

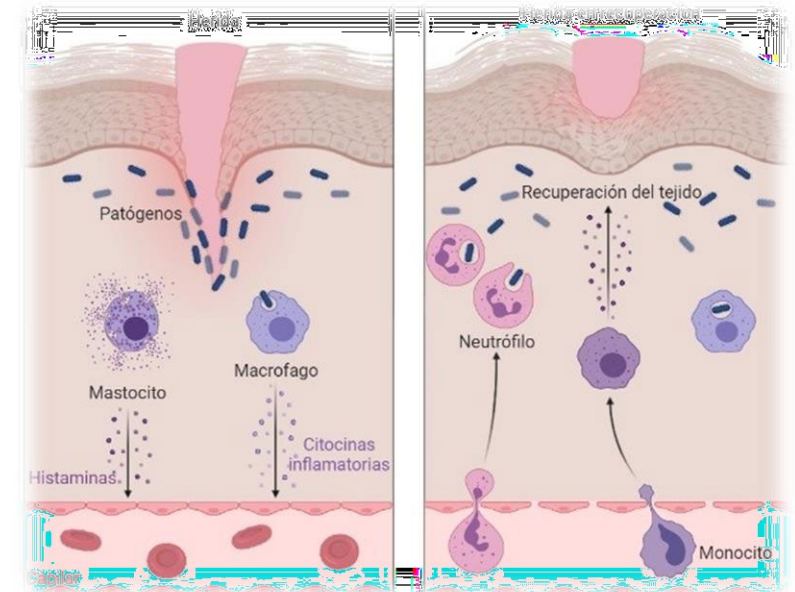
RESOLUCIÓN DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA

Máster en Investigación y Uso Racional del Medicamento

Bases de la Farmacología de la Inflamación

5 noviembre 2025

M^a del Carmen Carceller Zazo
m.carmen.carceller@uv.es



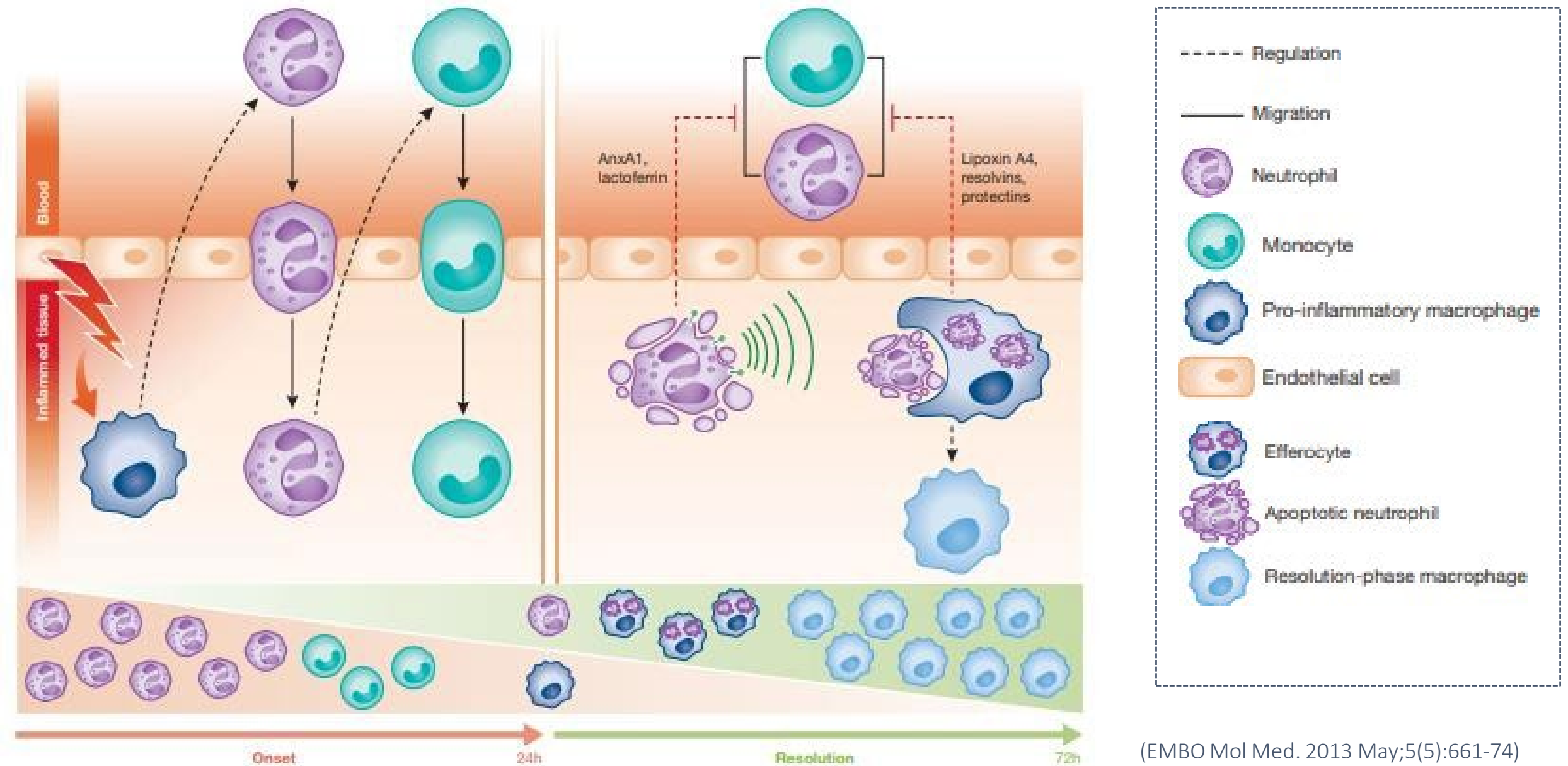
RESOLUCIÓN DE LA INFLAMACIÓN

Proceso crucial para restaurar la homeostasis tisular después de una respuesta inflamatoria. Este proceso es altamente regulado y evita que la inflamación se convierta en crónica, lo cual puede dañar tejidos y contribuir al desarrollo de enfermedades inflamatorias crónicas.

Etapas de la Resolución de la Inflamación

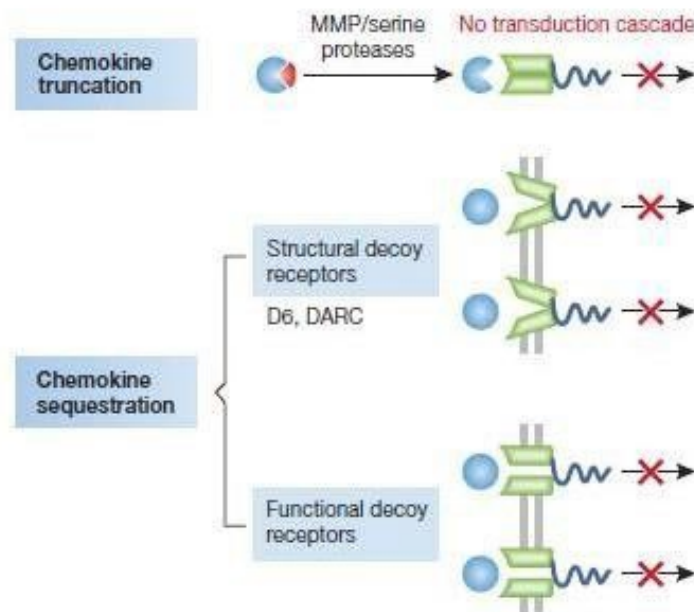
1. Cese de la Producción de Mediadores Proinflamatorios
2. Limpieza de Células y Componentes Dañados (Eferocitosis)
3. Producción de Mediadores Pro-Resolutivos
4. Restablecimiento de la Homeostasis Tisular
5. Reparación y Regeneración Tisular

Mecanismo



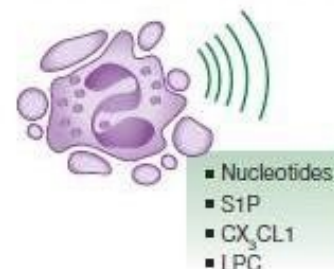
1. Eliminación de quimiocinas

CC
CXC

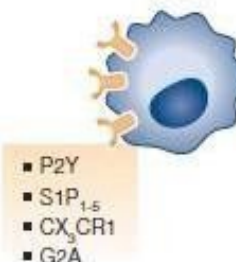


3. Eliminación de neutrófilos apoptóticos

"Find me" signals and receptors



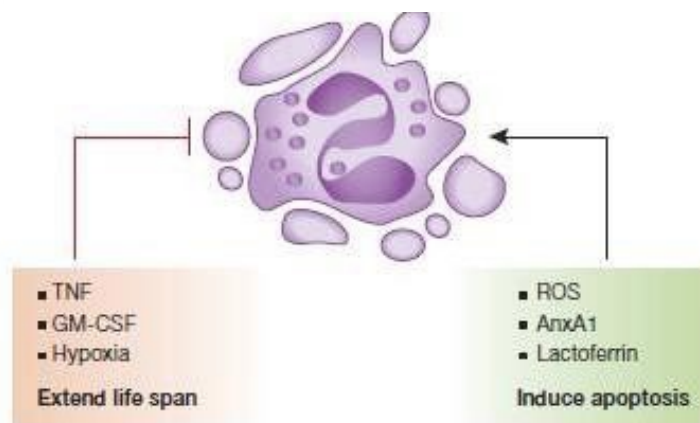
EFEROCITOSIS



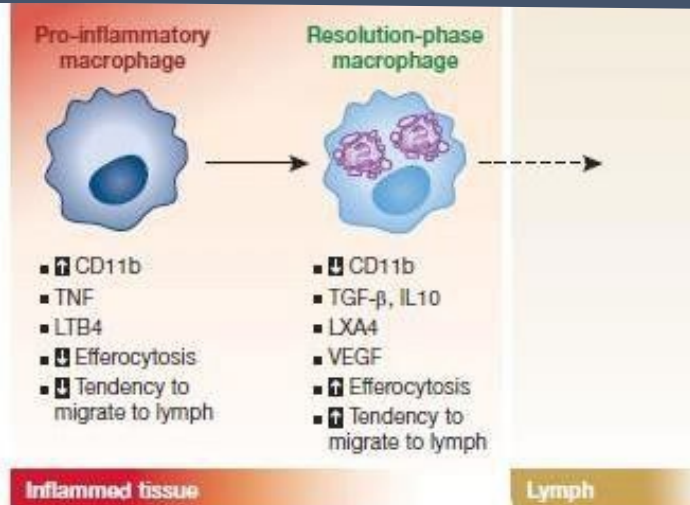
"Eat me" signals and receptors



2. Apoptosis de neutrófilos

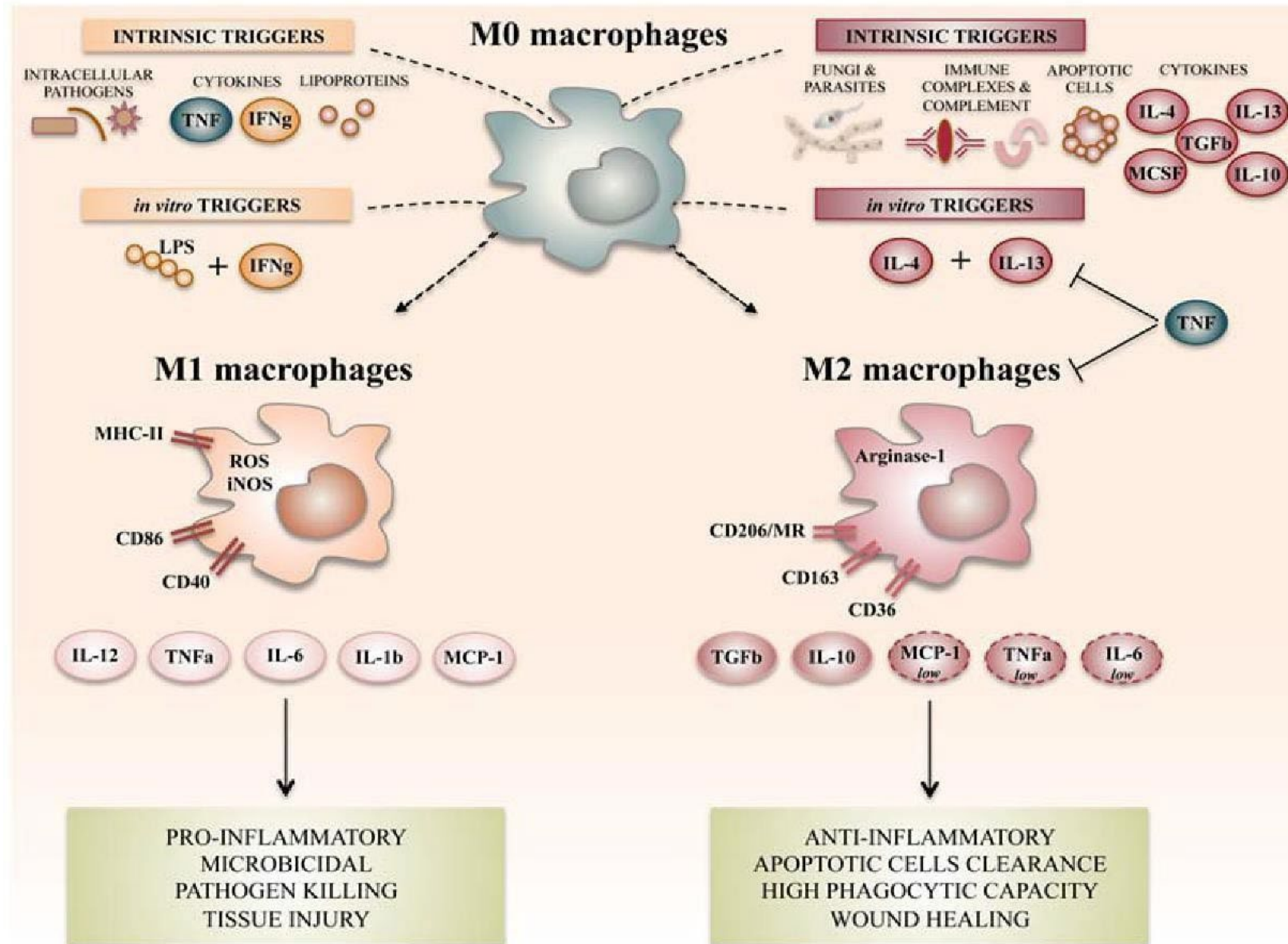


4. Cambio del fenotipo de macrófagos

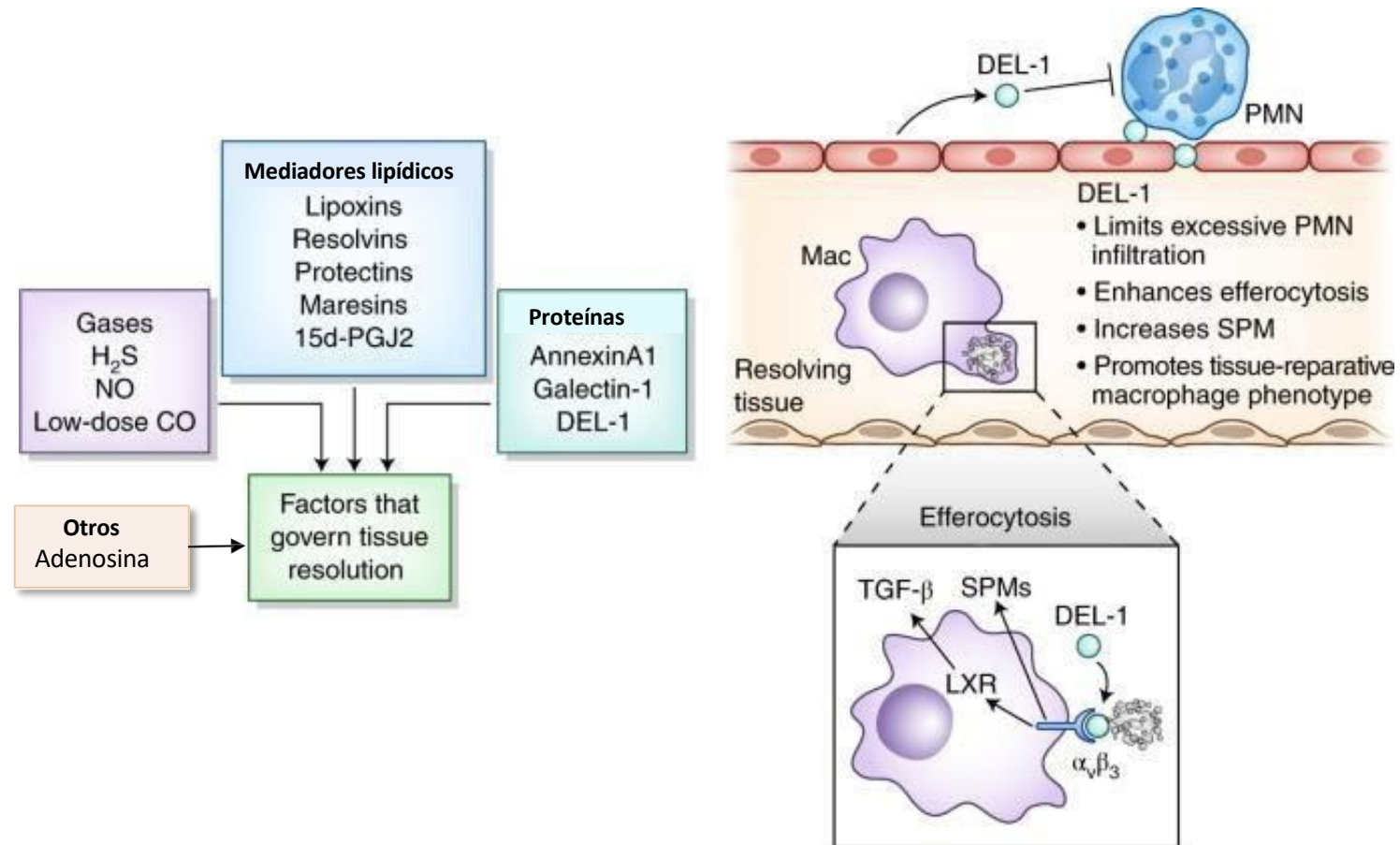


Aspecto	Fagocitosis	Eferocitosis
Objetivo	Eliminar patógenos y restos celulares dañados	Eliminar células apoptóticas
Contexto	Inmunidad innata, respuesta proinflamatoria	Resolución de la inflamación, homeostasis
Células eliminadas	Patógenos, partículas extrañas, restos celulares	Células apoptóticas
Mediadores producidos	Proinflamatorios (IL-1, TNF- α)	Antiinflamatorios (IL-10, TGF- β)
Consecuencia para el entorno	Activa inflamación y recluta células inmunes adicionales	Suprime la inflamación y favorece la reparación
Función inmunológica	Defensa inicial contra infecciones, eliminación de restos	Restauración de la homeostasis y resolución de la inflamación

Macrófagos



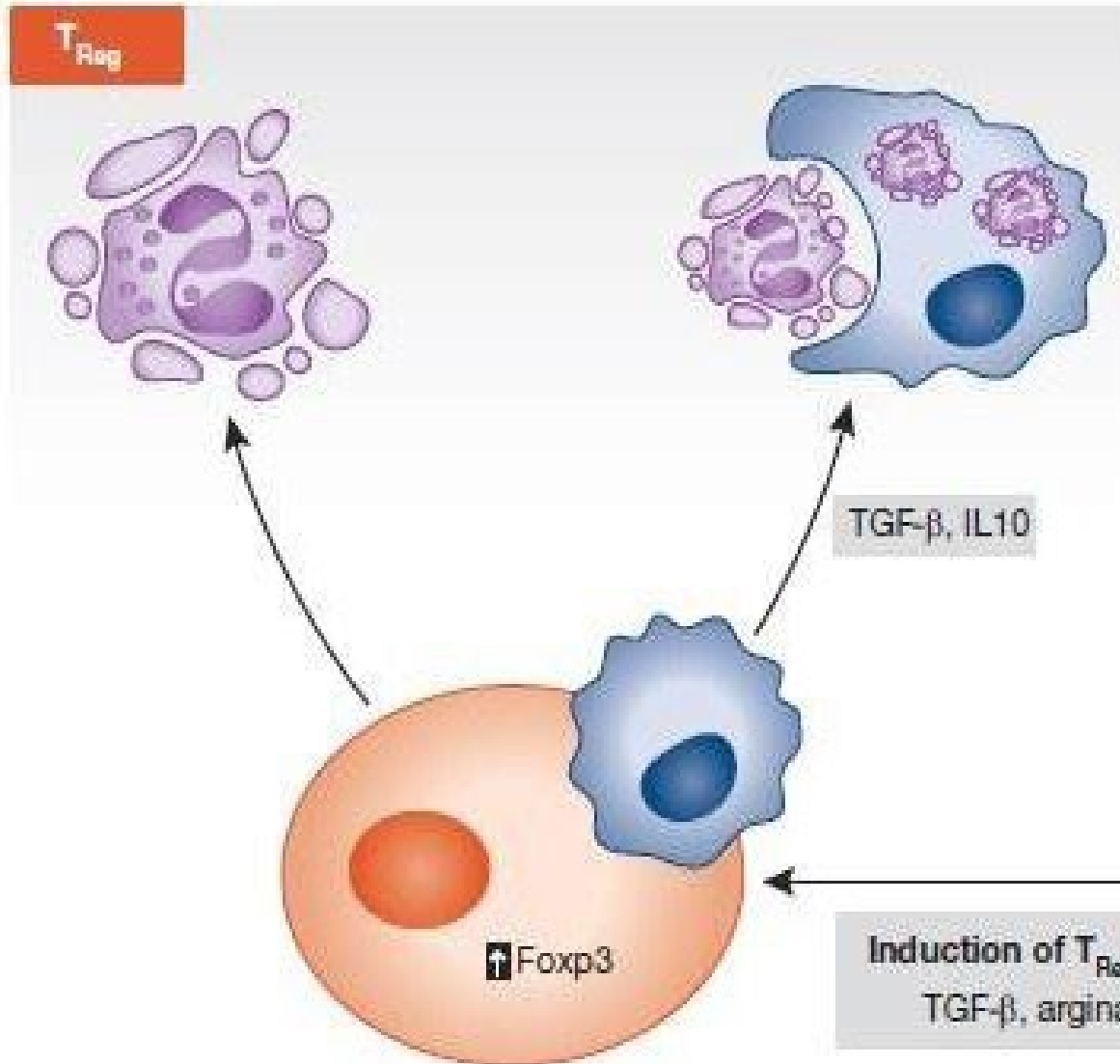
Mediadores en Pro-resolución



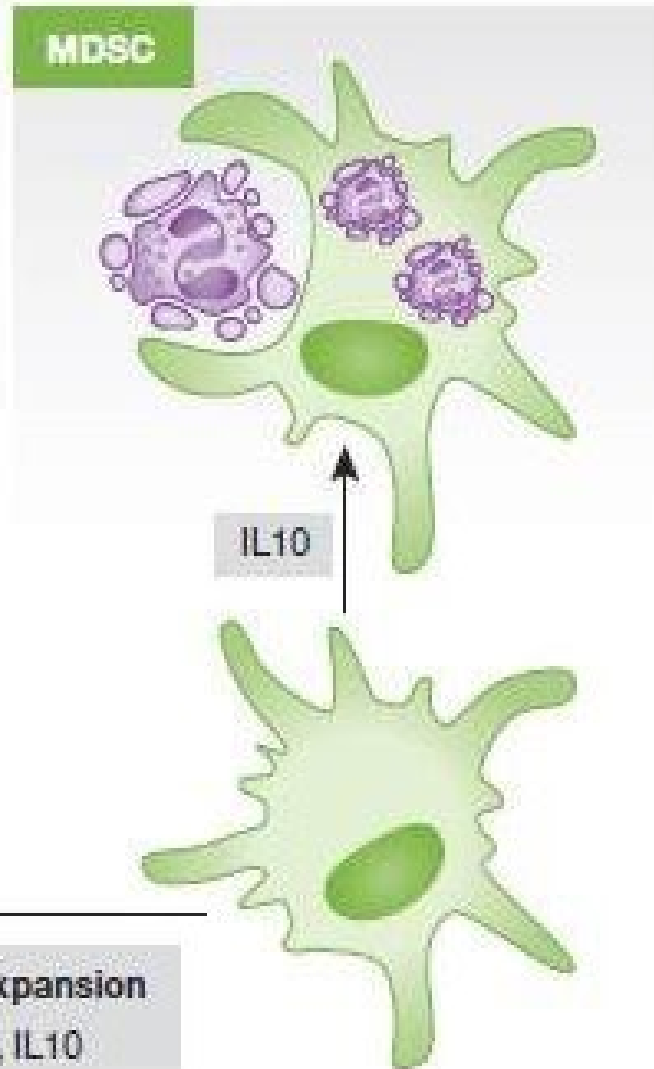
DEL-1: developmental endothelial locus-1

(Nature Immunol.2019, 20:2)

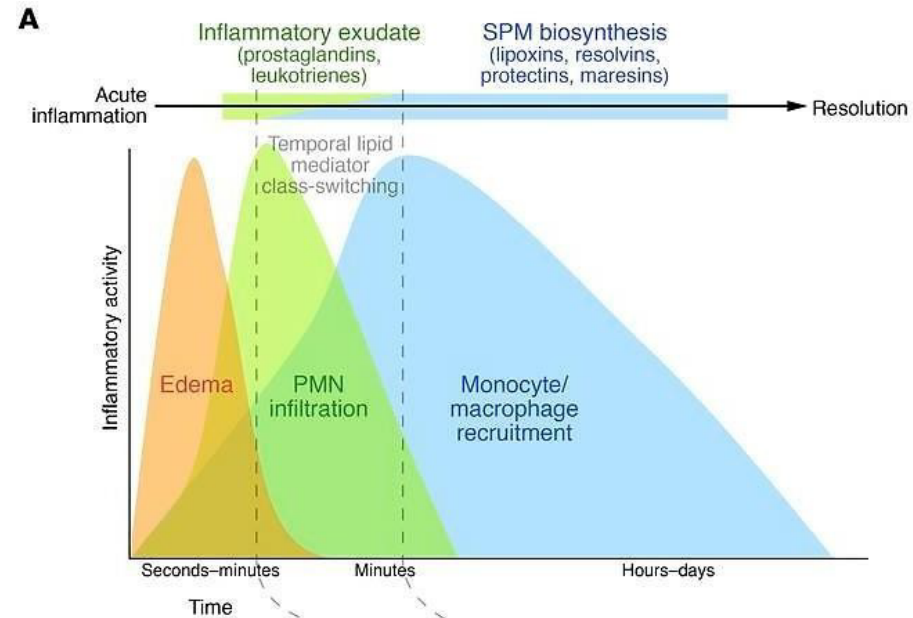
Treg



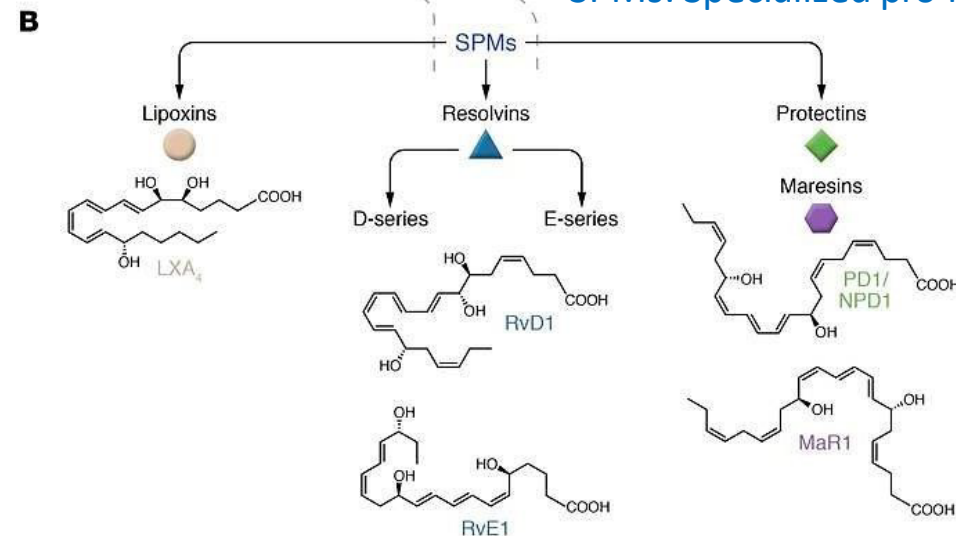
MDSC (Myeloid-derived suppressor cells)



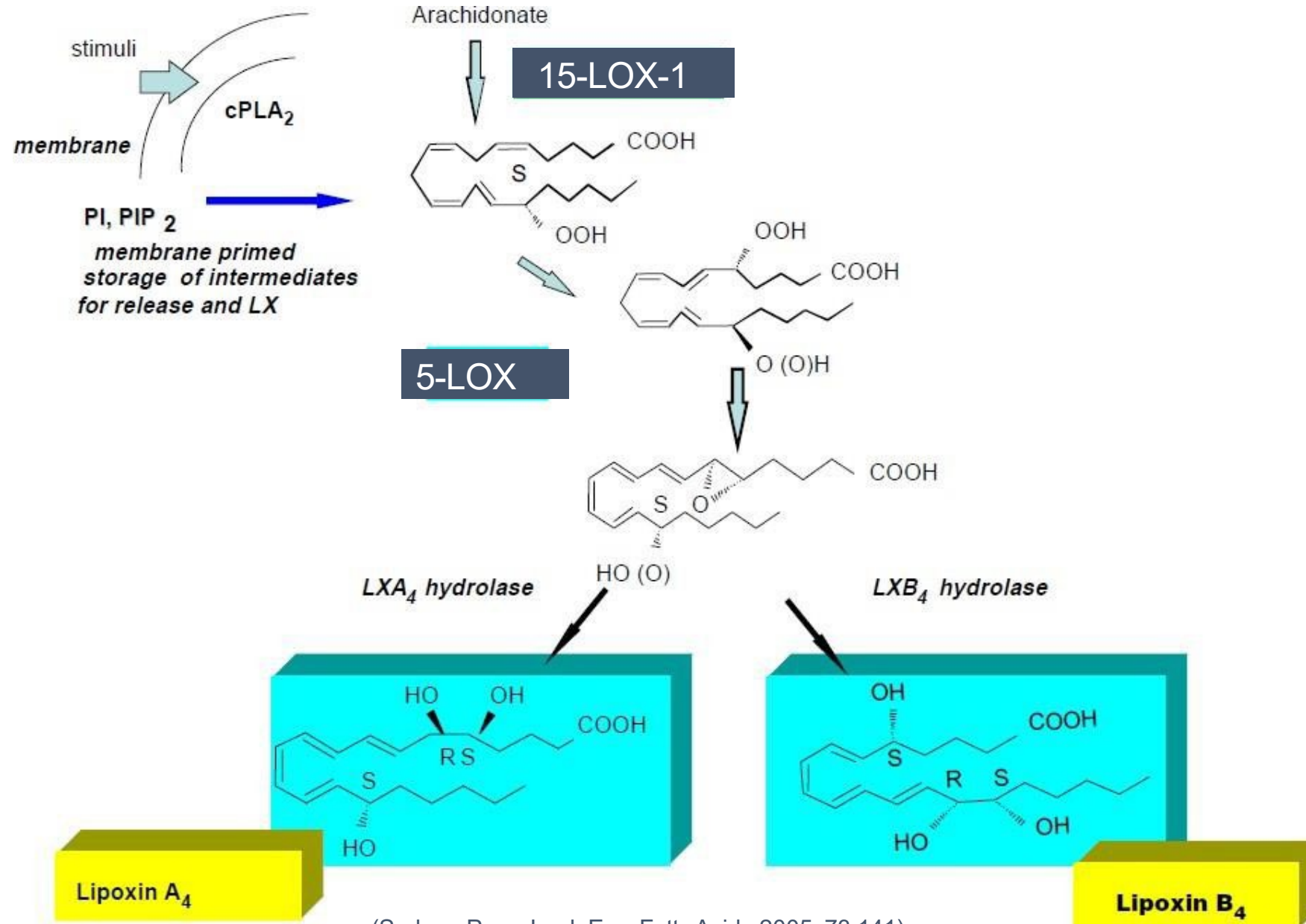
Mediadores lipídicos pro-resolutivos



SPMs: Specialized pro-resolving mediators



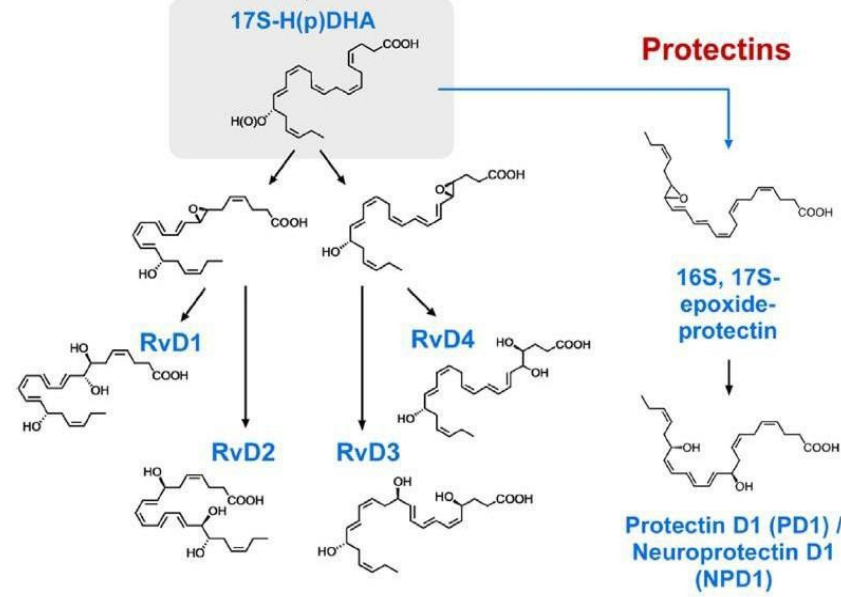
Lipoxinas



Resolvinas

D series Resolvins

Ac. docosaheptaenoico **DHA** C22:6 $\omega 3$

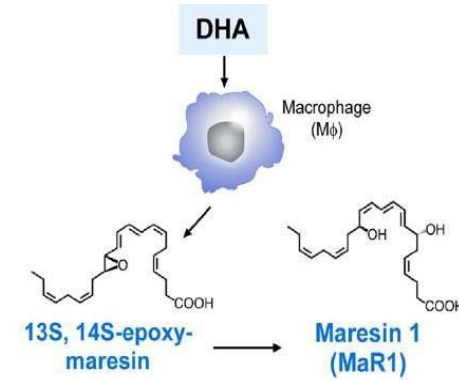


Protectinas

Maresinas

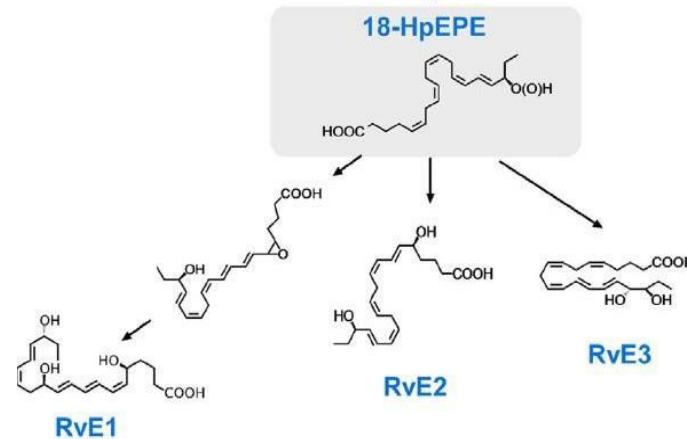
(C)

Maresins



E series Resolvins

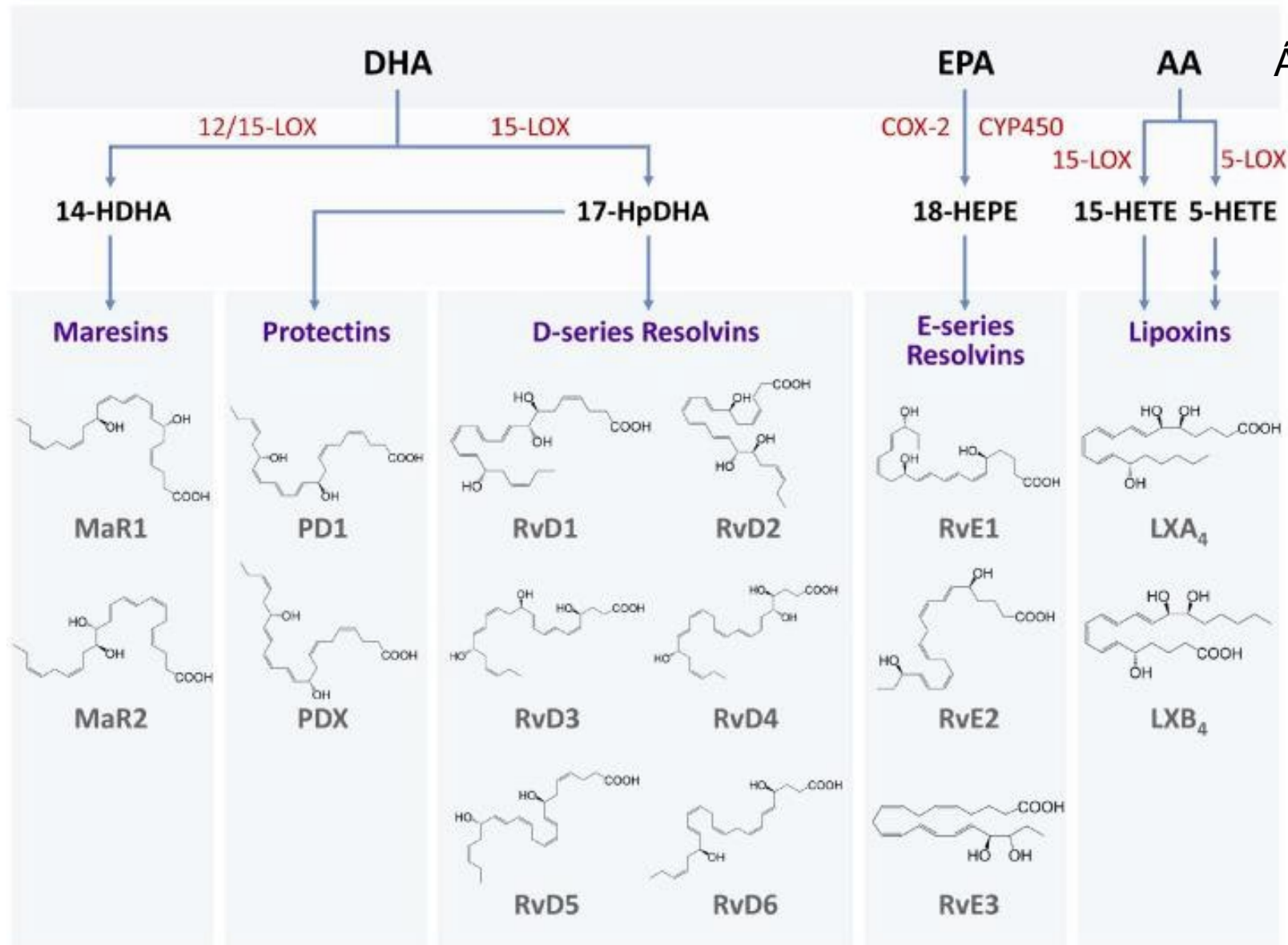
Ac. eicosapentaenoico **EPA** C20:5 $\omega 3$

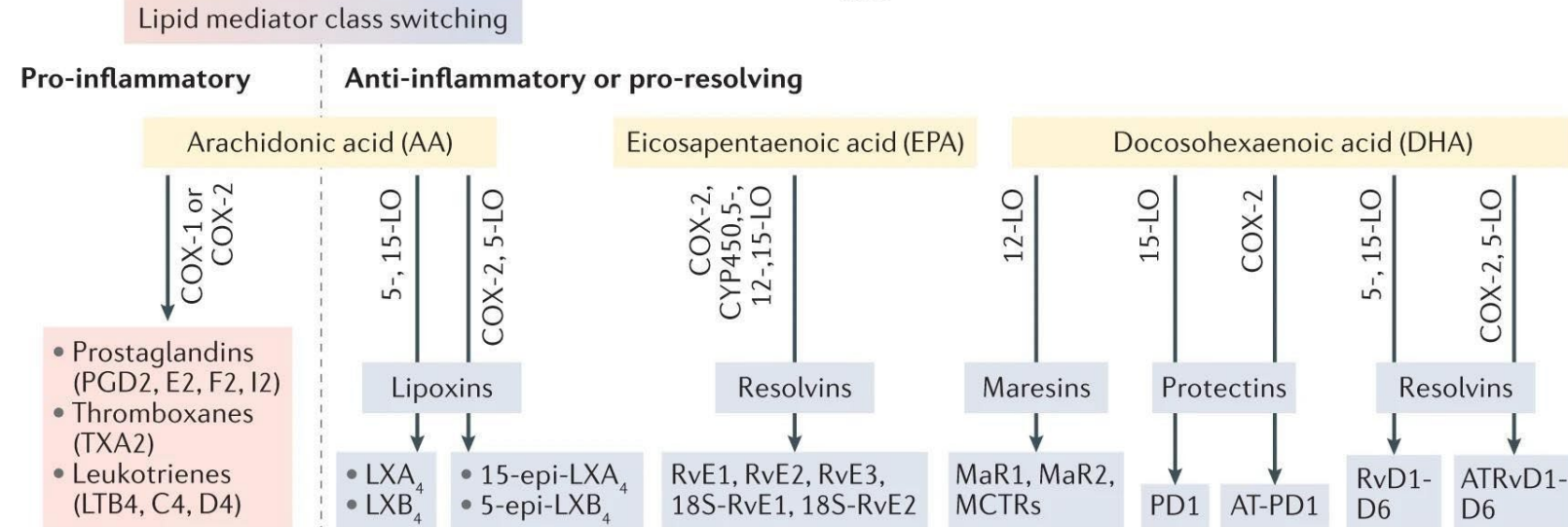
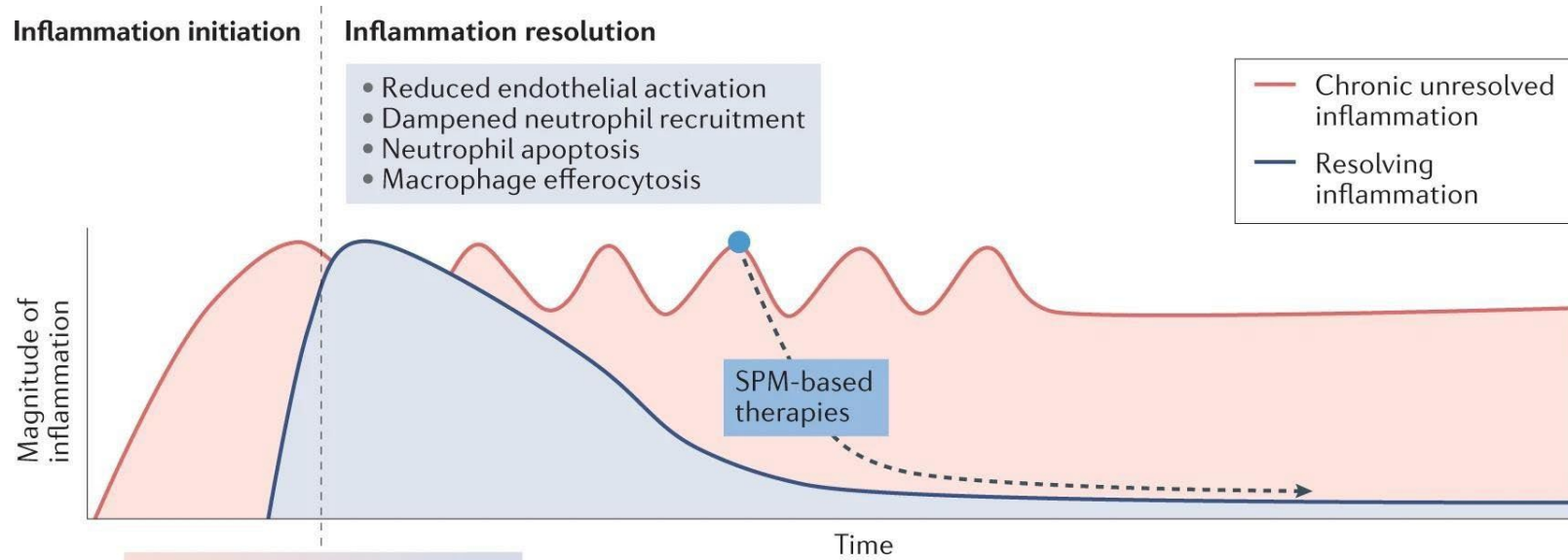


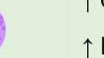
Ác. docosahexaenoico

Ác. eicosapentaenoico

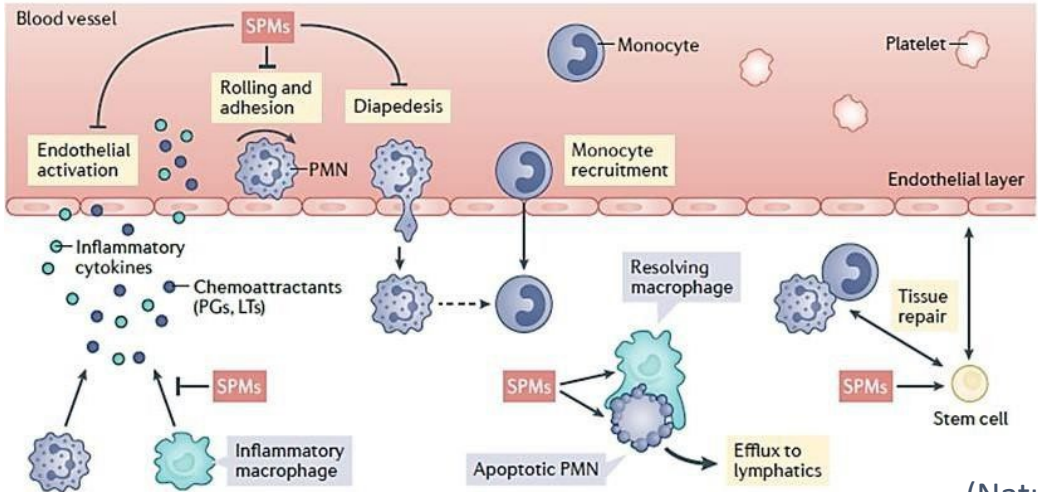
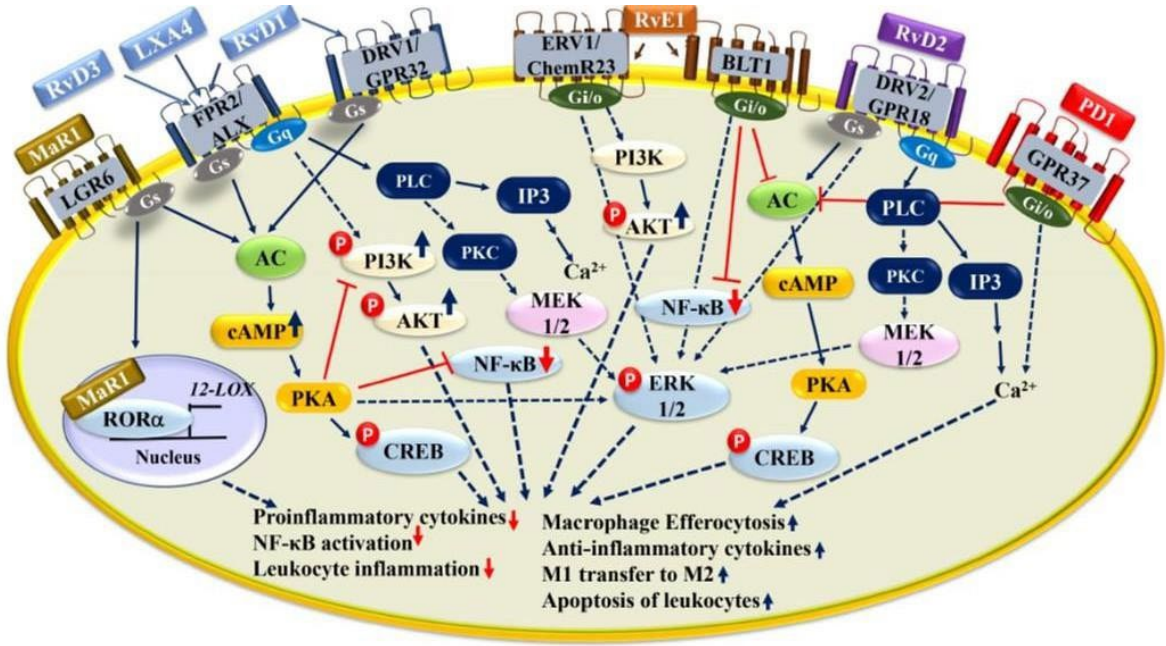
Ác. araquidónico



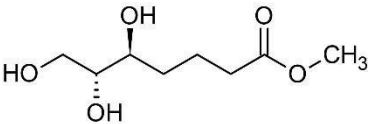


Ligand	GPCR	Cell type	Signals	Pro-resolving functions
RvE1	ERV1/ChemR23	 	↑ Phosphorylation: ERK1/2, Akt, S6	↑ Phagocytosis; ↓ NFκB; ↓ IL-12p40; ↓ Platelet aggregation ↑ Cytotoxicity (NK cells)
	BLT1			
RvD1	ALX	 	↑ cAMP	Regulates miRNAs (e.g. miR-219) & target genes (e.g. 5-LOX) ↑ Efferocytosis; ↑ M2 polarization ↓ NF-κB; ↓ Th1, Th17 responses & cytokines; ↑ Treg response & IL-10 Regulates Ab production ↑ Wound healing (keratinocytes)
	DRV1/GPR32			
RvD2	DRV2/GPR18	 	↑ cAMP ↑ Phosphorylation: CREB, STAT3	↑ Phagocytosis & Efferocytosis; ↑ Bacterial clearance ↑ M2 markers CD163, CD206 ↑ Wound healing (keratinocytes) ↓ NLRP3 inflammasome, IL-1β release
PD1	GPR37		↑ Intracellular Ca ²⁺	↑ Phagocytosis
MaR1	LGR6	 	↑ cAMP ↑ Phosphorylation: CREB, ERK1/2	↑ Phagocytosis; ↑ Efferocytosis ↑ Wound healing (epithelial cells)
RvD5 _{n-3 DPA}	GPR101		↑ cAMP	↑ Phagocytosis; ↑ Efferocytosis
        				
Neutrophil Monocyte Macrophage Dendritic cell T-lymphocyte B-lymphocyte Innate lymphoid cell Platelets Epithelial cell/keratinocyte				

Receptores SPM y vías de señalización intracelular



(Nature Reviews Nephrology, 2021; 17:725–739)
(Nature Review Nephrology 2021, 17, 725)



BML-11: agonista del receptor ALX/FPR2
Lipoxina A4

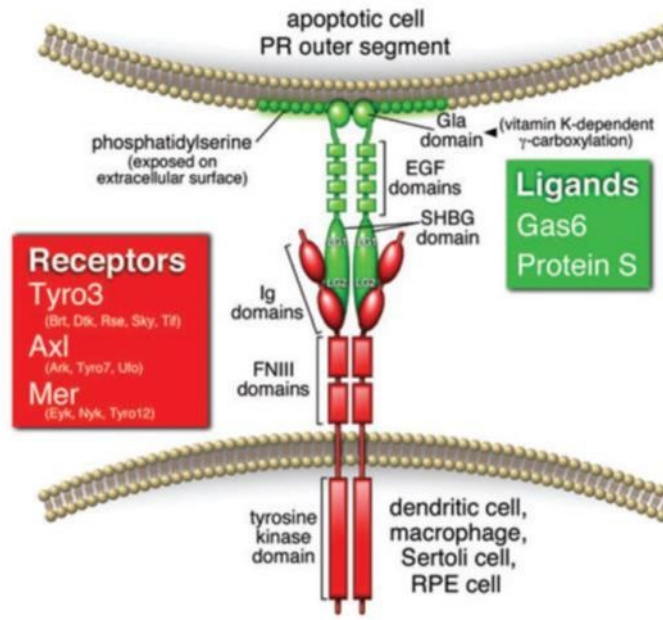


NRF2 HO-1

Receptores pro-resolución

Receptores

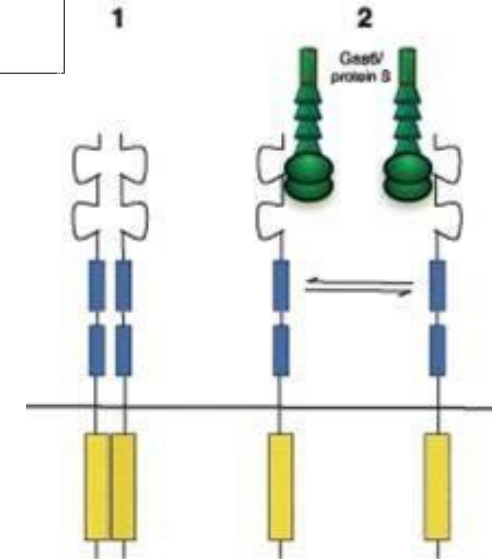
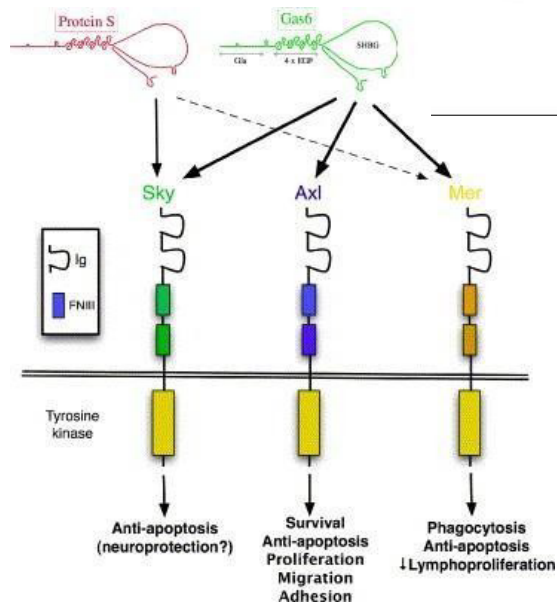
TAM { Tyro3
Axl
Mer



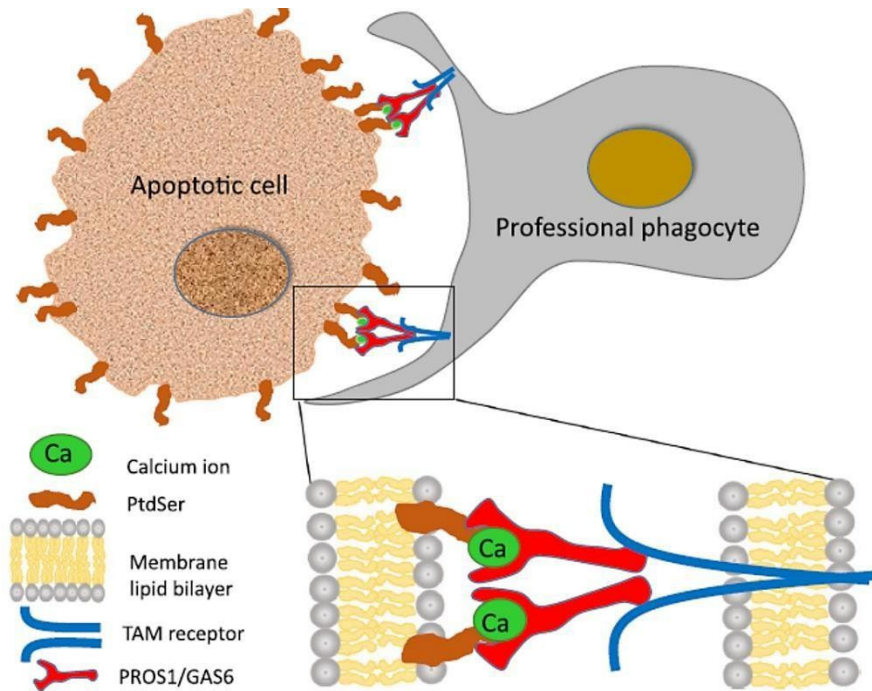
Ligandos

Growth arrest-specific 6 (GAS6)

Protein S (PROS1)



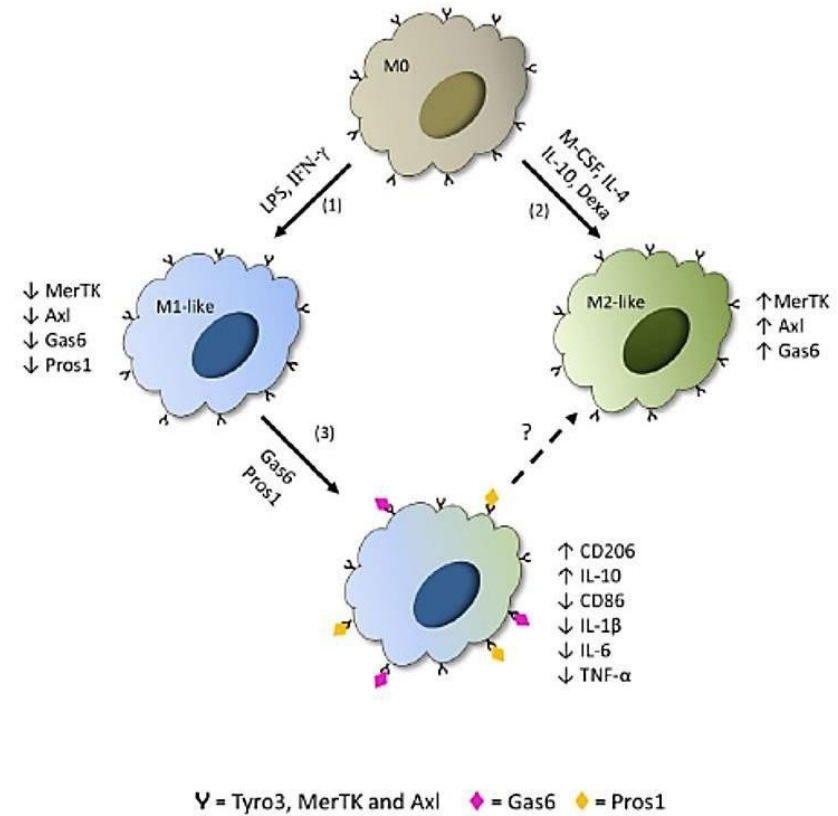
Unión a células apoptóticas



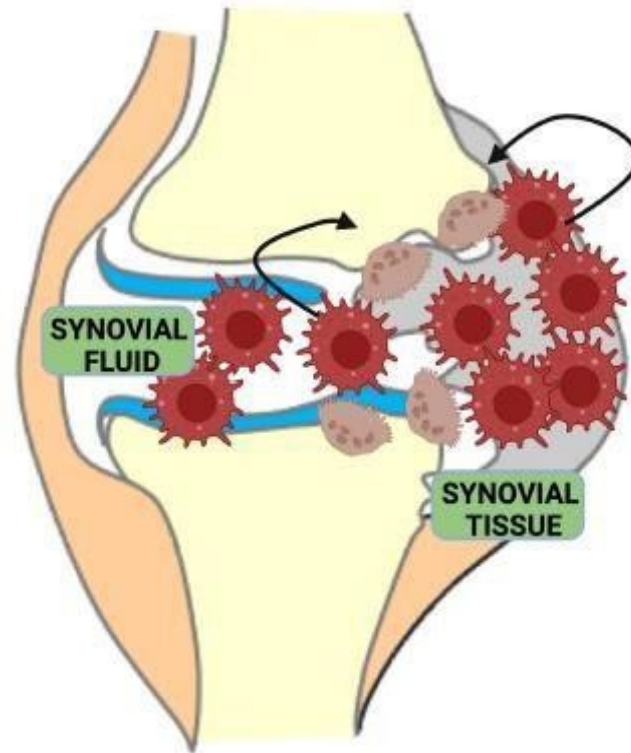
Macrófagos,
Células dendríticas

.....

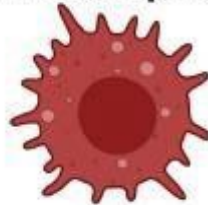
Expresión de los receptores TAM en macrófagos en macrófagos



RA active disease progression



M1 macrophages



phenotype markers

HLA-DR CD80
CD86 CD38

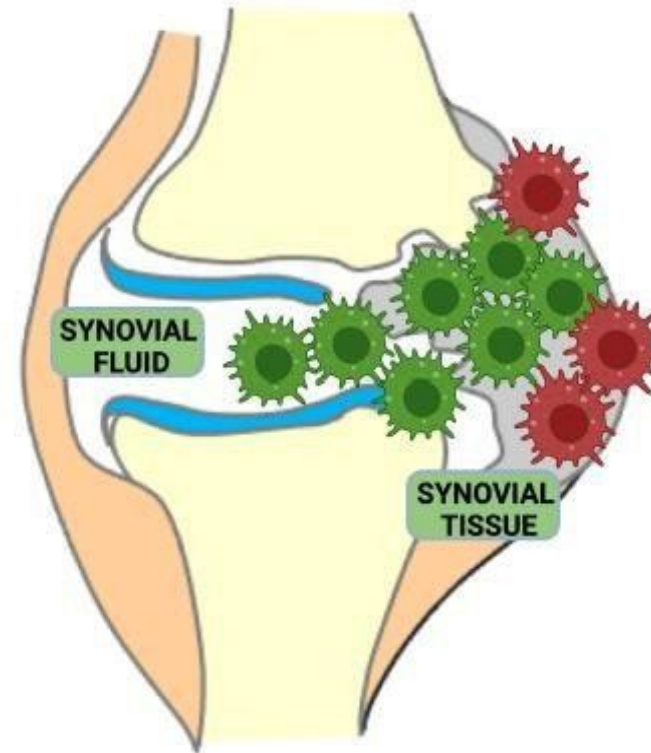
osteoclasts



cytokines/chemokines

IL1 β IL-6
IL-12 IL-18
IL23 TNF α
CCR7 CCL2
HIF1 α RGS

RA disease remission



M2 macrophages



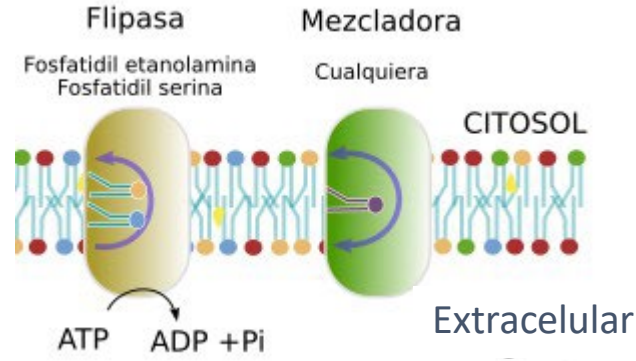
phenotype markers

CD206 CD204
CD163 MerTK

cytokines/chemokines

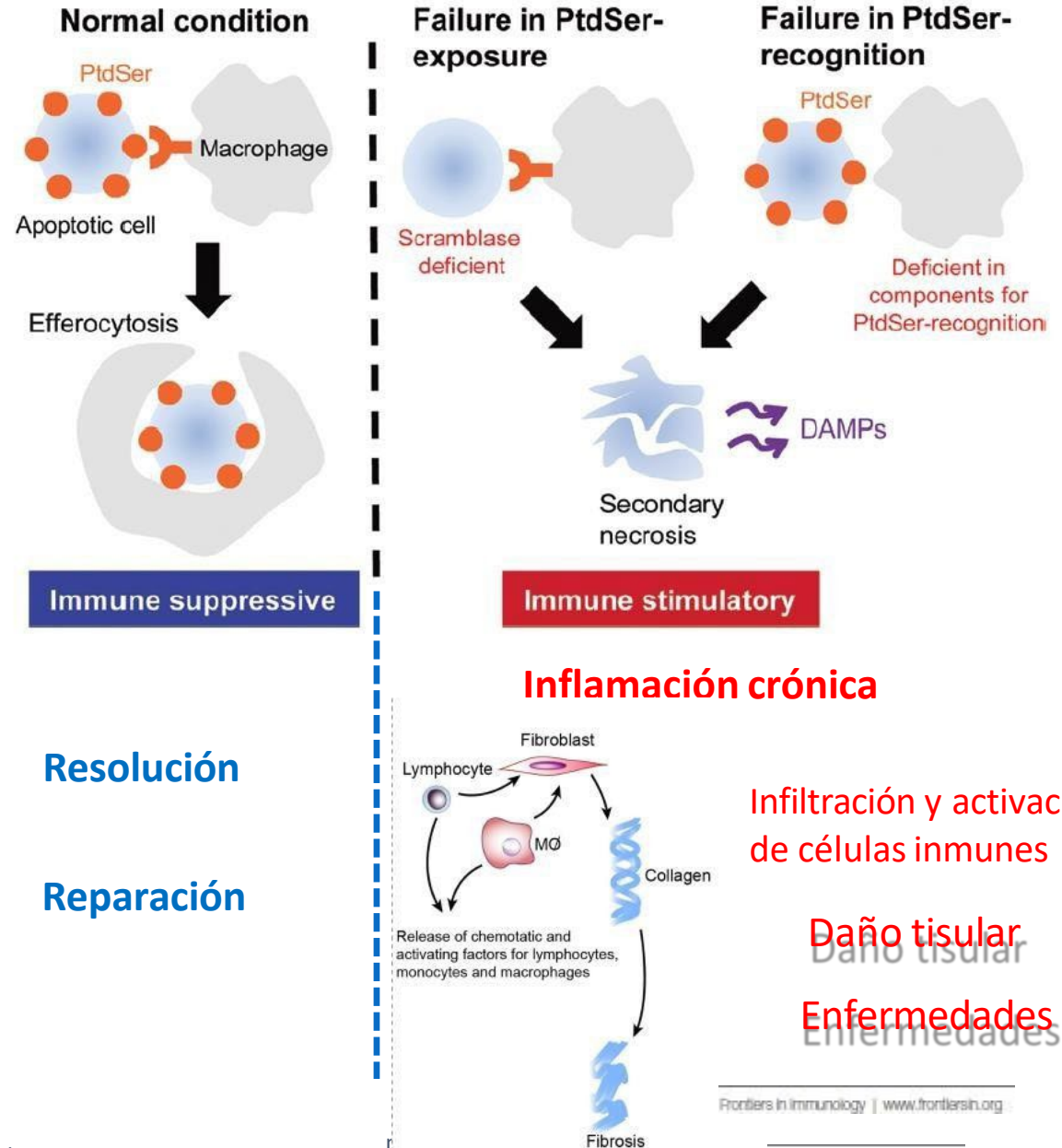
IL-10 TGF β
IL-4 IL-13
CCL4 CCL13
CCL17 CCL18

FALLO DE LA RESOLUCIÓN



Característica	Flipasa	Mezcladora (scramblase)
Especificidad	Mueve lípidos específicos	Mueve lípidos de manera no específica
Función de energía	Requiere ATP	No requiere ATP
Función principal	Transporta lípidos hacia la hemicapa citosólica	Transporta lípidos hacia ambas direcciones
Condiciones de activación	Actividad constante en condiciones normales	Generalmente activada por estrés o apoptosis

(Kawano & Nagata. *Int. Immunol.* 2018, doi: 10.1093/inti



Workshop:

Estrategias terapéuticas basadas en pro-resolución:

- Patología
- Detectar las dianas relacionadas con la pro-resolución en una patología concreta (mediador lipídico de resolución, si es posible)
- Mecanismos de acción
- Efectos
- Ejemplos de tratamientos experimentales
- Enfermedad crónica:
 - Artritis reumatoide
 - Enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn, Colitis ulcerosa)
 - Asma
 - Lupus eritematoso
 - Dermatitis atópica
 - Psoriasis
 - Esclerosis múltiple
 - Gota crónica
 - Diabetes tipo 2
 - Aterosclerosis

RESOLUCIÓN DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA

Máster en Investigación y Uso Racional del Medicamento

Bases de la Farmacología de la Inflamación

5 noviembre 2025

M^a del Carmen Carceller Zazo
m.carmen.carceller@uv.es

