumoral inducido por células tumorales destruidas. Las Rvs lograron inhibir este crecimiento tumoral debido a que aumentan la eliminación de los restos celulares mejorando la fagocitosis de estos por parte de los macrófagos y además por su actividad antiinflamatoria inhiben la liberación de citoquinas proinflamatorias promotoras de tumores, como lo son IL-6, IL-8, TNF- α , por parte de los macrófagos activados(308). A pesar de que en este estudio no se evaluó el IGF-1, no se descarta la posibilidad de que la inhibición de este GF por parte de las Rvs también contribuyera a la inhibición del crecimiento tumoral.

Protectina

PD1 es un derivado del DHA, el cual es biosintetizado por varios tipos de células humanas, exudados murinos, piel y tejidos cerebrales. Es un SPM que muestra potentes acciones protectoras y antiinflamatorias (28) tanto a nivel del tejidos neural como del sistema inmune. Entre sus acciones se encuentra su capacidad de reducir la trans migración de neutrófilos PMN a través de las células endoteliales, disminuye la secreción de TNF- α e interferón gamma (IFN- γ) y mejoran la eliminación de PMN apoptóticos por los macrófagos (309). Los SPM generan sus acciones al activar receptores acoplados a proteínas G, en el caso de PD1 se ha observado que este se une principalmente a leucocitos (310) y que GPR37 es un receptor potencial para la unión de este SPM (311). PD1 es el menos estudiado dentro de este grupo, debido a esto, hoy en día no se encuentran disponibles estudios que establezcan una relación entre PD1 y los GF, sin embargo, debido a los efectos que ha demostrado su precursor (DHA) sobre los GF, esperaríamos que PD1 tuviera un efecto inhibitorio sobre TGF- β 1 y VEGF, y que en el caso de IGF-1 y EGF podría estimularlos o inhibirlos dependiendo del modelo de investigación. Según los estudios anteriormente explicados, la suplementación con DHA en ratones y cerdos, generó un aumento en la síntesis de IGF-1, lo que llevó al aumento de proteínas del musculo y mejoró propiedades óseas (280,282), sin embargo, DHA en una situación completamente distinta como es el caso de células cancerígenas fue capaz de reprimir el efecto proliferativo de IGF en las células (284). En cuanto a EGF, se ha establecido que DHA puede tener efectos promitogénicos en conjunto con EGF (273), cómo se determinó en las células neuronales en las que promovió el crecimiento y supervivencia celular (274), pero también puede tener el efecto contrario ya que hay reportes de que DHA fue capaz de inhibir la mitosis celular estimulada por EGF (276). A nivel de TGF- β 1 y debido a los efectos que tiene su precursor DHA es de esperar que PD1, debido a sus propiedades protectoras, generara la inhibición de TGF- β 1 y tuviese un efecto antifibrótico. Como se ha visto en estudios en que la suplementación con DHA generó una disminución de TGF- β 1 reduciendo la señalización mitogénica y fibrogénica generada por este factor (266,270). Mismo efecto que se esperaría con VEGF, ya que en base a lo generado por su precursor ω -3, PD1 debería generar la inhibición de la actividad de VEGF y una disminución en su síntesis, ya que la suplementación con DHA

lleva a inhibir el crecimiento celular que es estimulado por VEGF y a una regulación negativa de este factor (285,288,289,312). Por todo lo anteriormente expuesto esperaríamos que PD1 tuviera efectos tanto en la inhibición como en la estimulación de los factores IGF-1 y EGF, dependiendo si el modelo de estudio es de enfermedad crónica, aguda o de cáncer, y que tuviera efectos inhibitorios sobre TGF- β 1 y VEGF, sin embargo, son muy necesarios estudios a futuro que establezcan la relación y el real efecto de PD1 sobre los GF.

A nivel neuronal se sabe que NPD1 presenta importantes efectos neuroprotectores, particularmente en la preservación de la estructura y fisiología neuronal (313), al mantener la integridad funcional de la membrana, el reclutamiento e incremento de miembros antiapoptóticos de la familia del gen Bcl-2, la represión de señales proapoptóticas y la represión de mediadores de señales inflamatorias (314). De todos los factores indicados anteriormente, el relevante en cuanto al sistema nervioso es IGF-1 ya que este presenta efectos neuroprotectores, como se ha visto en un estudio de Wang *et al.*, el 2018 en ratas con diabetes que presentaban neuropatía periférica diabética, patología en la que se genera un daño a nivel de las neuronas periféricas al generarse anomalías estructurales de las neuronas como la desmielinización, debido a la hiperglicemia persistente. En este estudio se determinó que el aumento en las concentraciones de IGF-1 resulta en una mejora en la morfología de nervios periféricos y puede revertir los déficits neuronales, lo que puede deberse a la expresión de IGF-1R en células de Schwann y que al activarse este receptor promueve se la mielinización (315). Además, otro estudio realizado por Cui *et al.*, el 2020 en un modelo de enfermedad de Parkinson en ratones, donde se vio que la elevación de IGF-1 pudo mejorar la viabilidad celular y disminuye la apoptosis de las células neuronales (316). Ninguno de estos estudios se establece la relación de IGF-1 y NPD1, pero pudiese ser que NPD1 estimule un aumento de IGF-1 en patologías neuronales ya que ambos presentan efectos neuroprotectores. En cuanto a VEGF, a nivel cerebral toma relevancia en trastornos isquémicos, como el accidente cerebrovascular, donde VEGF tiene un efecto neuroprotector agudo, así como efectos en la supervivencia de nuevas neuronas y en la angiogénesis (317), ya que se estableció que la administración de VEGF en un modelo de rata de accidente cerebrovascular isquémico a través de la oclusión de la arteria cerebral media, que este factor tiene efectos en neurogénesis, neuroprotección y angiogénesis, y así logra reducir los déficits

neurológicos durante la recuperación del accidente cerebrovascular (318). También se ha establecido que la administración de EGF en ratas con lesión cerebral traumática mejora significativamente la recuperación cognitiva funcional de los animales lesionados, aumenta la proliferación y reduce la pérdida de células neuronales, sin embargo, no genera supervivencia a largo plazo de estas células (319). Se requieren más estudios para determinar la relación de estas moléculas, sin embargo, debido a lo anterior podría ser que NPD1 genere su efecto neuroprotector al estimular la generación de VEGF que llevará a la angiogénesis necesaria para restauración del tejido neuronal dañado por la isquemia, y podría también aumentar EGF por sus efectos proliferativos en células neuronales. Por último, la expresión TGF- β 1 en patologías del SNC está regulada positivamente y su actividad puede ser beneficiosa o perjudicial con respecto a la regeneración ya que en un estudio realizado en cultivos de células madre neurales adultas y células progenitoras se determinó que TGF- β 1 indujo una inhibición de la proliferación de células madre neurales y una reducción en la neurogénesis, llevando a una actividad perjudicial para patologías del SNC (320). Otro estudio en ratas que quiso determinar el efecto de TGF- β 1 en las células progenitoras neurales donde se obtuvo que este factor generó una reducción en el conjunto de células proliferantes, es decir, llevó a la inactividad de las células madre, lo cual coincide con el estudio anterior, sin embargo, en este estudio también se vio que TGF- β 1 promovió la supervivencia de las neuronas generadas lo cual sería beneficioso en las patologías (321). Estos estudios no indican el efecto que tendría NPD1 en TGF- β 1, sin embargo, se podría establecer que como su precursor DHA genera la inhibición de TGF- β 1, el NPD1 tendría algún efecto similar a lo observado con DHA. Cabe recalcar que son necesarios estudios que comprueben concretamente la interacción que tienen estas moléculas que son de gran importancia biológica en procesos inflamatorios como en fibróticos.

Maresina

Este es el SPM más recientemente descubierto, el cual es un derivado del DHA de macrófagos, células que juegan un papel clave en la respuesta a la inflamación local, la regeneración de tejidos y la cicatrización de heridas (28). MaR1 es capaz de estimular

eficazmente la fagocitosis de PMN apoptóticos por parte de los macrófagos, reducen la migración transendoteliales de leucocitos PMN, reduce la producción de citocinas y también tiene funciones regenerativas (309). Existen investigaciones donde se ha evaluado el papel de la MaR1 frente a la acción de TGF- β 1, proponiéndose que este derivado de DHA juega un rol en la inhibición de la proliferación, migración, diferenciación y activación de los fibroblastos, además de inhibir la TEM, lo que contribuiría a la protección frente a la fibrosis tisular. En un estudio realizado por Wang *et al.*, en el año 2015, en un modelo murino de fibrosis pulmonar inducida por bleomicina, se vio que MaR1 fue capaz de atenuar la fibrosis y la distorsión de la arquitectura del tejido pulmonar lo que se podría relacionar con la disminución de los niveles de TGF- β 1. Además de esto se encontró, en esta misma investigación en un cultivo celular de epitelio alveolar de ratón que MaR1 fue capaz de atenuar la TEM inducida por TGF- β 1, lo que fue demostrado debido a la presencia del marcador epitelial E-Cadherina y la inhibición de los fenotipos de fibroblastos (fibronectina y α -SMA). Al evaluar si MaR1 puede actuar río abajo de TGF- β 1, se obtuvo que en la señalización celular que desencadena este factor MaR1 suprimió significativamente la fosforilación de SMAD 2 y 3, las cuales son proteínas cruciales para la actividad profibrótica de TGF- β 1 (322). En otro estudio realizado por Sun *et al.*, en un cultivo celular de fibroblastos de pulmón fetal humano incubadas con MaR1 y TGF- β 1, se obtuvo que MaR1 inhibió significativamente la proliferación y diferenciación inducida por este GF, además en un ensayo de cicatrización de heridas por arañazos se vio que MaR1 logró atenuar la migración de fibroblastos inducida por TGF- β 1. Al evaluar la participación de MaR1 río abajo de TGF- β 1, se obtuvo que este derivado de DHA disminuyó la fosforilación de SMAD 2 y 3 y de ERK1/2 en los fibroblastos, por lo que se postula que el efecto protector de MaR1 frente a procesos fibróticos puede estar asociado a la inactivación de la cascada desencadenada por TGF- β 1 (323). Existe otro estudio, realizado por Tang *et al.*, donde se observó que MaR1 disminuye la expresión de TGF- β 1 inducida por glucosa en modelo de células mesangiales glomerulares, determinándose además que la disminución es concentración-dependiente de MaR1, lo que indica que MaR1 puede inhibir la TEM en las células mesangiales del riñón y reducir la fibrosis glomerular (324).

En cuanto a la relación directa de IGF-1 con MaR1 no hay estudios que la establezcan, pero en el estudio realizado por Gu *et al.* en el año 2016, nombrado anteriormente en donde se analizaba la posible relación de IGF-1 con Rvs, además de estudiarse el efecto de la RvD1 y RvD2 sobre los monocitos humanos también se evaluó MaR1 obteniéndose que, al igual que con las Rvs, este SPM aumentaba la significativamente la inactivación de GSK-3 β , que además de participar en el metabolismo de carbohidratos juega un rol proinflamatorio, lo que conllevaba a una disminución de la liberación de citoquinas proinflamatorias y así de esta forma este derivado de DHA ejercía su acción antiinflamatoria (307). Recordando que la inactivación de GSK-3 β forma parte de la cascada de señalización activada por IGF-1, se propone que MaR1 posiblemente induce la inactivación de GSK-3 β por medio del aumento de los niveles de IGF-1.

En cuanto a los otros GF, no hay estudios que determinen la relación entre MaR1 y estos, sin embargo, en base al efecto del precursor de MaR1 sobre estos GF se podría tener un efecto biológicamente similar, ya que como se estableció anteriormente DHA es capaz de generar la inhibición de VEGF, debido a que este factor estimula la proliferación endotelial por lo que principalmente se relaciona con procesos patológicos cancerígenos, pudiendo ser que MaR1 lleve a la inhibición de este factor, pero son necesarios estudios que lo comprueben. En cuando a IGF-1 y EGF, el ω -3 precursor de MaR1 genera la estimulación de estos factores para llevar a reparación de tejidos, sin embargo, en patologías malignas se genera la inhibición de estos GF para impedir el progreso de la enfermedad, en base a esto es de esperar que MaR1 presente efectos similares sobre estos factores, ya sea en su estimulación o inhibición para contribuir a su actividad protectora y regenerativa de tejidos.

6. Conclusión

Los ω -3 son AGPI de cadena larga son ácidos grasos esenciales e importantes para la salud debido a su efecto antiinflamatorio y porque a partir de estas moléculas pueden derivar una familia de moléculas llamadas SPM, la cual es integrada por MaR1, PD1 y Rvs. Tanto ω -3 como SPM tienen efectos importantes en las enfermedades crónicas debido a su rol protector, antiinflamatorio y modulador de la expresión de los factores de crecimiento, los cuales participan de forma activa en estas patologías ya sea de forma perjudicial o protectora. Dentro de las principalmente enfermedades crónicas en las que ω -3 y sus derivados tienen un efecto protector se encuentran ERC, fibrosis hepática, EPOC y asma. No se ha logrado determinar la relación clara y directa que puede existir de los ω -3 y sus derivados con los GF frente a procesos patológicos crónicos, por lo que múltiples estudios han querido determinar la relación de estas moléculas, sin embargo, que ha visto que EPA y DHA son capaces de modular negativamente a TGF- β 1 y VEGF, mientras que puede modular positiva o negativamente la expresión de IGF-1 y EGF dependiendo del proceso patológico. En cuanto a los SPM no existen estudios suficientes que logren determinar el efecto de estos sobre los GF, pero estos podrían tener un efecto similar a sus precursores ω -3. Finalmente se concluye que son necesarios estudios que permitan establecer de forma concreta la relación existente entre los SPM y los GF en contexto de enfermedades crónicas.

7. Referencias

1. McKee T, McKee JR. Lípidos y membranas. In: Trudy McKee and JRM, editor. *Las Bases Moleculares De La Vida* [Internet]. 5a edition. New York: NY: McGraw-Hill; 2007 [cited 2020 May 3]. p. 44. Available from: <http://accessmedicina.mhmedical.com.utsalca.idm.oclc.org/content.aspx?bookid=1960§ionid=148095989>.
2. Fahy E, Subramaniam S, Brown HA, Glass CK, Merrill AH, Murphy RC, et al. A comprehensive classification system for lipids. *J Lipid Res*. 2005;46(5):839–61.
3. Rodríguez-Cruz M, Tovar AR, del Prado M, Torres N. Mecanismos moleculares de acción de los ácidos grasos poliinsaturados y sus beneficios en la salud. *Rev Investig Clin*. 2005;57(3):457–72.
4. Guzmán A. Perfil Lipídico y contenido de ácidos grasos trans en productos ecuatorianos de mayor consumo. [Quito]: Pontificia Universidad Católica del Ecuador; 2011.
5. Morales I, Galgani J, Aguirre C, Gattás V, Díaz E. Relación entre la ingesta de ácidos grasos, la oxidación de substratos energéticos y la respuesta insulínica. *Rev Chil Nutr* [Internet]. 2003;30(1). Available from: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182003000100002#3
6. Ros E, López J, Pico C, Rubio MÁ, Babio N, Bulló M, et al. Consenso sobre las grasas y aceites en la población de la población española adulta [Internet]. Universidad de Barcelona; Available from: https://www.fesnad.org/resources/files/Publicaciones/Consenso_sobre_las_grasas_y_aceites_2015.pdf
7. Romero AB. Grasas saturadas [Internet]. Elche; 2020. Available from: <http://badali.umh.es/assets/documentos/pdf/artic/grasa-saturada.pdf>
8. Teijon MJ, Blanco M, Olmo R, Posada P, Teijón C, Villarino A. Fundamentos de bioquímica estructural [Internet]. 3 edición. Flores T, editor. Madrid; 2017. 412–416 p. Available from: <https://elibro-net.utsalca.idm.oclc.org/es/ereader/utsalca/51988>
9. Ander BP, Dupasquier CMC, Prociuk MA, Pierce GN. Polyunsaturated fatty acids and their effects on cardiovascular disease. *Exp Clin Cardiol*. 2003;8(4):164–72.
10. Vannice G, Rasmussen H. Position of the academy of nutrition and dietetics: Dietary fatty acids for healthy adults. *J Acad Nutr Diet*. 2014;114(1):136–53.
11. Brotas M, Carvalho G, Pereira P. Determination, through Derivatization and GC-MS Analysis, of Omega-3 and Omega-6 Fatty Acids in Fish Oil Capsules Sold in Salvador, Bahia. *J Braz Chem Soc*. 2020;31(3):447–55.
12. Hoppenbrouwers T, Cvejić Hogervorst JH, Garssen J, Wichers HJ, Willemsen LEM. Long chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFAs) in the prevention of food allergy. *Front Immunol*. 2019;10:1–9.
13. Kaur N, Chugh V, Gupta AK. Essential fatty acids as functional components of foods—a review. *J Food Sci Technol*. 2014;51(10):2289–303.
14. Mesa García MD, Aguilera García CM, Gil Hernández A, Dolores M, García M. Importancia de los lípidos en el tratamiento nutricional de las patologías de base inflamatoria Correspondencia: Importance of lipids in the nutritional treatment of

- inflammatory diseases. *Nutr Hosp.* 2006;21:30–43.
15. Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura. Grasas y ácidos grasos en nutrición humana Consulta de expertos. In Granada; 2012 [cited 2020 May 3]. p. 21–37. Available from: <http://www.fao.org/3/i1953s/i1953s.pdf>
 16. Abedi E, Sahari MA. Long-chain polyunsaturated fatty acid sources and evaluation of their nutritional and functional properties. Vol. 2, Food Science and Nutrition. Wiley-Blackwell; 2014. p. 443–63.
 17. Argüeso Armesto R, Díaz Díaz J, Díaz Peromingo J, Rodríguez González A, Castro Mao M, Diz-Lois Martínez F. Lípidos, colesterol y lipoproteínas. *Galicia Clínica.* 2011;72(1):7–17.
 18. Balić A, Vlašić D, Žužul K, Marinović B, Mokos ZB. Omega-3 versus Omega-6 polyunsaturated fatty acids in the prevention and treatment of inflammatory skin diseases. Vol. 21, International Journal of Molecular Sciences. MDPI AG; 2020.
 19. Puyó AM, Horacio A. El ácido araquidónico y sus derivados. Generalidades de los prostanoïdes en relación con procesos inflamatorios. *Cienc Invest [Internet].* 2017;67(4). Available from: <http://aargentnapciencias.org/wp-content/uploads/2018/01/RevistasCeI/tomo67-4/1-cei67-4-2.pdf>
 20. Rodríguez Lagunas MJ. Papel de la cascada del ácido araquidónico en la función epitelial de barrera en un modelo de células intestinales Caco-2 [Internet]. Universidad de Barcelona; 2013. Available from: <http://diposit.ub.edu/dspace/handle/2445/44550>
 21. Gonzalez H. El Acido Araquidonico Y La Respuesta Inflamatoria. *Acta médica Colomb.* 1987;12(4):298–303.
 22. Catalán JS, Agüero SD, García JT. Los ácidos grasos dietarios y su relación con la salud. *Nutr Hosp.* 2015;32(3):1362–75.
 23. Nakamura MT, Nara TY. Structure, Function, and Dietary Regulation of $\Delta 6$, $\Delta 5$, and $\Delta 9$ Desaturases. *Annu Rev Nutr.* 2004;24(1):345–76.
 24. Valenzuela R, Tapia G, González M, Valenzuela A. Ácidos grasos omega-3 (EPA y DHA) y su aplicación en diversas situaciones clínicas. *Rev Chil Nutr.* 2011;38(3):356–67.
 25. Valenzuela B. R, Morales I. G, González A. M, Morales P. J, Sanhueza C. J, Valenzuela B. A. Ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga ω -3 y enfermedad cardiovascular. *Rev Chil Nutr.* 2014 Sep 1;41(3):319–27.
 26. Serhan CN, Arita M, Hong S, Gotlinger K. Resolvins, docosatrienes, and neuroprotectins, novel omega-3-derived mediators, and their endogenous aspirin-triggered epimers. *Lipids [Internet].* 2004 Nov 1 [cited 2020 May 3];39(11):1125–32. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1007/s11745-004-1339-7>
 27. Serhan CN, Chiang N, Dalli J. New pro-resolving n-3 mediators bridge resolution of infectious inflammation to tissue regeneration. Vol. 64, Molecular Aspects of Medicine. Elsevier Ltd; 2018. p. 1–17.
 28. 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. Vol. 1851, Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids. Elsevier B.V.; 2015. p. 397–413.
 29. Serhan CN, Yang R, Martinod K, Kasuga K, Pillai PS, Porter TF, et al. Maresins: Novel macrophage mediators with potent antiinflammatory and proresolving actions. *J Exp Med.* 2009 Jan 16;206(1):15–23.
 30. Serhan CN, Hong S, Gronert K, Colgan SP, Devchand PR, Mirick G, et al. Resolvins: A family of bioactive products of omega-3 fatty acid transformation circuits initiated

- by aspirin treatment that counter proinflammation signals. *J Exp Med*. 2002;196(8):1025–37.
31. Serhan CN. Novel eicosanoid and docosanoid mediators: Resolvins, docosatrienes, and neuroprotectins. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2005;8(2):115–21.
 32. Demarquoy J, Le Borgne F. Biosynthesis, metabolism and function of protectins and resolvins. Vol. 9, *Clinical Lipidology*. Future Medicine Ltd.; 2014. p. 683–93.
 33. Kohli P, Levy BD. Resolvins and protectins: Mediating solutions to inflammation. Vol. 158, *British Journal of Pharmacology*. 2009. p. 960–71.
 34. Dalli J, Winkler JW, Colas RA, Arnardottir H, Cheng C-YC, Chiang N, et al. Resolvin D3 and Aspirin-Triggered Resolvin D3 Are Potent Immunoresolvents. *Bone*. 2011;23(1):1–7.
 35. Duvall MG, Levy BD. DHA- and EPA-derived resolvins, protectins, and maresins in airway inflammation. *Eur J Pharmacol*. 2016;785:144–55.
 36. Abdolmaleki F, Kovanen PT, Mardani R, Gheibi-hayat SM, Bo S, Sahebkar A. Resolvins: Emerging Players in Autoimmune and Inflammatory Diseases. Vol. 58, *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. Springer; 2020. p. 82–91.
 37. Stables MJ, Shah S, Camon EB, Lovering RC, Newson J. Transcriptomic analyses of murine resolution-phase macrophages. *Eur PMC Funders Gr*. 2017;118(26):1–40.
 38. Zheng S, Wang Q, D’Souza V, Bartis D, Dancer R, Parekh D, et al. ResolvinD1 stimulates epithelial wound repair and inhibits TGF- β -induced EMT whilst reducing fibroproliferation and collagen production. *Lab Investig [Internet]*. 2018;98(1):130–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/labinvest.2017.114>
 39. Demarquoy J, Le Borgne F. Biosynthesis, metabolism and function of protectins and resolvins. *Clin Lipidol*. 2014;9(6):683–93.
 40. Tjonahen E, Oh SF, Siegelman J, Elangovan S, Percarpio KB, Hong S, et al. Resolvin E2: Identification and Anti-Inflammatory Actions: Pivotal Role of Human 5-Lipoxygenase in Resolvin E Series Biosynthesis. *Chem Biol*. 2006 Nov;13(11):1193–202.
 41. Isobe Y, Arita M, Matsueda S, Iwamoto R, Fujihara T, Nakanishi H, et al. Identification and structure determination of novel anti-inflammatory mediator resolvin E3, 17,18-dihydroxyeicosapentaenoic acid. *J Biol Chem*. 2012;287(13):10525–34.
 42. Marcheselli VL, Hong S, Lukiw WJ, Tian XH, Gronert K, Musto A, et al. Novel Docosanoids Inhibit Brain Ischemia-Reperfusion-mediated Leukocyte Infiltration and Pro-inflammatory Gene Expression. *J Biol Chem*. 2003;278(44):43807–17.
 43. Lukiw W, Cui J, Marcheselli V, Bodker M, Botkjaer A, Gotlinger K, et al. A role for docosahexaenoic acid-derived neuroprotectin D1 in neural cell survival and Alzheimer disease. *J Clin Invest [Internet]*. 2005;115(10):2774–83. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L41434404%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1172/JCI25420>
 44. Mukherjee PK, Marcheselli VL, Serhan CN, Bazan NG. Neuroprotectin D1: A docosahexaenoic acid-derived docosatriene protects human retinal pigment epithelial cells from oxidative stress. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(22):8491–6.
 45. 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. *J Immunol*. 2006;176(3):1848–59.
 46. Arita M, Oh SF, Chonan T, Hong S, Elangovan S, Sun YP, et al. Metabolic

- inactivation of resolvin E1 and stabilization of its anti-inflammatory actions. *J Biol Chem.* 2006;281(32):22847–54.
47. Serhan CN, Chiang N, Van Dyke TE. Resolving inflammation: Dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. *Nat Rev Immunol.* 2008 May;8(5):349–61.
 48. Hong S, Gronert K, Devchand PR, Moussignac RL, Serhan CN. Novel docosatrienes and 17S-resolvins generated from docosahexaenoic acid in murine brain, human blood, and glial cells: Autacoids in anti-inflammation. *J Biol Chem.* 2003;278(17):14677–87.
 49. Valenzuela B. R, Bascuñan G. K, Valenzuela B. A. Ácido docosahexaenoico (DHA): Una perspectiva nutricional para la prevención de la enfermedad de Alzheimer. *Rev Chil Nutr.* 2008;35(1):250–61.
 50. Diaz Orteaga J, Vega Granda C. Bases moleculares de los derivados metabólicos de ácidos omega-3 en el proceso antiinflamatorio. *Ucv - Sci.* 2012;4(2):175–86.
 51. Bazan NG, Calandria JM, Serhan CN. Rescue and repair during photoreceptor cell renewal mediated by docosahexaenoic acid-derived neuroprotectin D1. *J Lipid Res.* 2010;51(8):2018–31.
 52. Levy BD, Kohli P, Gotlinger K, Haworth O, Hong S, Kazani S, et al. Protectin D1 Is Generated in Asthma and Dampens Airway Inflammation and Hyperresponsiveness. *J Glob Ethics* [Internet]. 2010;18(1):147–62. Available from: <https://doi.org/10.1080/14649365.2017.1346199%0Ahttp://muse.jhu.edu/journals/hum/summary/v001/1.1.agier.html>
 53. Ariel A, Li PL, Wang W, Tang WX, Fredman G, Hong S, et al. The docosatriene protectin D1 is produced by TH2 skewing promotes human T cell via lipid raft clustering. *J Biol Chem.* 2005;280(52):43079–86.
 54. Serhan CN, Dalli J, Karamnov S, Choi A, Park C-K, Xu Z-Z, et al. Macrophage proresolving mediator maresin 1 stimulates tissue regeneration and controls pain. *FASEB J.* 2012;26(4):1755–1765.
 55. Bannenberg G, Serhan CN. Specialized Pro-Resolving Lipid Mediators in the Inflammatory Response: An Update. *Bone* [Internet]. 2008;23(1):1–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>
 56. Serhan CN. Novel Pro-Resolving Lipid Mediators in Inflammation Are Leads for Resolution Physiology. *Nature.* 2014;510(7503):92–101.
 57. Correa MAD, López MR. Activación alternativa del macrófago. *Inmunología.* 2007;26(2):73–86.
 58. Vergara D, Lozada-Requena I, Aguilar J. Efecto De La Capsaicina Sobre La Producción De Tnf-A En Células Mononucleares. Estudio Piloto. *Rev Peru Med Exp Salud Pública.* 2006;23(1):52–5.
 59. Sun Q, Wu Y, Zhao F, Wang J. Maresin 1 inhibits transforming growth factor- β 1-induced proliferation, migration and differentiation in human lung fibroblasts. *Mol Med Rep.* 2017;16(2):1523–9.
 60. Rius B, Duran-Güell M, Flores-Costa R, López-Vicario C. The specialized proresolving lipid mediator maresin 1 protects hepatocytes from lipotoxic and hypoxia-induced endoplasmic reticulum stress. *FASEB J.* 2017;31(12).
 61. OMS. Enfermedades crónicas [Internet]. 2017 [cited 2020 May 16]. Available from: https://www.who.int/topics/chronic_diseases/es/
 62. Estudio UN, Caso DE, Figueredo Borda N. Compañero de vida: enfermedad crónica.

- Index Enferm (Gran) [Internet]. 2013;23(2):46–50. Available from: http://scielo.isciii.es/pdf/index/v23n1-2/caso_clinico.pdf
63. Minsal. Objetivos estratégicos en salud [Internet]. 2010. Available from: <https://www.minsal.cl/portal/url/item/94a33f151ef4a574e04001011f0131dd.pdf>
 64. Gordillo Corzo R, Gómez Montoya L, Hipólito Cifuentes R, Montserrat Lamuño Encorrada D, Pérez Cruz R. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Rev la Asoc Mex Med Crítica y Ter Intensiva* [Internet]. 2002;16(6):201–10. Available from: <http://www.medigraphic.com/pdfs/medcri/ti-2002/ti026b.pdf>
 65. Hontecillas V. Tema 5: Infamación crónica [Internet]. 2008. Available from: http://eusalud.uninet.edu/apuntes/tema_05B.pdf
 66. OMS. Acerca de la enfermedades respiratorias crónicas [Internet]. 2019 [cited 2020 May 16]. Available from: https://www.who.int/respiratory/about_topic/es/
 67. OMS. Enfermedades cardiovasculares [Internet]. 2013 [cited 2020 May 16]. Available from: https://www.who.int/cardiovascular_diseases/about_cvd/es/
 68. Yolanda FP, A. GS. Factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares. Facultad de farmacia computense de Madrid. 2017.
 69. Salabert Tortoló I, Alfonso Guerra D, Alfonso Salabert I, Mestre Cárdenas VA, Valdés Gazmuri I, Drake García O. Factores de riesgo en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y su enfoque con los niveles de intervención de salud. *Rev Médica Electrónica*. 2018;40(5):1629–46.
 70. Lemoine SCM, Brigham EP, Woo H, Hanson CK, McCormack MC, Koch A, et al. Omega-3 fatty acid intake and prevalent respiratory symptoms among U.S. adults with COPD. *BMC Pulm Med*. 2019;19(1):1–9.
 71. Boskabady MH, Kaveh M, Shakeri F, Mohammadian Roshan N, Rezaee R. Alpha-linolenic acid ameliorates bronchial asthma features in ovalbumin-sensitized rats. *J Pharm Pharmacol* [Internet]. 2019 Jul 16 [cited 2020 May 22];71(7):1089–99. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jphp.13094>
 72. Toft I, Bønaa KH, Ingebretsen OC, Nordøy A, Jenssen T. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on glucose homeostasis and blood pressure in essential hypertension: A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1995;123(12):911–8.
 73. Carrero JJ, Martín-Bautista E, Baró L, Fonollá J, Jiménez J, Boza JJ, et al. Efectos cardiovasculares de los ácidos grasos omega-3 y alternativas para incrementar su ingesta. *Nutr Hosp*. 2005;20(1):63–9.
 74. Á M, R A. Paracetamol e Hígado. *Rev esp enferm cavar*. 2011;103(5):276.
 75. R P, J S. *Enfermedades Hepáticas*. 1 ed. Barcelona: Publicaciones Permanyer; 2007. 177 p.
 76. Martín Domínguez V, González Casas R, Mendoza Jiménez-Ridruejo J, García Buey L, Moreno-Otero R. Etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólica. *Rev Esp Enfermedades Dig*. 2013;105(7):409–20.
 77. Hurtado-Aréstegui A. *Estadios De La Enfermedad Renal Crónica* [Internet]. Available from: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rspm/v19n2/a05v19n2.pdf>
 78. Venado A, Moreno J, Rodríguez M, López M. Insuficiencia renal crónica [Internet]. [México]: Universidad Nacional Autónoma de México; 2010. Available from: http://www.medicinaysalud.unam.mx/temas/2009/02_feb_2k9.pdf
 79. Flores JC, Alvo M, Borja H, Morales J, Vega J, Zúñiga C, et al. Sociedad Chilena de Nefrología Enfermedad renal crónica: Clasificación, identificación, manejo y complicaciones. *Rev Med Chil*. 2009;137(1):137–77.

80. Dra. Gertrudis Torres Rondón, I Dr. Yoandri Bandera Ramos IDPYGMI y DIAG. Factores de riesgo de enfermedad renal crónica en el municipio II Frente. *Medisan* [Internet]. 2017;21(3):265–72. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192017000300004
81. D´Achiardi R, Vargas J, Echeverri J, Moreno M, Quiroz G. Factores de riesgo de enfermedad renal crónica. *Rev Med*. 2011;19(2):226–31.
82. Ali FF, Rifaai RA. Preventive effect of omega-3 fatty acids in a rat model of stress-induced liver injury. *J Cell Physiol* [Internet]. 2019 Jul 7 [cited 2020 May 22];234(7):11960–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jcp.27848>
83. Lauretani F, Maggio M, Pizzarelli F, Michelassi S, Ruggiero C, Ceda P, et al. Omega-3 and Renal Function in Older Adults. *Curr Pharm Des*. 2009;15(36):4149–56.
84. Hu J, Liu Z, Zhang H. Omega-3 fatty acid supplementation as an adjunctive therapy in the treatment of chronic kidney disease: A meta-analysis. *Clinics*. 2017;72(1):58–64.
85. Zanetti M, Cappellari GG, Barbetta D, Semolic A, Barazzoni R. Omega 3 polyunsaturated fatty acids improve endothelial dysfunction in chronic renal failure: Role of eNOS activation and of oxidative stress. *Nutrients*. 2017 Aug 18;9(8).
86. Ferreira-Hermosillo A, Molina-Ayala MA. Enfermedades autoinmunitarias asociadas a diabetes mellitus tipo 1A. *Rev Med Chil*. 2015;143(8):1042–9.
87. Correl A. Cap. 11: Inmunología. In 2010. p. 257. Available from: <https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo2/CAP11.pdf>
88. Pollak F, Vásquez T. Diabetes autoinmune (latente) del adulto Latent autoimmune diabetes in adults. *Rev Med Chile* [Internet]. 2012;140:1476–81. Available from: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rmc/v140n11/art15.pdf>
89. Carretero Ares JL, Bowakim Dib W, Acebes Rey JM. Actualización: Esclerosis múltiple. *MEDIFAM - Rev Med Fam y Comunitaria*. 2001;11(9):516–29.
90. Riedemann P, Radrigán F, Estrada V, Villalobos A. *Guía Clínica Artritis Reumatoide*. Minsal. 2014.
91. Mills J. Lupus eritematoso sistémico. *Rev Cuba med*. 1994;34(1).
92. Cuevas M, Olmedo Sanlaureano S, Jiménez Moya A. Lupus eritematoso sistémico. A propósito de un caso clínico con presentación cutánea. *Pediatr Aten Primaria*. 2013;15(57):5–9.
93. Torrent MC, Cabagna G, Berbotto G, Molinas JL. Relación Entre El Consumo Dietético De Ácidos Grasos Poliinsaturados Omega 3 Y Actividad De La Enfermedad En Pacientes Con Artritis Reumatoide. *Invenio*. 2014;17(33):163–76.
94. Navarini L, Afeltra A, Gallo Afflitto G, Margiotta DPE. Polyunsaturated fatty acids: Any role in rheumatoid arthritis? *Lipids Health Dis*. 2017;16(1):1–15.
95. Miles EA, Calder PC. Influence of marine n-3 polyunsaturated fatty acids on immune function and a systematic review of their effects on clinical outcomes in rheumatoid arthritis. Vol. 107, *British Journal of Nutrition*. Cambridge University Press; 2012. p. S171–84.
96. Carrero C, Oróstegui M, Ruiz Escorcía L, Aldana E. Papel de las grasas esenciales en los procesos inflamatorios asociados a la artritis reumatoide. *AVFT – Arch Venez Farmacol y Ter*. 2018;37(3):306–13.
97. Curado Borges M, de Miranda Moura dos Santos F, Weiss Telles R, Melo de Andrade MV, Toulson Davisson Correia MI, Lanna CCD. Omega-3 fatty acids, inflammatory status and biochemical markers of patients with systemic lupus erythematosus: a pilot

- study. *Rev Bras Reumatol (English Ed)*. 2017 Nov;57(6):526–34.
98. OMS. ¿Qué son los trastornos neurológicos? [Internet]. 2016 [cited 2020 May 16]. Available from: <https://www.who.int/features/qa/55/es/>
 99. Troncoso JC, Kawas CH, Pardo CA, Rebolledo FA. Lesiones precoces en la enfermedad de Alzheimer. *Plast y Restaur Neurol*. 2006;5(2):129–35.
 100. Donoso A. Alzheimer's disease. *Rev Chil Neuropsiquiatr*. 2003;41(2):13–22.
 101. Zarranz A. Enfermedades Neurodegenerativas. Trastornos Neurodegenerativos [Internet]. 2004;17–40. Available from: http://sid.usal.es/idocs/F8/8.2.1.2-139/148/17_40_dossier.pdf
 102. Herrera-Vázquez O, Toledo A, Fleury A. Neuroinflamación y Epilepsia. *Rev Espec en Ciencias Químico-Biológicas*. 2016;19(1):24–31.
 103. Barberger-Gateau P, Letenneur L, Deschamps V, Pérès K, Dartigues JF, Renaud S. Fish, meat, and risk of dementia: Cohort study. *Br Med J*. 2002;325(7370):932–3.
 104. Kyle DJ, Schaefer E, Patton G, Beiser A. Low serum docosahexaenoic acid is a significant risk factor for alzheimer's dementia. *Lipids*. 1999 Jan;34(S1):S245–S245.
 105. Söderberg M, Edlund C, Kristensson K, Dallner G. Fatty acid composition of brain phospholipids in aging and in Alzheimer's disease. *Lipids*. 1991 Jun;26(6):421–5.
 106. Reda DMA, Abd-El-Fatah NK, Omar TESI, Darwish OAH. Fish oil intake and seizure control in children with medically resistant epilepsy. *N Am J Med Sci*. 2015 Jul 1;7(7):317–21.
 107. Taha AY, Huot PSP, Reza-López S, Prayitno NR, Kang JX, Burnham WM, et al. Seizure resistance in fat-1 transgenic mice endogenously synthesizing high levels of omega-3 polyunsaturated fatty acids. *J Neurochem* [Internet]. 2008 Apr 1 [cited 2020 May 22];105(2):380–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1471-4159.2007.05144.x>
 108. Friedman W. Principios de neurobiología molecular, celular y médica. In: *Neuroquímica Básica*. Octava. 2012. p. 546–57.
 109. Stone WL, Varacallo M. Physiology, Growth Factor [Internet]. StatPearls. StatPearls Publishing; 2020 [cited 2020 May 22]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28723053>
 110. Kolb M, Xing Z, Ask K, Gauldie J. Mecanismos básicos y manejo clínico. In: *Asma y EPOC*. Segunda. 2009. p. 353–61.
 111. Deuel T, Chang Y. Factores de Crecimiento. In: *Principios de la ingeniería tisular*. Cuarta. 2014. p. 291–308.
 112. Cohen S. Origins of growth factors: NGF and EGF. *J Biol Chem*. 2008;283(49):33793–7.
 113. Cohen S, Levi-Montalcini R, Hamburger V. A nerve growth-stimulating factor isolated from sarcomas 37 and 180. *Proc Natl Acad Sci*. 1954 Oct 1;40(10):1014–8.
 114. Levi-Montalcini R, Cohen S. In Vitro and In Vivo effects of a nerve Growth-Stimulating agent isolated from snake venom. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 1956 Sep 1 [cited 2020 May 22];42(9):695–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16589933/>
 115. Palacios Sánchez L, Palacios Espinosa X, Botero Meneses JS. Vida y obra de Rita Levi-Montalcini, nobel de medicina, 30 años después. *Rev Med*. 2016;24(1):5–10.
 116. Adamson ED. Growth factors and their receptors in development. *Dev Genet* [Internet]. 1993 [cited 2020 Jun 12];14(3):159–64. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/dvg.1020140302>
 117. Barbeito CG, Laube PA. Los factores de crecimiento. Aspectos básicos y

- potencialidades terapéuticas. *Analecta Vet.* 2005;25(1):8–27.
118. Verdugo-Díaz L. Factores de crecimiento. *Rev la Fac Med UNAM.* 1994;37(4):184–9.
 119. Bielski LY, Orlandi AM, Boquete HR. Inhibidores de tirosina cinasa y disfunción tiroidea. *Rev Argent Endocrinol Metab.* 2016 Jul 1;53(3):96–105.
 120. Ramazani Y, Knops N, Elmonem MA, Nguyen TQ, Arcolino FO, van den Heuvel L, et al. Connective tissue growth factor (CTGF) from basics to clinics. *Matrix Biol* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2020 Jun 12];68–69:44–66. Available from: <https://www.sciencedirect.com.utsalca.idm.oclc.org/science/article/pii/S0945053X17304778>
 121. Sánchez-López E, Díez RR, Vita JR, Mateos SR, Díez RRR, García ER, et al. El factor de crecimiento de tejido conectivo (CTGF): Factor clave en el inicio y la progresión del daño renal. *Nefrología* [Internet]. 2009 Oct 1 [cited 2020 Jun 12];29(5):382–91. Available from: <https://www.revistanefrologia.com/es-el-factor-crecimiento-tejido-conectivo-articulo-X0211699509003616>
 122. Winter P, Leoni P, Abraham D. Connective tissue growth factor: Structure-function relationships of a mosaic, multifunctional protein. *Growth Factors* [Internet]. 2008 Apr [cited 2020 Jun 12];26(2):80–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18428027/>
 123. Tsai C-C, Wu S-B, Kau H-C, Wei Y-H. Essential role of connective tissue growth factor (CTGF) in transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1)-induced myofibroblast transdifferentiation from Graves' orbital fibroblasts. *Sci Rep* [Internet]. 2018 [cited 2020 Jun 12];8(7276). Available from: www.nature.com/scientificreports/
 124. Ross R, Glomsett J, Kariya B, Harkert L. A Platelet-Dependent, Serum Factor That Stimulates the Proliferation of Arterial Smooth Muscle Cells In Vitro (primate/cell culture/atherosclerosis). *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1974;71(4):1207–10.
 125. Murakami E. Anexo al TEMA 3: Factores de crecimiento. 2008.
 126. Morales-Álvarez L, Ariza M. Eventos De Señalización Asociados Al Factor De Crecimiento Derivado De Plaquetas (PDGF). *Rev la Fac Ciencias.* 2005;10:5–20.
 127. Ross R. Platelet-derived growth factor. *Annu Rev Med* [Internet]. 1987 [cited 2020 Jun 12];38:71–9. Available from: www.annualreviews.org
 128. Andrae J, Gallini R, Betsholtz C. Role of platelet-derived growth factors in physiology and medicine. *Genes Dev.* 2008 May 15;22(10):1276–312.
 129. Heldin C-H, Eriksson U, Ostman A. New Members of the Platelet-Derived Growth Factor Family of Mitogens. *Arch Biochem Biophys* [Internet]. 2002 Feb 15 [cited 2020 Jun 12];398(2):284–90. Available from: <http://www.idealibrary.com>
 130. Virakul S, van Steensel L, Dalm VASH, Paridaens D, van Hagen PM, Dik WA. Platelet-Derived Growth Factor: A Key Factor in the Pathogenesis of Graves' Ophthalmopathy and Potential Target for Treatment. *Eur Thyroid J.* 2014 Dec 18;3(4):217–26.
 131. Ostendorf T, Boor P, Van Roeyen CRC, Floege J. Platelet-derived growth factors (PDGFs) in glomerular and tubulointerstitial fibrosis. *Kidney Int Suppl.* 2014 Nov 5;4(1):65–9.
 132. Lennartsson J, Rönnstrand L. Stem cell factor receptor/c-Kit: From basic Science to clinical implications. *Physiol Rev.* 2012 Oct 1;92(4):1619–49.
 133. Bafico A, Aaronson S. Classification of Growth Factors and Their Receptors. In: Kufe D, Pollock R, Weichselbaum R, et al, editors. *Cancer Medicine.* 6th editio. BC Decker; 2003.

134. Chen J, Zeng F, Forrester SJ, Eguchi S, Zhang M-Z, Harris RC, et al. Expression and Function of the Epidermal Growth Factor Receptor in Physiology and Disease. *Physiol Rev* [Internet]. 2016 [cited 2020 Jun 12];96:1025–69. Available from: www.prv.org
135. Barrientos S, Stojadinovic O, Golinko MS, Brem H, Tomic-Canic M. Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair Regen*. 2008 Sep 1;16(5):585–601.
136. Esquirol Caussa J, Herrero Vila E. Factor de crecimiento epidérmico, innovación y seguridad. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2015 Oct 5 [cited 2020 Jun 12];145(7):305–12. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025775314007350>
137. Brown GL, Curtsinger L, Brightwell JR, Ackerman DM, Tobin GR, Polk HC, et al. Enhancement of epidermal regeneration by biosynthetic epidermal growth factor. *J Exp Med*. 1986 May 1;163(5):1319–24.
138. Coffey RJ, Derynck R, Wilcox JN, Bringman TS, Goustin AS, Moses HL, et al. Production and auto-induction of transforming growth factor- α in human keratinocytes. *Nature*. 1987;328(6133):817–20.
139. Hsuan JJ. Transforming Growth Factor (TGF) Alpha. *Encycl Endocr Dis* [Internet]. 2004 [cited 2020 Jun 12];605–11. Available from: <https://sci-hub.st/https://doi.org/10.1016/B0-12-475570-4/01317-2>
140. Platen C, Dreschers S, Reiss LK, Wappler J, Orlikowsky TW. Amphiregulin Regulates Phagocytosis-Induced Cell Death in Monocytes via EGFR and Matrix Metalloproteinases. *Mediators Inflamm*. 2018 Nov 4;2018.
141. Mograbi B, Rochet N, Imbert V, Bourget I, Bocciardi R, Emiliozzi C, et al. Human Monocytes Express Amphiregulin and Heregulin Growth Factors Upon Activation. *Eur Cytokine Netw* [Internet]. 1997 Mar [cited 2020 Jun 13];8(1):73–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9110152/>
142. Thompson S, Higashiyama S, Wood K, Pollitt N, Damm D, McEnroe G, et al. Characterization of sequences within heparin-binding EGF-like growth factor that mediate interaction with heparin. *J Biol Chem* [Internet]. 1994 [cited 2020 Jun 12];269:2541–2540. Available from: <https://www.jbc.org/content/269/4/2541.abstract>
143. Dao DT, Anez-Bustillos L, Adam RM, Puder M, Bielenberg DR. Heparin-Binding Epidermal Growth Factor-Like Growth Factor as a Critical Mediator of Tissue Repair and Regeneration. *Am J Pathol*. 2018 Nov 1;188(11):2446–56.
144. Hashimoto K, Higashiyama S, Asada H, Hashimura E, Kobayashi T, Sudo K, et al. Heparin-binding Epidermal Growth Factor-like Growth Factor Is an Autocrine Growth Factor for Human Keratinocytes. *J BIOLCHEM* Chem . 1994 Aug;269(31):20060–6.
145. Shing Y, Christofe G, Hanahan D, Ono Y, Sasada R, Igarashi K, et al. Betacellulin: A mitogen from pancreatic β cell tumors. *Science* (80-). 1993;259(5101):1604–7.
146. Zhang D, Shen B, Zhang Y, Ni N, Wang Y, Fan X, et al. Betacellulin regulates the proliferation and differentiation of retinal progenitor cells in vitro. *J Cell Mol Med*. 2018 Jan 1;22(1):330–45.
147. Gómez-Gaviro MV, Scott CE, Sesay AK, Matheu A, Booth S, Galichet C, et al. Betacellulin promotes cell proliferation in the neural stem cell niche and stimulates neurogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 Jan 24;109(4):1317–22.
148. Shirakata Y, Komurasaki T, Toyoda H, Hanakawa Y, Yamasaki K, Tokumaru S, et al. Epiregulin, a novel member of the epidermal growth factor family, is an autocrine growth factor in normal human keratinocytes. *J Biol Chem*. 2000 Feb 25;275(8):5748–53.

149. Taylor DS, Cheng X, Pawlowski JE, Wallace AR, Ferrer P, Molloy CJ. Epiregulin is a potent vascular smooth muscle cell-derived mitogen induced by angiotensin II, endothelin-1, and thrombin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999 Feb 16;96(4):1633–8.
150. Subramony P, Dryer SE. Neuregulins stimulate the functional expression of Ca²⁺-activated K⁺ channels in developing chicken parasympathetic neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997 May 27;94(11):5934–8.
151. Wen D, Suggs S, Karunakaran D, Liu N, Cupples R, Luo Y, et al. Structural and functional aspects of the multiplicity of Neu differentiation factors. *Mol Cell Biol*. 1994 Mar;14(3):1909–19.
152. Strachan L, Murison JG, Prestidge RL, Sleeman MA, Watson JD, Kumble KD. Cloning and Biological Activity of Epigen, a Novel Member of the Epidermal Growth Factor Superfamily. *J Biol Chem*. 2001 Jan 25;276(21):18265–71.
153. Cohen S. Isolation of a mouse submaxillary gland protein accelerating incisor eruption and eyelid opening in the new-born animal. *J Biol Chem*. 1962;237(5):1555–62.
154. Martínez PA. El factor de crecimiento epidérmico cuarenta años después de su descubrimiento: De la bioquímica a la clínica. *Endocrinol y Nutr [Internet]*. 2003;50(8):334–44. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1575-0922\(03\)74547-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1575-0922(03)74547-1)
155. Alfonso G, Andrés C, Alfonso C, Ramón O, García GA, Cobos C, et al. Biología, patobiología, bioclínica y farmacoterapéutica del factor de crecimiento epitelial (EGF) y el estrés celular en la especie humana. *Univ Médica*. 2006;47(3):258–76.
156. Sánchez TL, Hernández OJ. El receptor del factor de crecimiento epidérmico y su papel en el desarrollo tumoral. *Rev Habanera Ciencias Medicas*. 2010;9(2):172–80.
157. Cutiño MP, Remedios AA, Ortega EG. Expression of the epidermal growth factor receptor in ovarian cancer. *Rev Cuba Obstet y Ginecol*. 2018;44(2):1–11.
158. Herbst RS. Review of epidermal growth factor receptor biology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004 Jun 1;59(2):21–6.
159. Murphrey M, Quaim L, Varacallo M. Biochemistry, Epidermal Growth Factor Receptor [Internet]. *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2020 [cited 2020 Jun 12]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29494066>
160. Núñez R. Reno-protective and reno-restorative effect of the Epidermal Growth Factor in biomodel of Chronic Renal Failure. *Rev Habanera Ciencias Médicas*. 2017;16(6):868–78.
161. Kim BW, Kim SK, Heo KW, Bae KB, Jeong KH, Lee SH, et al. Association between epidermal growth factor (EGF) and EGF receptor gene polymorphisms and end-stage renal disease and acute renal allograft rejection in a Korean population. *Ren Fail [Internet]*. 2020;42(1):98–106. Available from: <https://doi.org/10.1080/0886022X.2019.1710535>
162. Boxall CB, Holgate ST, Davies DE. The contribution of transforming growth factor- β and epidermal growth factor signalling to airway remodelling in chronic asthma. *Eur Respir J*. 2006;27(1):208–29.
163. Puddicombe SM, Polosa R, Richter A, Krishna MT, Howarth PH, Holgate ST, et al. Involvement of the epidermal growth factor receptor in epithelial repair in asthma. *FASEB J [Internet]*. 2000 Jul 1 [cited 2020 Jun 26];14(10):1362–74. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1096/fasebj.14.10.1362>
164. Currie AE, Vyas JR, MacDonald J, Field D, Kotecha S. Epidermal growth factor in the lungs of infants developing chronic lung disease. *Eur Respir J*. 2001;18(5):796–800.

165. Marottoli FM, Priego M, Flores-Barrera E, Pisharody R, Zaldua S, Fan KD, et al. EGF Treatment Improves Motor Behavior and Cortical GABAergic Function in the R6/2 Mouse Model of Huntington's Disease. *Mol Neurobiol*. 2019;56(11):7708–18.
166. Namiki A, Brogi E, Kearney M, Kim EA, Wu T, Couffignal T, et al. Hypoxia induces vascular endothelial growth factor in cultured human endothelial cells. *J Biol Chem*. 1995 Dec 29;270(52):31189–95.
167. Apte RS, Chen DS, Ferrara N. VEGF in Signaling and Disease: Beyond Discovery and Development. *Cell*. 2019 Mar 7;176(6):1248–64.
168. Gospodarowicz D, Abrahamt JA, Schilling J. Isolation and characterization of a vascular endothelial cell mitogen produced by pituitary-derived folliculo stellate cells (growth factor/microsequencing/proliferation/angiogenesis). *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989 Oct;86:7311–5.
169. Stanca Melincovici C, Boşca AB, Şuşman S, Mărginean M, Mişu C, Istrate M, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF)-key factor in normal and pathological angiogenesis. *Rom J Morphol Embryol* [Internet]. 2018 [cited 2020 Jun 12];59(2):455–67. Available from: <http://www.rjme.ro/>
170. Takahashi H, Shibuya M. The vascular endothelial growth factor (VEGF)/VEGF receptor system and its role under physiological and pathological conditions. *Clin Sci*. 2005 Sep 1;109(3):227–41.
171. Hoffmann P, Saoudi Y, Benharouga M, Graham CH, Schaal JP, Mazouni C, et al. Role of EG-VEGF in human placentation: Physiological and pathological implications. *J Cell Mol Med*. 2009;13(8 B):2224–35.
172. Ferrara N, Henzel W. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 1989;161(2):851–8.
173. Caramelo C, Castilla MA, Gonzalez-Pacheco FR, Martin O, Arroyo MVA. Papel del factor de crecimiento vascular (VEGF) en la respuesta proliferativa endotelial. *Nefrologia*. 1998;18(1):112–4.
174. Matsumoto K, Ema M. Roles of VEGF-A signalling in development, regeneration, and tumours . *J Biochem* [Internet]. 2014 Jul [cited 2020 Jun 12];156(1):1–10. Available from: <https://academic.oup.com/jb/article-abstract/156/1/1/2726285?redirectedFrom=fulltext>
175. Carmeliet P. Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis. *Nat Med*. 2000 Apr;6(4):389–95.
176. Duffy AM, Bouchier-Hayes DJ, Harmeý JH. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Its Role in Non-Endothelial Cells: Autocrine Signalling by VEGF. In: *Madame Curie Bioscience Database*. Austin (TX): Landes Bioscience; 2013.
177. Trompezinski S, Berthier-Vergnes O, Denis A, Schmitt D, Viac J. Comparative expression of vascular endothelial growth factor family members, VEGF-B, -C and -D, by normal human keratinocytes and fibroblasts. *Exp Dermatol* [Internet]. 2004 Feb [cited 2020 Jun 12];13(2):98–105. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.0906-6705.2004.00137.x>
178. Bequet M, López O. Hacia La Primera Década De Estudio Del Factor De Crecimiento Del Endotelio Vascular. *Biotechnol Apl*. 1999;16(1):1–10.
179. Zachary I, Glikli G. Signaling transduction mechanisms mediating biological actions of the vascular endothelial growth factor family. *Cardiovasc Res*. 2001;49(3):568–81.
180. Engel J, Williams E, Williams M, Bidwell G, Chade A. Targeted VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) Therapy Induces Long-Term Renal Recovery in Chronic

- Kidney Disease via Macrophage Polarization. *Hypertension*. 2019;74(5):1113–23.
181. Avguštin N, Rotar Ž, Pajek J, Kovač D, Osredkar J, Lindič J. The predictive value of urinary vascular endothelial growth factor (VEGF) on worsening kidney function in proteinuric chronic kidney disease. *Clin Nephrol*. 2017;88(1):10–3.
 182. Batyrova AS, Vasilieva EM, Bakanov MI, Surkov AN. Biomarkers of angiogenesis and endothelial dysfunction in children and adolescents with chronic viral hepatitis. *Klin Lab Diagn* [Internet]. 2019 [cited 2020 Jun 26];64(10):588–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31742950/>
 183. Laddha AP, Kulkarni YA. VEGF and FGF-2: Promising targets for the treatment of respiratory disorders [Internet]. Vol. 156, *Respiratory Medicine*. W.B. Saunders Ltd; 2019 [cited 2020 Jun 26]. p. 33–46. Available from: <http://www.resmedjournal.com/article/S0954611119302616/fulltext>
 184. Shi R, Lian W, Han S, Cao C, Jin Y, Yuan Y, et al. Nanosphere-mediated co-delivery of VEGF-A and PDGF-B genes for accelerating diabetic foot ulcers healing in rats. *Gene Ther* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2020 Jun 26];25(6):425–38. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41434-018-0027-6>
 185. Chen L, Zheng Q, Chen X, Wang J, Wang L. Low-frequency ultrasound enhances vascular endothelial growth factor expression, thereby promoting the wound healing in diabetic rats. *Exp Ther Med*. 2019;18:4040–8.
 186. Joo YY, Jang JW, Lee SW, Yoo SH, Kwon JH, Nam SW, et al. Circulating pro- and anti-angiogenic factors in multi-stage liver disease and hepatocellular carcinoma progression. *Sci Rep*. 2019;9(1):1–8.
 187. Lal H, Mercurio A. VEGF targets the tumour cell. *Nat Rev Cancer* [Internet]. 2013;13(12):871–82. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>
 188. Kanthou C, Dachs GU, Lefley D V., Steele AJ, Coralli-Foxon C, Harris S, et al. Tumour cells expressing single VEGF isoforms display distinct growth, survival and migration characteristics. *PLoS One*. 2014;9(8):1–13.
 189. Turner N, Grose R. Fibroblast growth factor signalling: From development to cancer. Vol. 10, *Nature Reviews Cancer*. Nature Publishing Group; 2010. p. 116–29.
 190. Ornitz DM, Itoh N. The fibroblast growth factor signaling pathway. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol*. 2015;4(3):215–66.
 191. Ornitz DM, Marie PJ. Fibroblast growth factor signaling in skeletal development and disease. *Genes Dev*. 2015;29(14):1463–86.
 192. Struik D, Dommerholt MB, Jonker JW. Fibroblast growth factors in control of lipid metabolism: From biological function to clinical application. *Curr Opin Lipidol*. 2019;30(3):235–43.
 193. Miyagi H, Thomasy SM, Russell P, Murphy CJ, Sciences R, Sciences V, et al. The role of hepatocyte growth factor in corneal wound healing Hidetaka. *Exp Eye Res*. 2019;166:49–55.
 194. Nakamura T, Nawa K, Ichihara A. Partial purification and characterization of hepatocyte growth factor from serum of hepatectomized rats. *Biochem Biophys Res Commun*. 1984 Aug 16;122(3):1450–9.
 195. Palestino M, Clavijo D, Gutiérrez M, Gómez LE. El factor de crecimiento de hepatocitos y su receptor C-MET en la protección contra el daño hepático inducido por el alcohol. *Rev Educ Bioquímica*. 2012;31(4):118–26.
 196. Allard JB, Duan C. IGF-binding proteins: Why do they exist and why are there so many? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9(APR):1–12.

197. Osher E, Macaulay VM. Therapeutic Targeting of the IGF Axis. *Cells*. 2019;8(8):895.
198. Leal L, Ochoa MDC, Méndez J. Importancia Clínica de los Factores de Crecimiento Parecidos a la Insulina. *Gac Med Mex*. 2003;139(6):589–99.
199. Salmon W, Daughaday W. A Hormonally Controlled Serum Factor Which Stimulates Sulfate Incorporation by Cartilage in Vitro. *J Lab Clin Med*. 1957;49(6):825–36.
200. Froesch E, Burgi H, Ramseier E, Bally P, Labrart A. Antibody-Suppressible and Nonsuppressible Insulin-Like Activities in Human Serum and Their Physiologic Significance. an Insulin Assay With Adipose Tissue of Increased Precision and Specificity. *J Clin Invest*. 1963;42(11):1816–34.
201. Daughaday WH, Hall K, Raben MS, Salmon WD, Leo Van Den Brande J, Van Wyk JJ. Somatomedin: Proposed designation for sulphation factor [7] [Internet]. Vol. 235, *Nature*. *Nature*; 1972 [cited 2020 Jun 26]. p. 107. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4550398/>
202. Rinderknecht E, Humbel RE. Polypeptides with nonsuppressible insulin like and cell growth promoting activities in human serum: isolation, chemical characterization, and some biological properties of forms I and II. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1976;73(7):2365–9.
203. Conchillo M, Prieto J, Quiroga J. Factor de crecimiento semejante a la insulina tipo I (IGF-I) y cirrosis hepática. *Rev Esp Enfermedades Dig*. 2007;99(3):156–64.
204. Granada ML. Factor de crecimiento similar a la insulina y sus proteínas de transporte. *Endocrinol y Nutr*. 2006;53(7):467–75.
205. Brisson B, Barton E. New modulators for IGF-I activity within IGF-I processing products. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013;4(42):1–6.
206. Jung H, Suh Y. Regulation of IGF-1 signaling by microRNAs. *Front Genet*. 2015;5:1–13.
207. Hakuno F, Takahashi SI. IGF1 receptor signaling pathways. *J Mol Endocrinol*. 2018;61(1):69–86.
208. Puche JE, Castilla I. Human conditions of insulin-like growth factor-I (IGF-I) deficiency. *J Transl Med*. 2012;10(1):1–29.
209. Vera M, Sobrevals L, Zaratiegui M, Martínez L, Palencia B, Rodríguez CM, et al. Liver transduction with a simian virus 40 vector encoding insulin-like growth factor I reduces hepatic damage and the development of liver cirrhosis. *Gene Ther* [Internet]. 2007 Feb [cited 2020 Jun 27];14(3):203–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17024107/>
210. Adamek A, Kasprzak A. Insulin-like growth factor (IGF) system in liver diseases. *Int J Mol Sci*. 2018;19(5):1–24.
211. Lorenzo V, Rodríguez CM, Bartolí R, Martínez ML, Martínez L, Pardo A, et al. Insulin-like growth factor 1 improves intestinal barrier function in cirrhotic rats. *Gut* [Internet]. 2006 Sep [cited 2020 Jun 27];55(9):1306–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16434425/>
212. Muguera B, Castilla I, García M, Quiroga J, Santidrián S, Prieto J. Antifibrogenic effect in vivo of low doses of insulin-like growth factor-I in cirrhotic rats. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis* [Internet]. 2001 May 31 [cited 2020 Jun 27];1536(2–3):185–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11406353/>
213. Castilla I, Garcia M, Muguera B, Quiroga J, Perez R, Santidrian S, et al. Hepatoprotective effects of insulin-like growth factor I in rats with carbon tetrachloride-induced cirrhosis. *Gastroenterology* [Internet]. 1997 [cited 2020 Jun 27];113(5):1682–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9352873/>

214. Bach L, Hale L. Insulin-like growth factors and kidney disease. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2020 Jun 27];65(2):327–36. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272638614010002>
215. Hoshino M, Nakamura Y, Sim J, Yamashiro Y, Uchida K, Hosaka K, et al. Inhaled Corticosteroid Reduced Lamina Reticularis of the Basement Membrane by Modulation of Insulin-Like Growth Factor (IGF)-I Expression in Bronchial Asthma. *Clin Exp Allergy* [Internet]. 1998 May [cited 2020 Jun 27];28(5):568–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9645593/>
216. Yamashita N, Tashimo H, Ishida H, Matsuo Y, Arai H, Nagase H, et al. Role of Insulin-Like Growth factor-I in Allergen-Induced Airway Inflammation and Remodeling. *Cell Immunol* [Internet]. 2005 Jun [cited 2020 Jun 27];235(2):85–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16168397/>
217. Kim S, Lee K, Lee K, Lee Y. Recombinant IGFBP-3 inhibits allergic lung inflammation, VEGF production, and vascular leak in a mouse model of asthma. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2012 Jul [cited 2020 Jun 27];67(7):869–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22563687/>
218. Lee H, Kim S, Oh Y, Cho S, Schleimer R, Lee Y. Targeting Insulin-Like Growth Factor-I and Insulin-Like Growth Factor–Binding Protein-3 Signaling Pathways. A Novel Therapeutic Approach for Asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* [Internet]. 2014 Apr [cited 2020 Jun 27];50(4):667–77. Available from: </pmc/articles/PMC5455301/?report=abstract>
219. Maldonado J, Jaramillo H. Factores de crecimiento IV Factor de crecimiento epidérmico, Factores estimuladores de colonias, Neurotropinas. *Iatreia*. 1999;12(2):61–7.
220. Skaper S. The Neurotrophin Family of Neurotrophic Factors: An Overview. *Methods Mol Biol*. 2012;846:1–12.
221. Rodriguez-Tebar A, Dechant G, Barde Y. Binding of brain-derived neurotrophic factor to the nerve growth factor receptor. *Neuron*. 1990 Apr;4(4):487–92.
222. Frade J, Barde Y. Nerve Growth Factor: Two Receptors, Multiple Functions. *BioEssays*. 1998 Feb;20(2):137–45.
223. Reichardt LF. Neurotrophin-regulated signalling pathways. *Philos Trans R Soc B Biol Sci*. 2006;361(1473):1545–64.
224. Pérez V, Bermedo-García F, Zelada D, Court FA, Pérez MÁ, Fuenzalida M, et al. The p75NTR neurotrophin receptor is required to organize the mature neuromuscular synapse by regulating synaptic vesicle availability. *Acta Neuropathol Commun*. 2019;7(1):1–18.
225. Purves D, et al. Neurotrophin Receptors. In: Purves D, Augustine G, Fitzpatrick D, Katz L, LaMantia A-S, McNamara J, et al., editors. *Neuroscience*. 2nd editio. Sinauer Associates; 2001.
226. De Larco J, Todaro G. Growth factors from murine sarcoma virus-transformed cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 1978 Aug [cited 2020 Jun 27];75(8):4001–5. Available from: </pmc/articles/PMC392918/?report=abstract>
227. Roberts A, Anzano M, Lamb L, Smith J, Sporn M. New class of transforming growth factors potentiated by epidermal growth factor: Isolation from non-neoplastic tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 1981 Sep [cited 2020 Jun 27];78(9):5339–43. Available from: </pmc/articles/PMC348740/?report=abstract>
228. Moses H, Roberts A, Derynck R. The discovery and early days of TGF- β : A historical perspective. *Cold Spring Harb Perspect Biol* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2020 Jun

- 27];8(7). Available from: [/pmc/articles/PMC4930926/?report=abstract](#)
229. Roberts A, Sporn M, Assoian R, Smith J, Roche N, Wakefield L, et al. Transforming growth factor type β : Rapid induction of fibrosis and angiogenesis in vivo and stimulation of collagen formation in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 1986 Jun [cited 2020 Jun 27];83(12):4167–71. Available from: [/pmc/articles/PMC323692/?report=abstract](#)
 230. Poniatowski LA, Wojdasiewicz P, Gasik R, Szukiewicz D. Transforming growth factor beta family: Insight into the role of growth factors in regulation of fracture healing biology and potential clinical applications. *Mediators Inflamm*. 2015;1–16.
 231. Morikawa M, Derynck R, Miyazono K. TGF- β and the TGF- β Family: Context-Dependent Roles in Cell and Tissue Physiology. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2016;8:1–24.
 232. Peralta-Zaragoza O, Lagunas-Martínez A, Madrid-Marina V. Factor de crecimiento transformante beta-1: estructura, función y mecanismos de regulación en cáncer. *Salud Publica Mex* [Internet]. 2001 Jul [cited 2020 Jun 26];43(4):340–51. Available from: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342001000400011
 233. Hu H, Chen D, Wang Y, Feng Y, Cao G, Vaziri N, et al. New insights into TGF- β /Smad signaling in tissue fibrosis. *Chem Biol Interact*. 2018 Aug 25;292:76–83.
 234. Chen L, Yang T, Lu DW, Zhao H, Feng YL, Chen H, et al. Central role of dysregulation of TGF- β /Smad in CKD progression and potential targets of its treatment. *Biomed Pharmacother*. 2018 May 1;101:670–81.
 235. Prieto M, Rivas J V, Pérez-barriocanal JMLNF. El TGF- β : síntesis y mecanismo de acción. *Nefrología*. 2002;22(2):135–43.
 236. Meng X-M, Nikolic-Paterson D, Lan HY. TGF- β : The master regulator of fibrosis. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2020 Jun 26];12(6):325–38. Available from: <https://www-nature-com.atalca.idm.oclc.org/articles/nrneph.2016.48>
 237. Biernacka A, Dobaczewski M, Frangogiannis N. TGF- β signaling in fibrosis. *Growth Factors* [Internet]. 2011 Oct [cited 2020 Jun 26];29(5):196–202. Available from: [/pmc/articles/PMC4408550/?report=abstract](#)
 238. Nickel J, Ten Dijke P, Mueller TD. TGF- β family co-receptor function and signaling. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2018;50(1):12–36.
 239. Travis M, Sheppard D. TGF- β Activation and Function in Immunity. *Annu Rev Immunol*. 2014;32(1):51–82.
 240. Gálvez-Gastélum F, Sandoval-Rodríguez A, Armendáriz-Borunda J. El factor de crecimiento transformante beta como blanco terapéutico. *Salud Publica Mex* [Internet]. 2004 Jul [cited 2020 Jun 26];46(4):341–50. Available from: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342004000400009
 241. Xu F, Liu C, Zhou D, Zhang L. TGF- β /SMAD Pathway and Its Regulation in Hepatic Fibrosis. *J Histochem Cytochem* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2020 Jun 26];64(3):157–67. Available from: [/pmc/articles/PMC4810800/?report=abstract](#)
 242. Schnabl B, Kweon Y, Frederick J, Wang X, Rippe R, Brenner D. The role of Smad3 in mediating mouse hepatic stellate cell activation. *Hepatology* [Internet]. 2001 Jul [cited 2020 Jun 26];34(1):89–100. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11431738/>
 243. Inagaki Y, Mamura M, Kanamaru Y, Greenwel P, Nemoto T, Takehara K, et al. Constitutive Phosphorylation and Nuclear Localization of Smad3 Are Correlated With

- Increased Collagen Gene Transcription in Activated Hepatic Stellate Cells. *J Cell Physiol* [Internet]. 2001 Apr [cited 2020 Jun 26];187(1):117–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11241356/>
244. Vanegas L, Vásquez M. Smad y otros blancos terapéuticos en esclerodermia Smad and other therapeutic targets in scleroderma. *Rev Colomb Reumatol*. 2011 Dec;18(4):285–94.
 245. Madera M, Moneriz C, Suárez A. Implicaciones moleculares del Factor de crecimiento Transformante Beta (TGF- β) en el desarrollo de las fisuras labiopalatinas. *Av Odontoestomatol* [Internet]. 2016 Sep [cited 2020 Jun 26];32(5):251–8. Available from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852016000500003
 246. Sanderson N, Factor V, Nagy P, Kopp J, Kondaiah P, Wakefield L, et al. Hepatic expression of mature transforming growth factor β 1 in transgenic mice results in multiple tissue lesions. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 1995 Mar 28 [cited 2020 Jun 26];92(7):2572–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7708687/>
 247. Kopp J, Factor V, Mozes M, Nagy P, Sanderson N, Bottinger E, et al. Transgenic Mice With Increased Plasma Levels of TGF-beta 1 Develop Progressive Renal Disease. *Lab Invest* [Internet]. 1996 Jun [cited 2020 Jun 26];74(6):991–1003. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8667617/>
 248. Border WA, Noble NA. Evidence that TGF- β should be a therapeutic target in diabetic nephropathy. *Kidney Int* [Internet]. 1998 Oct [cited 2020 Jun 26];54(4):1390–1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9773681/>
 249. Moon JA, Kim HT, Cho IS, Sheen YY, Kim DK. IN-1130, a novel transforming growth factor- β type I receptor kinase (ALK5) inhibitor, suppresses renal fibrosis in obstructive nephropathy. *Kidney Int* [Internet]. 2006 Oct 10 [cited 2020 Jun 26];70(7):1234–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16929250/>
 250. Petersen M, Thorikay M, Deckers M, Van Dinther M, Grygielko ET, Gellibert F, et al. Oral administration of GW788388, an inhibitor of TGF- β type I and II receptor kinases, decreases renal fibrosis. *Kidney Int* [Internet]. 2008 Mar [cited 2020 Jun 26];73(6):705–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18075500/>
 251. Meng XM, Huang XR, Xiao J, Chen HY, Zhong X, Chung ACK, et al. Diverse roles of TGF- β receptor II in renal fibrosis and inflammation in vivo and in vitro. *J Pathol* [Internet]. 2012 Jun [cited 2020 Jun 26];227(2):175–88. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22190171/>
 252. Samarakoon R, Overstreet JM, Higgins SP, Higgins PJ. TGF- β 1 \rightarrow SMAD/p53/USF2 \rightarrow PAI-1 transcriptional axis in ureteral obstruction-induced renal fibrosis. *Cell Tissue Res* [Internet]. 2012 Jan [cited 2020 Jun 26];347(1):117–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21638209/>
 253. Meng XM, Chung ACK, Lan HY. Role of the TGF- β /BMP-7/Smad pathways in renal diseases. *Clin Sci* [Internet]. 2013 Feb [cited 2020 Jun 26];124(4):243–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23126427/>
 254. Wu CF, Chiang WC, Lai CF, Chang FC, Chen YT, Chou YH, et al. Transforming growth factor β -1 stimulates profibrotic epithelial signaling to activate pericyte-myofibroblast transition in obstructive kidney fibrosis. *Am J Pathol* [Internet]. 2013 Jan [cited 2020 Jun 26];182(1):118–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23142380/>
 255. Böttinger EP, Bitzer M. TGF- β signaling in renal disease. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2002 Oct 1 [cited 2020 Jun 26];13(10):2600–10. Available from:

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12239251/>
256. López-Hernández FJ, López-Novoa JM. Role of TGF- β in chronic kidney disease: An integration of tubular, glomerular and vascular effects. *Cell Tissue Res* [Internet]. 2012 Jan [cited 2020 Jun 26];347(1):141–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22105921/>
 257. Fabregat I, Moreno-Càceres J, Sánchez A, Dooley S, Dewidar B, Giannelli G, et al. TGF- β signalling and liver disease. *FEBS J* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2020 Jun 26];283(12):2219–32. Available from: <https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/febs.13665>
 258. Al-Alawi M, Hassan T, Chotirmall SH. Transforming growth factor β and severe asthma: A perfect storm. *Respir Med*. 2014 Oct 1;108(10):1409–23.
 259. Halwani R, Al-Muhsen S, Al-Jahdali H, Hamid Q. Role of transforming growth factor- β in airway remodeling in asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* [Internet]. 2011 Feb 1 [cited 2020 Jun 26];44(2):127–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20525803/>
 260. Dobaczewski M, Chen W, Frangogiannis NG. Transforming growth factor (TGF)- β signaling in cardiac remodeling. *J Mol Cell Cardiol* [Internet]. 2011 Oct [cited 2020 Jun 26];51(4):600–6. Available from: </pmc/articles/PMC3072437/?report=abstract>
 261. Chen J, Shearer GC, Chen Q, Healy CL, Beyer AJ, Nareddy VB, et al. Omega-3 fatty acids prevent pressure overload-induced cardiac fibrosis through activation of cyclic GMP/protein kinase g signaling in cardiac fibroblasts. *Circulation*. 2011;123(6):584–93.
 262. Chen J, Zeng T, Zhao X, Xie K, Bi Y, Zhong Z, et al. Docosahexaenoic acid (DHA) ameliorates paraquat-induced pulmonary fibrosis in rats possibly through up-regulation of Smad 7 and SnoN. *Food Chem Toxicol*. 2013;57:330–7.
 263. He J, Bai K, Hong B, Zhang F, Zheng S. Docosahexaenoic acid attenuates carbon tetrachloride-induced hepatic fibrosis in rats. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2017;53:56–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.intimp.2017.09.013>
 264. Kajikawa S, Harada T, Kawashima A, Imada K, Mizuguchi K. Highly purified eicosapentaenoic acid ethyl ester prevents development of steatosis and hepatic fibrosis in rats. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2010 Mar [cited 2020 Jul 17];55(3):631–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19856102/>
 265. Kajikawa S, Imada K, Takeuchi T, Shimizu Y, Kawashima A, Harada T, et al. Eicosapentaenoic acid attenuates progression of hepatic fibrosis with inhibition of reactive oxygen species production in rats fed methionine- and choline-deficient diet. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2011 Apr [cited 2020 Jul 17];56(4):1065–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20848203/>
 266. Chen WY, Lin SY, Pan HC, Liao SL, Chuang YH, Yen YJ, et al. Beneficial effect of docosahexaenoic acid on cholestatic liver injury in rats. *J Nutr Biochem* [Internet]. 2012;23(3):252–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jnutbio.2010.11.022>
 267. Fox ES, Kim JC, Tracy TF. NF- κ B activation and modulation in hepatic macrophages during cholestatic injury. *J Surg Res* [Internet]. 1997 Oct 1 [cited 2020 Jul 26];72(2):129–34. Available from: <http://www.journalofsurgicalresearch.com/article/S0022480497951726/fulltext>
 268. Song L, Zhao XG, Ouyang PL, Guan Q, Yang L, Peng F, et al. Combined effect of n-3 fatty acids and phytosterol esters on alleviating hepatic steatosis in non-alcoholic fatty liver disease subjects: A double-blind placebo-controlled clinical trial. *Br J Nutr* [Internet]. 2020 May 28 [cited 2020 Jul 13];123(10):1148–58. Available from:

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32054543/>
269. Silva JD, Lopes-Pacheco M, de Castro LL, Kitoko JZ, Trivelin SA, Amorim NR, et al. Eicosapentaenoic acid potentiates the therapeutic effects of adipose tissue-derived mesenchymal stromal cells on lung and distal organ injury in experimental sepsis. *Stem Cell Res Ther* [Internet]. 2019 Dec 23 [cited 2020 Jul 17];10(1):264. Available from: <https://stemcellres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13287-019-1365-z>
 270. Parada B, Reis F, Cerejo R, Garrido P, Sereno J, Xavier-Cunha M, et al. Omega-3 fatty acids inhibit tumor growth in a rat model of bladder cancer. *Biomed Res Int*. 2013;1–11.
 271. Ma V, Pardini R. Effects of Docosahexaenoic Acid on TGF- β and SMAD Proteins in COLO205 and WiDr Cells A. University of Nevada; 2011.
 272. Ventro GJ, Yang Y, Chen M, Harmon CM. The molecular impact of omega 3 fatty acids on hepatic pro-inflammatory cytokine signaling. *J Pediatr Surg*. 2017 Jun 1;52(6):1020–5.
 273. Mollerup S, Haugen A. Differential effect of polyunsaturated fatty acids on cell proliferation during human epithelial in vitro carcinogenesis: involvement of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase. *Br J Cancer*. 1996;74:613–8.
 274. Le Belle JE, Sperry J, Ludwig K, Harris NG, Caldwell M, Kornblum HI. Docosahexaenoic Acid has stem cell-specific effects in the SVZ and restores olfactory neurogenesis and function in the aging brain. *BioRxiv*. 2020;
 275. Nitta K, Uchida K, Tsutsui T, Honda K, Kawashima A, Yumura W, et al. Eicosapentaenoic acid inhibits mitogen-induced endothelin-1 production and DNA synthesis in cultured bovine mesangial cells. *Am J Nephrol* [Internet]. 1998 Mar [cited 2020 Jul 17];18(2):164–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9569962/>
 276. Yusufi ANK, Cheng J, Thompson MA, Walker HJ, Gray CE, Warner GM, et al. Differential effects of low-dose docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid on the regulation of mitogenic signaling pathways in mesangial cells. *J Lab Clin Med*. 2003;141(5):318–29.
 277. Schley PD, Brindley DN, Field CJ. (n-3) PUFA alter raft lipid composition and decrease epidermal growth factor receptor levels in lipid rafts of human breast cancer cells. *J Nutr*. 2007;137(3):548–53.
 278. Li CC, Yao HT, Cheng FJ, Hsieh YH, Lu CY, Wu CC, et al. Docosahexaenoic Acid Downregulates EGF-Induced Urokinase Plasminogen Activator and Matrix Metalloproteinase 9 Expression by Inactivating EGFR/ErbB2 Signaling in SK-BR3 Breast Cancer Cells. *Nutr Cancer* [Internet]. 2015 Jul 4 [cited 2020 Jul 17];67(5):771–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25970488/>
 279. Turk HF, Monk JM, Fan YY, Callaway ES, Weeks B, Chapkin RS. Inhibitory effects of omega-3 fatty acids on injury-induced epidermal growth factor receptor transactivation contribute to delayed wound healing. *Am J Physiol - Cell Physiol* [Internet]. 2013 May 1 [cited 2020 Jul 13];304(9):C905. Available from: </pmc/articles/PMC3651607/?report=abstract>
 280. Bonnet N, Ferrari SL. Effects of long-term supplementation with omega-3 fatty acids on longitudinal changes in bone mass and microstructure in mice. *J Nutr Biochem*. 2011 Jul 1;22(7):665–72.
 281. Damsgaard CT, Mølgaard C, Matthiessen J, Gyldenløve SN, Lauritzen L. The effects of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids on bone formation and growth factors in adolescent boys. *Pediatr Res* [Internet]. 2012 Jun 15 [cited 2020 Jul 17];71(6):713–9.

- Available from: <https://www.nature.com/articles/pr201228>
282. Wei HK, Zhou Y, Jiang S, Tao YX, Sun H, Peng J, et al. Feeding a DHA-enriched diet increases skeletal muscle protein synthesis in growing pigs: Association with increased skeletal muscle insulin action and local mRNA expression of insulin-like growth factor 1. *Br J Nutr*. 2013;110(4):671–80.
 283. Shahnazi V, Zaree M, Nouri M, Sadaghiani MM, Fayezi S, Darabi M, et al. Influence of ω -3 fatty acid eicosapentaenoic acid on IGF-1 and COX-2 gene expression in granulosa cells of PCOS women. *Iran J Reprod Med [Internet]*. 2015 [cited 2020 Jul 17];13(2):71–8. Available from: [/pmc/articles/PMC4426143/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26143143/)
 284. Nikolakopoulou Z, Shaikh MH, Dehlawi H, Michael-Titus AT, Parkinson EK. The induction of apoptosis in pre-malignant keratinocytes by omega-3 polyunsaturated fatty acids docosahexaenoic acid (DHA) and eicosapentaenoic acid (EPA) is inhibited by albumin. *Toxicol Lett*. 2013 Apr 2;218(2):150–8.
 285. Calviello G, Di Nicuolo F, Gragnoli S, Piccioni E, Serini S, Maggiano N, et al. n-3 PUFAs reduce VEGF expression in human colon cancer cells modulating the COX-2/PGE 2 induced ERK-1 and -2 and HIF-1 α induction pathway. *Carcinogenesis [Internet]*. 2004 Dec 1 [cited 2020 Jul 26];25(12):2303–10. Available from: https://academic.oup.com/carcin/issue/36/Suppl_1
 286. Matesanz N, Park G, McAllister H, Leahey W, Devine A, Mcveigh GE, et al. Docosahexaenoic acid improves the nitroso-redox balance and reduces VEGF-mediated angiogenic signaling in microvascular endothelial cells. *Investig Ophthalmol Vis Sci [Internet]*. 2010 Dec 1 [cited 2020 Jul 26];51(12):6815–25. Available from: <http://rsb.info.nih.gov/ij/index.html>
 287. Shen J, Shen S, Das UN, Xu G. Effect of essential fatty acids on glucose-induced cytotoxicity to retinal vascular endothelial cells. *Lipids Health Dis [Internet]*. 2012 Jul 10 [cited 2020 Jul 26];11:90. Available from: [/pmc/articles/PMC3475048/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22475048/)
 288. Zhuang W, Wang G, Li L, Lin G, Deng Z. Omega-3 polyunsaturated fatty acids reduce vascular endothelial growth factor production and suppress endothelial wound repair. *J Cardiovasc Transl Res [Internet]*. 2012 Sep 20 [cited 2020 Jul 26];6(2):287–93. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12265-012-9409-0>
 289. Chao CY, Lii CK, Ye SY, Li CC, Lu CY, Lin AH, et al. Docosahexaenoic acid inhibits vascular endothelial growth factor (VEGF)-induced cell migration via the GPR120/PP2A/ERK1/2/eNOS signaling pathway in human umbilical vein endothelial cells. *J Agric Food Chem [Internet]*. 2014 May 7 [cited 2020 Jul 26];62(18):4152–8. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jf5007165>
 290. Eltweri AM, Howells LM, Thomas AL, Dennison AR, Bowrey DJ. Effects of Omegaven®, EPA, DHA and oxaliplatin on oesophageal adenocarcinoma cell lines growth, cytokine and cell signal biomarkers expression. *Lipids Health Dis [Internet]*. 2018 Dec 30 [cited 2020 Jul 26];17:19. Available from: <https://lipidworld.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12944-018-0664-1>
 291. Johnsen GM, Basak S, Weedon-Fekjær MS, Staff AC, Duttaroy AK. Docosahexaenoic acid stimulates tube formation in first trimester trophoblast cells, HTR8/SVneo. *Placenta [Internet]*. 2011 Sep [cited 2020 Jul 26];32(9):626–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21741084/>
 292. Rogerio AP, Haworth O, Croze R, Oh SF, Uddin M, Carlo T, et al. Resolvin D1 and Aspirin-Triggered Resolvin D1 Promote Resolution of Allergic Airways Responses. *J Immunol [Internet]*. 2012 Aug 15 [cited 2020 Jul 26];189(4):1983–91. Available from:

- /pmc/articles/PMC3534750/?report=abstract
293. Herrera BS, Kantarci A, Zarrouh A, Hasturk H, Leung KP, Van Dyke TE. LXA4 actions direct fibroblast function and wound closure. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 2015 Sep 4 [cited 2020 Jul 26];464(4):1072–7. Available from: /pmc/articles/PMC4558324/?report=abstract
 294. Shu Y, Liu Y, Li X, Cao L, Yuan X, Li W, et al. Aspirin- triggered resolvin D1 inhibits TGF- β 1-induced EndMT through increasing the expression of Smad7 and is closely related to oxidative stress. *Biomol Ther* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2020 Jul 26];24(2):132–9. Available from: /pmc/articles/PMC4774493/?report=abstract
 295. Zheng S, Wang Q, D’Souza V, Bartis D, Dancer R, Parekh D, et al. ResolvinD1 stimulates epithelial wound repair and inhibits TGF- β -induced EMT whilst reducing fibroproliferation and collagen production. *Lab Investig* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2020 Jul 26];98(1):130–40. Available from: /pmc/articles/PMC5754464/?report=abstract
 296. Lee HJ, Park MK, Lee EJ, Lee CH. Resolvin D1 inhibits TGF- β 1-induced epithelial mesenchymal transition of A549 lung cancer cells via lipoxin A4 receptor/formyl peptide receptor 2 and GPR32. *Int J Biochem Cell Biol* [Internet]. 2013;45(12):2801–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biocel.2013.09.018>
 297. Luo B, Han F, Xu K, Wang J, Liu Z, Shen Z, et al. Resolvin D1 programs inflammation resolution by increasing TGF- β expression induced by dying cell clearance in experimental autoimmune neuritis. *J Neurosci* [Internet]. 2016 Sep 14 [cited 2020 Jul 26];36(37):9590–603. Available from: /pmc/articles/PMC6601942/?report=abstract
 298. Liu ZH, Miao GS, Wang JN, Yang CX, Fu ZJ, Sun T. Resolvin d1 inhibits mechanical hypersensitivity in sciatica by modulating the expression of nuclear factor- κ B, phospho-extracellular signal-regulated kinase, and pro-and antiinflammatory cytokines in the spinal cord and dorsal root ganglion. *Anesthesiology*. 2016 Apr 1;124(4):934–44.
 299. Zhang L yu, Liu Z hua, Zhu Q, Wen S, Yang C xian, Fu Z jian, et al. Resolvin D2 Relieving Radicular Pain is Associated with Regulation of Inflammatory Mediators, Akt/GSK-3 β Signal Pathway and GPR18. *Neurochem Res* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2020 Jul 26];43(12):2384–92. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11064-018-2666-9>
 300. Saito P, Melo CPB, Martinez RM, Fattori V, Cezar TLC, Pinto IC, et al. The Lipid Mediator Resolvin D1 Reduces the Skin Inflammation and Oxidative Stress Induced by UV Irradiation in Hairless Mice. *Front Pharmacol* [Internet]. 2018 Oct 31 [cited 2020 Jul 26];9:1242. Available from: /pmc/articles/PMC6220064/?report=abstract
 301. Zhang F, Chen N, Pan Z, Gjorstrup P, Reinach P. Resolvins Stimulate Human Corneal Epithelial Cell Migration . *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2008 May [cited 2020 Jul 31];49(13):3396. Available from: <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2378797>
 302. Zhang F, Yang H, Pan Z, Wang Z, Wolosin JM, Gjorstrup P, et al. Dependence of resolvin-induced increases in corneal epithelial cell migration on EGF receptor transactivation. *Investig Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2010 Nov 1 [cited 2020 Jul 31];51(11):5601–9. Available from: <http://rsb.info.nih.gov/ij/index.html>
 303. Keyes KT, Ye Y, Lin Y, Zhang C, Perez-Polo JR, Gjorstrup P, et al. Resolvin E1 protects the rat heart against reperfusion injury. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol* [Internet]. 2010 Jul 1 [cited 2020 Jul 31];299(1):153–64. Available from: www.ajpheart.org

304. Kaye R, Botten N, Lippestad M, Li D, Hodges RR, Utheim TP, et al. Resolvin D1, but not resolvin E1, transactivates the epidermal growth factor receptor to increase intracellular calcium and glycoconjugate secretion in rat and human conjunctival goblet cells. *Exp Eye Res* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2020 Jul 31];180:53–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30513286/>
305. Hiram R, Rizcallah E, Marouan S, Sirois C, Sirois M, Morin C, et al. Resolvin E1 normalizes contractility, Ca²⁺ sensitivity and smooth muscle cell migration rate in TNF- α - and IL-6-pretreated human pulmonary arteries. *Am J Physiol Cell Mol Physiol* [Internet]. 2015 Oct 15 [cited 2020 Jul 31];309(8):L776–88. Available from: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajplung.00177.2015>
306. Sok MCP, Tria MC, Olingy CE, San Emeterio CL, Botchwey EA. Aspirin-Triggered Resolvin D1-modified materials promote the accumulation of pro-regenerative immune cell subsets and enhance vascular remodeling. *Acta Biomater*. 2017 Apr 15;53:109–22.
307. Gu Z, Lamont GJ, Lamont RJ, Uriarte SM, Wang H, Scott DA. Resolvin D1, resolvin D2 and maresin 1 activate the GSK3 β anti-inflammatory axis in TLR4-engaged human monocytes. *Innate Immun* [Internet]. 2016 Apr 15 [cited 2020 Aug 6];22(3):186–95. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1753425916628618>
308. Sulciner ML, Serhan CN, Gilligan MM, Mudge DK, Chang J, Gartung A, et al. Resolvins suppress tumor growth and enhance cancer therapy. *J Exp Med* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2020 Aug 6];215(1):115–40. Available from: <https://doi.org/10.1084/jem.20170681>
309. Freire MO, Van Dyke TE. Natural resolution of inflammation. *Periodontol 2000* [Internet]. 2013 Oct [cited 2020 Jul 31];63(1):149–64. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4022040/>
310. Marcheselli VL, Mukherjee PK, Arita M, Hong S, Antony R, Sheets K, et al. Neuroprotectin D1/protectin D1 stereoselective and specific binding with human retinal pigment epithelial cells and neutrophils. *Prostaglandins Leukot Essent Fat Acids* [Internet]. 2010 Jan [cited 2020 Jul 31];82(1):27–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19931440/>
311. Bang S, Xie YK, Zhang ZJ, Wang Z, Xu ZZ, Ji RR. GPR37 regulates macrophage phagocytosis and resolution of inflammatory pain. *J Clin Invest* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2020 Jul 31];128(8):3568–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30513286/>
312. Das UN. Lipoxins, resolvins, and protectins in the prevention and treatment of diabetic macular edema and retinopathy. Vol. 29, *Nutrition*. Elsevier; 2013. p. 1–7.
313. Valenzuela B. R, Morales P. J, Sanhueza C. J, Valenzuela B. A. Ácido docosahexaenoico (DHA), un ácido graso esencial a nivel cerebral [Internet]. Vol. 40, *Revista Chilena de Nutrición. Sociedad Chilena de Nutrición, Bromatología y Toxicología*; 2013 [cited 2020 Aug 6]. p. 383–90. Available from: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182013000400009&lng=es&nrm=iso&tlng=es
314. Adolfo L-R. DHA y funcionamiento cerebral: ¿Cuáles son los beneficios? *Rev Mex Neurocienc*. 2011 Nov;12(6):365–72.
315. Wang H, Zhang H, Cao F, Lu J, Tang J, Li H, et al. Protection of insulin-like growth factor 1 on experimental peripheral neuropathy in diabetic mice. *Mol Med Rep* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2020 Aug 6];18(5):4577–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30513286/>

- <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/mmr.2018.9435/abstract>
316. Cui X, Li M, He Z, Hu L, Liu J, Yan J, et al. MiR-302b-5p enhances the neuroprotective effect of IGF-1 in methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced Parkinson's disease by regulating inducible nitric-oxide synthase. *Cell Biochem Funct* [Internet]. 2020 [cited 2020 Aug 6]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32474958/>
 317. Sun Y, Jin K, Xie L, Childs J, Mao XO, Logvinova A, et al. VEGF-induced neuroprotection, neurogenesis, and angiogenesis after focal cerebral ischemia. *J Clin Invest* [Internet]. 2003 Jun 15 [cited 2020 Aug 6];111(12):1843–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12813020/>
 318. Zhang ZG, Zhang L, Jiang Q, Zhang R, Davies K, Powers C, et al. VEGF enhances angiogenesis and promotes blood-brain barrier leakage in the ischemic brain. *J Clin Invest* [Internet]. 2000 [cited 2020 Aug 6];106(7):829–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11018070/>
 319. Sun D, Bullock MR, Altememi N, Zhou Z, Hagood S, Rolfe A, et al. The effect of epidermal growth factor in the injured brain after trauma in rats. *J Neurotrauma* [Internet]. 2010 May 1 [cited 2020 Aug 6];27(5):923–38. Available from: </pmc/articles/PMC2943945/?report=abstract>
 320. Wachs FP, Winner B, Couillard-Despres S, Schiller T, Aigner R, Winkler J, et al. Transforming growth factor- β 1 is a negative modulator of adult neurogenesis. *J Neuropathol Exp Neurol* [Internet]. 2006 Apr [cited 2020 Aug 6];65(4):358–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16691117/>
 321. Kandasamy M, Lehner B, Kraus S, Sander PR, Marschallinger J, Rivera FJ, et al. TGF- β signalling in the adult neurogenic niche promotes stem cell quiescence as well as generation of new neurons. *J Cell Mol Med* [Internet]. 2014 [cited 2020 Aug 6];18(7):1444–59. Available from: </pmc/articles/PMC4124027/?report=abstract>
 322. Wang Y, Li R, Chen L, Tan W, Sun Z, Xia H, et al. Maresin 1 Inhibits Epithelial-to-Mesenchymal Transition in Vitro and Attenuates Bleomycin Induced Lung Fibrosis in Vivo. *Shock* [Internet]. 2015 Nov [cited 2020 Jul 26];44(5):496–502. Available from: <http://journals.lww.com/00024382-201511000-00016>
 323. Sun Q, Wu Y, Zhao F, Wang J. Maresin 1 inhibits transforming growth factor- β 1-induced proliferation, migration and differentiation in human lung fibroblasts. *Mol Med Rep* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2020 Jul 26];16(2):1523–9. Available from: </pmc/articles/PMC5561789/?report=abstract>
 324. Tang S, Gao C, Long Y, Huang W, Chen J, Fan F, et al. Maresin 1 Mitigates High Glucose-Induced Mouse Glomerular Mesangial Cell Injury by Inhibiting Inflammation and Fibrosis. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2017 [cited 2020 Jul 26];2017. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2017/2438247>