El Mar Fuente de Salud: Beneficios del consumo de los Productos de la Pesca y la Acuicultura

Discurso de ingreso Real Academia Galega de Ciencias

María Isabel Medina Méndez

Preámbulo

Excelentísimo Señor Presidente de la Real Academia Galega de Ciencias,

Excelentísimo Señor Delegado Institucional do CSIC - Galicia

Excelentísima Señora Presidenta do Consello da Cultura Galega

Excelentísimo Señor Vicerreitor de Calidade da Universidade de Santiago de Compostela

Ilustrísimos señoras y señores Académicos,

Autoridades, compañeros e compañeras, amigos e amigas, familiares

Señoras y señores,

Quisiera ante todo mostrar mi más profundo agradecimiento a la Real Academia Gallega de Ciencias y en particular a los académicos que me han propuesto para unirme a esta Institución. Y no puedo sentirme más agradecida por la presencia de todos ustedes en este acto de recepción pública de mi condición de Académica de Número de la Real Academia. Es un gran honor pasar a formar parte de este selecto claustro de profesionales y agradezco la oportunidad que se me brinda para seguir aprendiendo y formándome con las enseñanzas que, a buen seguro, voy a recibir de todos ustedes. Espero firmemente, que mi contribución en este insigne foro pueda contribuir al avance de esta institución.

A lo largo de mi vida profesional, mi actividad siempre ha estado ligada al mundo de los productos de la pesca y la acuicultura. Al principio, con la carrera de Química recién finalizada, tuve la oportunidad de trabajar a través de una beca concedida por FEUGA, Fundación Empresa-Universidad Gallega, en el laboratorio de control de calidad del Departamento de Alimentación de Pescanova. Aquellos dos meses del verano de 1989 supusieron mi primer contacto con la química de los productos pesqueros. Poco después, en el Departamento de Química Analítica de mi facultad, en Santiago de Compostela, realizando la tesina de licenciatura en el ámbito de la presencia de organomercuriales en los productos estrella de la acuicultura gallega, los mejillones. Y ya posteriormente, en el CSIC, en el Instituto de Investigaciones Marinas de Vigo, desarrollando mi tesis doctoral y mi posterior carrera en el ámbito de la química de los lípidos marinos, y su relación con la calidad, seguridad y valor nutricional de los productos derivados de la pesca y acuicultura. Nuestra visión de cómo la alimentación, y en concreto los alimentos de origen marino o acuícola, influyen en la salud y en la calidad de vida del consumidor, ha variado notablemente en los últimos 10-15 años. Este cambio de visión de la alimentación es fascinante, no sólo desde

un punto de vista teórico o científico, sino también desde el punto de vista de desarrollo. Ha impulsado el conocimiento sobre los mecanismos y bases moleculares de los problemas nutricionales y con ello, el desarrollo de alimentos capaces de prevenirlos o solucionarlos y unas perspectivas para la industria del sector alimentario difíciles de imaginar años atrás. Y de esta nueva visión me gustaría hablarles en este discurso.

La alimentación y la salud.

El conocimiento de los constituyentes de los alimentos, en particular de los componentes de los alimentos de origen marino y acuícola, y el papel que juegan en la salud humana, ha cobrado una importancia crucial en nuestra sociedad. La relación entre la alimentación y la salud, tanto en la escala preventiva como en la recuperación de los daños sufridos tras el padecimiento de una enfermedad, ha sido ampliamente reconocida desde la antigüedad (Hipócrates, 460-359 A. De J.). En la actualidad, las investigaciones encaminadas a esclarecer el papel de los alimentos en la salud, y los mecanismos que los sustentan, tienen no solo interés por el avance en el conocimiento y la posibilidad de hacer recomendaciones de salud pública, sino también por su aplicabilidad en el desarrollo de nuevos alimentos e ingredientes que permitan mejorar nuestra calidad de vida. Y en lo referente a los alimentos de origen marino, este aspecto tiene una gran relevancia en una región como Galicia. Nuestra cultura, nuestro modo de vida, nuestra socioeconomía, y nuestras raíces están profundamente ligadas al mar y al sector de la pesca, y nos enorgullecemos de nuestra producción pesquera y acuícola reconocida por su calidad en todo el mundo.

Desde una óptica nutricional, un alimento es un producto natural o procesado, que suministra los nutrientes y la energía necesarios al organismo para poder desarrollar adecuadamente las funciones fisiológicas y bioquímicas. No obstante, los alimentos no sólo deben nutrir, sino que deben contener atributos sensoriales que los hagan apetecibles. La alimentación está intrínsecamente relacionada no sólo con el mantenimiento de la salud, objetivo primordial, sino también con el placer que conlleva. Y en un contexto global y holístico, la dieta debe ser variada y adaptada a las necesidades individuales y formar parte de un estilo de vida saludable. En primer lugar, los alimentos deben ser seguros, esto es, deben carecer de sustancias tóxicas o microorganismos patógenos, que puedan perjudicar al consumidor. Deben proporcionar los nutrientes que son necesarios para un desarrollo funcional correcto del individuo. Adicionalmente, se reconocen como alimentos saludables aquellos que contribuyen a la promoción de la salud puesto que en su composición existe algún componente que tiene efectos positivos para la misma.

Hasta principios del siglo XX, los regímenes dietéticos se limitaban a determinar los alimentos que debían evitarse en las dietas de los enfermos. No se contemplaban los aspectos relacionados con la forma de satisfacer las necesidades nutritivas del individuo sin afectar negativamente al proceso patológico que padecía. Actualmente, las pruebas científicas y el acceso a la información, han promovido un cambio substancial en la conducta de los consumidores, cada vez más preocupados por la relación que puede existir entre los alimentos que ingieren y su salud. Se acepta de modo unánime que los alimentos son un factor fundamental en la promoción de la salud del que los consume.

Los productos derivados de la pesca y la acuicultura y la salud

Desde épocas remotas, el pescado ha sido uno de los componentes fundamentales de la dieta humana. Se trata de uno de los alimentos más sanos y nutritivos de cuantos la naturaleza ofrece. Es un producto de delicioso sabor y sencillo de cocinar, nutritivo y bajo en calorías. Constituye una fuente excelente de proteínas, vitaminas y minerales esenciales para nuestra salud. Sin embargo, en épocas pasadas su consumo, menospreciado frente al consumo de carne, estaba relegado a segunda fila, incluso con una cierta connotación negativa. El pescado llamado azul, como la sardina, únicamente era consumido por poblaciones de escasos recursos económicos. Frente al resto de Europa, en España el consumo de productos pesqueros constituye una tradición, que nos sitúa entre los primeros países consumidores del mundo, detrás de Japón y Dinamarca. El último "Informe de consumo alimentario en España 2020" constata que el consumo en nuestro país,se incrementó en un 13,5% frente el año anterior (1). En promedio, y en volumen, cada español consumió una cantidad de 24,83 kilos durante el año, siendo superior en un 10,2 % a la ingerida durante el año anterior, el equivalente a consumir 2,30 kilos más de productos por persona y año. Y en concreto, la población gallega se distingue por ser la mayor consumidora de la geografía española, con unas cifras que alcanzan los 28,64 kilos por persona y año. Un 50 % del consumo aproximadamente corresponde a pescado fresco, un 13% al pescado congelado y un 26% a moluscos y crustáceos (1).

Las pruebas arqueológicas confirman que el consumo del pescado y los productos del mar han formado parte de la alimentación del hombre desde hace milenios. Los primeros testimonios relativos a la recolección y el consumo de los productos pesqueros y acuáticos se remontan a principios del Paleolítico. Los análisis isotópicos de los restos óseos del hombre de Tianyuan, hace 40 000 años en el este de Asia, han indicado que estos humanos consumían pescado de agua dulce de forma regular (2). Asimismo, los asentamientos de Lepenski Vir, primeros asentamientos permanentes aunque no fuesen ocupados de forma constante, están casi siempre asociados a la pesca como una fuente importante de alimento (3).

Sin embargo, para profundizar en el papel que el consumo de pescado y productos de la pesca ha tenido en la humanidad, es preciso remontarse a muchos millones de años antes. Las investigaciones de Broadhurst, Cunnane y Crawford (4) apuntan a que la introducción de alimentos de origen marino, ricos en lípidos que contienen ácidos grasos poliinsaturados de la familia **omega-3**, PUFA n-3, de elevada longitud de cadena, en la dieta de los primitivos homínidos, permitió el enriquecimiento en DHA, el ácido graso omega-3 docosahexaenoico, (ácido cis-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoico, 22:6 w-3 o 22:6 n-3) en el sistema nervioso central y periférico. El consumo de este ácido, que como posteriormente se describirá, se asocia a un aumento en el volumen cerebral, marcó la diferencia evolutiva que limitó el desarrollo de los grandes simios y los grandes mamíferos alimentados únicamente de una dieta terrestre.

La trascendencia de la incorporación de los lípidos de los alimentos de origen marino en la dieta.

La vida se originó en este planeta hace unos 3.000 millones de años. Y si bien durante los primeros 2.500 millones de años de vida, hubo una gran oportunidad para la modificación del ADN, durante ese tiempo no hay evidencias de cambios significativos en las formas de vida. Es hace unos 600 millones de años, cuando el incremento en el porcentaje de oxígeno de la atmósfera se elevó a un punto en el que las formas de vida que respiraban aire se volvieron termodinámicamente posibles, el momento en el que se produce una explosión de vida. El

oxígeno actuó de combustible que alimentó el metabolismo de los seres vivos y transformó nuestro planeta en un mundo habitado. Por primera vez en el registro fósil se distinguen organismos pluricelulares más complejos que las esponjas o las medusas. Este súbito surgimiento de vida o explosión cámbrica caracterizado por la aparición repentina de los 32 filos en el registro fósil del Cámbrico (5), se asocia a la aparición de detalles intracelulares observados por primera vez en las formas de vida y relacionados con las membranas celulares en las cuales los lípidos, y los ácidos grasos, son elementos estructurales esenciales.

Las investigaciones apuntan a que la incorporación de los lípidos a través de la dieta desempeñó un papel importante, aún no suficientemente reconocido, como determinantes de la evolución (6). La compartimentalización de funciones especializadas intracelulares en estructuras específicas como el núcleo celular, las mitocondrias, el sistema retículo-endotelial y la membrana plasmática, condujo a la especialización celular y luego a la especiación. Uno de los compuestos de naturaleza lipídica que se cree ha sido clave en esta explosión de vida es el DHA (Figure 1), que se encuentra en elevada proporción en los lípidos de los organismos marinos. Fruto de la desaturación oxidativa, la formación de los seis dobles enlaces presentes en la molécula de DHA fue predominante en el momento en que el metabolismo oxidativo se convirtió en abundante. La introducción en la dieta de este ácido graso a través de la cadena alimentaria marina, proporcionó el soporte a las membranas celulares para la aparición de nuevos fotorreceptores destinados a transformar los fotones en electricidad, sentando las bases para la evolución de otros sistemas de señalización, el sistema nervioso y el cerebro (7). También existe una clara evidencia científica que avala la hipótesis de que el DHA es un determinante de la migración neuronal, la neurogénesis y la expresión de varios genes implicados en el crecimiento y la función del cerebro.

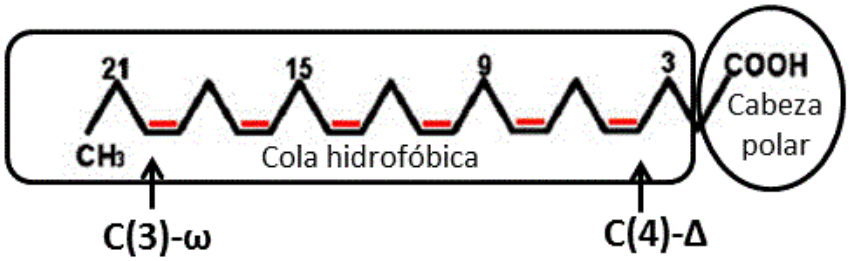


Fig. 1. Estructura química del ácido graso docosahexaenoico, DHA.

Ese mismo proceso fue esencial para la máxima expansión cerebral en la evolución humana. En la actualidad, la evidencia fósil corrobora la hipótesis de que la incorporación de los PUFA n-3 de larga cadena a través de los alimentos de origen marino, tuvo un papel fundamental en la evolución de las especies. Y por ello, el enriquecimiento en oxígeno y la aparición del metabolismo oxidativo, unidos a la incorporación de los lípidos poliinsaturados n-3 a la dieta a través del consumo de pescado y organismos marinos, se consideran impulsores fundamentales de la explosión de vida del Cámbrico.

El consumo del pescado y los productos de la pesca y su relación con la salud a través de la historia.

La pesca y el aporte de productos marinos, en su sentido más profundo, ha sido y es la base de la alimentación de muchos pueblos (8). Las pruebas arqueológicas indican que los egipcios explotaban los recursos pesqueros del Nilo desde la prehistoria (Figura 2): se han encontrado grabados que registran los tipos de peces capturados, las técnicas de pesca, los métodos de preparación y el comercio de las capturas. Los egipcios utilizaban lanzas, anzuelos, presas y redes para capturar peces en la naturaleza. Los habitantes de Mesopotamia fueron los primeros en explotar los peces que se quedaban atrapados en los estanques de la fértil medialuna de tierras comprendidas entre los ríos Tigris y Éufrates, asegurándose así un suministro regular y accesible de pescado. Los documentos y referencias que la historia proporciona son muy variados, siendo la pintura más antigua que se conoce la de un pescador con caña del antiguo Egipto, de alrededor de 4.000 años de antigüedad. En la Antigua Grecia, Platón y Aristóteles describen el uso de la caña para la pesca, y Plutarco ofrece recomendaciones sobre los sedales para ser utilizados en el arte de la pesca.

Figura 2. Arte de la pesca en Egipto

Y es en los textos de los eruditos griegos donde se localizan las primeras referencias que asocian el consumo de pescado y la salud. Hipócrates (460-359 A. De J.) prescribía la conveniencia del consumo de peces en el tratamiento de todo género de fiebres (9). Posteriormente, Galeno (siglo II D. De J.) establecía que los pescados constituyen un buen alimento para las personas sanas al aportar numerosos nutrientes saludables (10). Y afirmaba que estas propiedades beneficiosas eran también aplicables para la mayor parte de las personas que sufrían una enfermedad siendo eficaces en el tratamiento de las fiebres. Un ejemplo paradigmático es el consumo y utilización de los peces eléctricos. Heródico de Selimbria, médico griego del siglo V A. De J. y uno de los tutores

de Hipócrates, reconocido porque trataba las enfermedades a fuerza de dieta y ejercicios gimnásticos, prescribía comer pez torpedo cocido por las mañanas para la tuberculosis (11). Durante el periodo grecoromano (500-600 dC), estos peces atraen la atención de filósofos, naturalistas, físicos y curanderos, que recogen en distintos tratados, poemas y rituales, las propiedades nutritivas y sus efectos sobre el poder adormecedor en humanos y otros animales (11). Los farmacéuticos romanos utilizaban los extractos de pez torpedo como ungüento o poción.

A partir del siglo I D. De J. , con Roma convertida en metrópoli, aumenta la exigencia de productos para mantener a su población urbana; en este contexto, la pesca por sí sola ya no podía satisfacer la demanda de pescado fresco, por lo que había que encontrar una solución económica que fuera también productiva. En este contexto se experimentan y desarrollan las técnicas de la acuicultura y las técnicas de conservación (12). Los romanos desarrollan las técnicas de fabricación del ***Garum,*** salsa de pescado preparada con vísceras fermentadas de peces, especialmente la caballa. Originaria de Mesopotamia, son los griegos quienes se encargaron de comercializarla durante el siglo IV A. De J. Finalmente se hace popular entre los habitantes de la Antigua Roma, extendiéndose su uso en la gastronomía romana, en la medicina y en la cosmética. El consumo del Garum, se ha asociado a propiedades curativas y terapéuticas, considerándose como una panacea universal capaz de acabar con todos los males. Gracias a su capacidad de autolisis, debida a la presencia de elevadas concentraciones de enzimas proteasas y lipasas, se autodigiere con facilidad dividiéndose en sus elementos constituyentes. Actualmente, se ha demostrado que es una fuente elevada de antioxidantes como la vitamina E, el selenio, aminoácidos y péptidos pequeños, que actúan contribuyendo a proteger el organismo del desequilibrio oxidativo asociado a numerosas enfermedades y alteraciones metabólicas y neurológicas, como se verá posteriormente.

Sin embargo, la percepción del pescado y los productos de la pesca como alimentos saludables no fue compartida por todas las civilizaciones. En la Edad Media el dominio musulmán se había extendido hasta los confines del entonces, mundo conocido, transmitiendo una nueva cultura, fruto de su propia aportación y de la adopción y perfeccionamiento de los hábitos positivos identificados en los nuevos territorios. Este sincretismo cultural de la comunidad musulmana los convirtió en la élite intelectual y artística de su tiempo, así como en el referente de la cultura del "buen comer". Para el espíritu analítico de los doctos andalusíes, muy versados en las ciencias especulativas, la cocina tenía su importancia conceptual, científica, y su propia filosofía. Los alimentos se consideraban, ante todo, un medio para conservar y recuperar la salud (13). Los hispanomusulmanes se basaban en la ciencia que preconizaba que, para evitar y combatir las enfermedades, es necesario adaptar el régimen alimenticio a las posibilidades físicas y psíquicas de cada individuo. Esta ciencia, basada en la teoría de los cuatro "humores" corporales, consideraba que, para una correcta nutrición, era preciso tener en cuenta el temperamento, la complexión y la edad de la persona, así como el clima y la estación del año. Por ello, muchos médicos poseían amplios conocimientos culinarios, y, también, los cocineros tenían conocimientos médicos. Se trataba realmente, de una ciencia de vanguardia. Uno de los primeros ejemplares escritos relacionados con este tema que ha llegado hasta nuestros días es el "Tratado sobre los alimentos" de Al-Kalâm alà l-agdiya de al-Arbûlî (14), autor y científico andalusí del siglo XV, que recoge un estudio bromatológico de las cualidades de diferentes tipos de alimentos, de sus propiedades curativas y de los posibles efectos negativos asociados a una consumición errónea. También explica la forma de corregir, en su elaboración, estos efectos.

En este contexto, el consumo de productos de la pesca no era recomendable para ciertos tipos de población como la población anciana, y las personas que poseían un temperamento o humor

húmedo. Para la población en general, se recomendaba el consumo de pescado pequeño, blanco, de mar o proveniente de aguas corrientes, pero siempre en pequeñas cantidades, desaconsejando el pescado de gran tamaño y proveniente de aguas estancadas.

Durante muchos años el consumo de pescado estuvo denostado frente al consumo de carnes. La carne era el alimento por excelencia. El más apreciado y deseado. Se creía que además de nutrir daba fuerza, vitalidad. Era un producto caro, el alimento por excelencia de los guerreros, los nobles, los ricos y los poderosos. Su consumo era también signo de virilidad. En España, hasta épocas relativamente recientes, el consumo de pescado era escaso, reducido a muy pocas especies y si acaso forzado por la religión, sus abstinencias y cuaresmas. Debe mencionarse que en el siglo XVIII había computados casi noventa días de estricta dieta exenta de carne que debía favorecer el consumo de pescado. Alimentos alternativos y complementarios eran el pescado, fresco y salado, los huevos, el queso, las verduras y legumbres. Contra las verduras, legumbres, frutas y pescados existían muchos prejuicios sociales y médicos, pues se consideraban alimentos propios de las clases populares. En esta época de la Ilustración española, el padre Benito Jerónimo Feijoo, advertía en su ensayo sobre "La cuaresma saludable", insertado en el Teatro crítico Universal, que es "incierto que los alimentos cuaresmales sean, respecto a nuestra salud, de peor condición que las carnes. Porque a veces prestan un nutrimento más saludable que las carnes" (15).

Feijoo concuerda en esta materia con el doctor Martín Martínez (16), que se declaraba partidario del consumo del pescado y de los alimentos de origen marino. Decía dicho doctor, con la jerga médica de su tiempo: «Las comidas más saludables son las que se cuecen mejor y se convierten en sustancia nutritiva, dulce, suave y gelatinosa; porque éstas, ni serán tan expuestas a la efervescencia y tumulto, ni excitarán en nuestros sólidos tan enormes crispaturas y vibraciones….Los peces, siendo más tiernos y viscosos, fácilmente se atenúan y convierten en una linfa tenue, dulce y gelatinosa, muy proporcionada para conciliar flexibilidad en las fibras, y flexibilidad en los humores: ésta es capaz de refrenar el ímpetu de las sales, templar la exorbitancia de los azufres, domar la bilis, humedecer la sangre; y en fin, asociándose amigablemente a nuestras partes, repararlas y nutrirlas… Los peces, además de esto, entre todos los animales, son los más fecundos, ágiles y sanos: ni hay historia de peste alguna, o contagio, que hayan padecido; de donde parece se infiere darán un alimento también más sano y apto para conservar la salud, y robustez».

Estas recomendaciones trataban de establecer la bondad de la ingesta de pescado en una sociedad donde, como se ha mencionado previamente, la presencia de los productos de la pesca en las dietas era escasa. Las primeras estadísticas sobre el consumo de productos derivados de la pesca en nuestro país datan de mediados del siglo XIX y reflejan un consumo per cápita relativamente limitado, que no llegaba a 6 kilogramos por persona y año (17). Sin embargo, a finales del siglo XIX e inicios del XX, se produce un incremento en este consumo y el pescado inicia a ser un producto alimenticio altamente apreciado por las clases adineradas que lo introducen de manera habitual en sus dietas. A comienzos de los años cuarenta, el consumo medio aumenta a los 15 kilos por persona y a partir de la década de los años 70, se alcanzan los 30 kg por persona y año.

Entre las razones que justifican este crecimiento en el consumo se encuentra el desarrollo de la flota pesquera española a partir de la primera guerra mundial. Este crecimiento tuvo como consecuencia el acceso a especies de pescados blancos a un precio asequible, como podía ser la merluza y la pescadilla, así como a especies de costes económicos, como la sardina, la anchoa y el chicharro, en los mercados españoles. En la segunda mitad del siglo XX, la flota pesquera

experimenta una renovación, modernizándose y aumentando la intensidad de las pesquerías, tanto de las flotas de cerca como como las flotas de altura, que faenan lejos de los caladeros nacionales. Asimismo, el desarrollo de los productos pesqueros congelados abarata y universaliza el consumo de pescado reduciendo las diferencias por clase social.

En este contexto histórico de mediados del siglo XX, se publican los primeros estudios epidemiológicos que establecen la relación del consumo de los productos de la pesca y la salud (18). Durante las décadas de los 60 y 70 se realizan una serie de estudios pioneros efectuados en la población esquimal inuit que mostraron una menor incidencia de patologías cardiovasculares en este pueblo y que se asoció a la elevada ingesta de pescado de esta población (19,20). Más adelante, se descubrieron relaciones similares en otras poblaciones de diversas regiones del mundo, particularmente en Islandia y los nativos americanos de Alaska (21-23). Estos estudios iniciales relacionaron los niveles inferiores de lípidos y lipoproteínas plasmáticos de las poblaciones Inuit en Groenlandia con la menor frecuencia a sufrir enfermedades coronarias, en comparación con los valores encontrados en las poblaciones occidentales, en particular, la población danesa (24,25). Dichas diferencias entre las concentraciones plasmáticas de lípidos encontradas en las poblaciones esquimales y las danesas, se atribuyeron a las diferencias cualitativas en la composición de las grasas consumidas más que a diferencias cuantitativas en la ingesta total de grasa, y por tanto determinadas por la composición de ácidos grasos de la dieta. Estas divergencias se corresponden, especialmente, a la presencia de los ácidos grasos polinsaturados de larga cadena de la familia omega-3, PUFA n-3, fundamentalmente el eicosapentaenoico (EPA, 20: 5n-3), el docosapentaenoico (DPA, 22: 5n-3) y el DHA, presentes en alta concentración en los lípidos de los pescados y organismos marinos. El consumo diario de pescado de las poblaciones esquimales es del orden de unos 750 gramos de músculo diario, y representa una ingesta de los PUFA n-3 del orden de 14 gramos/día (24). Los pescadores japoneses consumen una cantidad de cerca de 200 gramos de pescado diario y es conocida también la baja incidencia en enfermedades coronarias de esta población. El consumo en las poblaciones occidentales, si bien ha experimentado un incremento en los últimos 5 años, se mantiene lejos de esas cifras (22,53 kg por persona, año en la UE en el año 2019).

Asimismo, es preciso destacar que la proporción de grasas poliinsaturadas de la ingesta de la población Inuit de Groenlandia en relación a las grasas saturadas, era 4 veces superior a la relación existente en las grasas consumidas por la población danesa. El otro aspecto fundamental de la composición cualitativa de la grasa se relaciona con la menor proporción de ácidos grasos poliinsaturados de la familia omega 6 (PUFA n-6) en relación a los de la familia omega 3, en la dieta de la población esquimal en relación con la proporción existente en la dieta de la población danesa. Estos primeros estudios fueron seguidos por numerosos estudios epidemiológicos posteriores (26-35) en los que se ha corroborado la hipótesis de la relación entre el consumo de pescado y la reducción del riesgo de enfermedad coronaria.

Los ácidos grasos son moléculas que forman parte de los lípidos encontrándose en su mayoría esterificados a la molécula de glicerol y danto lugar a las diversas clases lipídicas como los triglicéridos, fosfolípidos, glicolípidos, etc. Entre los ácidos grasos considerados esenciales, aquellos que el organismo no puede sintetizar y deben ser ingeridos a través de la dieta, se encuentran el ácido alfa-linolénico (ALA, 18: 3 n-3) y el ácido linoleico (18: 2 n-6) (TABLA 1). Ambos son precursores de los PUFA de larga cadena como el EPA, el DHA y el ácido araquidónico (ARA, 20: 4n-6), a través de rutas enzimáticas que implican la acción de enzimas desaturasas y elongasas (36) (Figura 3). Las dos familias de ácidos grasos n-6 y n-3 compiten por estas mismas enzimas, de forma que su proporción relativa en la dieta determina la eficiencia de su transformación en el organismo.

A pesar de que las enzimas tienen preferencia por la serie n-3, las tasas de conversión de ALA a EPA y DHA son muy bajas, con un rendimiento de transformación de 0,2% y 0,05% respectivamente. En la síntesis de DHA, es necesario un paso adicional, una β-oxidación parcial que tiene lugar en el peroxisoma. Es por todo ello que, ante la escasa eficacia de los procesos de elongación y desaturación en la mayor parte de los vertebrados, EPA y DHA se consideran también ácidos grasos esenciales que se incorporan a través de la dieta, en particular a partir de los pescados y organismos marinos, entre los cuales pueden destacarse aquellas especies grasas y pescados azules (TABLA 2).

TABLA 1. Diferentes nomenclaturas de los principales PUFAs n-3 y n-6: nomenclatura común, IUPAC, sistema n, abreviatura común (extraído de Dasilva Alonso, Tesis doctoral, USC, 08/06/2018).

Nombre común	**Nombre sistemático IUPAC**	**Abreviaturas ω y común**
Ácido linoleico	ácido Z9,Z12-octadecadienoico	18:2 n-6, LA
Ácido γ-linolénico	ácido Z6,Z9,Z12-octadecatrienoico	18:3 n-6, GLA
Ácido dihomo-γ-linolénico	ácido Z8,Z11,Z14-eicosatrienoico	20:3 n-6, DGLA
Ácido araquidónico	ácido Z5,Z8,Z11,Z14-eicosatetraenoico	20:4 n-6, ARA
Ácido docosatetraenoico	ácido Z7,Z10,Z13,Z16-docosatetraenoico	22:4 n-6
Ácido α-linolénico	ácido Z9,Z12,Z15-octadecatrienoico	18:3 n-3, ALA
Ácido estearidónico	ácido Z6,Z9,Z12,Z15-octadecatetraenoico	18:4 n-3, SDA
Ácido eicosapentaenoico	ácido Z5,Z8,Z11,Z14,Z17-eicosapentaenoico	20:5 n-3, EPA
Ácido docosapentaenoico	ácido Z7,Z10,Z13,Z16,Z19-docosapentaenoico	22:5 n-3, DPA
Ácido docosahexaenoico	ácido Z4,Z7,Z10,Z13,Z16,Z19-docosahexaenoico	22:6 n-3, DHA

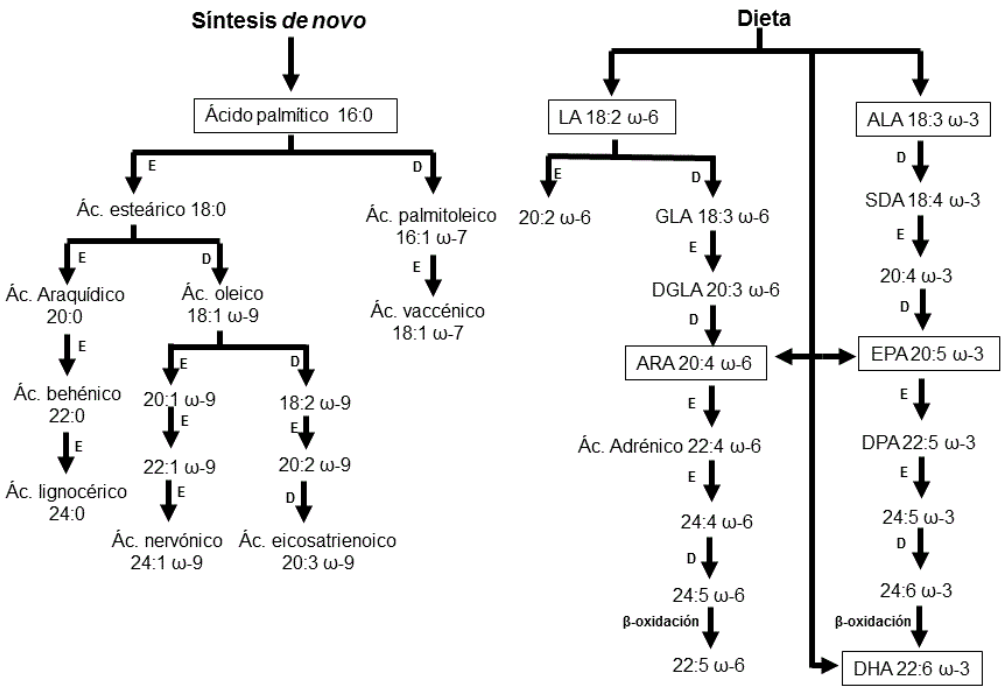


Figura 3: Ruta biosintética de los ácidos grasos en vertebrados mediante procesos enzimáticos de elongación (E) y desaturación (D) a partir de la síntesis *de novo* del ácido palmítico y la ingesta de los ácidos esenciales LA, ALA, ARA, EPA, y DHA (extraído de Dasilva Alonso, Tesis doctoral, USC, 08/06/2018).

.

TABLA 2. Composición media en ácidos grasos insaturados, EPA y DHA (g/100g), y colesterol (mg/100g) para especies magras y grasas.

Clases de Lipidos	Especies Magras	Especies Grasas
Total Monoinsaturados	0.30	2.99
Total Poliinsaturados	0,43	2.40
EPA(20:5n-3)	0.12	0.75
DHA(22:6n-3)	0.17	1.10
Colesterol.(mg%)	46	70

Durante muchos años se consideró saludable la ingestión de PUFA sin distinguir entre PUFA n-3 y PUFA n-6, y numerosas investigaciones intentaron entender los efectos sobre las enfermedades cardiovasculares previamente reportados. Los trabajos más relevantes fueron los de Ahrens y col. (37) que aportaron claras evidencias de la importancia del nivel de ingestión de PUFA para minimizar el riesgo cardiovascular. Sin embargo, los PUFA n-3 y n-6 son funcional y metabólicamente diferentes y desencadenan efectos fisiológicos opuestos. Y la concentración de unos y otros es fundamental, ya que ambas familias compiten por varios procesos fisiológicos, dando lugar a potenciales efectos opuestos que se han asociado con alteraciones en el equilibrio redox, con la producción de señales inflamatorias y la alteración de procesos relacionados con el progreso de las enfermedades cardiovasculares (38).

En la bibliografía científica se encuentran referencias de ensayos clínicos sobre el equilibrio omega-6/omega-3 (n-6/n-3) de la dieta realizados con el objetivo de establecer los valores recomendados de dicha relación (39). En términos generales, se puede concluir que una relación n-6/n-3 inferior a 4 tiene efectos saludables, considerándose 2:1 como la relación óptima, muy alejada de los valores que presenta la actual dieta occidental de 15:1 a 17:1 (40). Se considera que esta relación actual mayor de 10:1 a favor de los ácidos grasos omega-6, está causando una deficiencia en ácidos grasos omega-3 entre la población, y se asocia a diferentes consecuencias como un desequilibrio en la producción de metabolitos lipídicos como los eicosanoides, y a una mayor exposición a diversas enfermedades. De acuerdo con los datos existentes, la Sociedad Japonesa de Nutrición Lipídica recomienda que el coeficiente entre ácidos grasos omega-6 y omega-3 sea menor que 4:1 para adultos sanos y menor de 2:1 para la prevención de enfermedades crónicas en la vejez, y la Organización Mundial de la Salud recomienda una relación de ácidos grasos omega-6 y omega-3 de entre 2:1 y 4:1.

Es importante observar la evolución que ha sufrido este ratio n-6/n-3 en la dieta humana, especialmente desde la Revolución Industrial, para entender la aparición de nuevas enfermedades en las sociedades occidentalizadas (20). Los cambios en la composición de las grasas de la dieta fueron una consecuencia de los cambios socioeconómicos ocurridos a partir de finales del siglo XIX. En épocas prehistóricas, la dieta de la población humana cazadora-recolectora presentaba una relación equilibrada entre el contenido de PUFA n-6 y el contenido de PUFA n-3, con unos valores relativos aproximados del índice n-6/n-3 de 1-2: 1. Estos valores se asociaban al consumo de significativas proporciones de PUFA n-3, presentes en la mayoría de los alimentos que se consumían como la carne, plantas, huevos, pescado, nueces o bayas. Posteriormente, el interés industrial en aumentar la producción de alimentos provocó una disminución del contenido en PUFA n-3, fundamentalmente como resultado del cambio en la composición nutricional de los piensos empleados en ganadería. Se sustituyeron los forrajes salvajes por plantas de cultivo y dietas en las que la concentración de ácidos grasos n-3, como el ALA, es hasta 8 veces inferior (40). Además, el contenido en la ingesta de PUFA n-6 aumentó considerablemente como resultado del incremento en los productos alimenticios de aceites y granos ricos en estos ácidos grasos. Otro aspecto importante es el relativo al incremento en la proporción de grasas saturadas, asociado al confinamiento y al contenido energético excesivo de los piensos del ganado.

Los cambios drásticos en la dieta, junto con el estilo de vida sedentario de los países occidentalizados, se identifican entre las principales causas de diferentes patologías y desórdenes

metabólicos que provocan enfermedades crónicas como las enfermedades cardiovasculares (CVD), la obesidad, la diabetes tipo 2, la osteoporosis, la osteopenia, o el cáncer (20). Se estima que el 20-30 % de la población adulta en estos países sufre Síndrome Metabólico (MetS) (23). El MetS se define como un conjunto de factores de riesgo para padecer CVD y diabetes . Entre estos factores se encuentran la dislipidemia (descenso de los niveles de HDL y aumento de LDL y triglicéridos), hiperglicemia, hipertensión, resistencia a la insulina y obesidad. Las alteraciones que definen el MetS y las enfermedades derivadas están muy relacionadas con los procesos inflamatorios y el aumento del estrés oxidativo, factores sobre los que los PUFA n-3 de origen marino ejercen un efecto inhibidor como se explicará posteriormente.

Sin embargo, existe una controversia actual sobre si es el ratio n-6/n-3 en sí mismo o la cantidad total de los diferentes PUFA n-3, los factores que determinan los beneficios saludables atribuidos al consumo de los mismos. Asimismo, en muchos de los estudios de intervención realizados no se distingue la procedencia de los ácidos n-3 y los suplementos empleados contienen los PUFA n-3 en forma de ácido linolénico, ALA, 18:3 n-3, con una proporción minoritaria o nula de EPA y DHA. Los efectos del ácido ALA no son similares a los del EPA y DHA (38).

Por tanto, se ha sugerido que la relación entre los distintos PUFA n-3 es otro de los factores críticos a tener en cuenta. Y esta cuestión ha sido una de las preocupaciones y retos científicos de nuestro grupo. El pescado y los productos de la pesca, principal fuente alimenticia de DHA y EPA, contienen concentraciones de ambos ácidos grasos que varían entre las distintas especies y dentro de esas mismas especies, fluctúan de acuerdo con variables ambientales como la estación del año o la dieta, y el origen salvaje o cautivo del pez (41). La relación entre el contenido de DHA y EPA en el pescado oscila entre 0.8 y 4.5 (41). Sin embargo, sorprendentemente, la mayoría de los suplementos comerciales basados en aceites de pescado contienen una relación de concentraciones invertida, siendo la cantidad de EPA normalmente más alta que la cantidad de DHA. Las proporciones adecuadas deben ser proporcionadas por la dieta y los suplementos con una proporción baja de DHA/EPA no desencadenarían los efectos "in vivo" provocados por las mezclas ricas en DHA contenidas en el pescado. La mayoría de los estudios realizados hasta la fecha utilizan suplementos de PUFA n-3 más ricos en EPA, procedentes de la mayoría de los aceites de pescado comerciales utilizados como suplementos. Se ha sugerido que los efectos de la suplementación con aceite de pescado son menores que los que se logran con una dieta de pescado (42). Hoy en día existen fuentes marinas que aportan aceites con altas proporciones DHA / EPA, derivados fundamentalmente de algas, con una composición de ácidos grasos similar a la comúnmente presente en el músculo de pescado y son de gran utilidad para estudiar el aporte de dietas con una elevada relación DHA/EPA. En este

Actualmente, las recomendaciones sobre el consumo de pescado, establecen un consumo mínimo semanal. El informe de la American Heart Association (AHA) para adultos sanos establece el consumo en 2 porciones de pescado a la semana. Una porción de 125 g de pescado graso o azul (8-15% de grasa) como la caballa, sardina o atún y una porción de pescado magro (< 2% de grasa) como el bacalao, merluza o faneca aportan aproximadamente 3 g de EPA y DHA a la semana. Los informes más recientes de la EFSA y la FAO coinciden en los valores recomendados. En ambos casos se recomienda un consumo mínimo de EPA y DHA de 0.25 g/día aunque reconocen que no existen evidencias suficientes para establecer una ingesta mínima en adultos, excepto en el caso de las mujeres embarazadas y lactantes para las que se estableció un consumo mínimo de DHA de 0.2 g/día. El informe de la FAO establece un consumo máximo de 2 g/día de EPA y DHA en base a evidencias experimentales de un aumento de la peroxidación lipídica y el estrés oxidativo cuando se alcanzan dichos valores máximos. Sin embargo, también reconocen que

niveles de hasta 3 g/día de EPA y DHA reducen factores de riesgo cardiovascular sin provocar efectos adversos (43-45).

La limitación en la rigurosidad de los estudios de intervención, relacionada con el control de la dieta, así como disparidades en la metodología analítica a emplear y en la forma química en la que los ácidos grasos son administrados, se han sugerido como potenciales causas de los resultados contradictorios que se han publicado en algunos casos (46,47).

Como se ha mencionado anteriormente, un aspecto crítico en estas investigaciones es el papel diferencial bioactivo desempeñado por los principales PUFA n-3 de pescado, DHA y EPA. DHA y EPA difieren en el número de átomos de carbono y el número de insaturaciones, DHA, con 22 átomos de carbono y 6 dobles enlaces y EPA con 20 átomos de carbono y 5 dobles enlaces (41). Durante estos últimos años se ha planteado la ingestión de PUFAs n-3 de origen marino sin distinguir entre los diferentes PUFA, EPA, DHA y DPA. En los últimos dos años, la comunidad científica y las organizaciones dedicadas a evaluar los supuestos efectos sobre la salud de los componentes de los alimentos han hecho hincapié en la necesidad de conocer exactamente la composición de la dieta. Este es un punto clave para explicar la base científica involucrada en los efectos bioactivos de los componentes de los alimentos. En su mayor parte, se ha considerado que EPA y DHA tienen los mismos beneficios para la salud y recomendaciones de dosificación, sin diferenciación. Sin embargo, en la última década se han realizado varios estudios que muestran muchas diferencias potenciales entre estos dos ácidos grasos similares. A menudo se piensa que el EPA y el DHA tienen beneficios idénticos en la prevención del riesgo cardiovascular y se ha postulado que el EPA provoca efectos superiores. Sin embargo, se han publicado investigaciones que sugieren que el DHA es superior al EPA. Los primeros estudios de Grimsgaard et al (48) que han sido confirmados posteriormente por una serie de estudios de Mori y Woodman (49), han proporcionado evidencias convincentes de que el DHA y el EPA son igualmente efectivos para reducir los triacilgliceroles séricos, pero que solo el DHA puede elevar el colesterol HDL (específicamente la fracción HDL2), así como el tamaño de partícula LDL, es decir, ambos resultados antiaterogénicos. Además, el DHA resulta más eficaz para reducir la presión arterial, mejorar la relajación endotelial y atenuar la constricción vascular. Por el contrario, el desequilibrio oxidativo y la producción de citoquinas se reducen en proporción similar con EPA y DHA.

Mecanismos que justifican el papel saludable de los productos de la pesca en función de su contenido en PUFA n-3.

Los desórdenes metabólicos asociados a la dieta. Como se ha descrito con anterioridad, la incorporación de las dietas occidentales con un desequilibrio en la proporción n-6/n-3 y ricas en grasas saturadas y azúcares simples, combinada con una vida sedentaria, son factores claves que explican el aumento de las tasas de obesidad humana y otros trastornos metabólicos como la dislipidemia, la resistencia a la insulina y la hipertensión (51). Estos cambios en la dieta y estilo de vida de los países occidentales, han conducido a un aumento del estrés oxidativo y al desarrollo de un fenotipo proinflamatorio leve crónico vinculado a la aparición de alteraciones metabólicas y enfermedades crónicas inducidas por la dieta. La sobreabundancia de acumulación de glucosa y ácidos grasos dentro del músculo, del tejido adiposo y de las células pancreáticas, conduce a la generación de un exceso de especies reactivas de oxígeno (ROS), particularmente aniones superóxido, a través de la cadena de transporte de electrones mitocondrial (52,53).

Además, la reacción de la glucosa con las proteínas plasmáticas forma productos finales de glicación avanzada, factores que también desencadenan la producción de ROS. Como consecuencia de esta sobreproducción de ROS, el consumo de dietas hipercalóricas provoca la inducción de estrés oxidativo y disfunción mitocondrial (54-56). Asimismo, la presencia de ROS mitocondriales actúa como ruta de señalización para vincular el estrés oxidativo y la inflamación (57-59). También se ha propuesto que el estrés oxidativo es la causa fundamental que subyace al desarrollo de la resistencia a la insulina (60-62).

En este escenario, el papel que la alimentación juega en la inflamación y la homeostasis redox ha sido y es objeto de investigaciones cada vez más numerosas. Los mecanismos de acción por los cuales los componentes de los alimentos ejercen su efecto beneficioso, son una pieza clave en esta investigación y en la propuesta de soluciones desde la óptica del sector productivo. En el caso del consumo de los productos de la pesca y del papel que pueden tener sus PUFA n-3, un aspecto clave en la investigación sobre los mecanismos de acción, versa sobre la potencial regulación de los procesos inflamatorios y el desequilibrio oxidativo, entidades comunes que cursan asociadas a diferentes desórdenes metabólicos. Y es en este ámbito en el que se ha desarrollado y se desarrolla gran parte de la investigación de nuestro grupo. Entre los mecanismos de acción que subyacen al rol que la ingesta de productos de la pesca y su PUFA n-3 tienen sobre la homeostasis redox y la inflamación, pueden citarse la modulación del perfil lipídico de las membranas celulares y tejidos, la regulación de procesos inflamatorios, la expresión génica, el sistema inmune o el metabolismo lipídico a través de diversas vías que se exponen a continuación.

La alimentación con los productos pesqueros modifica la composición y propiedades de las membranas celulares

La ingesta de productos de la pesca y aceites de pescado enriquece el contenido en PUFA n-3 de los fosfolípidos presentes en las membranas celulares, incrementando significativamente su fluidez y flexibilidad, al aumentar el número de insaturaciones y su capacidad de cambio de conformación (63). La actividad de las proteínas de membrana, de los receptores específicos y los canales de transporte se ve alterada por esta modificación de las propiedades físicas de las membranas, afectando a su vez, a los mecanismos de transducción de señales intracelulares y a la expresión génica (64,65). Asimismo, la incorporación de los PUFA n-3 mejora la permeabilidad de la membrana facilitando la transferencia de componentes como metabolitos, electrolitos, agua e iones, y además actúa sobre el potencial electroquímico estabilizando el medio intracelular. Respecto a las moléculas de gran tamaño, éstas atraviesan la célula a través de invaginaciones mediante los procesos de endocitosis y exocitosis. Los PUFA n-3 regulan el ingreso de estas partículas modificando la composición de los microdominios de membrana. Los microdominios, estructuras rígidas y empaquetadas formadas por moléculas de colesterol y esfingolípidos, y en algunos casos por proteínas, regulan el transporte de colesterol, las señales de transducción y la endocitosis (66). Se ha descrito una reducción en su contenido en colesterol, esfingomielina y proteínas resultado del enriquecimiento en EPA y DHA, produciéndose una modulación de las rutas de señalización celular (67).

Además, el incremento de PUFA n-3 en las membranas influye en el patrón de metabolitos lipídicos que pueden originarse. Como se explicará posteriormente, debido a la acción de la fosfolipasa A2 (PLA_2), los fosfolípidos de membrana liberan los ácidos grasos de la estructura del glicerol, que son posteriormente metabolizados en el citosol de las células produciendo una

amplia gama de mediadores lipídicos de elevada repercusión biológica (68). En general, la sustitución de ARA por EPA y DHA en membranas celulares y en especies lipídicas ocurre en el plasma, eritrocitos y tejidos como hígado y tejido adiposo, pero también en riñón y músculo. Tal sustitución provoca el consiguiente enriquecimiento en PUFA n-3. Este enriquecimiento y la competencia entre los PUFA n-6 y los PUFA n-3, especialmente entre ARA y EPA, por las mismas enzimas, provoca una modulación hacia la síntesis de metabolitos oxigenados derivados de los PUFA n-3 y la reducción de la síntesis *de novo* de ARA a través de las enzimas elongasas y desaturasas. De hecho, los estudios de intervención en modelos animales sometidos a suplementaciones con aceites de pescado que hemos llevado a cabo en nuestro grupo, demuestran que las enzimas desaturasas en el hígado, que está a cargo de la síntesis de novo de los ácidos grasos, modulan su actividad hacia la síntesis de novo de los PUFAs n-3 sobre los PUFAs n-6 (68).

La formación de los mediadores lipídicos, metabolitos oxigenados derivados de los PUFAs n-3

Los ácidos grasos n-3 y n-6 son los precursores biosintéticos de una extensa familia de metabolitos lipídicos oxigenados, estrechamente relacionados con los procesos inflamatorios (68). La producción de estos compuestos bioactivos está mediada por la acción de las enzimas ciclooxigenasas (COX), lipoxigenasas (LOX), citocromo P450 monooxigenasas (CyP450) además de vías no enzimáticas, sobre los PUFA n-6 y n-3 (69). Los ácidos grasos EPA, DHA y ARA, son los sustratos para la síntesis de los mediadores lipídicos más estudiados, aunque también se producen mediadores a partir de los ácidos ALA, LA, y DGLA. Los derivados de la oxidación de los PUFAs de 20 carbonos ARA, EPA y DGLA, se identifican como eicosanoides (68) y los derivados del DHA y DPA (22 carbonos) se denominan docosanoides (70).

La composición grasa de la dieta tiene una influencia significativa en la formación de estos metabolitos. Los ácidos grasos precursores de los mediadores son absorbidos en el epitelio intestinal y transportados en los quilomicrones hasta el hígado y desde ahí hacia el resto de tejidos para ser acumulados en forma de triglicéridos, obtener energía o formar parte de las membranas celulares. El primer paso para la síntesis de los mediadores lipídicos es la liberación de los PUFA de la membranas al citosol celular para ser posteriormente oxidados. A través de la acción de las enzimas LOXs, COXs y CyP450 se sintetizan la mayoría de los mediadores lipídicos de la familia de las prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos, lipoxinas, hidroperóxidos, hidróxidos, epóxidos, ceto-derivados, levuglandinas, etc (71). Mediante rutas no enzimáticas se forman los isoprostanos, isolevuglandinas e hidróxidos (72,73). Una vez producidos, estos metabolitos lipídicos tienen una enorme importancia como mediadores locales de multitud de respuestas y cumplen amplias funciones, principalmente dirigidas a actuar como potentes reguladores de los procesos inflamatorios y participar en la respuesta inmune. Se caracterizan por detectarse en bajas concentraciones y por su inestabilidad. Su vida media es limitada, oscilando entre segundos y minutos, ya que son rápidamente transformados en metabolitos mucho más estables, pero de menor o nula actividad fisiológica. Actúan a nivel local siendo considerados autacoides (autos, propio y akos, alivio), diferenciándose de las hormonas, ya que estas últimas actúan a distancias mayores (74). Pueden ser sintetizados en todas las células, salvo en los eritrocitos, pero el tipo y cantidad de cada uno varía según el tejido.

Se trata de una dilatada familia de compuestos con una gran diversidad de estructuras químicas. Su estudio riguroso es de extraordinaria complejidad debido al elevado número de metabolitos susceptibles de ser producidos, así como a la inestabilidad de los mismos en los tejidos o muestras

biológicas. Se clasifican en función de la oxidación sufrida por el ácido graso de partida en diferentes familias o grupos: monohidróxidos, dihidróxidos, trihidróxidos, hidroperóxidos, etc. Dentro de cada familia de compuestos existen variedad de isómeros. En la Figura 4 se muestran algunas de las estructuras químicas representativas de cada familia. Los compuestos más estudiados derivados de ARA son los prostanoides PGE2, PGF1, PGF2, TXA2 y 8iso-PGF2, asociados a la etapa inflamatoria crónica de diversas alteraciones metabólicas, aterosclerosis, cáncer y CVD (75-78). Por otro lado, los metabolitos producidos a partir de EPA y DHA se han sugerido como compuestos menos dañinos que los producidos a partir de los PUFA n-6 (79).

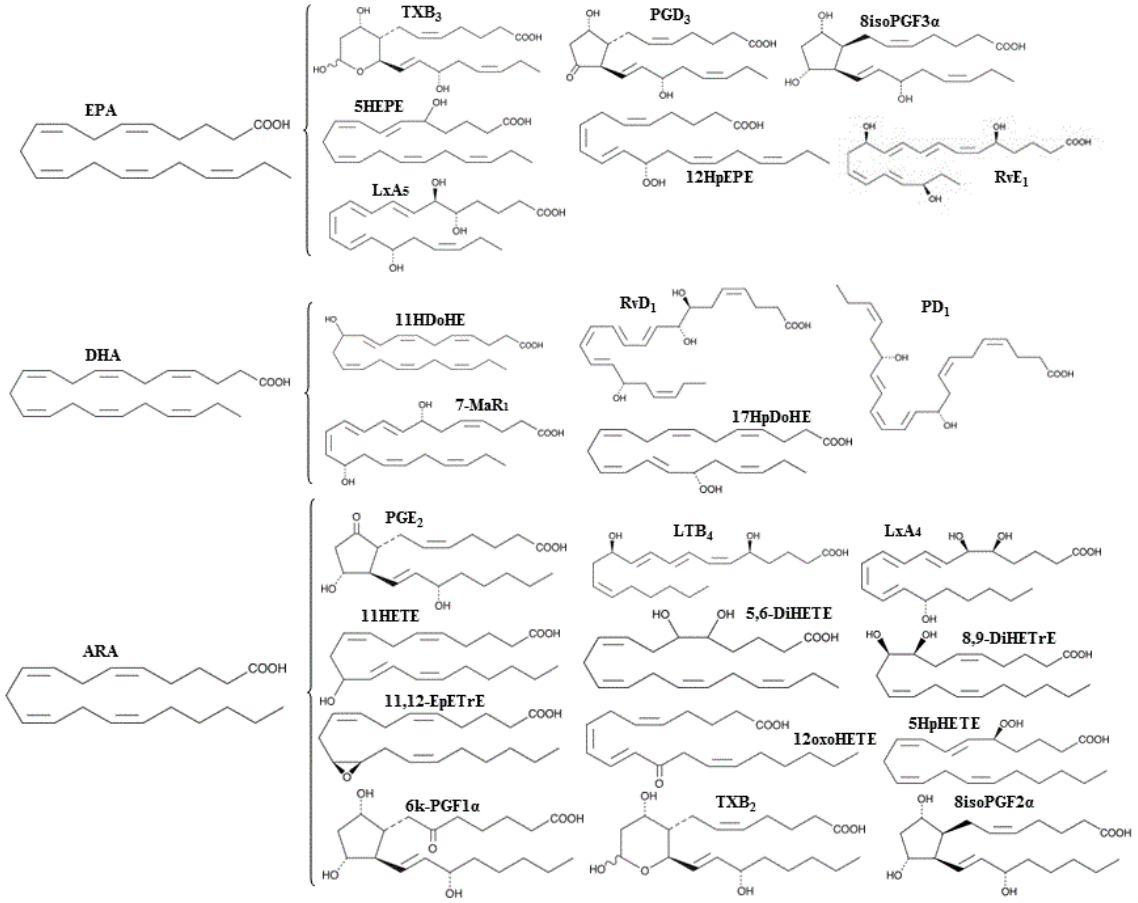


Figura 4. Estructuras químicas representativas de las diferentes familias de mediadores lipídicos. (extraído de Dasilva Alonso, Tesis doctoral, USC, 08/06/2018).

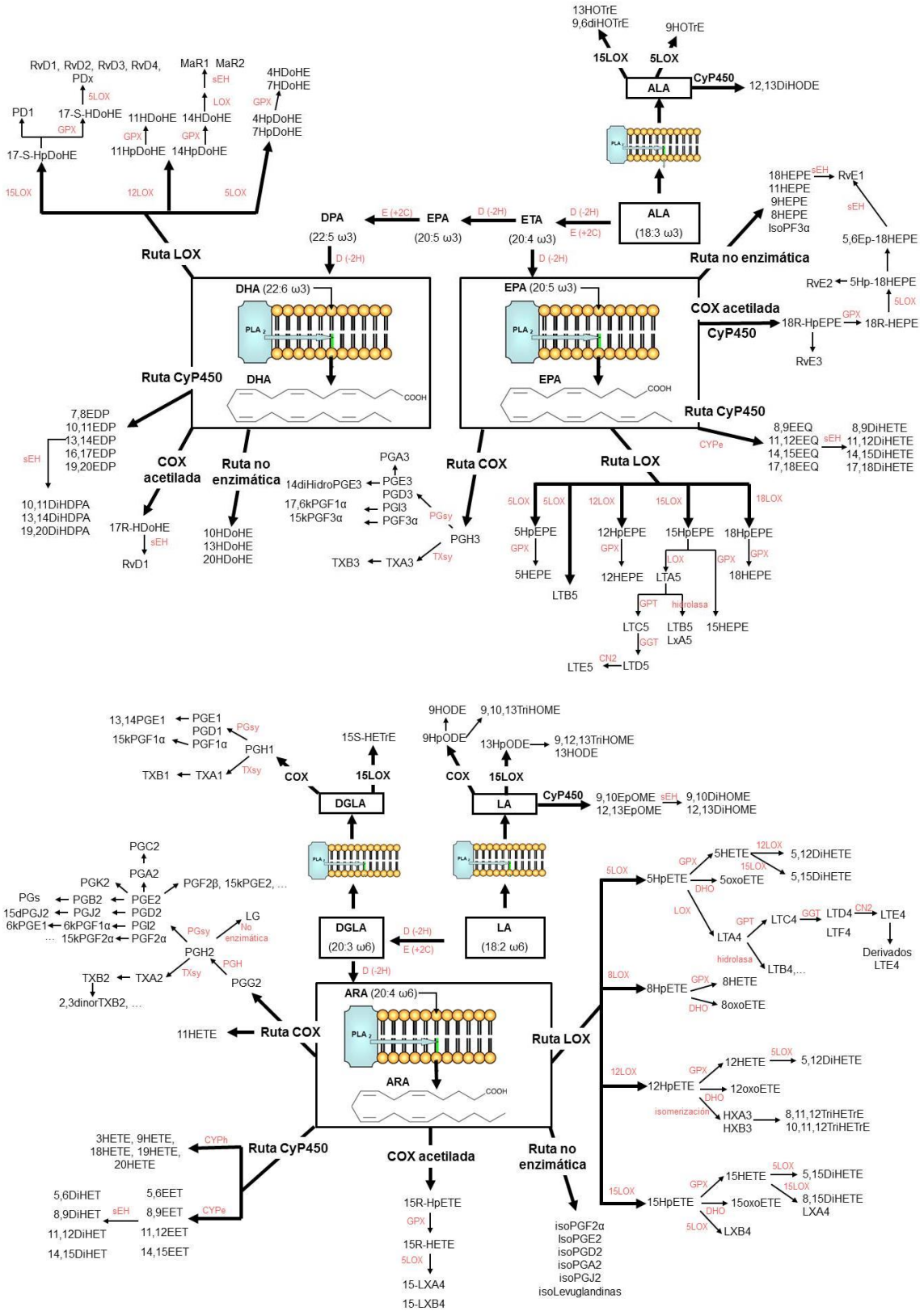
Recientemente, se han identificado una serie de familia de mediadores lipídicos oxigenados conocidos con ***SPMs, specialised pro-resolvers of inflammation***, derivados del metabolismo de los PUFA n-3 de origen marino, EPA y DHA. Los SPM incluyen las resolvinas de la serie E derivadas de EPA (RvE1, RvE2 y RvE3) y las resolvinas de la serie D derivadas de DHA (RvD1, RvD2, RvD3, RvD4, RvD5 y RvD6), así como las protectinas D1 (PD1) y maresinas ("MAcrophage mediator in RESolving INflammation") (MaR1 y MaR2), también derivadas de DHA (80-82). Estas moléculas, junto con las lipoxinas (LX) derivadas del ARA, actúan como uno de los

mecanismos más eficientes para detener la inflamación en un proceso activo altamente coordinado (83). Varios trabajos indican que estos mediadores pueden resolver respuestas inflamatorias agudas con daño mínimo al tejido circundante en una variedad de situaciones de inflamación (84,85). Las acciones antiinflamatorias atribuídas al consumo de los PUFA n-3 de origen marino se asocian en gran medida a la formación de estos metabolitos activos, así como a su regulación de la producción de mediadores proinflamatorios y la infiltración de células inmunes en el tejido adiposo (86-88).

En los últimos años el avance tecnológico en los sistemas de espectrometría de Masas, ha permitido a la comunidad científica avanzar significativamente en la identificación y análisis de los mediadores, así como en el conocimiento de los mecanismos y las rutas reguladas por las diferentes familias de estos compuestos. Muchos de ellos se han establecido como biomarcadores de inflamación, y se han investigado en el ámbito farmacológico, nutricional, desde el punto de vista de su aplicación terapéutica y funcional.

Rutas de síntesis de los mediadores lipídicos

En la biosíntesis de los mediadores lipídicos están implicadas las enzimas ciclooxigenasa, lipooxigenasa y el citocromo P450. A su vez, la producción de estos metabolitos oxigenados puede también ocurrir a través de vías no enzimáticas. En las Figuras 5 y 6 se esquematizan las principales rutas biosintéticas por las que se forman los mediadores lipídicos derivados del EPA, DHA, ALA, ARA, LA, y DGLA. (12,18,82,183,186,188,221). Además de las enzimas LOX, COX, y CyP450, otras enzimas que intervienen en las rutas son: D (desaturasas), E (elongasas), CyPh (citocromo hidrolasa), CyPe (citocromo epoxigenasa), GPX, GPT (glutationa transferasa), DHO, GGT (γ-glutamil transferasa), CN2 (dipeptidasa), PGH (hidroperoxidasa), PGsy (prostaglandina sintasa), y TXsy (tromboxano sintasa), sEH (epóxido hidrolasa).



Figuras 5,6. Esquemas de síntesis de los mediadores lipídicos derivados del EPA, DHA, ALA, ARA, LA, y DGLA (extraído de Dasilva Alonso, Tesis doctoral, USC, 08/06/2018).

La acción de la ciclooxigenasa (COX) puede producirse a través de las dos isoformas de la enzima, COX-1 y COX-2 que muestran una coincidencia del 60% y tienen residuos de sitios

activos casi idénticos, difiriendo en la sustitución de una isoleucina a valina. Esta variación en la estructura hace que COX-2 sea más permisiva en la selección de sustratos y pueda metabolizar el DGLA y el EPA además del ARA (89). Las dos isoformas contienen dos sitios activos distintos, ciclooxigenasa y peroxidasa. El primero de ellos forma el endoperóxido cíclico PGG2 y el punto activo de la peroxidasa forma PGH2 (90). Los dos endoperóxidos, PGG2 y PGH2 provocan la aparición de todas las prostaglandinas de la serie 2, las prostaciclinas y los tromboxanos. Otros PUFA como el LA y el DHA pueden metabolizarse parcialmente a través de esta enzima generando derivados lipídicos monohidróxidos como el HODE y el HDHA (91).

Las lipoxigenasas catalizan la hidroxiperoxidación de ácidos grasos catalizando la inserción estereoselectiva de oxígeno molecular en los PUFAs con la formación de hidroperóxidos. Se trata de sustancias intermedias inestables sin actividad fisiológica, que se reducen posteriormente a los correspondientes hidróxidos que pueden participar en el metabolismo transcelular y, sometidos a otras lipoxigenaciones, pueden formar polihidroxiácidos, como las LXs derivadas del ARA y las Rvs y PDs derivadas del EPA y DHA (92).

Las isoformas de LOX se denominan convencionalmente según la posición del carbono estereoespecífico que oxigenan, siendo 5-LOX una de las más importantes ya que a través de su acción se forman los leucotrienos (94,95).

Las enzimas del citocromo P450 (CyP450) son una superfamilia de hemoproteínas cuyo nombre se debe al inusual pico espectrofotométrico con un máximo de absorbancia a 450 nm cuando están en estado reducido (96). Catalizan la hidroxilación y/o epoxigenación de los PUFAs (97). Por su parte, las CyP450 epoxigenasas dan lugar a los derivados epoxi- del ARA, EPA, DHA y LA que pueden ser hidrolizados por medio de la enzima epóxido hidrolasa soluble (sEH) a sus correspondientes ácidos dihidroxi-, con menor actividad biológica (98).

Vía no enzimática. El estrés oxidativo y las especies reactivas de oxígeno (ROS) conducen a la peroxidación de los PUFA catalizada por radicales libres, generando familias de isoprostanos (isoPs) y de hidróxidos de escasa actividad biológica definida (99). La falta de estereoselectividad en la biosíntesis de estos mediadores genera una mezcla racémica de isómeros. La oxidación ocurre con los ácidos grasos precursores esterificados, siendo posteriormente liberados por las fosfolipasas (101). No se han identificado receptores de isoP específicos, no obstante, se ha sugerido que existe afinidad a los receptores de PGs (102).

La actividad biológica de los mediadores derivados de los PUFA n-3 frente a los PUFA n-6

La asociación entre el ratio n-6/n-3 y la inflamación sistémica está directamente relacionada con la presencia de PUFA n-3 y n-6 y la competencia entre ellos en la formación de mediadores lipídicos al compartir las mismas rutas de síntesis (103). Los derivados del metabolismo de PUFA n-6 están considerados compuestos proinflamatorios asociados al progreso de enfermedades de inflamación crónica. De manera general, los derivados n-3 del EPA y DHA son biológicamente menos potentes que los derivados n-6 del ARA. Un claro ejemplo se observa en los prostanoides. La actividad de las PGs y TXs de la serie 2 derivadas del ARA es hasta 10 veces mayor que sus equivalentes de la serie 3 derivadas del EPA (104). Por consiguiente, el consumo de alimentos con niveles elevados de EPA y DHA, precursores de los mediadores lipídicos n-3, inhibe la síntesis de los correspondientes derivados proinflamatorios n-6.

A pesar de estas tendencias generales, la función y expresión de cada mediador lipídico puede ser muy específica y diferir de unos a otros dentro de la misma familia de derivados (105, 106).

Los leucotrienos reciben este nombre porque su mayor síntesis ocurre en los leucocitos; y en general, son importantes mediadores de los estados alérgicos e inflamatorios (107, 108). Las lipoxinas comprenden una familia de eicosanoides trihidróxidos con propiedades antiinflamatorias y antitumorgénicas, y un papel clave en la resolución de la inflamación [94]. Compiten por las mismas enzimas que regulan la síntesis de los LTs proinflamatorios, considerándose reguladores negativos endógenos de los mismos (109].

Los hidróxidos e hidroperóxidos son producidos por diferentes rutas mediadas por LOX, COX y CyP450. Muestran numerosas actividades relacionadas con la inflamación, las reacciones alérgicas, el crecimiento de células cancerosas, el flujo sanguíneo a los tejidos y la presión arterial (110, 111). Además de ejercer acciones por sí mismos, destaca su importancia como precursores de otros mediadores lipídicos.

Los epóxidos derivan de la vía de CyP450 y son compuestos antinflamatorios que funcionan como factores hiperpolarizadores derivados del endotelio. Son transformados en dihidróxidos por medio de la enzima epoxihidrolasa sEH, compuestos que tienen actividad proinflamatoria. Por tanto, los inhibidores de sEH actúan como posibles fármacos antitrombóticos y antihipertensivos (98).

La identificación de los mediadores especializados de resolución derivados de EPA y DHA, resolvinas, protectinas, maresinas, ha abierto un nuevo camino en el desarrollo de terapias innovadoras para el tratamiento de enfermedades inflamatorias [112,113]. Entre sus funciones destaca la habilidad para prevenir la infiltración de neutrófilos en sitios con inflamación y disminuir la síntesis de ciertas citoquiinas proinflamatorias como las interleucinas. PD1, la neuroprotectina D1 (NPD1), actúa en el sistema nervioso, por ejemplo, en la prevención de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer [114]. Recientemente se ha identificado una familia de mediadores sulfato-conjugados derivados del DHA denominados conjugados de maresina en la regeneración de tejidos (MCTR, "Maresin Conjugates in Tissue Regeneration") (MCTR1, MCTR2, MCTR3) que promueven la regeneración tisular a través de nuevas señales químicas en el proceso de la inflamación (112).

Por otro lado, los ácidos grasos del pescado, EPA y DHA, también modulan la inflamación afectando de forma directa a las vías de señalización a través de la regulación de factores de transcripción celular como NF-κB y PPAR-γ y a través de la producción de mediadores lipídicos responsables de la síntesis de citoquinas. El DHA, a diferencia del EPA, es eficaz a la hora de reducir la expresión endotelial de las moléculas de adhesión intercelular-1 (ICAM-1) y de citoadhesión vascular-1 (VCAM-y reduce la capacidad de los ligandos de los monocitos para adherirse al endotelio vascular (115,116).

Los PUFA n-3, sus mediadores y la influencia de la dieta

El estudio de los mediadores lipídicos y su relación con la ingesta de pescado y aceites de pescado es uno de los retos de investigación en los que nuestro grupo ha invertido más esfuerzo en los últimos diez años. Las investigaciones más recientes han sugerido la influencia de la dieta y las enfermedades dietéticas metabólicas en la abundancia y distribución de los mediadores lipídicos. La primera evidencia de la influencia de las grasas en la dieta en la producción de mediadores

podría estar relacionada con las observaciones epidemiológicas en las poblaciones de esquimales de Groenlandia. Como se ha descrito previamente, la baja incidencia de trastornos inflamatorios y autoinmunitarios tales como artritis reumática, ashma, psoriasis, esclerosis múltiple y diabetes tipo 2 en poblaciones que consumen grandes cantidades de pescado, se ha relacionado desde hace mucho tiempo con la ingesta de PUFA n-3. Una de las corrientes más actuales en alimentación es la de la "nutrición antiinflamatoria" que postula la posibilidad de interactuar o contribuir a través de los componentes de los alimentos, con las mismas dianas y rutas metabólicas que las drogas antiinflamatorias como los NSAIDs sin provocar sus efectos secundarios.

Las primeras investigaciones sobre el papel del consumo de lípidos de origen marino y la inflamación, concluyeron que la ingesta de grasas de pescado podía resultar en una supresión de la activación de los macrófagos, generando un vínculo entre la ingesta de PUFA n-3 y las propiedades inmunosupresoras (117). La ingesta de aceites de pescado produce una importante incorporación de los PUFA n-3 en los eritrocitos de la sangre humana y los lípidos plasmáticos totales (118), provocando un aumento de mediadores lipídicos provenientes de EPA y DHA, incluidos las maresinas, resolvinas y proteínas (119). Este aumento en la concentración de SPM se han relacionado con la reprogramación del transcriptoma de células sanguíneas periféricas, sugiriendo un papel de los SPM en la mediación de las acciones inmuno-dirigidas de los aceites de pescado (120).

A su vez, los estudios de intervención con suplementos de aceites de pescado muestran un descenso de los parámetros inflamatorios como las interleuquinas, TNFα y los eicosanoides proinflamatorios PGE_2 y TXB, en consonancia con un incremento plasmático significativo de EPA y DHA (121,122). Este efecto del consumo de PUFA n-3 de origen marino sobre los marcadores de inflamación, se ha identificado en estudios de intervención en humanos y modelos animales en contextos de enfermedades que cursan con inflamación como la artristis reumatoide o la inflamación intestinal. La ingesta de EPA y DHA modula el perfil de mediadores lipídicos provocando disminuciones significativas de los niveles de eicosanoides proinflamatorios derivados del ARA como, por ejemplo, la PGE_2, el TXA_2 y el LTB_4 (123-125). Es de particular relevancia el efecto las dietas enriquecidas en los lípidos de origen marino sobre el perfil de los mediadores epóxido e hidróxido del ARA, EPA y DHA (126). Las ingestas de los PUFA n-3 modulan el perfil de PUFA en diferentes tejidos hacia una mayor proporción de EPA y DHA y menor ARA. En consecuencia, la competencia de sustratos por la CyP450 produce un aumento de los epóxidos derivados del EPA y DHA y un descenso de los epóxidos del ARA. También la producción de hidróxidos se ve modulada hacia un aumento de los derivados 20HEPE y 22HDoHE n-3, mientras que disminuye el 20HETE n-6. Esta modulación de la CyP450 se correlaciona con una mejora de la salud cardiovascular (127).

El tipo de desorden metabólico o los factores genéticos pueden influir en la efectividad de la ingesta de los PUFA n-3. La relación entre la duración de la administración y el efecto beneficioso sobre la respuesta inflamatoria, no es un factor estandarizado todavía. Otros factores como la dosis administrada o la edad de los individuos parecen tener más peso. Massaro et al. (77) en 2008 sugerían que la dosis mínima para conseguir efectos antiinflamatorios como la modulación de la actividad de las COXs, producción de citoquinas, factores de transcripción, o producción de mediadores bioactivos como las Rv y PDs, era de 3g/día de EPA y DHA o superior. Posteriormente, Calder et al. (128) en 2015 establecieron la dosis mínima para observar efectos antiinflamatorios en 2g/día de EPA y DHA.

La metabolización de EPA y DHA juega un papel importante en la resolución de la inflamación. El elevado potencial antiinflamatorio de los mediadores especializados pro-resolución ha hecho que, desde su reciente descubrimiento, estos metabolitos sean el objetivo de numerosas investigaciones ya que representan una oportunidad farmacológica para revertir procesos inflamatorios a situaciones de normalidad. Las concentraciones de mediadores lipídicos plasmáticos responden de una manera lineal a las relaciones dosis-respuesta con incrementos en la ingesta de EPA y DHA (129, 130). La suplementación con aceites marinos en sujetos sanos también provoca un aumento dependiente del tiempo en la concentración de SPM en sangre periférica con un aumento primordial de PD, MaR y RvE, incluso después de intervenciones cortas (131-133). Este aumento se relaciona con un cambio en la regulación diurna de las respuestas de los leucocitos de sangre periférica, así como con una mayor capacidad de las plaquetas, monocitos y neutrófilos de la sangre periférica para responder a un estímulo inflamatorio. Es de destacar que los cambios en las concentraciones de SPM en sangre periférica, parecen estar relacionados con una reprogramación de las respuestas de las células de la sangre periférica hacia un fenotipo protector (131).

Las proporciones de EPA y DHA presentes en los aceites son otro importante aspecto en la generación de mediadores. Las investigaciones realizadas en nuestro grupo apuntan a que las proporciones balanceadas entre EPA y DHA ejercen un efecto saludable notable, generando un ambiente menos oxidativo. Asimismo, modulan las actividades LOX y COX hacia una disminución en la producción de eicosanoides ARA proinflamatorios y biomarcadores de estrés oxidativo en entornos de dietas hipercalóricas (134,135). La suplementación con PUFA n-3 y la consiguiente producción de resolvinas y protectinas se ha asociado a la inhibición de las lesiones hepáticas y a la resistencia a insulina e hígado graso (136,137). La acción beneficiosa de la ingesta de aceites de pescado se ha estudiado también en el entorno de enfermedad renal (138). La suplementación con DHA provoca un incremento hepático de neuroprostanos F4 (similares a los isoprostanos, pero con demostrada actividad antiinflamatoria) correlacionado con la prevención de la extensión de la placa de ateroma, por lo que el consumo de DHA se puede asociarse a efectos antiaterogénicos (139).

El efecto de la ingesta de los PUFA de origen marino es, en cierta medida, dependiente del género. Las mujeres responden más rápidamente a los cambios en los mediadores lipídicos plasmáticas impulsados por el consumo de los PUFA n-3 que los hombres. Por lo tanto, la comprensión de los roles de las diferencias sexuales en la dieta, el tamaño corporal, la composición corporal, la actividad física y el estado de las hormonas (sexuales) para liderar estas variaciones, puede ayudar a refinar el uso terapéutico de los PUFA n-3 (140).

Una de las cuestiones más importantes sobre la influencia de los alimentos ingeridos en el perfil lipídico se refiere al enriquecimiento de mediadores lipídicos plasmáticos en proporción a la composición de ácidos grasos de una dieta rica en grasas como las actuales dietas occidentales (141,142). Además de las variaciones en las enzimas clave de conversión de ácidos grasos que influyen en la concentración de precursores de PUFA, la producción de mediadores cambia de manera concertada dependiendo de las vías enzimáticas compartidas. Su biosíntesis es impulsada por las cantidades de PUFA competidores para su incorporación en los fosfolípidos y

las oxigenasas presentes para metabolizar estos PUFA, así como las preferencias enzimáticas por PUFA específicos. Por lo tanto, los perfiles de mediadores plasmáticos o circulantes, no necesariamente imitan la ingesta dietética de PUFA o el perfil de PUFA tisular.

Las dietas altas en grasas y altas en sacarosa (HFHS) son dietas modelo ampliamente conocidas para promover intencionalmente los procesos de inflamación y los trastornos metabólicos (143,144). Los perfiles de los mediadores lipídicos plasmáticos en humanos se ven afectados por una ingesta elevada de grasas, y estos cambios en el perfil están fuertemente influenciados por la composición de los ácidos grasos de la dieta (142). Pero, incluso si los ácidos grasos exógenos de la dieta actúan como moléculas precursoras de la biosíntesis de estos mediadores lipídicos plasmáticos, los cambios observados no reflejan exactamente la composición de los ácidos grasos de la dieta. Por ejemplo, a pesar de que el ARA no está presente en numerosos suplementos dietéticos, muchos derivados del ARA se encuentran en elevada proporción postprandialmente. Se ha postulado que, dado que los ácidos grasos de la dieta pueden actuar como potentes moléculas de señalización, podrían afectar indirectamente a los perfiles de mediadores lipídicos postprandiales circulantes. Esto provocaría la activación de distintas vías enzimáticas o inflamatorias sobre los ácidos grasos unidos a la membrana (145). Por lo tanto, las mediadores lipídicos locales no se acumularían, sino que se sintetizarían *de novo* a partir de ácidos grasos unidos a la membrana.

El perfil de mediadores también puede depender del estado metabólico del individuo. La ingesta de una dieta rica en grasas y el estado aterogénico afectan a la composición de ácidos grasos y los perfiles de mediadores lipídicos de las lipoproteínas circulantes ricas en triglicéridos (146). Una dieta alta en grasas se acompaña de niveles elevados de estas lipoproteínas que pueden provocar una inflamación postprandial y una disfunción endotelial. El mapa de mediadores lipídicos en lipoproteínas ricas en triglicéridos de sujetos dislipidémicos se ha asociado a inflamación endotelial después de una ingesta alta de grasas. Los estudios realizados con sujetos normo y dislipidémicos señalan una modulación en la actividad de las enzimas sEH y LOX en las lipoproteínas circulantes ricas en triglicéridos postprandiales. Esta modulación discrimina fuertemente la respuesta a la dieta entre sujetos pro y anti aterogénicos. Se produce un perfil de alcoholes derivados de LOX y dioles derivados de sEH que es muy dependiente del estado aterogénico de los sujetos. Estos resultados sugieren un papel de los ácidos grasos y mediadores lipídicos que constituyen la lipoproteína rica en triglicéridos en la mediación de un fenotipo endotelial pro o anti aterogénico. Las lipoproteínas pueden servir como depósito de ácidos grasos y mediadores lipídicos, y los metabolitos de ácidos grasos transportados podrían actuar de forma remota para modular directamente una respuesta inflamatoria endotelial.

Asimismo, es preciso considerar el papel que la ingesta de pescado y PUFA n-3 puede tener sobre las lipoproteínas en los contextos de dietas ricas en grasa. Las alteraciones del patrón de mediadores en todas las clases de lipoproteínas están asociadas con el síndrome metabólico y un estado proinflamatorio que podría modularse mediante la suplementación con PUFA n-3 (147). Las suplementaciones con PUFA n-3 en individuos obesos modifican los perfiles de mediadores lipídicos circulantes fomentando un cambio de los mediadores lipídicos derivados de ARA hacia los mediadores lipídicos derivados del EPA y DHA. Este cambio debido a la competencia enzimática contribuye a reducir la inflamación beneficiosa a largo plazo, ya que se liberan de las lipoproteínas ricas en triglicéridos en las proximidades del endotelio. Se ha sugerido que el contacto repetido de mediadores lipídicos bioactivas en la fase postprandial podría, por tanto, proteger el rendimiento endotelial.

En un entorno de dieta hipercalóricas y de enfermedades metabólicas que cursan con una inflamación continua, los resolutores de la inflamación, SPM, desempeñan un papel fundamental. Las vías biosintéticas de producción de SPM se alteran en la enfermedad, y por tanto, los ácidos grasos esenciales pueden no convertirse tan eficientemente en mediadores bioactivos (148). La presencia de aceites de pescado en entornos hipercalóricos modula la formación de mediadores lipídicos hacia un estado que mantenga la homeostasis (149).

Efecto de otros componentes alimentarios

A pesar de los efectos beneficiosos de los suplementos de PUFA n-3, la mayor cantidad de PUFA en la dieta conduce a una mayor cantidad de sustrato oxidable que puede desequilibrar el equilibrio redox como se explicará posteriormente (150). En este sentido, nuestro grupo ha estudiado los beneficios potenciales de la combinación de ingredientes como los PUFA n-3 y otros componentes de la dieta como los iminociclitoles y los polifenoles naturales con conocidas propiedades antioxidantes. Los estudios que hemos llevado a cabo sobre biodisponibilidad y oxidación durante el tracto gastrointestinal demuestran que la inclusión de procianidinas naturales durante la digestión de los lípidos de pescado disminuye la oxidación de los mismos y mejora su absorción intestinal (151). Como resultado final, la ingesta combinada de aceites de pescado y polifenoles antioxidantes naturales resulta en una significativa actividad sinérgica antioxidante y antiinflamatoria (152).

La dieta de pescado modula la actividad de las Deasaturasas y Elongasas

Además de la ingesta directa de PUFA a través de las comidas, los PUFA precursores de los mediadores lipídicos se pueden obtener directamente de la dieta o de la elongación y desaturación del ácido linoleico (LA, 18: 2n-6) y del ácido linolénico (ALA, 18: 3n-3) generándose PUFA de cadena más larga (153) (Figura 3). En consecuencia, una ingesta alta de PUFA n-6 generalmente se asocia con una alta concentración de mediadores lipídicos derivados de PUFA n-6, y una ingesta elevada de PUFA n-3 generalmente se asocia con una alta concentración de mediadores lipídicos derivados de los PUFA n-3. Sin embargo, la adaptación a la exposición a los nutrientes durante el desarrollo del *Homo sapiens* ha dado lugar a diferencias en la actividad de las enzimas desaturasas y elongasas entre las diferentes poblaciones humanas. Esto ha dado lugar a variaciones relacionadas con la biosíntesis de PUFA a partir de los ácidos grasos precursores LA y ALA ingeridos a través la dieta (154). Se han identificado variaciones genéticas y epigenéticas comunes en genes que codifican enzimas clave en la conversión de los PUFA, como por ejemplo, las elongasas y desaturasas del tipo de las ELOVL5, ELOVL2, FADS1 y FADS2 y que influyen en la composición de PUFA de los tejidos humanos (155,156).

Estas consideraciones son sumamente interesantes. FADS1 y FADS2 codifican delta-5 y delta-6 desaturasas, que son los pasos que limitan la velocidad en la conversión de LA (omega-6) y ALA (omega-3) en EPA, DHA y ARA. Los humanos actuales difieren en su capacidad para sintetizar estos PUFA de cadena larga a partir de sus precursores LA o ALA en función de dos haplotipos de FADS diferentes, tipo A y tipo D. El haplotipo D se ha descubierto en humanos modernos impulsando una producción más eficiente de PUFA de cadena larga, como el DHA y ARA de sus predecesores ALA y LA, respectivamente. Los alelos de FADS asociados con una relación ARA/LA elevada en las membranas de los glóbulos rojos, se han relacionado con un riesgo importante de enfermedad de las arterias coronarias (157). Asimismo, un estudio reciente de notable repercusión ha reportado que la regulación de FADS observada en la población inuit se

debe a la adaptación genética y fisiológica que ha experimentado esta población (158). Y esta regulación está destinada a modular la composición de ácidos grasos ingeridos a través de una dieta rica en grasa y en PUFA n-3. Los autores del estudio muestran que FADS2 estaba regulado positivamente promoviendo un aumento en la concentración de ácido eicosatetraenoico (ETA, 20: 4n-3) y otros ácidos grasos omega-3 intermediarios en la vía de síntesis de PUFA n-3, antes de la conversión a EPA. Sin embargo, FADS1, involucrado en la formación de EPA, se encontró regulado a la baja. Por lo tanto, la población inuit muestra una modulación de las actividades FADS que limita la síntesis endógena excesiva de EPA y regula la cantidad presente en el organismo en un entorno de un alto consumo en grasas PUFA n-3.

El consumo de PUFA n-3 y la Modulación de la homeostasis redox

El estrés oxidativo se define como un desequilibrio entre la producción de radicales libres y la capacidad antioxidante endógena del organismo. El resultado del mismo es la acumulación de productos oxidativos. Las alteraciones en el estado redox normal de las células pueden causar efectos tóxicos a través de la producción de peróxidos y radicales libres que dañan todos los componentes de la célula, incluidas las proteínas, los lípidos y el ADN (54).

Los efectos protectores de los PUFAs n-3 de origen marino se han vinculado con su potencial antioxidante y a la evidencia de que los PUFA n-3 tienen una influencia en la homeostasis redox (159). La investigación se ha centrado en las propiedades antioxidantes y prooxidantes de estos ácidos grasos, y a su influencia en la inducción de enzimas antioxidantes (160), la protección frente al daño oxidativo de las proteínas celulares (161,162) o la modulación de la señalización redox, controlando la producción de radicales libres que actúan como mensajeros secundarios en cascadas de señalización celular (163).

Sin embargo, la influencia de los PUFAs n-3 sobre la homeostasis redox del cuerpo continúa siendo materia de controversia. El incremento de sustrato oxidable asociado al aumento en el nivel de insaturación con la incorporación de EPA y DHA a las membranas celulares y a las lipoproteínas, podría aumentar la susceptibilidad a la oxidación, conduciendo a un incremento de la peroxidación lipídica (164). Sin embargo, los numerosos resultados experimentales en los modelos animales obtenidos en nuestro grupo han demostrado que, el elevado consumo de grasa de pescado, si bien provoca un aumento en los marcadores de peroxidación lipídica provoca también una activación del sistema endógeno antioxidante, y, por tanto, conduce a un menor estrés oxidativo (152,165). Estos resultados corroboran investigaciones de otros grupos que han demostrado que los PUFA n-3 tienen efectos antioxidantes, atribuidos a su capacidad para reducir las ROS generadas (166), para aumentar la expresión y / o actividad de moléculas que defienden contra la producción de ROS (167) y para mejorar el estado de las enzimas antioxidantes (168).

En esta discusión cobra un protagonismo fundamental el efecto que pueden tener las diferentes proporciones EPA / DHA de la dieta (134,135). Los aceites de pescado con proporciones elevadas de DHA muestran mayor peroxidación lipídica. Sin embargo, los niveles de enzimas antioxidantes endógenos indican una activación de los mismos, con el consiguiente efecto homeostático positivo. Efectivamente, las últimas investigaciones que estamos llevando a cabo han evidenciado que la administración con aceites de pescado de elevada concentración en DHA promueve la peroxidación al mismo tiempo que activa la respuesta antioxidante (169). La ingesta de aceites de alto contenido en DHA modulan beneficiosamente la grasa total y el nivel de

colesterol en modelos de roedores sanos. La acumulación de DHA induce la carbonilación de proteínas al mismo tiempo que impulsa el sistema antioxidante.

La caracterización de las modificaciones post-trasduccionales de las proteínas, inducidas por estrés oxidativo (oxidaciones de proteínas), concurrentes con alteraciones metabólicas, ha mostrado ser fundamental para comprender los mecanismos subyacentes a la acción de los PUFA n-3 de origen marino. En este campo de la proteómica redox, nuestro grupo ha desarrollado plataformas de análisis destinadas a completar los estudios lipidómicos y de mediadores lipídicos descritos en las secciones anteriores.

El estudio de la formación de grupos carbonilo en las proteínas (carbonilación de proteínas) ha cobrado una significativa importancia en las investigaciones sobre homeostasis redox y la dieta. Las proteínas son los principales objetivos de las ROS, debido a su abundancia en los sistemas biológicos y a sus elevadas constantes de velocidad en la reacción con compuestos radicalarios y no radicalarios oxidantes. Se considera que la carbonilación de las proteínas es una de las principales consecuencias del estrés oxidativo, siendo el principal biomarcador del daño oxidativo de las proteínas. En este sentido, los carbonilos de proteínas representan una modificación postraduccional irreversible formada tempranamente durante las condiciones de estrés oxidativo. Es el biomarcador de daño proteico oxidativo más general y ampliamente utilizado. Las alteraciones metabólicas se han correlacionado en gran medida con altos niveles de carbonilación de proteínas. Es importante incidir que el deterioro de la homeostasis redox normal y la consiguiente acumulación de biomoléculas oxidadas se ha relacionado con la aparición y / o desarrollo de una gran variedad de enfermedades inducidas por la dieta (170).

Los resultados proteómicos que hemos obtenido en nuestro grupo muestran que la ingesta de aceites de pescado en modelos animales produce una significativa modulación de los niveles de carbonilación de proteínas plasmáticas y hepáticas específicas. Los resultados indican la existencia de un mecanismo adicional de regulación de proteínas a través de la ingesta de lípidos marinos, particularmente interesante en la investigación de enfermedades inducidas por la dieta (171, 172). Los aceites de pescado reducen la carbonilación de proteínas relacionadas con el sistema antioxidante como la albúmina o la 3-α-hidroxiesteroide deshidrogenasa en el plasma y el hígado, respectivamente. Los hallazgos proteómicos en el hígado demuestran que el EPA y el DHA mejoran la desintoxicación del amoníaco al disminuir el nivel de carbonilación de la argininosuccinato sintetasa mientras aumentaban la oxidación de la aspartato aminotransferasa. Finalmente, en el músculo esquelético, la ingesta de aceite de pescado ejerce una protección contra la disfunción celular al mejorar el nivel de carbonilación de actina (171). Asimismo, las investigaciones proteómicas que hemos realizado revelan una importante regulación positiva de los sistemas antioxidantes en plasma, hígado, y músculo esquelético. Por lo tanto, la ingesta de los aceites de pescado promueven niveles más altos de enzimas antioxidantes, mejorando el estrés oxidativo endoplásmico y estimulando la reparación del sistema celular de proteínas y ADN (173). Estos resultados coinciden con los de otros autores que han publicado que la suplementación con aceites de pescado modula el proteoma en ratones con tendencia aterosclerótica (174). Los PUFA n-3 regulan diferencialmente las proteínas relacionadas con el metabolismo de la glucosa o los lípidos, incluida la regulación positiva de la superóxido dismutasa y la disminuyen los marcadores de oxidación relacionados con la interacción de los productos de oxidación lipídica y las proteínas. Esto sugiere un impacto positivo sobre las defensas antioxidantes vasculares.

El consumo de PUFA n-3 y la Regulación de la expresión génica

Los factores de trascripción nucleares son una familia de receptores activados por ligandos que controlan la expresión de diversos genes implicados en procesos metabólicos y en la respuesta inflamatoria (175). Los PUFAs n-3 pueden actuar directamente como ligandos sobre varios de estos factores como el factor nuclear NFkB o los PPARs. Los PUFA n-3 pueden también influir indirectamente a través de la activación/inhibición de otras rutas de señalización celular.

La inhibición del factor nuclear NFkB bloquea la producción de moléculas inflamatorias como las citoquinas, quimoquinas, moléculas de adhesión, y enzimas (176). La activación de los factores nucleares PPAR, como el PPARα y PPARγ, estimula la expresión de los genes responsables del transporte y oxidación de los lípidos aumentando la oxidación microsomal, peroxisomal y mitocondrial de los ácidos grasos, el catabolismo de los triglicéridos, y se ha asociado a incrementos en los niveles de HDL (177). Además, entre otras funciones, estos factores activan la ruta PI3-AKT involucrada en el metabolismo de la glucosa (178). Además, los niveles de mediadores lipídicos pro-inflamatorios disminuyen también la esteatosis hepática (136). Por el contrario, la ingesta de PUFAs n-6 como el ARA ha mostrado resultados opuestos, con una inhibición de la ruta metabólica del PI3-AKT, activada por PPARγ, y relacionada con los receptores de insulina.

Las proteínas SREBPs y ChREBPs funcionan como factores de transcripción y regulan la expresión de genes implicados en la síntesis de lípidos y el metabolismo de la glucosa (179). Los PUFA n-3 y n-6 disminuyen la abundancia de SREBP-1c, responsable de la síntesis de ácidos grasos y triglicéridos; igualmente inhiben la actividad de la ChREBP que induce la transcripción de genes glicolíticos (110,137–139). La ingesta de aceites de pescado en entornos hipercalóricos produce un descenso en la expresión de proteínas lipogénicas importantes, como ACLY, FASN y FDPS, objetivos de las SREBP, involucradas en la síntesis de lípidos, el tráfico y almacenamiento (173).

Otros factores regulados por los PUFA n-3 son el LXR, el HNF-4α y el FXR que tienen una importancia significativa en el metabolismo lipídico. El LXR, activador de la proteína SREBP-1c, se encuentra inhibido en presencia de los PUFA n-3. Asimismo, los PUFA n-3 inhiben también la actividad del factor HNF-4α, que controla parte del metabolismo de las lipoproteínas, la síntesis de ácidos biliares y el metabolismo del hierro (180). De manera opuesta, estimulan el factor FXR, el cual inhibe la SREBP-1c y la expresión de enzimas implicadas en el acúmulo de triglicéridos (181).

La acción de los PUFA n-3 es también significativa sobre la leptina, hormona producida principalmente en los adipocitos y que se libera cuando la cantidad de grasa almacenada en ellos aumenta más allá del punto de equilibrio. Su liberación induce la inhibición del apetito, el aumento del metabolismo basal, la disminución de la lipogénesis y el aumento de la lipolisis. La ingesta de PUFA n-3 en la dieta provoca una disminución en los niveles plasmáticos de leptina que se ha correlacionado con una menor adiposidad (182).

El consumo de PUFA n-3 y la La Regulación del metabolismo lipídico

La ingesta de PUFAs n-3 incide en la regulación de las enzimas implicadas en el metabolismo lipídico. El consumo de aceites de pescado activa las enzimas de transporte y oxidación de ácidos

grasos (acil-CoA sintetasa, acil-CoA oxidasa, proteína de unión de ácidos grasos, carnitina palmitioiltransferasa-1 y citocromo P450A1), al mismo tiempo que reduce la actividad de aquellas que regulan la síntesis de novo de los lípidos (estearoil-CoA desaturasa (SCD), acetil-CoA carboxilasa y sintasa de ácidos grasos). Esto se traduce en un aumento de la β-oxidación en el tejido adiposo y en el hígado, e inhibición de la lipogénesis y almacenamiento (183,184). En este sentido, son numerosos los trabajos que han descrito una disminución de los niveles de triglicéridos debida a los PUFA n-3 (185,186). El EPA y DHA reducen la síntesis hepática de triglicéridos debido a que su menor compatibilidad para las enzimas responsables de este proceso, e inhiben la esterificación de otros ácidos grasos. El aumento de la β-oxidación en los peroxisomas del hígado también contribuye al descenso de los triglicéridos, reduciendo la cantidad de ácidos grasos disponibles para su síntesis. La inhibición de esta síntesis trae como consecuencia la reducción de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Por tanto, los PUFA n-3 no sólo reducen los niveles de triglicéri°dos en sangre de manera significativa; sino que también parece haber una mejoría sobre los niveles de lipoproteínas y colesterol total (187).

Las investigaciones proteómicas de nuestro grupo han demostrado una influencia de la ingesta de aceites de pescado ricos en EPA y DHA en la regulación al alza de la expresión de las proteínas relacionadas con la B-oxidación como la enzima ACOX2 ECI1, y la regulación a la baja de los niveles de ECH1, ambas proteínas dianas de los PPAR (173). ECHI participa en vías alternativas para la oxidación de ácidos grasos con dobles enlaces *cis* en la posición impar como el ácido oleico o ARA pero también ALA, EPA y DHA. Los PUFA n-3 promueven la vía principal para la β-oxidación en las mitocondrias, pero podrían reducir, al menos en parte, la oxidación de ácidos grasos como EPA y DHA, que están en relativamente alta concentración en los aceites de pescado.

El consumo de PUFA n-3 y la influencia sobre el tejido adiposo.

La ingesta de aceites de pescado tiene también un efecto en las modificaciones que se producen en el tejido adiposo en los entornos de dietas hipercalóricas. El tejido adiposo ya no se considera un reservorio inerte de energía, sino un órgano inmunológico con funciones endocrinas, paracrinas y autocrinas (188). Los adipocitos regulan la masa grasa y la homeostasis de nutrientes. También están implicados en la hemostasia, el control de la presión arterial, la respuesta inmunitaria, la masa ósea y la función tiroidea y reproductiva. En el contexto de la obesidad, el tejido adiposo blanco juega un papel homeostático importante en el metabolismo de la glucosa y los lípidos; y ahora se reconoce que el desarrollo de la resistencia a la insulina se inicia por la inflamación del tejido adiposo.

La prediabetes inducida por la dieta provoca un incremento del tejido adiposo blanco perigonadal con un enriquecimiento en ácidos palmítico y oleico, ambos asociados al riesgo de desarrollar resistencia a la insulina (165). El tejido adiposo prediabético muestra un perfil de mediadores lipídicos y de ácidos grasos que indica un claro mecanismo compensatorio dirigido a restaurar el estado antiinflamatorio a través de una modulación específica de la producción de metabolitos lipídicos. Nuestros estudios muestran que la suplementación de la dieta con aceites de pescado que tienen un contenido elevado y equilibrado de EPA y DHA, refuerza este mecanismo de homeostasis (165). Se producen una serie de modificaciones activamente coordinadas que aparecen como mecanismos clave para restaurar la función normal del tejido adiposo. Entre estas acciones, la formación de epóxidos de DHA por el citocromo P450 se estimula significativamente, se favorece la actividad de 12LOX sobre EPA y DHA, se promueve una mayor liberación de metabolitos de EPA no enzimáticos y se incrementa la formación de SPM. Además, la suplementación con PUFA n-3 conduje a un índice n-6 / n-3 más bajo y reduce las actividades

de sEH y SCD-1 en el tejido adiposo evitando la acumulación de lípidos proinflamatorios. Finalmente, la protectina PDX, notablemente reducida en el tejido adiposo de las ratas prediabéticas, se incrementa notablemente a través de la suplementación con los PUFA n-3. Como resultado de esta condición antiinflamatoria, los aceites de pescado disminuyen la deposición de lípidos ectópicos y contribuyen a reducir los valores de insulina plasmática en las ratas prediabéticas.

Los PUFA n-3 y el tejido graso pardo. En los últimos años se ha puesto de relieve la importancia de la actividad termogénica de la grasa parda o tejido adiposo marrón en humanos adultos. Gracias a su capacidad de oxidación de sustratos metabólicos para general calor, el tejido adiposo marrón es un agente activo en el gasto energético del organismo y en la captación de glucosa y lípidos circulantes para su oxidación. Estas características relacionan la actividad del tejido adiposo marrón a la protección frente a la obesidad, la diabetes y la hiperlipemia. Los mediadores lipídicos participan de una manera importante en el proceso de diferenciación de los adipocitos (189). Por ejemplo, la presencia de prostaglandinas PGE_2 y PGF_2 derivadas del ARA, inhibe la formación del tejido adiposo pardo, a favor de la formación del tejido adiposo blanco a través de la activación de la señalización celular del PI2 (prostaciclin I2). PI2 es un receptor asociado a la proteína G de membrana, que cambia su conformación y desencadena la producción de adenosín monofosfato cíclico (cAMP) (190) provocando una mayor acumulación de triglicéridos. Las concentraciones elevadas de esta molécula producen la activación de la enzima quinasa A (PKA) que, entre otras funciones, regula el metabolismo de los lípidos (191).

La ingesta de PUFA n-3 inhibe este efecto sobre la adipogénesis al bloquear parcialmente las rutas de formación de PGE_2 y PGF_2 por competencia por la COX-2, y por tanto, probando la inhibición de la actividad de la enzima quinasa A PKA (190). Además, los PUFAs n-3, ligandos naturales del factor de transcripción celular PPARγ, presente fundamentalmente en el tejido adiposo y macrófagos, provocan la activación de este factor, que, como se ha descrito previamente, resulta en la expresión de genes implicados en la oxidación de ácidos grasos y catabolismo de triglicéridos (193).

Recientemente, ha sido identificado el receptor de ácidos grasos poliinsaturados GPR120 como agente clave en el control de la actividad del tejido adiposo marrón (194). Este receptor se activa en presencia de los PUFA n-3 e induce la diferenciación de los adipocitos marrones y especialmente la aparición de adipocitos marrones en el tejido adiposo blanco; las denominadas células beige. En todo ello tiene un papel clave la inducción de la secreción del factor hormonal FGF21, activador autocrino y endocrino de la actividad del tejido adiposo marrón y de la homeostasis metabólica sistémica. La nueva vía de regulación descubierta en estos estudios abre nuevas posibilidades sobre los mecanismos de acción de la ingesta de PUFA n-3 y, por tanto, de la intervención farmacológica o nutricional para la mejora en el tratamiento de la obesidad y enfermedades relacionadas como la diabetes y las dislipemias.

Asimismo, la suplementación con PUFA n -3 en la dieta se asocia con un descenso en el tamaño y número de los adipocitos, y, como se ha mencionado previamente, en un descenso de los niveles de la proteína SREBP-1c, responsable de la síntesis de ácidos grasos y triglicéridos (192,195,196). Estos efectos justifican el efecto beneficioso de la ingesta de aceites de pescado en el tratamiento dietético de la hiperlipidemia y otros trastornos metabólicos (197). Sin embargo, los estudios que relacionan la suplementación con PUFAs n-3 de origen marino y los niveles de lipoproteínas y colesterol, resultan controvertidos. Los resultados de los estudios son contradictorios, y no hay

una conclusión clara sobre los niveles de las lipoproteínas LDL, HDL, y el colesterol total (198-200). Pueden citarse otros factores de riesgo relacionados con el desarrollo y evolución de CVD como el incremento de colesterol, que son el resultado de una predisposición genética y de un contexto medioambiental promotor de los mismos. Por lo tanto, determinadas condiciones individuales conllevan a que los efectos de los PUFAs procedentes de la dieta no sean iguales en todos los sujetos (201).

En conclusión, las investigaciones y los estudios de intervención de la última década junto con la utilización de la Genómica, Proteómica y Lipidómica, sugieren claros mecanismos de acción que justifican el papel beneficioso atribuido al consumo de pescado y productos de la pesca en relación a su contenido en PUFA n-3. Los datos respaldan que el mecanismo de homeostasis redox y la resolución de la inflamación se refuerza mediante la suplementación de la dieta con aceites de pescado que tienen un contenido elevado y equilibrado de EPA y DHA. Los estudios destacan nuevas aportaciones sumamente significativas en los estudios dirigidos hacia una nutrición personalizada, al mismo tiempo que aportan potenciales dianas terapéuticas relacionadas con la acción antiinflamatoria de los lípidos marinos. Estos hallazgos pueden tener un fuerte impacto para el desarrollo de estrategias nutricionales y para el diseño correcto de productos pesqueros y suplementos nutricionales basados en aceites de pescado. Las perspectivas que se abren son múltiples y en las siguientes secciones, se destacan algunas de ellas.

Perspectivas en la investigación sobre el papel saludable de los lípidos marinos

A continuación, se exponen algunas de las perspectivas que tienen la investigación en los efectos saludables de las dietas de pescado y productos de origen marinos en relación a su contenido en lípidos y PUFA n-3.

La salud mental y el envejecimiento saludable. El papel del cambio en el patrón de la dieta ocurrido en el último siglo, y en particular en lo relacionado a la composición grasa, va mucho más allá de las alteraciones metabólicas y enfermedades cardiovasculares. Los lípidos siguen modificando la actual fase evolutiva de nuestra especie; y su repercusión se hace patente en el panorama cambiante de las enfermedades no transmisibles. El cambio más preocupante en el patrón de la enfermedad es el fuerte aumento de los trastornos cerebrales, asociado en elevadas proporciones al envejecimiento. Los últimos informes sobre el panorama de la salud en Europa (Health at a Glance: Europe 2019-2020), por la Comisión Europea y la OCDE (Organización para la cooperación y el desarrollo económico) declaran el incremento en los problemas de salud mental. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó en 2014 que el 27 % de la población adulta de los países de la Unión Europea (UE) - más Islandia, Noruega y Suiza - había sufrido al menos un tipo de trastorno de salud mental el año anterior. Según otras estimaciones, la cifra de europeos que padecen trastornos de salud mental asciende hasta el 38 %, lo que supone una enorme carga para las personas, la sociedad, los sistemas sanitarios y la economía en general. El aumento de las enfermedades mentales se está globalizando y el impacto de los problemas de salud mental es significativo, contribuyendo a peores resultados educativos, mayores tasas de desempleo y peor salud física.

Se postula que uno de los ejes sobre el que deben basarse las soluciones al aumento de los trastornos vasculares en el siglo pasado y ahora a los trastornos mentales en este siglo, radica en

una reevaluación radical del sistema alimentario, que el siglo pasado se centró en las proteínas y las calorías, con poca atención prestada a los requisitos del cerebro: el mismo órgano que fue el determinante de la evolución humana. Una de las observaciones más relevantes de la investigación sobre el daño cerebral señala que el deterioro cognitivo relacionado con la edad no se debe solo a la pérdida neuronal, como se pensaba anteriormente. El desequilibrio oxidativo junto con la inflamación crónica son cuestiones clave en este deterioro. El alto consumo de oxígeno para preservar los procesos neuronales y para mantener la capacidad cognitiva durante el envejecimiento, refleja una mayor vulnerabilidad al ataque de especies reactivas y la posterior inflamación (202). Además, el metabolismo normal del cerebro está relacionado con procesos que pueden contribuir al deterioro funcional durante el envejecimiento cerebral. Por ejemplo, el alto contenido de PUFA fácilmente oxidables en las membranas neuronales, la cantidad limitada de defensas antioxidantes endógenas, la baja tasa de recambio celular y la alta producción de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, contribuyen significativamente al daño oxidativo y nitrosativo (203).

Además, una comunicación bidireccional entre el cerebro y el sistema inmunológico es crucial para mantener la homeostasis del sistema nervioso central. La "oxiinflamación" se considera una enfermedad crónica que puede contribuir a la pérdida neuronal en los trastornos neurodegenerativos (204). Por lo tanto, el estrés oxidativo y el estado proinflamatorio asociado a alteraciones neuropatológicas están asociados al depósito de materiales insolubles como las placas amiloides y ovillos neurofibrilares, que son los principales factores de muerte celular y demencia relacionados con la edad (205).

Cada vez hay más evidencias que sugieren el papel de la ingesta dietética de aceites de pescado ricos en EPA y DHA, para prevenir o atenuar las alteraciones neurológicas relacionadas con el envejecimiento o las condiciones neurodegenerativas (206). Sin embargo, los resultados no son definitivos y si bien los ensayos de intervención a corto plazo de la ingesta de aceite de pescado, han encontrado efectos positivos sobre la cognición en los adultos mayores, se ha enfatizado la necesidad de enfoques mecanicistas y ensayos a largo plazo. Los ensayos en modelos animales también indican que la ingesta de aceites de pescado puede contribuir a prolongar la salud cognitiva afectando a ciertas vías que están involucradas en la regulación del envejecimiento (207). Estas observaciones, en general, están acompañadas de niveles más bajos de inflamación y de una mayor actividad de las enzimas antioxidantes. Entre los mecanismos que se sugieren se encuentra el enriquecimiento en PUFA n-3 en las membranas celulares, así como las acciones asociadas a los metabolitos oxigenados de EPA y DHA para regular la inflamación del cerebro envejecido.

El DHA es uno de los componentes fundamentales del tejido adiposo cerebral representando un 25% de su composición. Posee importantes funciones relacionadas con el desarrollo neuronal y la construcción de las membranas de las neuronas, el tejido nervioso y el músculo activo (208). Una de las funciones del DHA en el tejido cerebral es la de mejorar la plasticidad sináptica, es decir, ayudar a la creación de conexiones entre las neuronas. Además, previene la degeneración cognitiva y se ha postulado que retarda enfermedades degenerativas como el Alzheimer (209). Como se ha comentado, la incorporación de PUFA de cadena larga a las membranas celulares incrementa su fluidez, y ayuda al cerebro a cambiar y adaptarse, contribuyendo al funcionamiento de los receptores, de los neurotransmisores y facilitando el intercambio de información.

Además del requerimiento de DHA para el desarrollo y la función normal del cerebro, y desde un punto de vista mecanicista, cada vez un número mayor de evidencias indican que los mediadores lipídicos oxigenados derivados del metabolismo de de EPA y DHA, juegan un papel crucial en la progresión de la inflamación y el envejecimiento cerebral. En esta área de investigación, los últimos hallazgos destacan el nuevo género de mediadores lipídicos pro-resolutivos derivados de EPA y DHA, resolvinas, proteinas y maresinas (210). No solo retardan el proceso inflamatorio excesivo, sino que también promueven la resolución al mejorar la eliminación de células apoptóticas y detritos del tejido cerebral inflamado y la vasculatura que conduce a la homeostasis tisular.

Debido a la inestabilidad de estos metabolitos junto a la complejidad de su análisis preciso en las muestras cerebrales, se trata de un área de investigación que supone un desafío complejo. Algunos estudios han descrito derivados oxigenados de ARA en el cerebro (210), pero se dispone de datos relativamente escasos sobre la producción de metabolitos de EPA y DHA (211). La formación en el cerebro del primer mediador derivado del DHA identificado, la neuroprotectina PD1, sigue siendo controvertida ya que recientemente se demostró que no es el principal metabolito del DHA producido en condiciones in vivo. Recientemente, una poxitrina (trieno oxigenado), llamada PDx, se plantea como candidata a producirse más a partir de DHA en el cerebro (212). La PDx induce efectos antiagregantes mediante la inhibición de la COX y ejerce propiedades antiateriosclerótícas.

Pero los PUFA n-3 marinos y sus metabolitos oxigenados pueden evitar el envejecimiento cerebral al proporcionar también efectos antioxidantes. Como se ha descrito previamente, se han documentado los efectos antioxidantes de los PUFA n-3 en otros tipos de células y tejidos (213), pero se sabe poco sobre su potencial antioxidante en el cerebro y su relación con el envejecimiento. La necesidad de más estudios en esta dirección para determinar los mecanismos subyacentes a los efectos de los PUFA n-3 marinos y para esclarecer la relación del consumo de los lípidos marinos y el envejecimiento saludable, es evidente (214). Las investigaciones más recientes de nuestro grupo apuntan a una mayor protección de la carbonilación proteica y de la peroxidación en el cortex y cerebelo de roedores alimentados con aceites con una elevada proporción de DHA, concurrente con un incremento en el sistema antioxidante endógeno (datos no publicados).

Entre los desafíos más importantes se encuentra la necesidad de disponer de las metodologías de metabolómica y lipidómica necesarias para abordarlo adecuadamente. Asimismo, los resultados de los estudios de intervención y los experimentos en los modelos animales no son decisivos todavía, y las investigaciones recientes no arrojan conclusiones claras sobre los beneficios para la salud y la longevidad asociados a la ingesta de los aceites de pescado. Un área en gran parte inexplorada se refiere a los cambios en la sensibilidad a la ingesta con la edad, en particular si la enfermedad se superpone en los ancianos. El aceite de pescado podría ser beneficioso en algunas edades y en algunas condiciones dietéticas o de vida, pero neutral o incluso dañino en otras.

Los aceites de pescado y la microbiota. En los últimos años se han publicado numerosos trabajos acerca de la influencia de la dieta en la microbiota intestinal. Los cambios en la alimentación pueden modificar la composición del microbioma intestinal en un individuo adulto, incluso pocas horas después de la ingesta (215). En particular, la inflamación asociada a los trastornos metabólicos del individuo se sugiere que está asociada a una determinada composición de la microbiota intestinal. Las diferentes poblaciones bacterianas modulan la inmunidad

funcionalidad y el desempeño de funciones pro y antiinflamatorias y, por lo tanto, la composición de la microbiota determina, en parte, el nivel de resistencia a la infección y la susceptibilidad a enfermedades inflamatorias. Una disbiosis de estas poblaciones bacterianas se encuentra en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Cada vez hay más pruebas de una correlación entre la disbiosis de la microbiota intestinal y el estado de numerosas patologías intestinales como la celiaquía, la enfermedad inflamatoria intestinal o la enfermedad de Crohn (216). Incluso se han descrito cambios en el microbioma digestivo de pacientes de autismo, alzhéimer, diabetes tipo II, fibromialgia, fibrosis quística o párkinson (216). Investigaciones recientes sugieren que los PUFA n-3 pueden ejercer una acción positiva al revertir la composición de la microbiota en estas enfermedades, y aumentar la producción de compuestos antiinflamatorios, como son los ácidos grasos de cadena corta.

En este sentido, los estudios realizados en modelos animales de los últimos años indican que la interacción entre la microbiota intestinal, los PUFA n-3 y la inmunidad, ayuda a mantener la integridad de la pared intestinal e interactúa con las células inmunitarias del huésped (217). Asimismo, el consumo de aceites de pescado, en el contexto de una dieta saludable caracterizada por la ingesta de fibra y probióticos, modula la diversidad de la microbiota intestinal. En general, se ha descrito que la suplementación con PUFA n-3 provoca una disminución en las bacterias del género *Faecalibacterium*, y a menudo se asocia con un aumento de *Bacteroidetes* y bacterias productoras de butirato, ácido graso de cadena corta producido como metabolito. La disbiosis del cociente *Firmicutes* / *Bacteroidetes* se asocia con varias afecciones, como el aumento de peso y obesidad, resistencia a la insulina, dieta rica en grasas, permeabilidad intestinal, EII, y depresión (216). De manera similar, una disminución de Bifidobacterias combinada con un aumento de Enterobacterias conduce al establecimiento de endotoxemia que causa una inflamación crónica de bajo grado asociada con algunas condiciones patológicas, como la resistencia a la insulina, permeabilidad intestinal y depresión (216). Los trabajos realizados hasta la fecha muestran que la ingesta de aceites de pescado es capaz de revertir esta condición al restaurar la relación *Firmicutes* / *Bacteroidetes* y aumentar las poblaciones de *Lachnospiraceae*, ambos asociados con una mayor producción de la producción de butirato (217). Además, los PUFA n-3 muestran capacidad para aumentar las bacterias supresoras de lipopolisacáridos, Bifidobacterias, y para disminuir las bacterias productoras de LPS, Enterobacterias, anulando el fenómeno de la endotoxemia. Por todas estas acciones, los PUFA n-3 podrían considerarse prebióticos, capaces de restaurar la eubiosis intestinal en algunas condiciones patológicas.

Los estudios en humanos y animales han destacado también la capacidad de los aceites de pescado para influir en el eje intestino-cerebro, actuando a través de la composición de la microbiota intestinal. La relación del microbioma digestivo con el cerebro está bien descrita. Se postula que las bacterias del microbioma digestivo producen distintos metabolitos como son los ácidos grasos de cadena corta, los aminoácidos ramificados o los peptidoglicanos que activan una respuesta cerebral a través del sistema inmune, la síntesis del triptófano, el nervio vago o el sistema nervioso entérico (218).

Los resultados de las investigaciones realizadas hasta la fecha son todavía limitados, pero el potencial de regulación de la homeostasis intestinal por parte de los aceites de pescado, parece evidente. El conocimiento de este potencial será la base de algo a lo que la alimentación avanza de forma decidida: la nutrición de precisión.

Los lípidos de las microalgas y la inflamación. La transición a dietas más sostenibles y saludables, capaces de prevenir el desarrollo de CDV y de asociarse a un envejecimiento saludable, requiere la inversión y el desarrollo de nuevas fuentes de ingredientes alimentarios de elevado valor nutricional y diversidad, de producción sostenible y un impacto ambiental reducido (219). Las microalgas son una alternativa sostenible y altamente nutritiva que podría enriquecer y contribuir a la transición hacia dietas más saludables y respetuosas con el medio ambiente (220). Además de ser una fuente diversa y rica de nutrientes, como vitaminas (por ejemplo, vitamina B12), clorofilas, carbohidratos, proteínas, ácidos nucleicos, sus lípidos son particularmente interesantes. El valor nutricional de sus lípidos es comparable al de los aceitede pescado, lo que ofrece una alternativa a esta fuente de PUFA n-3 comúnmente utilizada (221). Los lípidos de las microalgas incluyen dos grupos principales de lípidos: lípidos neutros (ácidos grasos, triglicéridos y esteroles) y lípidos polares (esfingolípidos, eicosanoides, fosfolípidos, glicolípidos y betaín-lípidos. Los lípidos polares, constituyen alrededor del 41-92% de los lípidos totales, mientras que los lípidos neutros constituyen el 5-51%. Los primeros incluyen lípidos con varias funciones biológicas, que actúan como componentes estructurales de las membranas celulares y lipoproteínas, reservas de energía y moléculas de señalización (222).

Investigaciones recientes sugieren que los lípidos polares marinos como los fosfolípidos o glicolípidos que están altamente concentrados en PUFA n-3, podrían ser más efectivos que los triglicéridos en la salud humana. Se cree que los lípidos polares son más estables y muestra una mayor biodisponibilidad que los triglicéridos o ésteres. Y como dato relevante, recientemente se ha sugerido a los fosfolípidos como un excelente vector de DHA y de sus metabolitos oxigenados, como las protectinas, potenciando su papel in vivo como resolutores de la inflamación.

La evidencia reciente describe los lípidos polares como potentes compuestos bioactivos, lo que ha aumentado el interés por comprender sus mecanismos bioactivos y el alcance de su potencial bioactivo. Varios estudios han señalado que fosfolípidos y glicolípidos, y especialmente aquellos esterificados con PUFA n-3, poseen diversas actividades como la actividad antioxidante, antiinflamatoria, antiviral y antibacteriana (223). Las bioactividades observadas para estos lípidos tienen un potencial interesante para la prospección de su obtención a partir de fuentes naturales. Por ejemplo, los aceites de pescado ya son ingredientes y suplementos disponibles comercialmente ricos en PUFA n-3 (219), pero las microalgas se consideran una alternativa sostenible a los aceites de pescado, como fuente de PUFA n-3. La actividad antiinflamatoria es una de las principales actividades biológicas reportadas para los extractos lipídicos de microalgas. Se consideran una fuente prometedora de lípidos bioactivos como los PUFA n-3, importantes precursores de los eicosanoides antiinflamatorios (220). Asimismo, algunos de los lípidos polares identificados en las microalgas, como los fosfolípidos, los glicolípidos y los lípidos de betaína, también se han reconocido como excelentes mediadores antiinflamatorios (224).

Un número limitado de especies de microalgas han sido aprobadas para el consumo alimenticio, sin embargo, se reconoce que el uso de microalgas y sus extractos de lípidos como ingredientes alimentarios podría tener el potencial de prevenir las enfermedades metabólicas derivadas de la dieta, y enriquecer las dietas deficientes en nutrientes. Pueden nombrarse varias prospectivas en esta línea de investigación. Considerando la importancia de la inflamación como una de las principales causas de las CVD y factor común en el envejecimiento, la reducción de la inflamación por los lípidos de las microalgas puede proporcionar resultados preventivos beneficiosos contra varios trastornos crónicos (224). El desarrollo de nuevos nutracéuticos es una forma posible de llevar estos lípidos al mercado y hacerlos fácilmente disponibles para los consumidores y pacientes. La investigación futura podrá optimizar los procedimientos de cultivo de microalgas

para aumentar los rendimientos de la concentración de lípidos polares. Para ello debe trabajarse en el diseño de condiciones de cultivo que aumenten las proporcionas de las células lipídicas en las microalgas a coste sostenible, y que, combinados con un tratamiento de crecimiento óptimo, ayuden a optimizar la producción de lípidos. Además, se debe investigar y emplear métodos específicos de grado alimenticio y respetuosos con el medio ambiente para extraer y separar los lípidos polares de microalgas. Estas metodologías deben ser desarrolladas de acuerdo con las legislaciones para el consumo de alimentos y fomentarán las aplicaciones nutracéuticas relacionadas con el efecto beneficioso para la salud de los lípidos bioactivos derivados de las microalgas.

Por supuesto, existen muchas otras líneas de investigación y posibilidades que pueden y deben explorarse, por ejemplo, el diseño optimizado de dietas sostenibles en acuicultura que salvaguarden el nivel requerido de PUFA n-3, la propuesta de fuentes alternativas y sostenibles de PUFA n-3 o el desarrollo de tecnologías limpias y rentables de extracción de PUFA n-3 a partir de la valorización de residuos de la propia industria pesquera o acuícola.

Quisiera finalizar mencionando que siempre he creído que la Ciencia tiene un papel fundamental en la transformación de la sociedad, la economía y la vida de los ciudadanos. En mi opinión, las investigaciones y los resultados mostrados a lo largo de esta disertación tienen o deberían tener un fuerte impacto en el desarrollo de estrategias nutricionales y diseño correcto de dietas y suplementos nutricionales basados en aceites de pescado. El desarrollo de una nutrición saludable y personalizada, será, muy probablemente, el paradigma nutricional con el que convivan nuestros hijos y nietos. Este desafío impulsará el desarrollo de nuevos alimentos e ingredientes funcionales sustentados en la investigación científica, creando nuevas oportunidades de negocio en el sector agroalimentario inimaginables años atrás.

AGRADECIMIENTOS

Parafraseando a algunos de mis más admirados compañeros investigadores y académicos, este es uno de esos momentos en la vida en los que es imposible no recordar a todas las personas e instituciones en las que he tenido la fortuna de trabajar, y sin las cuales jamás habría logrado estar hoy aquí. A la Universidad de Santiago de Compostela donde inicié mi carrera investigadora, al CSIC que dio la oportunidad de iniciar la tesis doctoral, desarrollar mi trayectoria y que ha sido y es mi casa, a la Universidad de Nápoles Federico II que me abrió los ojos, no solo a luz del Mediterráneo, sino también a la creatividad y al pensamiento sin límites, a la Universidad de California en Davis, donde aprendí que la ciencia tenía una dimensión internacional y la necesidad de relacionar la investigación pública con la privada, al Imperial College donde la excelencia va de la mano de una dimensión cosmopolita y abierta de la Ciencia. Y no puedo dejar de hacer mención especial a mis mentores, los profesores Rafael Cela Torrijos y José Manuel Gallardo Abuín, ejemplo a imitar y a los que considero mis padres científicos, que me transmitieron toda su pasión, la necesidad de esfuerzo y el buen hacer en Ciencia. Al profesor Edwin Frankel, padre de la oxidación lipídica, con quien tuve la inmensa fortuna de aprender en Davis. Y por supuesto, al profesor Raffaele Sachi, que con su intuición y su forma inteligente y divertida de abordar los problemas, marcó mi carrera.

Y quiero resaltar el papel que ha tenido toda mi familia, a mis queridos padres, a mis hermanos, a mis hijos, que me han apoyado durante todos estos años. Al resto de mi familia que hacen que

la vida tenga un sentido especial. Gracias a mis amigos, a mis profesores del Departamento de Química Analítica de la Universidad de Santiago de Compostela con los que inicié esta aventura de la Ciencia.

Igualmente quisiera extender este reconocimiento a mis compañeros del Instituto de Investigaciones Marinas del CSIC, a los que están y los que han estado, personas llenas de ilusión, trabajadores vocacionales e incansables, amigos y amigas, sin los cuales no hubiéramos podido profundizar en el área de conocimiento de los alimentos marinos y la salud, de la misma forma en la que lo hemos hecho.

A todos ellos,
Muchas gracias!

Bibliografía

1. Informe de consumo alimentario en España 2020. Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, 2021. Catálogo de Publicaciones de la AGE: http://publicacionesoficiales.boe.
2. African Bone Tools Dispute Key Idea About Human Evolution. National Geographic News 2001. http://news.nationalgeographic.com/news/2001/11/1108_bonetool.html.
3. VV. AA. "El Arte de Lepenski". Ministerio de Cultura. Madrid, 1986.
4. Broadhurst CL, Cunnane SC, Crawford MA. 1998. Rift Valley lake fish and shellfish provided brain-specific nutrition for early Homo. British Journal of Nutrition 79, 3-21.
5. Lee, MSY, Soubrier J, Edgecombe GD. 2013. Rates of Phenotypic and Genomic Evolution during the Cambrian Explosion. Current Biology 23 (19): 1889-1895.
6. Crawford MA, Broadhurst CL. 2012. The role of docosahexaenoic and the marine food web as determinants of evolution and hominid brain development: the challenge for human sustainability. Nutr Health. 21 (1):17-39.
7. Crawford MA, Bloom M, Broadhurst CL, Schmidt WF, Cunnane SC, Galli C, Gehbremeskel K, Linseisen F, Lloyd-Smith J, Parkington J. 1999. Evidence for the unique function of docosahexaenoic acid during the evolution of the modern hominid brain. Lipids 34: Suppl:S39-47.
8. Blázquez, JM. 2007. La pesca en la antigüedad y sus factores económicos. {Alicante : Biblioteca Virtual Miguel de Cervantes, , http://www.cervantesvirtual.com/nd/ark:/59851/bmc3v001.
9. Hipoócrates. Tratados hipocráticos (Corpus hippocraticum). 460-359 A. De J.
10. Mattern SP. 2013. The Prince of Medicine: Galen In the Roman Empire. New York: Oxford University Press.
11. Peter Moller. 1992. Electric Fishes: History and Behaviour. Chapman and Hall.
12. Dalby A. 2003. Food in the ancient world from A to Z. Londres y Nueva York: Routledge.
13. Benavides-Barajas L. 1992. Al-Andalus, la cocina y su historia", de L., editorial Dulcinea.
14. al-Kalam 'alà l-agdiya, escrito por Abü Bakr *Abd al- i^zīz, códice núm. 5240, antiguo 893, de la Biblioteca Nacional de Madrid.
15. Fray Jerónimo Feijoo, Teatro crítico universal, Tomo séptimo. (1736). Discurso nono, La Cuaresma Salutífera. Edición de Madrid 1778 (por Andrés Ortega, a costa de la Real Compañía de Impresores y Libreros).

16. Martínez M. 1748. Medicina esceptica y cirugia moderna : con un tratado de operaciones chirurgicas : tomo primero [-segundo]. En Madrid : en la Imprenta Real, por Miguèl Francisco Rodriguez.
17. Tafunell Sambola X, Carreras i Odriozola A. 2005. Estadísticas históricas de España: siglo XIX-XX Editores: Fundación BBVA.
18. Wilber CG, Levine VE. 1949. Fat metabolism in Alaskan Eskimos. Exp. Med. Surg. 8: 422-425.
19. Bang HO, Dyerberg J, Hjorne N. 1976. Composition of food consumed by greenland eskimos. Acta Med Scand. 200: 69–73.
20. Bang HO, Dyerberg J, Nielsen AB. 1986. Plasma-Lipid and Lipoprotein Pattern in Greenlandic West-Coast Eskimos. Nutr Rev. 44: 143–6.
21. Fish HK. 2009. Long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids and prevention of cardiovascular disease-eat fish or take fish oil supplement?. Prog Cardiovasc Dis. 52: 95–114.
22. Kromann N, Green A. 1980. Epidemiological studies in the Upernavik district, Greenland. Acta Med Scand. Wiley Online Library 208: 401–6.
23. Adler AI, Boyko EJ, Schraer CD, Murphy NJ. 1994. Lower prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes associated with daily seal oil or salmon consumption among Alaska Natives. Diabetes Care. Am Diabetes Assoc. 17: 1498–501.
24. Dyerberg J, Bang HO, Stoffersen E, Moncada S, Vane JR. 1978. Eicosapentaenoic acid and prevention of thrombosis and atherosclerosis? Lancet 2(8081): 117-9.
25. Dyerberg J, Bang, HO, Hjorne N. 1977, Plasma cholesterol concentration in Caucasian Danes and Greenland west-coast Eskimos. Dan. Med. Bull. 24: 52.
26. Kromhout D, Bosschieter EB, de Lezenne Coulander C. 1985. The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease. N Engl J Med. 312: 1205-1209.
27. Shekelle RB, Missell L, Paul O, Shryock AM, Stamler J. 1985. Fish consumption and mortality from coronary heart disease. N Engl J Med. 313: 820-820.
28. Norell SE, Ahlbom A, Feychting M, Pedersen NL. 1986.nFish consumption and mortality from coronary heart disease. BMJ 293: 426-426.
29. Shekelle RB, Stamler J. 1993. Fish and coronary heart disease: the epidemiologic evidence. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 3: 46-51.
30. Kromhout D, Feskens EJ, Bowles CH. 1995. The protective effect of a small amount of fish on coronary heart mortality in an elderly population. Int J Epidemiol 24: 340-345.
31. Gramenzi A, Gentile A, Fasoli M, Negri E, Parazzini F, La Vecchia C. 1990. Association between certain foods and risk of acute myocardial infarction in women. BMJ 300: 771-773.
32. Siscovick DS, Raghunathan TE, King I, Weinmann S, Wicklund KG, Albright J, Bovbjerg V, Arbogast P, Smith H, Kushi LH, et al. 1995. Dietary intake and cell membrane levels of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and the risk of primary cardiac arrest. JAMA 274: 1363-1367.
33. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, Rogers S, Holliday RM, Sweetnam PM, Elwood PC, Deadman NM. 1989. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: Diet and Reinfarction Trial (DART). Lancet 2: 757-761.
34. Daviglus ML, Stamler J, Orencia AJ, Dyer AR, Liu K, Greenland P, Walsh MK, Morris D, Shekelle RB. 1997. Fish consumption and the 30-year risk of fatal myocardial infarction. N Engl J Med. 336(15): 1046-53.

35. Albert CM, Manson JE, O'Donnell CJ, Ajani UA, Hennekens CH. 1996. Fish consumption and the risk of sudden death in the Physicians' Health Study. Circulation 94: Suppl I:I-578 abstract.
36. Gunstone FD. 1996. Fatty acid and lipid chemistry.. xi + 252pp. p.
37. Ahrens EHJr, Hirsch J, Insull WJr, Peterson ML, Stoffel W, Farquhar JW, Miller T, Thomasson HJ. 1959. The effect on human lipid of a dietary fat highly unsaturated, but poor in essential fatty acids. Lancet 1: 115.
38. Sijben JW, Calder PC. 2007. Differential immunomodulation with long-chain n-3 PUFA in health and chronic disease. Proc Nutr Soc. 66: 237-259.
39. Simopoulos AP, Leaf A, Salem N Jr. 1999. Workshop on the essentiality of and recommended dietary intakes for omega-6 and omega-3 fatty acids. JACN, 18: 487-489.
40. Simopoulos AP. 2006. Evolutionary aspects of diet, the omega-6/omega-3 ratio and genetic variation: nutritional implications for chronic diseases. Biomed Pharmacother 60 (9): 5027. Epub 2006 Aug 28.
41. Ackman, R.G. 1989. *Marine Biogenic Lipids, Fats and Oils*; CRC Press.
42. Brouwer IA, Heeringa J, Geleijnse JM, Zock PL, Witteman JC. 2005. Intake of very long-chain n-3 fatty acids from fish and incidence of atrial fibrillation. The Rotterdam Study. Am Heart J. 151(4): 857-62.
43. EFSA 2009. Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA); Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to EPA, DHA, DPA and maintenance of normal blood pressure (ID 502), maintenance of normal HDL-choles-terol concentrations (ID 515), maintenance of normal (fasting) blood concentrations of triglycerides (ID 517), maintenance of normal LDL-cholesterol concentrations (ID 528, 698) and maintenance of joints (ID 503, 505, 507, 511, 518, 524, 526, 535, 537) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006 on request from the European Commission. EFSA Journal 2009; 7(9):1263. [26 pp.]. doi:10.2903/j.efsa.2009. 1263. Available online: www.efsa.europa.eu
44. WHO 2019. Joint FAO/WHO Expert Consultation on Fats and Fatty Acids in Human Nutrition (10 - 14 November 2008, WHO, Geneva).
45. FAO 2010. Fats and fatty acids in human nutrition: report of an expert consultation: Ed.; FAO food and nutrition paper; Food and Agriculture Organization of the United Nations: Rome, 2010.
46. Mozaffarian D, Bryson CL, Lemaitre RN, Burke GL, Siscovick DS. 2005. Fish Intake and Risk of Incident Heart Failure. J Am Coll Cardiol. 45: 2015–21.
47. Laaksonen DE, Nyyssönen K, Niskanen L, Rissanen TH, Salonen JT. 2005. Prediction of cardiovascular mortality in middle-aged men by dietary and serum linoleic and polyunsaturated fatty acids. Arch Intern Med. American Medical Association; 165: 193–9.
48. Grimsgaard S, Bonaa KH, Hansen JB, Nordoy A. 1997. Highly purified eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid in humans have similar triacylglycerol-lowering effects but divergent effects on serum fatty acids. Am. J. Clin. Nutr. 66: 649 –59.
49. Grimsgaard S, Bonaa KH, Hansen JB, Myrhe ESP. 1998. Effects of highly purified eicosapentaenoic acid docosahexaenoic acid on hemodynamics in humans. Am. J. Clin. Nutr. 68: 52–59.
50. Mori TA, Woodman RJ. 2006. The independent effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on cardiovascular risk factors in humans. Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care 9: 95–104.
51. Dichi I, Simão AN, Vannucchi H, Curi R, Calder PC. 2012. Metabolic syndrome: epidemiology, pathophysiology, and nutrition intervention. J Nutr Metab 2012: 584541.

52. Brownlee M. 2001. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. Nature 414: 813–20.
53. Maddux BA, See W, Lawrence JC Jr, Goldfine AL, Goldfine ID, Evans JL. 2001. Protection against oxidative stress-induced insulin resistance in rat L6 muscle cells by micromolar concentrations of a-lipoic acid. Diabetes 50: 404–10.
54. Bonnard C, Durand A, Peyrol S, Chanseaume E, Chauvin MA, Morio B, Vidal H, Rieusset J. 2008. Mitochondrial dysfunction results from oxidative stress in the skeletal muscle of diet induced insulin-resistant mice. J Clin Invest. 118: 789–800.
55. Szweda PA, Friguet B, Szweda LI. 2002. Proteolysis, free radicals, and aging. Free Radic Biol Med. 33: 29–36.
56. Grella A, Bolea I. 2011. Oxidative stress in Alzheimer's disease: pathogenesis, biomarkers and therapy. In: De La Monte Ed. Mental and Behavioural Disorders and Diseases of the Nervous System. 10.5772/16683.
57. Bulua AC, Simon A, Maddipati R, Pelletier M, Park H, Kim KY, Sack MN, Kastner DL, Siegel RM. 2011. Mitochondrial ROS promote production of proinflammatory cytokines and are elevated in TNFR1- associated periodic syndrome. J Exp Med. 208: 519–53.
58. Hulsmans M, Dooren EV, Holvoet P. 2012. Mitochondrial ROS and risk of atherosclerosis. Curr Atheroscler Rep 2012; 14: 264–276.
59. Turrens JF. 1997. Superoxide production by the mitochondrial respiratory chain. Biosci Rep 17: 3–8.
60. Samuel VT, Shulman GI. 2012. Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links. Cell 148: 852-71.
61. Brownlee M. 2001. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. Nature 414: 813–20.
62. Paglialunga et al. 2012.Targeting of mitochondrial ROS production does not avert lipid-induced insulin resistance in muscle tissue from mice. Diabetologia 55: 2759–2768.
63. Calder PC. 2010. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes. Nutrients. Molecular Diversity Preservation International. 2: 355–74.
64. Carrillo-Tripp M, Feller SE. 2005. Evidence for a mechanism by which omega-3 polyunsaturated lipids may affect membrane protein function. Biochemistry 44: 10164–9.
65. Ehringer W, Belcher D, Wassall SR, Stillwell W. 1990. A comparison of the effects of linolenic (18: 3Ω3) and docosahexaenoic (22: 6Ω3) acids on phospholipid bilayers. Chem Phys Lipids. Elsevier 54: 79–88.
66. Liu J, Oh P, Horner T, Rogers RA, Schnitzer JE. 1997. Organized endothelial cell surface signal transduction in caveolae distinct from glycosylphosphatidylinositol-anchored protein microdomains. J Biol Chem. ASBMB 272: 7211–22.
67. Shaikh SR. 2012. Biophysical and biochemical mechanisms by which dietary N-3 polyunsaturated fatty acids from fish oil disrupt membrane lipid rafts. J Nutr Biochem. Elsevier 23: 101–5.
68. Massey KA, Nicolaou A. 2013. Lipidomics of oxidized polyunsaturated fatty acids. Free Radic Bio Med. 59: 45–55.
69. Waddington E, Sienuarine K, Puddey I, Croft K. 2001. Identification and quantitation of unique fatty acid oxidation products in human atherosclerotic plaque using high-performance liquid chromatography. Anal Biochem. 292: 234–44.
70. Chen Y, Wang J, Nie R, Zhou S. 2008. Endogenous pro-resolving and anti-inflammatory lipid mediators: The new hope of atherosclerotic diseases. Med Hypotheses 71: 237–40.
71. Massey KA, Nicolaou A. 2011. Lipidomics of polyunsaturated-fatty-acid-derived

oxygenated metabolites. Biochem Soc Trans. 39: 1240–6.
72. Nithipatikom K, DiCamelli RF, Kohler S, Gumina RJ, Falck JR, Campbell WB, Gross GJ. 2001. Determination of cytochrome P450 metabolites of arachidonic acid in coronary venous plasma during ischemia and reperfusion in dogs. Anal. Biochem. 292: 115–24.
73. Masoodi M, Mir AA, Petasis NA, Serhan CN, Nicolaou A. 2008. Simultaneous lipidomic analysis of three families of bioactive lipid mediators leukotrienes, resolvins, protectins and related hydroxy-fatty acids by liquid chromatography/electrospray ionisation tandem mass spectrometry. Rapid Commun Mass Spectrom. 22: 75–83.
74. Schwartzman ML, Iserovich P, Gotlinger K, Bellner L, Dunn MW, Sartore M, Grazia Pertile M, Leonardi A, Sathe S, Beaton A, Trieu L, Sack R. 2010. Profile of lipid and protein autacoids in diabetic vitreous correlates with the progression of diabetic retinopathy. Diabetes 59: 1780–1788.
75. Gao L, Yin H, Milne GL, Porter NA, Morrow JD. 2006. Formation of F-ring isoprostane-like compounds (F3-isoprostanes) in vivo from eicosapentaenoic acid. J. Biol. Chem. 281: 14092–14099.
76. Ferreiro-Vera C, Mata-Granados JM, Priego-Capote F, Quesada-Gómez JM, Luque de Castro MD. 2011. Automated targeting analysis of eicosanoid inflammation biomarkers in human serum and in the exometabolome of stem cells by SPE-LC-MS/MS. Anal Bioanal Chem. 399: 1093–1103.
77. Massaro M, Scoditti E, Carluccio MA, De Caterina, R. 2008. Basic mechanisms behind the effects of n-3 fatty acids on cardiovascular disease. Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids 79: 109–115.
78. Greene ER, Huang S, Serhan CN, Panigrahy D. 2011. Regulation of inflammation in cancer by eicosanoids. Prostaglandins Other Lipid Mediat. 96: 27–36.
79. Kelly L, Grehan B, Chiesa AD, O'Mara SM, Downer E, Sahyoun G, Massey, KA, Nicolaou, A, Lynch MA. 2011. The polyunsaturated fatty acids, EPA and DPA exert a protective effect in the hippocampus of the aged rat. Neurobiol. Aging *32*: 2318.e1–15.
80. Basil MC, Levy BD. 2016. Specialized pro-resolving mediators: endogenous regulators of infection and inflammation. Nat Rev Immunol 16: 51–67.
81. Tang S, Wan M, Huang W, Stanton RC, Xu Y. 2018. Maresins: Specialized Proresolving Lipid Mediators and Their Potential Role in Inflammatory-Related Diseases. Mediators Inflamm. 2018: 2380319.
82. Mas E, Croft KD, Zahra P, Barden A, Mori TA. 2012. Resolvins D1, D2, and other mediators of self-limited resolution of inflammation in human blood following n-3 fatty acid supplementation. Clin. Chem. 58: 1476–1484.
83. Serhan CN. 2010. Novel lipid mediators and resolution mechanisms in acute inflammation: to resolve or not?. Am J Pathol. 177: 1576-91.
84. Levy BD, Clish CB, Schmidt B, Gronert K, Serhan CN. 2001. Lipid mediator class switching during acute inflammation: signals in resolution. Nat Immun. 2: 612-619.
85. Serhan CN, Chiang N, Van Dyke TE. 2008. Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. Nat Rev Immunol. 8: 349-361.
86. Sijben et al. 2007. Differential immunomodulation with n-3 PUFA in health and chronic disease. Proc Nutr Soc. 66: 237– 259.
87. Calder PC. 2012. Long-chain FA and inflammation. Proc Nutr Soc. 71: 284–289.
88. Gonzalez-Periz et al. 2009. Obesity-induced insulin resistance and hepatic steatosis are alleviated by n-3 FA: a role for resolvins and protectins. FASEB J 23: 1946–1957.
89. Dubois RN, Abramson SB, Crofford L, Gupta, RA, Simon LS, Van De Putte LB, Lipsky PE. 1998. Cyclooxygenase in biology and disease. FASEB J 12: 1063–1073.

90. Hamberg M, Samuelsson B. 1973. Detection and isolation of an endoperoxide intermediate in prostaglandin biosynthesis. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 70: 899–903.
91. Lagarde M, Liu M, Véricel E, Calzada C, Chen P, Driss F, Guichardant M. 2014. Docosahexaenoic acid, protectin synthesis: relevance against atherothrombogenesis. Proc Nutr Soc. 73: 186–189.
92. Mashima R, Okuyama T. 2015. The role of lipoxygenases in pathophysiology; new insights and future perspectives. Redox Biol. 6: 297–310.
93. Rådmark O, Samuelsson B. 2009. 5-Lipoxygenase: mechanisms of regulation. J. Lipid Res., 50 Suppl, S40-45.
94. Colazzo F, Gelosa P, Tremoli E, Sironi L, Castiglioni L. 2017. Role of the Cysteinyl Leukotrienes in the Pathogenesis and Progression of Cardiovascular Diseases. Mediators Inflamm. 2017: 2432958.
95. Sharma JN, Mohammed LA. 2006. The role of leukotrienes in the pathophysiology of inflammatory disorders: is there a case for revisiting leukotrienes as therapeutic targets? *Inflammopharmacology 14*: 10–16.
96. Luthra A, Denisov IG.; Sligar, S.G. 2011. Spectroscopic features of cytochrome P450 reaction intermediates. *Arch Biochem Biophys*. *507*: 26–35.
97. Spector A.A. 2009. Arachidonic acid cytochrome P450 epoxygenase pathway. J. Lipid Res. 50: Suppl, S52-56.
98. Morisseau C, Hammock BD. 2013. Impact of soluble epoxide hydrolase and epoxyeicosanoids on human health. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 53: 37–58.
99. Harder DR, Campbell WB, Roman RJ. 1995. Role of cytochrome P-450 enzymes and metabolites of arachidonic acid in the control of vascular tone. J. Vasc. Res. 32: 79–92.
100. Smith WL, Murphy RC. 2008. Oxidized lipids formed non-enzymatically by reactive oxygen species. J. Biol. Chem. 283: 15513–15514.
101. Bultel-Poncé V, Durand T, Guy A, Oger C, Galano JM. 2016. Non enzymatic metabolites of polyunsaturated fatty acids: friend or foe. OCL 23: D118.
102. Morrow JD, Roberts, LJ. 1996. The isoprostanes. Current knowledge and directions for future research. Biochem. Pharmacol. 51: 1–9.
103. Sears B, Lawren B. 1995. The Zone: A dietary road map to lose weight permanently reset your generic code prevent disease achieve maximum physical performance. Harpercollins, Scranton, Pennsylvania, U.S.A.
104. Mathews C, Van Holde K.E.; Ahern KG. 2003. Chapter 19. Lipid Metabolism II: Membrane Lipids, Steroids, Isoprenoids, and Eicosanoids. Biochemistry, 3a.; I. Capella: Oregon.
105. Feuerstein G, Kopin IJ. 1981. Effect of PGD2, PGE2 PGF2 alpha and PGI on blood pressure, heart rate and plasma catecholamine responses to spinal cord stimulation in the rat. Prostaglandins 21: 189–206.
106. Diab A, Deng C, Smith JD, Hussain RZ, Phanavanh B, Lovett-Racke AE, Drew PD, Racke MK. 2002. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist 15-deoxy-Delta(12,14)-prostaglandin J(2) ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis. J. Immunol. 168: 2508–2515.
107. Malamed SF, Orr DL. 2015. Chapter 24 - Allergy. In Medical Emergencies in the Dental Office (Seventh Edition); Malamed, S.F., Orr, D.L., Eds.; Mosby: St. Louis (MO), pp. 384–415.
108. Kanaoka Y, Boyce JA. 2004. Cysteinyl Leukotrienes and Their Receptors: Cellular Distribution and Function in Immune and Inflammatory Responses. The Journal of Immunology 173: 1503–1510.

109. Serhan CN. 1994. Lipoxin biosynthesis and its impact in inflammatory and vascular events. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Lipids and Lipid Metabolism 1212: 1–25.
110. Ziboh VA, Miller CC, Cho, Y. 2000. Significance of lipoxygenase-derived monohydroxy fatty acids in cutaneous biology. Prostaglandins Other Lipid Mediat. 63: 3–13.
111. Liu W, Yin H, Akazawa YO, Yoshida Y, Niki E, Porter NA 2010. Ex Vivo Oxidation in Tissue and Plasma Assays of Hydroxyoctadecadienoates: (Z,E/E,E)-Stereoisomer Ratios. Chem Res Toxicol, 23: 986–995.
112. Barden AE, Mas E, Croft KD, Phillips M, Mori TA. 2015. Specialized proresolving lipid mediators in humans with the metabolic syndrome after n-3 fatty acids and aspirin. Am. J. Clin. Nutr. 102: 1357–1364.
113. Basil, M.C.; Levy, B.D. 2016. Specialized pro-resolving mediators: endogenous regulators of infection and inflammation. Nat Rev Immunol. 16: 51–67.
114. Serhan CN, Gotlinger K, Hong S, Lu Y, Siegelman J, Baer T, Yang R, Colgan SP, Petasis, NA. 2006. Anti-inflammatory actions of neuroprotectin D1/protectin D1 and its natural stereoisomers: assignments of dihydroxy-containing docosatrienes. J. Immunol. 176: 1848–1859.
115. De Caterina R, Libby P. 1996. Control of endothelial leukocyte adhesion molecules by fatty acids. Lipids 31: S57–S63.
116. Tikhonenko M, Lydic TA, Opreanu M, Li Calzi S, Bozack S, McSorley KM, Sochacki, AL, Faber MS, Hazra S, Duclos S et al. 2013. N-3 polyunsaturated Fatty acids prevent diabetic retinopathy by inhibition of retinal vascular damage and enhanced endothelial progenitor cell reparative function. PLoS ONE 8: e55177.
117. Yaqoob Y, Calder P. 1995. Effects of Dietary Lipid Manipulation upon Inflammatory Mediator Production by Murine Macrophages. Cellular Immunology 163 (1): 120-128.
118. Ken D. Stark, Mary E. Van Elswyk, M. Roberta Higgins, Charli A. Weatherford, Norman Salem. 2016. Global survey of the omega-3 fatty acids, docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid in the blood stream of healthy adults. Progress in Lipid Research 63: 132-152.
119. Calder PC. 2020. Eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid derived specialised pro-resolving mediators: Concentrations in humans and the effects of age, sex, disease and increased omega-3 fatty acid intake. Biochimie. 178: 105-123.
120. Patricia R. Souza, Raquel M. Marques, Esteban A. Gomez, Romain A. Colas, Roberta De Matteis, Anne Zak, Mital Patel, David J. Collier, Jesmond Dalli. 2020. Enriched marine oil supplements increase peripheral blood specialized pro-resolving mediators concentrations and reprogram host immune responses. Circulation Research. 126(1): 75-90.
121. Caughey GE, Mantzioris E, Gibson RA, Cleland LG, James MJ. 1996. The effect on human tumor necrosis factor alpha and interleukin 1 beta production of diets enriched in n-3 fatty acids from vegetable oil or fish oil. Am J Clin Nutr. Am Soc Nutrition 63: 116–22.
122. Trebble TM, Wootton SA, Miles EA, Mullee M, Arden NK, Ballinger AB, Stroud MA, Burdge GC, Calder PC. 2003. Prostaglandin E2 production and T cell function after fish-oil supplementation: response to antioxidant supplementation. Am J Clin Nutr. Am Soc Nutrition 78: 376–82.
123. Peterson LD, Jeffery NM, Thies F, Sanderson P, Newsholme EA, Calder PC. 1998. Eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids alter rat spleen leukocyte fatty acid composition and prostaglandin E2 production but have different effects on lymphocyte functions and cell-mediated immunity. Lipids 33: 171–80.

124. Chapkin RS, Akoh CC, Miller CC. 1991. Influence of dietary n-3 fatty acids on macrophage glycerophospholipid molecular species and peptidoleukotriene synthesis. J Lipid Res. 32: 1205–13.
125. McDaniel JC, Massey K, Nicolaou A. 2011. Fish oil supplementation alters levels of lipid mediators of inflammation in microenvironment of acute human wounds. Wound Repair Regen. 19: 189–200.
126. Arnold C, Markovic M, Blossey K, Wallukat G, Fischer R, Dechend R, Konkel A, von Schacky C, Luft FC, Muller DN. 2010. Arachidonic acid-metabolizing cytochrome P450 enzymes are targets of ω-3 fatty acids. J Biol Chem. 285: 32720–33.
127. Westphal C, Konkel A, Schunck W-H. 2011. CYP-eicosanoids—A new link between omega-3 fatty acids and cardiac disease? Prostaglandins Other Lipid Mediat. 96 (1-4): 99–108.
128. Calder PC. 2015. Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: Effects, mechanisms and clinical relevance. Biochim Biophys Acta - Mol Cell Biol Lipids. 1851: 469–84.
129. Ostermann AI, West AL, Schoenfeld K, Browning LM, Walker CG, Jebb SA, Calder PC, Schebb NH. 2019. Plasma oxylipins respond in a linear dose-response manner with increased intake of EPA and DHA: results from a randomized controlled trial in healthy humans. Am J Clin Nutr. 109: 1251–63.
130. Weiss GA, Troxler H, Klinke G, Rogler D, Braegger C, Hersberger M. 2013. High levels of anti-inflammatory and pro-resolving lipid mediators lipoxins and resolvins and declining docosahexaenoic acid levels in human milk during the first month of lactation. Lipids Health Dis. 12:89.
131. Souza PR, Marques RM, Gomez EA, Colas RA, De Matteis R, Zak A, Patel M, Collier DJ, Dalli J. 2020. Enriched marine oil supplements increase peripheral blood specialized pro-resolving mediators concentrations and reprogram host immune responses: a randomized double-blind placebo-controlled study. Circ Res. 126(1): 75-90.
132. Serhan CN, Hong S, Gronert K, Colgan SP, Devchand PR, Mirick G, Moussignac R-L. 2002. Resolvins. J Exp Med. 196: 1025–37.
133. Mas E, Croft KD, Zahra P, Barden A, Mori TA. 2012. Resolvins D1, D2, and other mediators of self-limited resolution of inflammation in human blood following n-3 fatty acid supplementation. Clin Chem. Am Assoc Clin Chem. 58: 1476–84.
134. Dasilva G, Pazos M, García-Egido E, Gallardo JM, Rodríguez I, Cela R, Medina, I. 2015. Healthy effect of different proportions of marine ω-3 PUFAs EPA and DHA supplementation in Wistar rats: Lipidomic biomarkers of oxidative stress and inflammation. J. Nutr. Biochem. 26: 1385–1392.
135. Dasilva G, Pazos M, García-Egido E, Pérez-Jiménez J, Torres JL, Giralt M, Nogués M-R, Medina, I. 2016. Lipidomics to analyze the influence of diets with different EPA:DHA ratios in the progression of Metabolic Syndrome using SHROB rats as a model. Food Chem. 205: 196–203.
136. González-Périz A, Horrillo R, Ferré N, Gronert K, Dong B, Morán-Salvador E, Titos E, Martínez-Clemente M, López-Parra M, Arroyo V, Clària J. 2009. Obesity-induced insulin resistance and hepatic steatosis are alleviated by omega-3 fatty acids: a role for resolvins and protectins. FASEB J. 23: 1946–1957.
137. González-Périz A, Planagumà A, Gronert K, Miquel R, López-Parra M, Titos E, Horrillo R, Ferré N, Deulofeu R, Arroyo V, Rodés J, Clària J. 2006. Docosahexaenoic acid (DHA) blunts liver injury by conversion to protective lipid mediators: protectin D1 and 17S-hydroxy-DHA. FASEB J. 20: 2537–2539.

138. Aukema HM, Lu J, Borthwick F, Proctor SD. 2013. Dietary fish oil reduces glomerular injury and elevated renal hydroxyeicosatetraenoic acid levels in the JCR:LA-cp rat, a model of the metabolic syndrome. Br. J. Nutr. 110: 11–19.
139. Gladine C, Newman JW, Durand T, Pedersen TL, Galano J-M, Demougeot C, Berdeaux O, Pujos-Guillot E, Mazur A, Comte B. 2014. Lipid profiling following intake of the omega 3 fatty acid DHA identifies the peroxidized metabolites F4-neuroprostanes as the best predictors of atherosclerosis prevention. PLoS ONE 9: e89393.
140. Gabbs M, Zahradka P, Taylor CG, Aukema HM. 2021. Time Course and Sex Effects of α-Linolenic Acid-Rich and DHA-Rich Supplements on Human Plasma Oxylipins: A Randomized Double-Blind Crossover Trial. The Journal of Nutrition 151(3): 513–522.
141. Gabbs M, Leng S, Devassy JG, Monirujjaman M, Aukema HM. 2015.Advances in our understanding of oxylipins derived from dietary PUFAs. Adv Nutr. 6: 513–540.
142. Strassburg K, Esser D, Vreeken RJ, Hankemeier T, Müller M, van Duynhoven J, van Golde J, van Dijk SJ, Afman LA, Jacobs DM. 2014. Postprandial fatty acid specific changes in circulating oxylipins in lean and obese men after high-fat challenge tests. Mol. Nutr. Food Res. 58: 591–600.
143. Terra X, Montagut G, Bustos M, Llopiz N, Ardèvol A, Bladé C, Fernández-Larrea J, Pujadas G, Salvadó J, Arola L, Blay M. 2009. Grape-seed procyanidins prevent low-grade inflammation by modulating cytokine expression in rats fed a high-fat diet. J. Nutr. Biochem. 20: 210-218.
144. Baiges I, Palmfeldt J, Blade C, Gregersen N, Arola L. 2010. Lipogenesis is decreased by grape seed proanthocyanidins according to liver proteomics of rats fed a high fat diet. Molecular & Cellular Proteomics 9: 1499-1513.
145. Hwang D. 2000. Fatty acids and immune responses—a new perspective in searching for clues to mechanism. Annu. Rev. Nutr. 20: 431–456.
146. Rajamani A, Borkowski K, Akre S, Fernandez A, Newman JW, Simon SI, Passerini AG. 2019. Oxylipins in triglyceride-rich lipoproteins of dyslipidemic subjects promote endothelial inflammation following a high fat meal. Sci Rep. 9(1): 8655.
147. Shearer GC, Borkowski K, Puumala SL, Harris WS, Pedersen TL, Newman JW. 2018. Abnormal lipoprotein oxylipins in metabolic syndrome and partial correction by omega-3 fatty acids. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 128: 1-10.
148. Freire MO, Dalli J, Serhan CN, Van Dyke TE. 2017. Neutrophil Resolvin E1 Receptor Expression and Function in Type 2 Diabetes. J Immunol. 198(2): 718-728.
149. Schulte F, Asbeutah AA, Benotti PN, Wood GC, Still C, Bistrian BR, Hardt M, Welty FK. 2020. The relationship between specialized pro-resolving lipid mediators, morbid obesity and weight loss after bariatric surgery. Sci Rep. 10(1): 20128.
150. Liu J, Yeo HC, Overvik-Douki E, Hagen T, Doniger SJ, Chyu DW, Brooks GA, Ames BN. 1985. Chronically and acutely exercised rats: biomarkers of oxidative stress and endogenous antioxidants. J Appl Physiol. 89(1): 21-8.
151. Dasilva G, Boller M, Medina I, Storch J. 2018. Relative levels of dietary EPA and DHA impact gastric oxidation and essential fatty acid uptake. J Nutr Biochem. 55: 68-75.
152. Dasilva G, Pazos M, García-Egido E, Gallardo JM, Ramos-Romero S, Torres JL, Romeu M, Nogués MR, Medina I. 2017. A lipidomic study on the regulation of inflammation and oxidative stress targeted by marine ω-3 PUFA and polyphenols in high-fat high-sucrose diets. J Nutr Biochem. 43: 53-67.
153. Gabbs M, Leng S, Devassy JG, Monirujjaman M, Aukema HM. 2015. Advances in our understanding of oxylipins derived from dietary PUFAs. Adv Nutr. 6: 513–540.

154. Chilton FH, Dutta R, Reynolds LM, Sergeant S, Mathias RA, Seeds MC. 2017. precision nutrition and omega-3 polyunsaturated fatty acids: a case for personalized supplementation approaches for the prevention and management of human diseases. Nutrients 9(11): 1165.
155. Morales E, Bustamante M, Gonzalez JR, Guxens M, Torrent M, Mendez M, Garcia-Esteban R, Julvez J, Forns J, Vrijheid M, Molto-Puigmarti C, Lopez-Sabater C, Estivill X, Sunyer J. 2011. Genetic variants of the FADS gene cluster and ELOVL gene family, colostrums LC-PUFA levels, breastfeeding, and child cognition. PLoS One. 6(2): e17181.
156. Xie L, Innis SM. 2008. Genetic Variants of the FADS1 FADS2 Gene Cluster Are Associated with Altered (n-6) and (n-3) Essential Fatty Acids in Plasma and Erythrocyte Phospholipids in Women during Pregnancy and in Breast Milk during Lactation. J. Nutr. 138: 2222–2228.
157. Martinelli N, Girelli D, Malerba G, Guarini P, Illig T, Trabetti E, Sandri M, Friso S, Pizzolo F, Schaeffer L, Heinrich J, Pignatti PF, Corrocher R, Olivieri O. 2008. FADS genotypes and desaturase activity estimated by the ratio of arachidonic acid to linoleic acid are associated with inflammation and coronary artery disease. Am J Clin Nutr. 88(4): 941-9.
158. Fumagalli M, Moltke I, Grarup N, Racimo F, Bjerregaard P, Jørgensen ME, Korneliussen TS, Gerbault P, Skotte L, Linneberg A, Christensen C, Brandslund I, Jørgensen T, Huerta-Sánchez E, Schmidt EB, Pedersen O, Hansen T, Albrechtsen A, Nielsen R. 2015 Greenlandic Inuit show genetic signatures of diet and climate adaptation. Science 349(6254): 1343-7.
159. Richard D, Kefi K, Barbe U, Bausero P, Visioli F. 2008. Polyunsaturated fatty acids as antioxidants. Pharmacological research: the official journal of the Italian Pharmacological Society 57(6): 451-5.
160. Richard D, Kefi K, Barbe U, Bausero P, Visioli F. 2008. Polyunsaturated fatty acids as antioxidants. Pharmacol. Res. 57: 451–455.
161. Martorell M, Capó X, Bibiloni MM, Sureda A, Mestre-Alfaro A, Batle J, Llompart I, Tur JA, Pons A. 2015. Docosahexaenoic acid supplementation promotes erythrocyte antioxidant defense and reduces protein nitrosative damage in male athletes. Lipids 50: 131–148.
162. Espinos A, Valenzuela R, González-Mañán D, D'Espessailles A, Guillermo Gormaz, J, Barrera C, Tapia G. 2013. Prevention of liver steatosis through fish oil supplementation: correlation of oxidative stress with insulin resistance and liver fatty acid content. Arch Latinoam Nutr 2013, 63, 29–36.
163. Fisher M, Levine PH, Weiner BH, Johnson MH, Doyle EM, Ellis PA, Hoogasian JJ. 1990. Dietary n-3 fatty acid supplementation reduces superoxide production and chemiluminescence in a monocyte-enriched preparation of leukocytes. Am. J. Clin. Nutr. 51: 804–808.
164. Malaguti M, Baldini M, Angeloni C, Biagi P, Hrelia S. 2008. High-protein-PUFA supplementation, red blood cell membranes, and plasma antioxidant activity in volleyball athletes. Int J Sport Nutr Exerc Metab. 18: 301–312.
165. Dasilva G, Lois S, Méndez L, Miralles-Pérez B, Romeu M, Ramos-Romero S., Torres J, Medina I. 2021. Fish Oil Improves Pathway-Oriented Profiling of Lipid Mediators for Maintaining Metabolic Homeostasis in Adipose Tissue of Prediabetic Rats. Frontiers in Immunology 12: 608875.
166. An WS, Kim HJ, Cho KH, Vaziri ND. 2009. Omega-3 fatty acid supplementation attenuates oxidative stress, inflammation, and tubulointerstitial fibrosis in the remnant kidney. Am J Physiol Renal Physiol. 297(4): F895-903.

167. Richard D, Wolf C, Barbe U, Kefi K, Bausero P, Visioli F. 2009. DHA down-regulates endothelial Nox 4 through a sPLA2 signalling pathway. Biochem Biophys Res Commun. 389: 516–522.
168. Han CY, Umemoto T, Omer M, Den Hartigh LJ, Chiba T, LeBoeuf R, Buller CL, Sweet IR, Pennathur S, Abel ED, Chait A. 2012. NADPH oxidase-derived ROS increases expression of monocyte chemotactic factor genes in cultured adipocytes. J Biol Chem. 287: 10379–10393
169. Miralles-Pérez B, Méndez L, Nogués MR, Sánchez-Martos V, Fortuño-Mar À, Ramos-Romero S, Hereu M, Medina I, Romeu M. 2021. Effects of a Fish Oil Rich in Docosahexaenoic Acid on Cardiometabolic Risk Factors and Oxidative Stress in Healthy Rats. Mar Drugs 19(10): 555.
170. Keaney JF, Larson MG, Vasan RS, Wilson PWF, Lipinska I, Corey D, Massaro JM, Sutherland P, Vita JA, Benjamin EJ. 2003. Obesity and Systemic Oxidative Stress: Clinical Correlates of Oxidative Stress in The Framingham Study. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology 23(3): 434-439.
171. Méndez L, Pazos M, Gallardo, JM, Torres JL, Pérez-Jiménez J, Nogués R, Romeu M, Medina I. 2013. Reduced protein oxidation in Wistar rats supplemented with marine omega-3 PUFAs. Free Radic. Biol. Med. 55(0): 8-20.
172. Méndez L, Muñoz S, Miralles-Pérez B, Nogués MR, Ramos-Romero S, Torres JL, Medina I. 2019. Modulation of the Liver Protein Carbonylome by the Combined Effect of Marine Omega-3 PUFAs and Grape Polyphenols Supplementation in Rats Fed an Obesogenic High Fat and High Sucrose Diet. Marine Drugs, 18(1): 34.
173. Méndez L, Ciordia S, Fernández MS, Juárez S, Ramos A, Pazos, M.; Gallardo, J. M.; Torres JL, Nogués MR, Medina I. 2017. Changes in liver proteins of rats fed standard and high-fat and sucrose diets induced by fish omega-3 PUFAs and their combination with grape polyphenols according to quantitative proteomics. Journal of Nutritional Biochemistry 41: 84-97.
174. Joumard-Cubizolle L, Gladine C, Gérard N, Chambon C, Brachet P, Comte B, Mazur A. 2013. Proteomic analysis of aorta of LDLR-/- mice given omega-3 fatty acids reveals modulation of energy metabolism and oxidative stress pathway. European Journal of Lipid Science and Technology 115(12): 1492-1498.
175. Chawla A, Repa JJ, Evans RM, Mangelsdorf DJ. 2001. Nuclear receptors and lipid physiology: opening the X-files. Science. American Association for the Advancement of Science 294: 1866–70.
176. Kang JX, Weylandt KH. 2008. Modulation of inflammatory cytokines by omega-3 fatty acids. Subcell Biochem. 49: 133–43.
177. Sampath H, Ntambi JM. 2014. Polyunsaturated Fatty Acid Regulation of Gene Expression. Nutr Rev. 62: 333–9.
178. Simopoulos AP. 2014. The impact of the bellagio report on healthy agriculture, healthy nutrition, healthy people: Scientific and policy aspects and the international network of centers for genetics, nutrition and fitness for health. J Nutrigenet Nutrigenomics. 7(4-6): 191-211.
179. Horton JD, Goldstein JL, Brown MS. 2002. SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver. J Clin Invest. 109: 1125–31.
180. Hertz R, Magenheim J, Berman I, Bar-Tana J. 1998. Fatty acyl-CoA thioesters are ligands of hepatic nuclear factor-4α. Nature 392: 512–6.
181. Claudel T, Staels B, Kuipers F. 2005. The Farnesoid X receptor a molecular link between bile acid and lipid and glucose metabolism. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 25: 2020–30.

182. Duplus E, Glorian M, Forest C. 2000. Fatty acid regulation of gene transcription. J Biol Chem. 275: 30749–52.
183. Chilton FH, Murphy RC, Wilson BA, Sergeant S, Ainsworth H, Seeds MC, Mathias RA. 2014. Diet-gene interactions and PUFA metabolism: a potential contributor to health disparities and human diseases. Nutrients 6: 1993–2022.
184. Jump DB. 2008. N-3 polyunsaturated fatty acid regulation of hepatic gene transcription. Curr. Opin. Lipidol. 19: 242–247.
185. Gunnarsdottir I, Tomasson H, Kiely M, Martinez JA, Bandarra NM, Morais MG, Thorsdottir I. 2008. Inclusion of fish or fish oil in weight-loss diets for young adults: effects on blood lipids. Int J Obes. 32: 1105–12.
186. Zuliani G, Galvani M, Leitersdorf E, Volpato S, Cavalieri M, Fellin R. 2009. The Role of Polyunsaturated Fatty Acids (PUFA) in the Treatment of Dyslipidemias. Curr Pharm Des. 15: 4087–93.
187. Harris WS, Bulchandani D. 2006. Why do omega-3 fatty acids lower serum triglycerides? Curr. Opin. Lipidol. 17: 387–393.
188. Trayhurn P. 2005. Endocrine and signalling role of adipose tissue: new perspectives on fat. Acta Physiologica Scandinavica 184(4): 285-93.
189. Gaillard D, Negrel R, Lagarde M, Ailhaud G. 1989. Requirement and role of arachidonic acid in the differentiation of pre-adipose cells. Biochem J. Portland Press Limited 257: 389–97.
190. Pisani DF, Amri E-Z, Ailhaud G. 2015. Disequilibrium of polyunsaturated fatty acids status and its dual effect in modulating adipose tissue development and functions. OCL - Oilseeds and fats, Crops and Lipids 22 (4): 404-411.
191. Lawler OA, Miggin SM, Kinsella BT. 2001. Protein kinase A-mediated phosphorylation of serine 357 of the mouse prostacyclin receptor regulates its coupling to Gs-, to Gi-, and to Gq-coupled effector signaling. J Biol Chem. ASBMB 276: 33596–607.
192. Massaro M, Habib A, Lubrano L, Del Turco S, Lazzerini G, Bourcier T, Weksler BB, De Caterina R. 2006. The omega-3 fatty acid docosahexaenoate attenuates endothelial cyclooxygenase-2 induction through both NADP (H) oxidase and PKCε inhibition. Proc Natl Acad Sci. 103: 15184–9.
193. Sampath H, Ntambi JM. 2014. Polyunsaturated Fatty Acid Regulation of Gene Expression. Nutr Rev 62: 333–9.
194. Quesada-López T, Cereijo R, Turatsinze JV, Planavila A, Cairó M, Gavaldà-Navarro A, Peyrou M, Moure R, Iglesias R, Giralt M, Eizirik DL, Villarroya F. 2016. The lipid sensor GPR120 promotes brown fat activation and FGF21 release from adipocytes. Nat Commun. 7: 13479.
195. Ruzickova J, Rossmeisl M, Prazak T, Flachs P, Sponarova J, Vecka M, Tvrzicka E, Bryhn M, Kopecky J. 2004. Omega-3 PUFA of marine origin limit diet-induced obesity in mice by reducing cellularity of adipose tissue. Lipids 39: 1177–85.
196. Belzung F, Raclot T, Groscolas R. 1993. Fish oil n-3 fatty acids selectively limit the hypertrophy of abdominal fat depots in growing rats fed high-fat diets. Am J Physiol Integr Comp Physiol. Am Physiological Soc. 264: R1111–8.
197. Jump DB. 2008. N-3 polyunsaturated fatty acid regulation of hepatic gene transcription. Curr Opin Lipidol. 19: 242–7.
198. Magdeldin S, Elewa Y, Ikeda T, Ikei J, Zhang Y, Xu B, Nameta M, Fujinaka H, Yoshida Y, Yaoita E, Yamamoto T. 2009. Dietary supplementation with arachidonic acid but not eicosapentaenoic or docosahexaenoic acids alter lipids metabolism in C57BL/6J mice. Gen Physiol Biophys. 28(3): 266-75.
199. Lindqvist HM, Sandberg A-S, Fagerberg B, Hulthe J. 2009. Plasma phospholipid EPA and

DHA in relation to atherosclerosis in 61-year-old men. Atherosclerosis 205: 574–8.
200. Kaul N, Kreml R, Austria JA, Richard MN, Edel AL, Dibrov E, Hirono S, Zettler ME, Pierce GN. 2008. A comparison of fish oil, flaxseed oil and hempseed oil supplementation on selected parameters of cardiovascular health in healthy volunteers. J Am Coll Nutr. 27: 51–8.
201. Allayee H, Roth N, Hodis HN. 2009. Polyunsaturated Fatty Acids and Cardiovascular Disease: Implications for Nutrigenetics. J Nutrigenet Nutrigenomics 2: 140–8.
202. Esiri. 2007. Ageing and the brain. J Pathol. 211: 181–7.
203. de Oliveira DM, Ferreira Lima RM, El-Bachá RS. 2012. Brain rust: recent discoveries on the role of oxidative stress in neurodegenerative diseases. Nutr Neurosci. 15(3): 94-102.
204. Hsieh HL, Yang CM. 2013. Role of redox signaling in neuroinflammation and neurodegenerative diseases. Biomed Res Int. 2013: 484613.
205. Taylor JM, Main BS, Crack PJ. 2013. Neuroinflammation and oxidative stress: co-conspirators in the pathology of Parkinson's disease. Neurochem Int. 62(5): 803-19.
206. Devassy JG, Leng S, Gabbs M, Monirujjaman M, Aukema HM. 2016. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Oxylipins in Neuroinflammation and Management of Alzheimer Disease. Adv Nutr. 7(5): 905-16.
207. Jolly CA, Muthukumar A, Avula CP, Troyer D, Fernandes G. 2001. Life span is prolonged in food-restricted autoimmune-prone (NZB x NZW)F(1) mice fed a diet enriched with (n-3) fatty acids. J Nutr. 131(10): 2753-60.
208. Bazan NG. 2003. Synaptic lipid signaling significance of polyunsaturated fatty acids and platelet-activating factor. J. Lipid Res. 44: 2221–2233.
209. Brenner SR. 2012. Red blood cell omega-3 fatty acid levels and markers of accelerated brain aging. Neurology 79(1): 106.
210. Clària J, Nguyen BT, Madenci AL, Ozaki CK, Serhan CN. 2013. Diversity of lipid mediators in human adipose tissue depots. Am J Physiol Cell Physiol. 304(12): C1141-9.
211. Kim HY, Sawazaki S, Salem N Jr. 1991. Lipoxygenation in rat brain? Biochem Biophys Res Commun. 174(2): 729-34.
212. Zhu M, Wang X, Hjorth E, Colas RA, Schroeder L, Granholm AC, Serhan CN, Schultzberg M. 2016. Pro-Resolving Lipid Mediators Improve Neuronal Survival and Increase Aβ42 Phagocytosis. Mol Neurobiol. 53(4): 2733-49.
213. Jouvène C, Fourmaux B, Géloën A, Balas L, Durand T, Lagarde M, Létisse M, Guichardant M. 2018. Ultra-Performance Liquid Chromatography-Mass Spectrometry Analysis of Free and Esterified Oxygenated Derivatives from Docosahexaenoic Acid in Rat Brain. Lipids. 53(1): 103-116.
214. Schmidt S, Stahl F, Mutz KO, Scheper T, Hahn A, Schuchardt JP. 2012. Transcriptome-based identification of antioxidative gene expression after fish oil supplementation in normo- and dyslipidemic men. Nutr Metab 9(1): 45.
215. Turnbaugh PJ, Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Knight R, Gordon JI. The effect of diet on the human gut microbiome: a metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice. Sci Transl Med. 1(6): 6ra14.
216. Power SE, O'Toole PW, Stanton C, Ross RP, Fitzgerald GF. 2014. Intestinal microbiota, diet and health. Br. J. Nutr. 111: 387–402.
217. Costantini L, Molinari R, Farinon B, Merendino N. 2017. Impact of Omega-3 Fatty Acids on the Gut Microbiota. International journal of molecular sciences 18(12): 2645.
218. Mayer EA, Tillisch K, Gupta A. 2015. Gut/brain axis and the microbiota. J Clin Invest. 125(3): 926-38.
219. FAO, WHO. 2019. Sustainable and Healhy Diets: Guiding Principles. Rome.
220. Khan MI, Shin JH, Kim JD. 2018. The promising future of microalgae: current status, challenges, and optimization of a sustainable and renewable industry for biofuels, feed, and other products. Microb Cell Fact. 17(1): 1–21.

221. Sharma J, Sarmah P, Bishnoi NR. 2020. Market Perspective of EPA and DHA Production from Microalgae. Nutraceutical Fatty Acids from Oleaginous Microalgae. John Wiley & Sons, Ltd;. p. 281–97.
222. Mimouni V, Couzinet-Mossion A, Ulmann L, Wielgosz-Collin G. 2018. Lipids from microalgae. Microalgae in Health and Disease Prevention. Elsevier Inc. 109–131.
223. Da Costa E, Silva J, Mendon SH, Abreu MH, Domingues MRR, Mendonça SH. 2016. Lipidomic approaches towards deciphering glycolipids from microalgae as a reservoir of bioactive lipids. Mar Drugs 14(5): 101.
224. Lordan R, Nasopoulou C, Tsoupras A, Zabetakis I. 2019. The Anti-inflammatory Properties of Food Polar Lipids. 553–586 p.
225. Tian-Tian Li, Yuan-Yuan Liu, Xu-Zhi Wan, Zi-Rui Huang, Bin Liu, Chao Zhao. 2018. Regulatory efficacy of the polyunsaturated fatty acids from microalgae spirulina platensis on lipid metabolism and gut microbiota in high-fat diet rats. Int J Mol Sci. 19(10): 3075.