

## Papel de los Lípidos Bioactivos en Psiquiatría, Inmunología, Neurología y Endocrinología (PINE)

### Papel dos Lipídios Bioativos em Psiquiatria, Imunologia, Neurologia e Endocrinologia (PINE)

#### Bioactive lipids in psychiatry, immunology, neurology, and endocrinology (PINE).

Undurti N Das<sup>1</sup>

1 MD, DSc, FAMS, FRSC  
UND Life Sciences, 2221 NW 5th St, Battle Ground, WA 98604, USA  
Ph: 508-904-5376  
Correo de contacto: [undurti@hotmail.com](mailto:undurti@hotmail.com)

Fecha de Recepción: 2022-03-01 Aceptado: 2022-03-23



[Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

© 2022 Pinelatinoamericana

*"This article was written following the invitation of the Editor in Chief, Prof. Aldo Eynard, and translated into Spanish by the Editorial office. The original article in English may be found [here](#)".*

NB: La Secretaría Editorial tradujo el presente artículo al castellano. Los acrónimos de los diversos lípidos bioactivos, compuestos, moléculas, factores, etc. se mantuvieron tanto en el texto como en las figuras en inglés como son universalmente conocidos, pero se incluyó la traducción de los mismos.

#### Resumen

Existe evidencia sustancial que varias condiciones psiquiátricas (incluyendo el estrés y la depresión), diversos trastornos inmunológicos, ciertas afecciones neurológicas, y algunas anomalías endócrinas, serían procesos inflamatorios sistémicos de “bajo grado” en los cuales los mediadores proinflamatorios estarían aumentados y la disponibilidad de moléculas antiinflamatorias disminuida. Este desequilibrio entre moléculas involucradas en la regulación de la respuesta inmune resultaría en un desplazamiento de la homeostasis hacia eventos y circunstancias proinflamatorias, influyendo en el inicio, progresión y duración de las enfermedades mencionadas. Dado que las citoquinas y sus moléculas asociadas estarían en el centro de ese desequilibrio, sugerimos aquí que la administración de cantidades apropiadas de lípidos bioactivos tales como ácidos araquidónico eicosapentaenoico y docosahexaenoico, citoquinas antiinflamatorias IL-4 e IL-10, el antioxidante glutatión, las vitaminas C, B1, B6, B12, y otros cofactores, podría constituir una estrategia novedosa para el tratamiento de estas enfermedades.

**Palabras claves:** inflamación, psiquiatría, inmunología, neurología, endocrinología, lípidos bioactivos, resolución, homeostasis.

## Resumo

Há evidências substanciais que sugerem que várias condições psiquiátricas (incluindo estresse e depressão), vários distúrbios imunológicos, certas condições neurológicas e anormalidades endócrinas são processos inflamatórios sistêmicos de “baixo grau” nos quais os mediadores pró-inflamatórios são substancialmente aumentados enquanto a disponibilidade de anti-moléculas inflamatórias é deficiente. Este desequilíbrio entre as moléculas envolvidas na inflamação e a regulação da resposta imune faz com que o equilíbrio homeostático se desloque mais para eventos e circunstâncias pró-inflamatórias, condições que podem causar o aparecimento, progressão e durabilidade das doenças supracitadas. Diante dessas condições, estratégias destinadas a aumentar as concentrações de moléculas anti-inflamatórias e diminuir ou suprimir a produção e ação inadequada de mediadores pró-inflamatórios podem representar uma nova abordagem para muitas doenças. Citocinas, lipídios bioativos, os sistemas enzimáticos correspondentes e seus precursores específicos, juntamente com suas moléculas associadas, parecem estar no centro desse desequilíbrio entre eventos pró-inflamatórios e anti-inflamatórios. Com base nas evidências atuais, uma nova abordagem é sugerida na prevenção e tratamento de várias doenças e patologias crônicas com base na administração adequada de lipídios bioativos, ácidos araquidônico, eicosapentaenoico e docosahexaenoico e citocinas anti-inflamatórias, como IL-4 e IL-10 e antioxidantes como glutatona, vitaminas C, B1, B6, B12 e outros cofatores necessários para restabelecer o equilíbrio entre os eventos pró-inflamatórios e anti-inflamatórios e restaurar a homeostase sistêmica.

**Palavras-chave:** inflamação, psiquiatria, imunologia, neurologia, endocrinologia, lipídios bioativos, resolução, homeostase

## Abstract

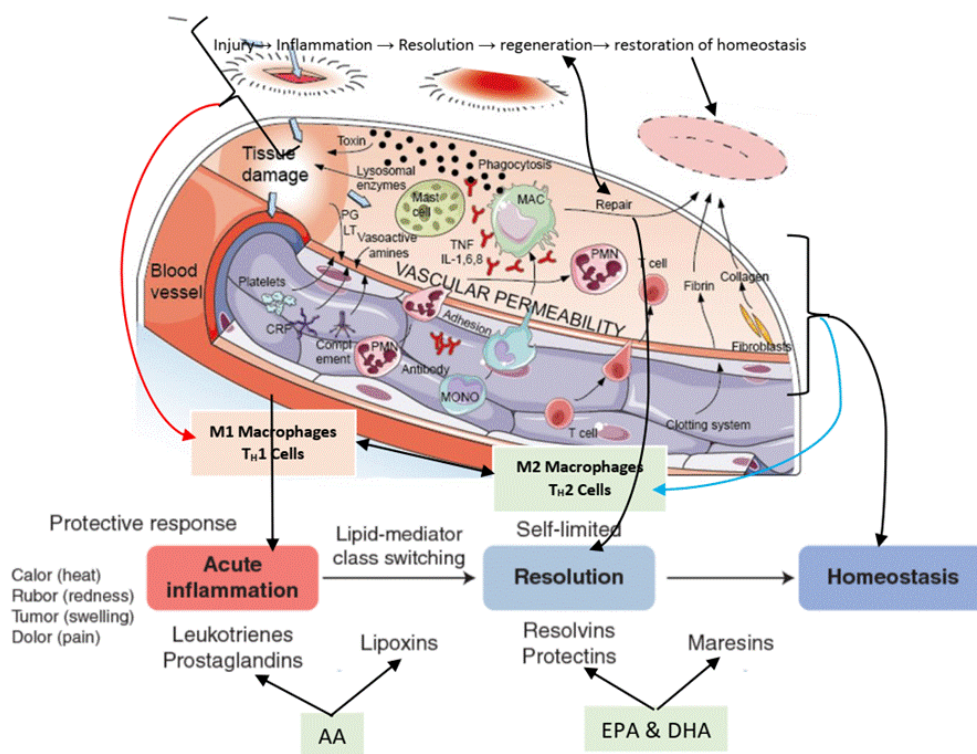
There is substantial evidence to suggest that several psychiatric conditions (including stress and depression), immunological disorders, neurological conditions, and endocrine abnormalities are low-grade systemic inflammatory diseases in which pro-inflammatory mediators are substantially increased while anti-inflammatory molecules are deficient. This imbalance in the molecules involved in inflammation and immune response regulation results in the balance being shifted more towards pro-inflammatory events that can lead to the initiation, progression, and continuation of the disease process(es). In such an event, methods designed to enhance the concentrations of anti-inflammatory molecules and suppressing inappropriate production and action of pro-inflammatory mediators may form a novel approach to many diseases. Cytokines, bioactive lipids, and corresponding enzyme systems and their specific precursors and associated molecules seem to be at the center of this imbalance between the pro-and anti-inflammatory events. Based on the current evidence, it is suggested that administration of appropriate amounts of bioactive lipids arachidonic,

eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids and anti-inflammatory cytokines IL-4 and IL-10 and anti-oxidants glutathione, vitamins C, B1, B6, B12 and other co-factors needed to restore the balance between pro-and anti-inflammatory events and restore homeostasis may form a new approach in the prevention and management of various diseases/disorders.

**Keywords:** inflammation, psychiatry, immunology, neurology, endocrinology, bioactive lipids, resolution, homeostasis.

## Introducción

Los procesos inflamatorios son críticos para la supervivencia humana. Sin inflamación no hay vida. Los signos y síntomas inducidos por la respuesta inflamatoria son señales esenciales de supervivencia percibidas y controladas por diversas poblaciones celulares y mediadores solubles. Estas células y mediadores inician el proceso de inflamación y, a su debido tiempo, el de su resolución, regenerando y reemplazando células y tejidos dañados y eliminando los desechos para finalmente restaurar la homeostasis (**Figura N° 1**). Aunque presumimos que todos estos procesos tienen lugar de manera ordenada y lógica, aún no conocemos la secuencia exacta de eventos tanto en el inicio como en la resolución del proceso inflamatorio. Tal comprensión es necesaria para desarrollar medidas correctivas efectivas destinadas a prevenir y controlar varias enfermedades asociadas con inflamación.



**Figura N°1.** Esquema mostrando los eventos que, en condiciones fisiológicas normales, restauran la homeostasis después de que una lesión o infección inicia una reacción inflamatoria. Si esta secuencia normal, ordenada, de eventos no ocurre, la inflamación se volverá crónica y/o generará una respuesta autoinmune. También se describe el papel de los lípidos bioactivos PG y LT en el inicio y la perpetuación de la inflamación, así como el papel potencial de lipoxinas, resolvinas, protectinas y maresinas en la resolución de la inflamación y el restablecimiento de la homeostasis.

## **El Lupus, la Diabetes Mellitus tipo 2 y la Esquizofrenia son Enfermedades Inflamatorias**

Está ahora bien establecido que muchas enfermedades que alguna vez se creyeron degenerativas son, de hecho, enfermedades inflamatorias de bajo grado. Este es el caso de, entre otras, la obesidad, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipertensión (HT), enfermedad coronaria (CHD), aterosclerosis, enfermedad de Alzheimer, depresión, esquizofrenia, esclerosis múltiple, cáncer, NAFLD (enfermedad del hígado graso no alcohólico), cirrosis hepática, hepatitis crónica activa (CAH), osteoartritis (OA), y enfermedad vascular periférica (PVD) (Antonopoulos, et. al., 2018; Arrese, et. al., 2016; Berenbaum, 2013; Berk, et. al., 2013; Calsolaro, et. al., 2016; Das, 2001; 2006; 2007; Dinh, et. al., 2014; Guo, et. al., 2015; Hameed, et. al., 2015; Li, et. al., 2018; Liu, et. al., 2015; Müller, 2018; Parola, et. al., 2019; Rincón-Arévalo, et. al., 2020; Zhu, et. al., 2018). También es bien conocida la importancia de la inflamación en la patobiología de otras varias afecciones agudas tales como nefritis, hepatitis, artritis reumatoidea (AR), lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, psoriasis, esclerosis múltiple aguda, diversas enfermedades infecciosas como la malaria, así como en lesiones por isquemia-reperusión, quemaduras, y radiación, incluidas las consecuencias del tratamiento con radiación del cáncer y la peritonitis. Aunque en las condiciones antes mencionadas el grado de inflamación es variable, es evidente que el proceso inflamatorio es fundamental en sus etiopatologías. Esto implica que una comprensión más profunda de las moléculas y células involucradas en el inicio y la resolución de la inflamación puede conducir al desarrollo de nuevos enfoques terapéuticos para muchas de estas enfermedades.

Se sugiere en este artículo que la patobiología de las enfermedades inflamatorias de bajo grado es similar a nivel molecular, pero las presentaciones clínicas son variadas y aparentemente distintas debido a que las células, tejidos, órganos, y sistemas involucrados son diferentes. Por ejemplo, la AR se asocia con daños en la membrana sinovial de las articulaciones involucradas; el lupus induce perturbaciones del colágeno en diferentes órganos y tejidos (como piel, vasos sanguíneos, tejido renal, etc.); los músculos lisos y endoteliales vasculares están dañados en PVD y CHD, los hepatocitos en la hepatitis y CAH, etc. En este contexto, comprender la fisiopatología de la inflamación y su resolución es crucial para decidir las medidas apropiadas para tratar estas afecciones. Más aún, este argumento implica que una vez que se avance más en la comprensión de la patobiología de la inflamación y su proceso de resolución, el enfoque terapéutico podría ser el mismo (o similar) para todas las condiciones enumeradas anteriormente, aunque el modo de administración de los tratamientos para estas enfermedades debería adecuarse a las células, tejidos, órganos, y sistemas afectados.

Para ejemplificar lo dicho en el párrafo anterior, haremos una breve comparación entre el lupus eritematoso sistémico y la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Tanto el lupus como la DM2 son enfermedades sistémicas con presentaciones distintas según los tejidos involucrados en cada fase de las respectivas patologías. Por ejemplo, los efectos en la piel y el componente vascular (en forma de vasculitis) del lupus son características distintivas de esa enfermedad que se resuelven espontáneamente y/o en respuesta al tratamiento con corticosteroides, medicamentos inmunosupresores, y AINE (antiinflamatorios no esteroideos, NSAID). Esto indica que estos fármacos pueden regular y controlar el proceso inflamatorio. Además, el lupus puede presentarse inicialmente como un proceso inflamatorio agudo, pero, con o sin tratamiento, continuar como un estado inflamatorio indolente y crónico. La resistencia al tratamiento instaurado y el retorno ocasional de manifestaciones agudas, como se ve en los brotes (*poussés*, *flares*), indica que la resolución falló, y la inflamación se instaura entonces como condición crónica. En contraste, en la DM2 el proceso inflamatorio es silente, sistémico y de un nivel tan bajo que es apenas percibido tanto por el paciente como por el médico. Por lo tanto, la DM2 se considera una condición inflamatoria sistémica de bajo grado. Sin embargo, cuando progresa y comienza a dañar los órganos blancos, la diabetes puede provocar la aparición repentina de un infarto de miocardio o un PVD, los que a su vez conducen a gangrena de los dedos de los pies, accidentes cerebrovasculares y, a la larga, insuficiencia renal y retinopatía diabética. Así, la naturaleza inflamatoria crónica de por vida de la DM2 es un ejemplo de un proceso inflamatorio latente y de bajo perfil, pero persistente.

Hay evidencias que los brotes agudos, crónicos y repentinos en el lupus se pueden correlacionar con las fases aguda, residual y/o prodrómica de la esquizofrenia, la depresión bipolar, y/o de los trastornos depresivos persistentes. Por lo tanto, se puede asumir que el lupus, la DM2, y algunos trastornos nerviosos como la esquizofrenia serían todas condiciones inflamatorias, pero con manifestaciones clínicas diferentes debido a la participación de diversos tejidos y órganos en el proceso natural de cada enfermedad (Berenbaum, 2013; Berk, et. al., 2013; Calsolaro, et. al., 2016; Das, 2007; Müller, 2018). Por lo tanto, planteamos la hipótesis de que en la psiquiatría (como se ejemplifica en la esquizofrenia), la inmunología y la neurología (enfermedad de Alzheimer y Lupus), y la endocrinología (DM2) existen afecciones inflamatorias que en conjunto encuadran en el contexto de PINE/PNIE.

Es en este marco que proponemos que los ácidos grasos esenciales (AGE, *essential fatty acids*, EFA), como el ácido araquidónico (AA, 20:4 n-6), precursor tanto de la prostaglandina E<sub>2</sub> proinflamatoria (PGE<sub>2</sub>) como de la lipoxina A<sub>4</sub> antiinflamatoria (LXA<sub>4</sub>), y otros lípidos bioactivos como los ácidos eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA) y sus metabolitos, tienen un papel importante en las enfermedades PINE/PNIE (Das, 2020; 2021).

## Aspectos Básicos del Metabolismo de los Ácidos Grasos Esenciales (EFA)

*Nota Bene: La nomenclatura (X:Y n-Z) describe las correspondientes moléculas, con el valor mayor (X) indicando el número de carbonos, seguido del número de dobles ligaduras (Y) y la notación “n” indicando a la familia que pertenece e identifica su “descendencia” metabólica (Z).*

Los ácidos grasos esenciales (Essential Fatty Acids, EFA) cis-linoleico (LA, 18:2 n-6) y  $\alpha$ -linolénico (ALA, 18:3 n-3) están normalmente presentes en cantidades diversas en muchos de nuestros alimentos (Valenzuela, et. al., 2018). Estos EFAs son precursores de varios metabolitos de cadena larga con importantes acciones pro- y anti-inflamatorias (**Figura 2**). Por ejemplo, a partir del LA se forman el ácido  $\gamma$ -linoleico (GLA, 18:3 n-6), el dihomo-GLA (DGLA, 20:3 n-6) y el ácido araquidónico (AA, 20:4 n-6); del ALA derivan el ácido eicosapentaenoico (EPA, 20:5 n-3) y el ácido docosahexaenoico (DHA, 22:6 n-3). El DGLA n-6, a su vez, es el precursor de la serie 1 de prostaglandinas (PGs). Por ejemplo, la PGE<sub>1</sub>, moléculas que ejercen poderosas acciones antiinflamatorias (Das, 2008; 2020; 2021; Poorani, et. al., 2016). El AA n-6, por su lado, es el precursor de la serie 2 de PGs, originando, entre otros, a los tromboxanos (TXs) y leucotrienos (LT) de la serie 4. Por otra parte, las PGs, TXs y LTs de la serie 5 se originan del EPA n-3. En contraste con la PGE<sub>1</sub>, la mayoría de las PGs, TXs y LTs son proinflamatorios en naturaleza (Das, 2021; Poorani, et. al., 2016).

Además de la formación de PG, TXs y LTs derivados de DGLA, AA y EPA, hay algunos productos antiinflamatorios específicos que se forman a partir de estos ácidos grasos. AA es el precursor de la lipoxina A<sub>4</sub> (LXA<sub>4</sub>), mientras que EPA es el precursor de las resolvinas de la serie E en tanto que el DHA da lugar a resolvinas, protectinas y maresinas de la serie D, todas potentes moléculas antiinflamatorias (Das, 2008, 2020; 2021; Chatterjee, et. al., 2014; Fang, et. al., 2021; Kohli, 2009; Poorani, et. al., 2016; Ramon, et. al., 2016; Serhan, 2005; 2010; 2014).



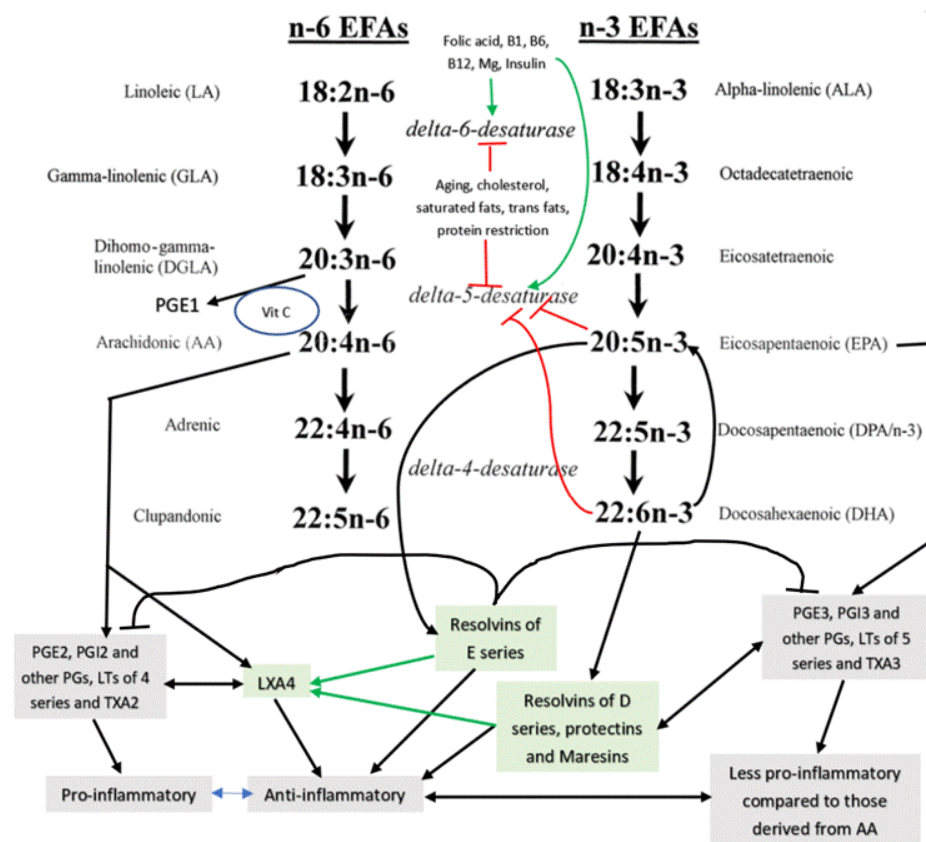


Figura Nº 2. Metabolismo de los EFAs y diversos cofactores implicados en su metabolismo. (Copiado de (Das, 2021), con permiso).

## Ácidos Grasos Esenciales (EFA) y sus Metabolitos en la Patobiología de la Inflamación y su Resolución

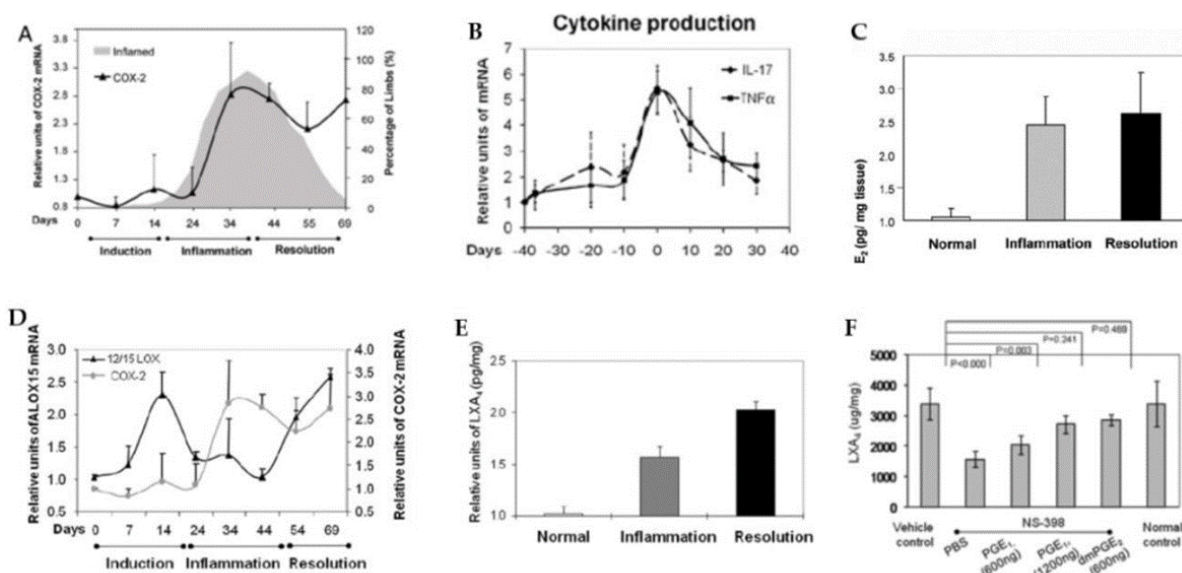
La inducción de la inflamación y su oportuna resolución son esenciales para los estados de salud y enfermedad, especialmente para recuperarse de inflamaciones agudas tales como aquellas provocadas por heridas, cirugías, infecciones microbianas, pero también de enfermedades asociadas con la edad como la DM2, la hipertensión, el síndrome metabólico, la cardiopatía coronaria, el Alzheimer, y otras en las que prevalece un estado inflamatorio crónico. En condiciones fisiológicas normales se mantiene un equilibrio entre los metabolitos pro y antiinflamatorios generados a partir de GLA, DGLA, AA, EPA y DHA, pero este equilibrio se inclina más hacia un escenario proinflamatorio en enfermedades que muestran condiciones inflamatorias sistémicas de bajo grado. En situaciones patológicas graves tales como sepsis, lesión por isquemia/reperfusión, ARDS (síndrome de dificultad respiratoria aguda) y COVID-19, sepsis/shock posquirúrgico, malaria, e infecciones del tracto urinario, la liberación de citoquinas proinflamatorias puede ser desequilibradamente alta. Estos pacientes pueden



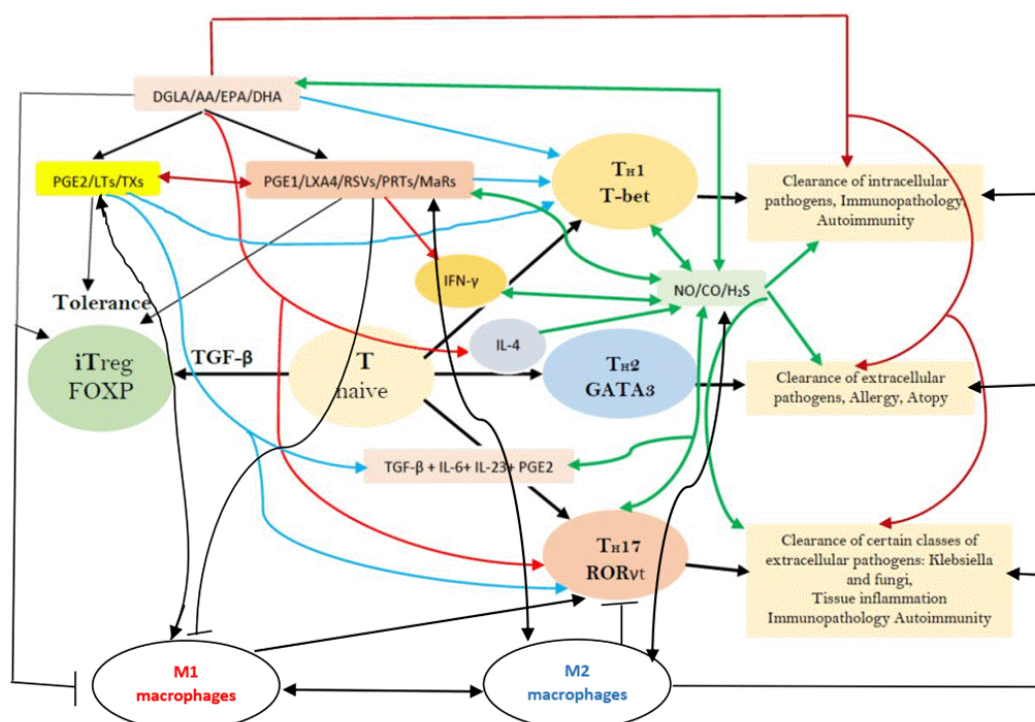
enfermarse gravemente y su recuperación dependerá fundamentalmente de la supresión eficiente de este exceso de citoquinas sin interferir con las defensas naturales del organismo y, al mismo tiempo, la implementación de una resolución rápida y adecuada de la inflamación. En consecuencia, tanto los estados inflamatorios agudos como los crónicos deben resolverse de manera ordenada, secuencial y apropiada para que la homeostasis se mantenga en condiciones de normalidad y se restablezca plenamente la salud.

Debe destacarse que los procesos inflamatorios involucran numerosas y diversas poblaciones celulares, moléculas y factores, a veces con roles duales. Así, entre otros, en las reacciones inflamatorias participan macrófagos, leucocitos, variedades de linfocitos T, células dendríticas y sus mediadores solubles, EFA y sus metabolitos, ROS (Reactive Oxygen Species – Especies Reactivas al Oxígeno), NOS (óxido nítrico), monóxido de carbono, sulfuro de hidrógeno, factores de crecimiento, factores pro- y anti-angiogénicos, moléculas de adhesión celular, etc. Aunque sus mecanismos de acción y complejas interacciones exceden los propósitos de esta revisión, es fácil entender que es fundamental, pero no tarea fácil para el organismo, mantener el delicado equilibrio entre todos estos factores y células para prevenir la persistencia y la retroalimentación de la inflamación (cualquiera que sea el motivo de la inflamación inicial) y lograr restaurar la homeostasis.

En el contexto discutido previamente hay varias razones por las cuales las inflamaciones sistémicas de bajo grado podrían asociarse a enfermedades psiquiátricas como la esquizofrenia, afecciones inmunológicas y neurológicas como Alzheimer, lupus y a perturbaciones endocrinológicas que desembocan en DM2, todas ellas ejemplos de patologías que se pueden encuadrar en el enfoque PINE/PNIE. La etiopatogenia de las mismas podría atribuirse a alteraciones: (1) en la composición lipídica de la membrana celular, especialmente de los EFA y sus metabolitos; (2) desequilibrio en la síntesis, liberación y degradación de citoquinas pro- y antiinflamatorias; (3) interacciones desequilibradas entre los EFA, sus metabolitos y el entramado funcional de las citoquinas, con la resultante de inclinar la balanza más hacia la continuidad de un entorno proinflamatorio. Se torna evidente, entonces, que la equilibrada interacción entre los EFA, sus metabolitos bioactivos, y las citoquinas sería crucial en la prevención y el tratamiento de estas enfermedades (**ver Figura N° 3**). Además, parece haber un papel fundamental de los EFA y sus metabolitos en la regulación de la respuesta inmune, la cual se resume en modo esquemático en la **Figura N° 4**.



**Figura N°3. Alteraciones en la expresión de COX-2 y citoquinas que ocurren en condiciones inflamatorias sistémicas de bajo grado.** En condiciones inflamatorias sistémicas de bajo grado los niveles de PGE<sub>2</sub> (y otros lípidos bioactivos proinflamatorios) aumentan, mientras que los de LXA<sub>4</sub> (y otros lípidos bioactivos antiinflamatorios) disminuyen, coincidiendo con el incremento de la actividad de la COX-2 y la disminución de las expresiones de 12- y 15-LOX y el aumento en la producción de IL-17 y TNF- $\alpha$ . En condiciones fisiológicas normales la producción de PGE<sub>2</sub> es óptima para inducir un grado apropiado de inflamación y desencadenar un aumento en la conversión de AA a LXA<sub>4</sub> para iniciar la resolución de la inflamación. Cuando la producción de PGE<sub>2</sub> no es óptima debido a la deficiencia de AA, no se produciría la transición ordenada del estado proinflamatorio a la fase de resolución. Esto resultaría en la continuación del proceso inflamatorio y la generación de enfermedades inflamatorias sistémicas de bajo grado. En tal escenario, la administración de AA (y quizá EPA y DHA también) podría dar como resultado la estimulación de 12- y 15- LOX y la supresión de COX-2 y PGE<sub>2</sub>, resultando en la resolución del proceso inflamatorio.



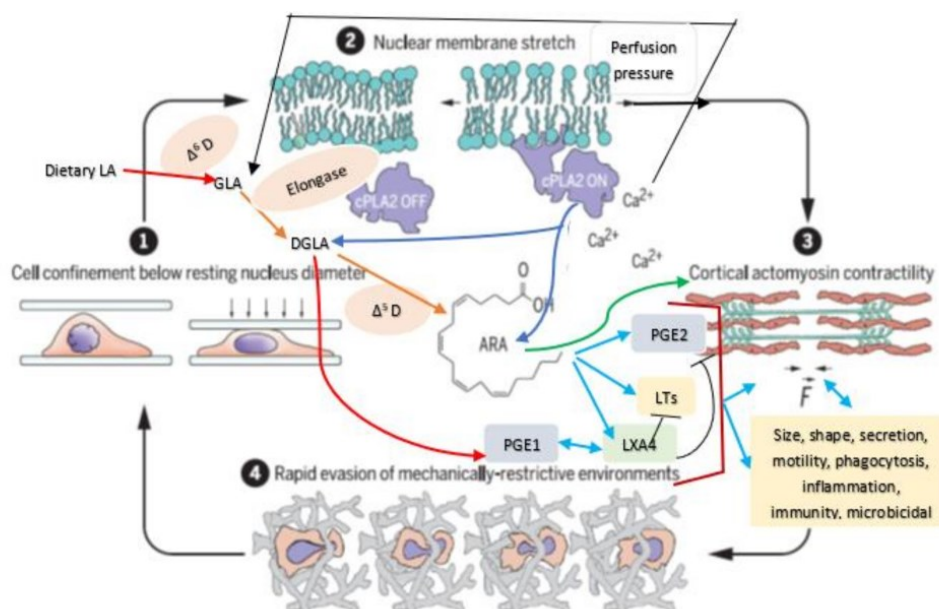
**Figura N°4. Factores que regulan en la formación de diferentes subconjuntos de linfocitos T auxiliares (helpers, LTH) en el proceso inflamatorio.** La diferenciación de LTH necesita de los factores T-bet, GATA3 y ROR- $\gamma$ t. Los LTH activados producen una combinación específica de citoquinas efectoras necesarias para el funcionamiento adecuado del Sistema Inmune Adaptativo. Los factores TGF- $\beta$ , ácido retinoico o citoquinas IL-6, IL-1, IL-23 o IL-27 secretados por las células del Sistema Inmunitario Innato (células dendríticas inmaduras o activadas (DC), respectivamente) determinan si un linfocito T ingenuo, *naive* o no diferenciado se convierte en una célula Treg FOXP31, una célula TH17 o de otro tipo. La PGE<sub>2</sub> a través de su receptor EP4 en LT y DC facilita la diferenciación de células TH1 y amplifica la expansión de células TH17 mediadas por IL-23. Los lípidos bioactivos modulan la generación, proliferación y función de varios inmunocitos, y su secreción de mediadores solubles. El óxido nítrico (NO)/monóxido de carbono (CO)/sulfuro de hidrógeno (H<sub>2</sub>S) tienen una acción moduladora sobre diversos inmunocitos y sus acciones. El papel de los macrófagos M1 (proinflamatorios) y M2 (antiinflamatorios) también está regulado por varios EFAs y sus metabolitos como se muestra en esta figura.

RSV = Resolvinas; PRTs = Protectinas; MaRs = Maresinas; LXA<sub>4</sub> = Lipoxina A<sub>4</sub>; LTs = Leucotrienos; TXs = Tromboxanos; NO = Óxido nítrico; CO = Monóxido de carbono; H<sub>2</sub>S = Peróxido de hidrógeno; TGF- $\beta$  = Factor de crecimiento transformador  $\beta$ ; IFN- $\gamma$  = interferón- $\gamma$ ; iTreg = células Treg inducidas. Los linfocitos T CD41 *naive* se diferencian en LT helpers: TH1, TH2 y TH17. TGF- $\beta$  convierte los LT *naive* en foxp3 que expresan FOXP3. Para más detalles, véanse las referencias (Das, 2008; 2020; 2021; Poorani, et. al., 2016)

## Conclusiones y Potencialidades Terapéuticas

En base a la discusión anterior, es evidente el papel crítico de los EFA y sus metabolitos, así de como diversas células, citoquinas, y otras moléculas, en la patobiología de varias afecciones inflamatorias sistémicas de bajo grado. Dado que AA, EPA y DHA forman un componente importante de todas las membranas celulares, es muy probable que cambios en las concentraciones absolutas y relativas de AA/EPA/DHA resulten en marcadas perturbaciones del estado de fluidez de las

membranas celulares, en la expresión de receptores y canales iónicos, y en la modulación de las acciones de diversos factores de crecimiento, proteínas y ligandos específicos debido a la disminución o aumento de su afinidad por sus respectivos receptores. Es probable, entonces, que tal alteración en la composición de las membranas celulares modifique la expresión de varios genes debido al papel de “mecanotransducción” atribuido a AA/EPA/DHA (Das, 2022) (**Ver Figura N° 5**). Así, el autor propone que las alteraciones en la composición de las membranas celulares debidas a cambios en las concentraciones absolutas y relativas de AA/EPA/DHA conducirán a un aumento o disminución en la expresión de varios genes como ha sido observado en diversas enfermedades inflamatorias. Si esta propuesta es cierta, la administración de concentraciones adecuadas de nutrientes naturales como AA/EPA/DHA podría dar como resultado el alivio, y quizá la curación, de algunas enfermedades en las que la inflamación y las respuestas inmunitarias tienen un papel fundamental.



**Figura N° 5. Esquema que muestra la función potencial mecanotransductora del núcleo en respuesta a los cambios en la presión y el estiramiento.** Tales efectos ejercidos sobre la célula resultan en un cambio en la tensión de la membrana nuclear que conduce a la liberación de calcio, la activación de cPLA2 y la liberación de AA / EPA / DHA. Estos, a su vez, modifican la actomiosina y otras estructuras citoesqueléticas que inducen cambios en la expresión de varios genes. (*Copiado de (Das, 2022), con permiso.*)

## Referencias

- Antonopoulos, A. S., Papanikolaou, E., Vogiatzi, G., Oikonomou, E., & Tousoulis, D. (2018). Anti-inflammatory agents in peripheral arterial disease. *Current opinion in pharmacology*, 39, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2017.11.001>
- Arrese, M., Cabrera, D., Kalergis, A. M., & Feldstein, A. E. (2016). Innate Immunity and Inflammation in NAFLD/NASH. *Digestive diseases and sciences*, 61(5), 1294–1303. <https://doi.org/10.1007/s10620-016-4049-x>
- Berenbaum F. (2013). Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!). *Osteoarthritis and cartilage*, 21(1), 16–21. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2012.11.012>
- Berk, M., Williams, L. J., Jacka, F. N., O'Neil, A., Pasco, J. A., Moylan, S., Allen, N. B., Stuart, A. L., Hayley, A. C., Byrne, M. L., & Maes, M. (2013). So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from?. *BMC medicine*, 11, 200. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-200>
- Calsolaro, V., & Edison, P. (2016). Neuroinflammation in Alzheimer's disease: Current evidence and future directions. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 12(6), 719–732. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.02.010>
- Chatterjee, A., Sharma, A., Chen, M., Toy, R., Mottola, G., & Conte, M. S. (2014). The pro-resolving lipid mediator maresin 1 (MaR1) attenuates inflammatory signaling pathways in vascular smooth muscle and endothelial cells. *PLoS one*, 9(11), e113480. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113480>
- Das U. N. (2001). Is obesity an inflammatory condition?. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 17(11-12), 953–966. [https://doi.org/10.1016/s0899-9007\(01\)00672-4](https://doi.org/10.1016/s0899-9007(01)00672-4)
- Das U. N. (2006). Hypertension as a low-grade systemic inflammatory condition that has its origins in the perinatal period. *The Journal of the Association of Physicians of India*, 54, 133–142.
- Das U. N. (2007). Is depression a low-grade systemic inflammatory condition?. *The American journal of clinical nutrition*, 85(6), 1665–1666. <https://doi.org/10.1093/ajcn/85.6.1665>
- Das U. N. (2008). Essential fatty acids and their metabolites could function as endogenous HMG-CoA reductase and ACE enzyme inhibitors, anti-arrhythmic, anti-hypertensive, anti-atherosclerotic, anti-inflammatory, cytoprotective, and cardioprotective molecules. *Lipids in health and disease*, 7, 37. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-7-37>
- Das U. N. (2020). Bioactive Lipids in Age-Related Disorders. *Advances in experimental medicine and biology*, 1260, 33–83. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-42667-5\\_3](https://doi.org/10.1007/978-3-030-42667-5_3)
- Das U. N. (2021). Essential Fatty Acids and Their Metabolites in the Pathobiology of Inflammation and Its Resolution. *Biomolecules*, 11(12), 1873. <https://doi.org/10.3390/biom11121873>
- Das U. N. (2022). Arachidonic Acid as Mechanotransducer of Renin Cell Baroreceptor. *Nutrients*, 14(4), 749. <https://doi.org/10.3390/nu14040749>
- Dinh, Q. N., Drummond, G. R., Sobey, C. G., & Chrissobolis, S. (2014). Roles of inflammation, oxidative stress, and vascular dysfunction in hypertension. *BioMed research international*, 2014, 406960. <https://doi.org/10.1155/2014/406960>
- Fang, X., Wang, H., Ye, T., Fu, X., Tan, X., Zeng, Y., Fan, J., & Xu, Y. (2021). Low serum Maresin-1 levels are associated with non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study. *Lipids in health and disease*, 20(1), 96.



<https://doi.org/10.1186/s12944-021-01518-5>

Guo, H., Callaway, J. B., & Ting, J. P. (2015). Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics. *Nature medicine*, 21(7), 677–687. <https://doi.org/10.1038/nm.3893>

Hameed, I., Masoodi, S. R., Mir, S. A., Nabi, M., Ghazanfar, K., & Ganai, B. A. (2015). Type 2 diabetes mellitus: From a metabolic disorder to an inflammatory condition. *World journal of diabetes*, 6(4), 598–612. <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i4.598>

Kohli, P., & Levy, B. D. (2009). Resolvins and protectins: mediating solutions to inflammation. *British journal of pharmacology*, 158(4), 960–971. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2009.00290.x>

Li, H., Sun, K., Zhao, R., Hu, J., Hao, Z., Wang, F., Lu, Y., Liu, F., & Zhang, Y. (2018). Inflammatory biomarkers of coronary heart disease. *Frontiers in bioscience (Scholar edition)*, 10(1), 185–196. <https://doi.org/10.2741/s508>

Liu, X., Wang, J., Wang, H., Yin, G., Liu, Y., Lei, X., & Xiang, M. (2015). REG3A accelerates pancreatic cancer cell growth under IL-6-associated inflammatory condition: Involvement of a REG3A-JAK2/STAT3 positive feedback loop. *Cancer letters*, 362(1), 45–60. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2015.03.014>

Müller N. (2018). Inflammation in Schizophrenia: Pathogenetic Aspects and Therapeutic Considerations. *Schizophrenia bulletin*, 44(5), 973–982. <https://doi.org/10.1093/schbul/sby024>

Parola, M., & Pinzani, M. (2019). Liver fibrosis: Pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues. *Molecular aspects of medicine*, 65, 37–55. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2018.09.002>

Poorani, R., Bhatt, A. N., Dwarakanath, B. S., & Das, U. N. (2016). COX-2, aspirin

and metabolism of arachidonic, eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids and their physiological and clinical significance. *European journal of pharmacology*, 785, 116–132. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.08.049>

Ramon, S., Dalli, J., Sanger, J. M., Winkler, J. W., Aursnes, M., Tungen, J. E., Hansen, T. V., & Serhan, C. N. (2016). The Protectin PCTR1 Is Produced by Human M2 Macrophages and Enhances Resolution of Infectious Inflammation. *The American journal of pathology*, 186(4), 962–973. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2015.12.012>

Rincón-Arévalo, H., Quintero, J. C., Fortich, F., Rojas, M., Vásquez, G., Castaño, D., & Yassin, L. M. (2020). Low frequency of IL-10<sup>+</sup> B cells in patients with atherosclerosis is related with inflammatory condition. *Heliyon*, 6(3), e03441. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03441>

Serhan C. N. (2005). Lipoxins and aspirin-triggered 15-epi-lipoxins are the first lipid mediators of endogenous anti-inflammation and resolution. *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids*, 73(3-4), 141–162. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2005.05.002>

Serhan C. N. (2010). Novel lipid mediators and resolution mechanisms in acute inflammation: to resolve or not?. *The American journal of pathology*, 177(4), 1576–1591. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2010.100322>

Serhan C. N. (2014). Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. *Nature*, 510(7503), 92–101. <https://doi.org/10.1038/nature13479>

Valenzuela, R., Das, U. N., Videla, L. A., & Llorente, C. G. (2018). Nutrients and Diet: A Relationship between Oxidative Stress, Aging, Obesity, and Related

Noncommunicable Diseases. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2018, 7460453.

<https://doi.org/10.1155/2018/7460453>

Zhu, Y., Xian, X., Wang, Z., Bi, Y., Chen, Q., Han, X., Tang, D., & Chen, R. (2018). Research Progress on the Relationship between Atherosclerosis and Inflammation. *Biomolecules*, 8(3), 80.  
<https://doi.org/10.3390/biom8030080>

**Agradecimientos:**

Se agradece a la Sra. Vanessa Fagundes ([vanessabage@yahoo.com.br](mailto:vanessabage@yahoo.com.br)) por la revisión técnica del idioma portugués.

**Conflicto de interés:**

Ninguno

**Fuentes de apoyo:**

La presente investigación no contó con fuentes de financiación.

**Cesión de derechos:**

El autor de este trabajo ha cedido el derecho de autor a la revista *Pinelatioamericana* y ha otorgado la autorización para realizar la presente traducción.

**Contribución de los autores:**

El autor declara ser responsable de la elaboración del manuscrito, su contenido y aprueba esta traducción.