



**Medicina
Biorreguladora
de Sistemas**

by -Heel

Disfunción y muerte silenciosa de la matriz extracelular.

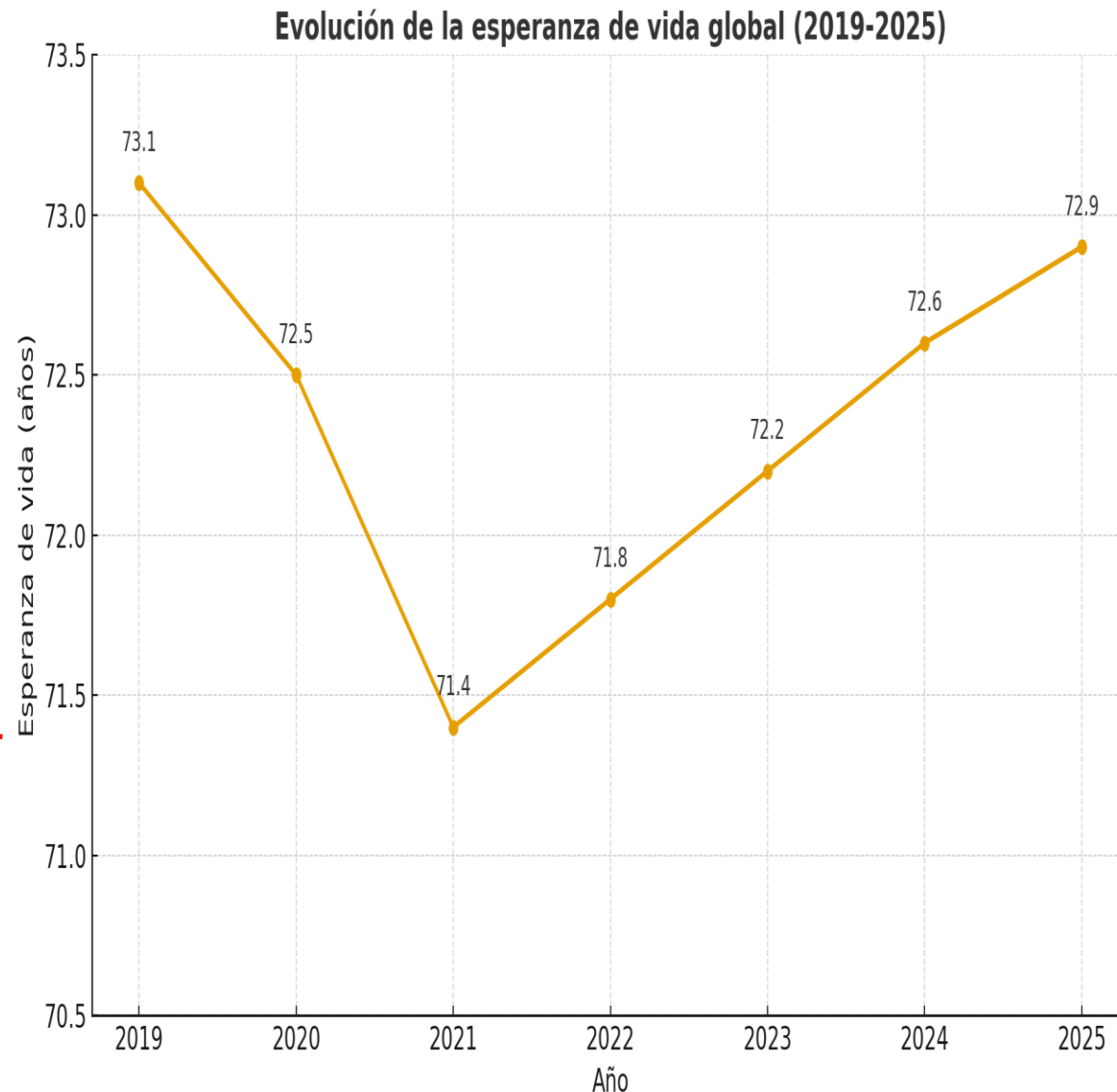
Claudia P. Restrepo Marín.

**“La muerte no se lleva la luz,
solo la transforma en silencio...
En el silencio nace el duelo
como guardián de lo que
amamos”.**



Conclusión epidemiológica OMS

- 2019 marcó el techo previo a la pandemia: 73,1 años de esperanza de vida global.
- 2020–2021 produjeron una caída histórica (–1,7 años en total), impulsada por COVID-19 y la crisis de atención de ENT.
- 2025 muestra recuperación parcial, pero aún **sin alcanzar el nivel pre-pandemia**.
- El patrón de causas de muerte se mantuvo dominado por ENT, con la irrupción de COVID-19 como nuevo actor principal y un agravamiento de factores de riesgo como drogas, diabetes y trastornos mentales.



Envejecimiento

El envejecimiento es un proceso biológico inevitable que se caracteriza por un declive progresivo de la integridad fisiológica, lo que lleva a un deterioro funcional y a una mayor vulnerabilidad a la muerte.



Envejecimiento Celular.

- **Senescencia replicativa.**
- **Senescencia programada por el desarrollo (DPS).**
- **Senescencia prematura inducida por estrés (SIPS).**



Senescencia celular

- La acumulación crónica de células senescentes contribuye al deterioro funcional, inflamación, fibrosis y enfermedades asociadas con la edad.
- SASP (Senescence-Associated Secretory Phenotype):
Las células senescentes secretan una mezcla de citocinas proinflamatorias, quimiocinas, factores de crecimiento y enzimas que **modifican la matriz extracelular**.



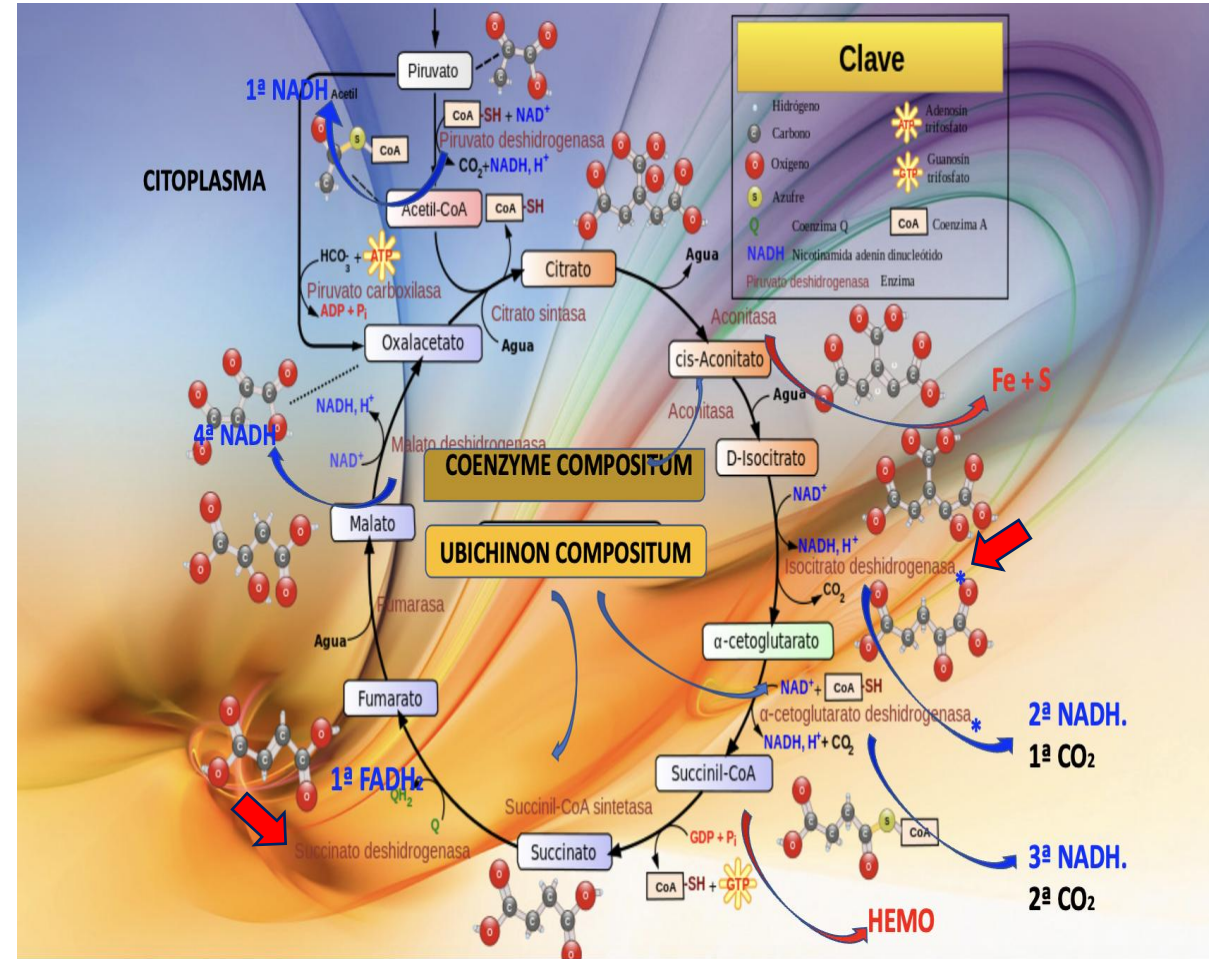
. **Senolíticos** → eliminan células senescentes.

Ejemplos: dasatinib + quercetina, navitoclax (BCL-2 inhibitor), fisetina, piperlongumina, inhibidores HSP90, disruptores FOXO4-p53.

. **Senomórficos** → no matan las células, pero reducen el SASP y sus efectos dañinos. Ejemplos: rapamicina (inhibe mTOR), inhibidores JAK/STAT (ruxolitinib), metformina, resveratrol, inhibidores NF- κ B, moduladores FNT ALFA, p38 MAPK.



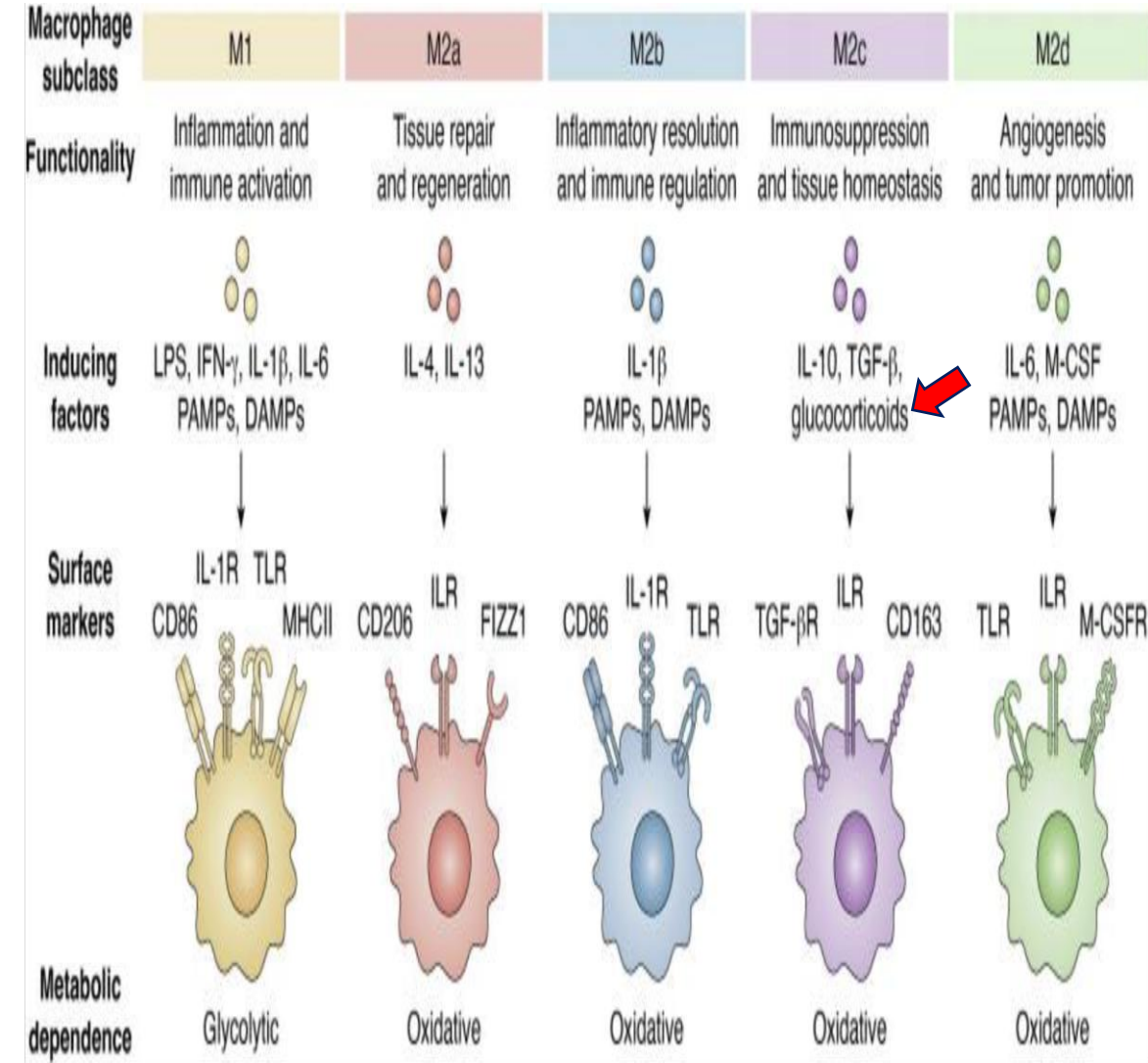
- . Los niveles elevados de succinato permiten el transporte inverso de electrones (RET) para producir ROS/RNS *a través de* la oxidación del succinato.**



M2 y Fibrosis

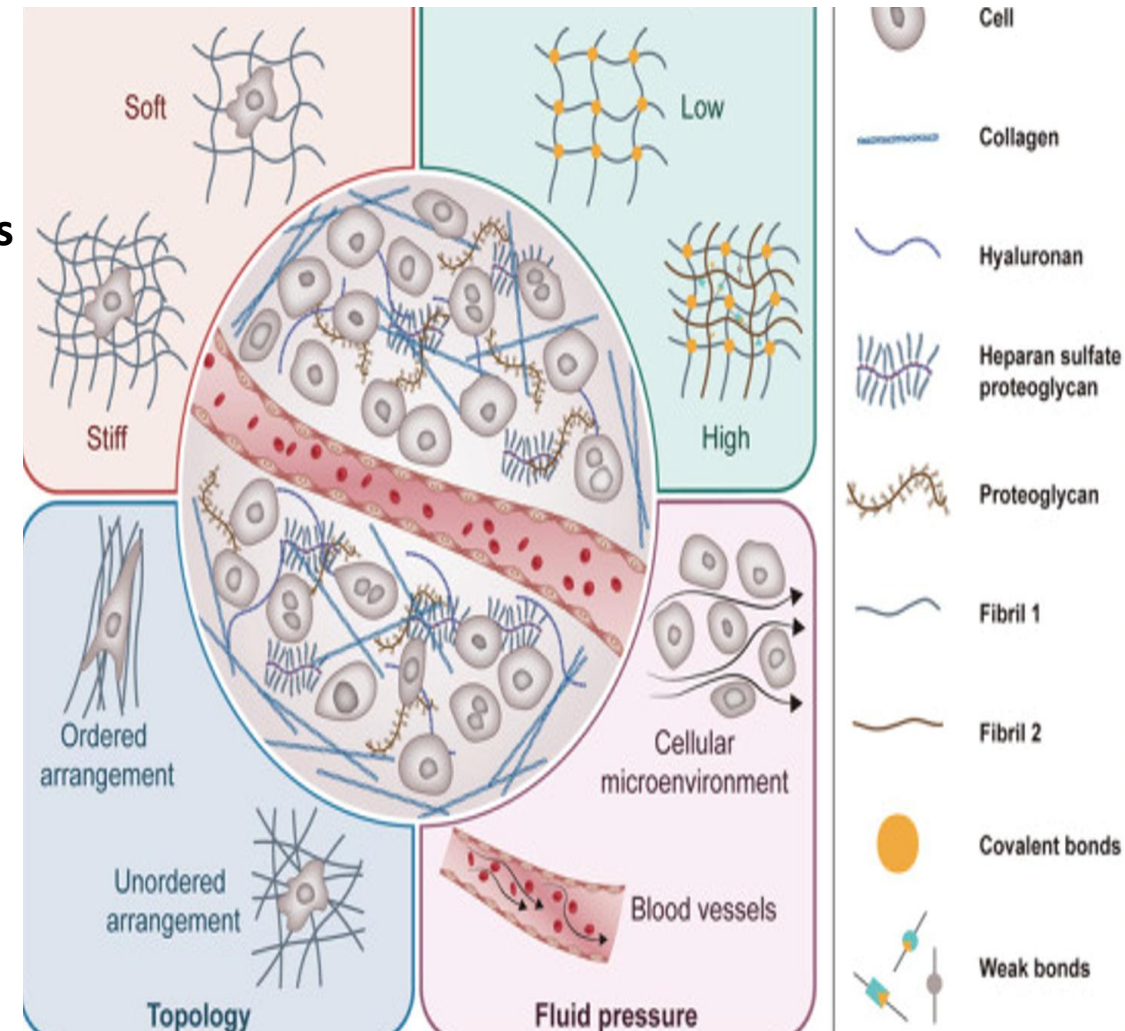
. Los macrófagos M2 (activados alternativamente) están asociados con la reparación tisular, la resolución inflamatoria y la deposición de ECM a través de la producción de citocinas antiinflamatorias, como IL-10, y factores de crecimiento como el factor de crecimiento transformante β (TGF- β).

. A medida que progresa la respuesta a la agresión, la señalización aberrante y el cambio a la funcionalidad prorreparativa conducen al desarrollo de fibrosis.



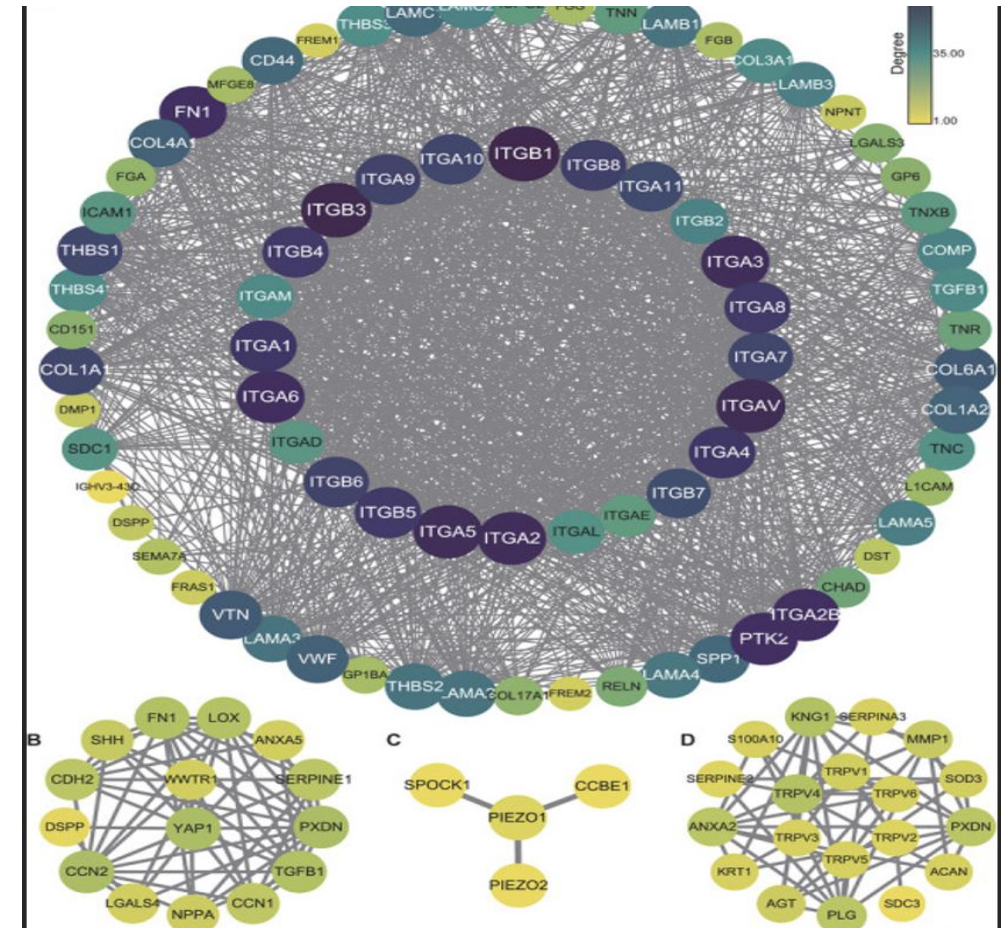
Fibrosis de la MEC

- Las propiedades mecánicas de la matriz extracelular (ECM), como la rigidez, la topología y la viscoelasticidad, sirven como reguladores clave del comportamiento celular a través de las vías de mecanotransducción.
- Mejora la comunicación entre células: tanto mecánica como bioquímica.
- Los cambios en la mecánica de la ECM se observan con frecuencia en condiciones patológicas, como el cáncer, la fibrosis y las enfermedades cardiovasculares, donde la remodelación desregulada de la ECM promueve la progresión de la enfermedad.



Rigidez de la y heterogeneidad de la MEC

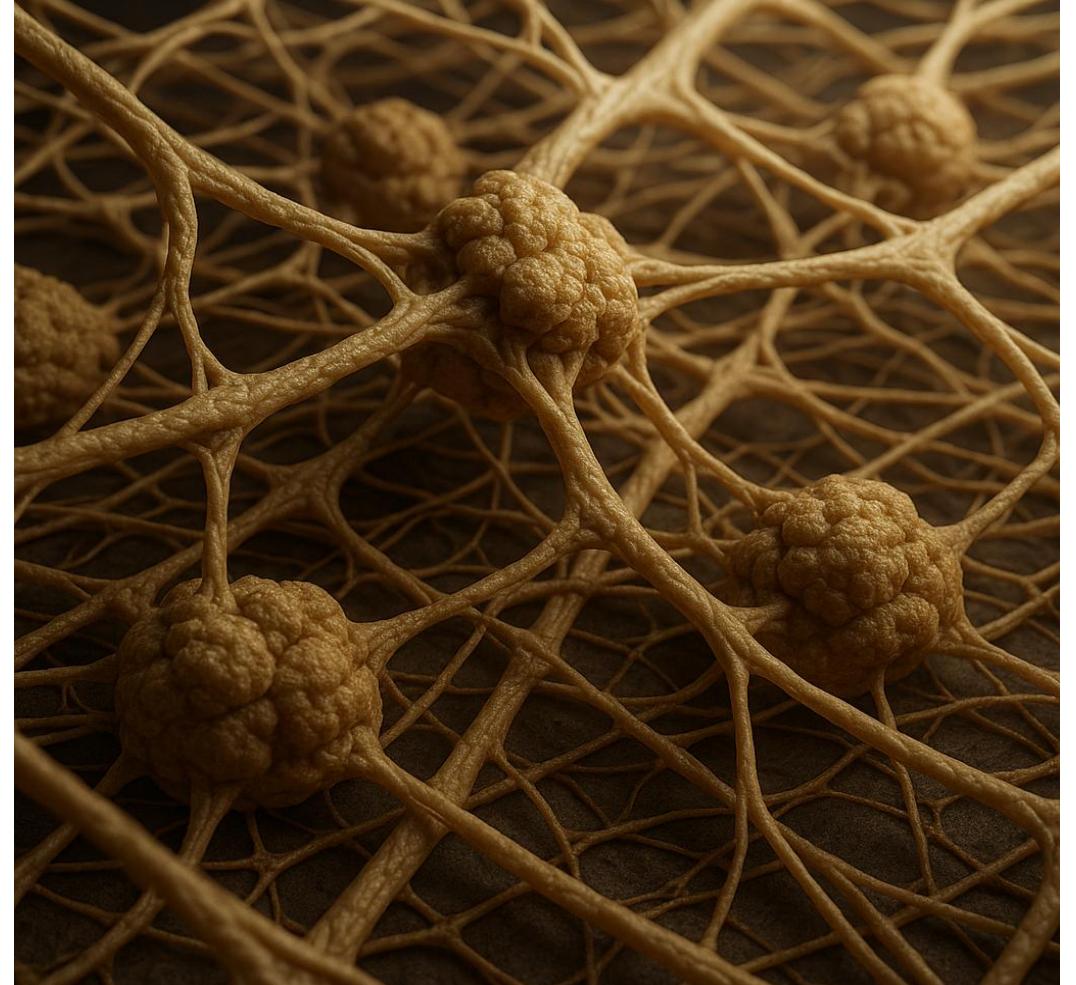
- En inflamación silenciosa, los fibroblastos miocárdicos aumentan la deposición de colágeno tipo I y exacerban la fibrosis cardíaca y la contracción de la MEC.
- Las células de cáncer de mama secretan lisil oxidasa similar a 2 (LOXL2), alinean las fibras de colágeno para formar canales estromales asociados a tumores y aceleran la metástasis.
- La MEC modifica constantemente su estructura para GARANTIZAR LA SUPERVIVENCIA CELULAR, así sea una célula cancerosa...



Abrir en una nueva pestaña
 Redes de interacción proteína-proteína (PPI) de proteínas de la matriz extracelular (ECM) correspondientes a proteínas de mecanotransducción. (A) Red PPI relacionada con la integrina. (B) Red PPI relacionada con YAP/TAZ. (C) Red PPI relacionada con PIEZO. (D) Red PPI relacionada con TRPV. Cada círculo en la figura representa una proteína, etiquetada con el nombre de su

Limitaciones reales...

- Inhibidores de moléculas que remodelan la ECM, como MMPs (metaloproteinasas) y enzimas de entrecruzamiento (e.g. LOX).
- Terapias dirigidas a células que modulan la ECM, como los fibroblastos asociados al cáncer (CAFs).
- Es DIFÍCIL lograr especificidad alta en terapias ECM-diana (evitar efectos adversos en tejidos normales).





► **Psiquiatría biológica.** Manuscrito del autor; disponible en PMC: 15 de febrero de 2025.

Publicado en su versión final editada como: Biol Psychiatry. 29 de octubre de 2023;95(4):339–347. doi:

[10.1016/j.biopsych.2023.10.014](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2023.10.014) 

Estresado hasta la médula: la inflamación y la permeabilidad intestinal vinculan los cambios en la microbiota intestinal relacionados con el estrés con los resultados de salud mental

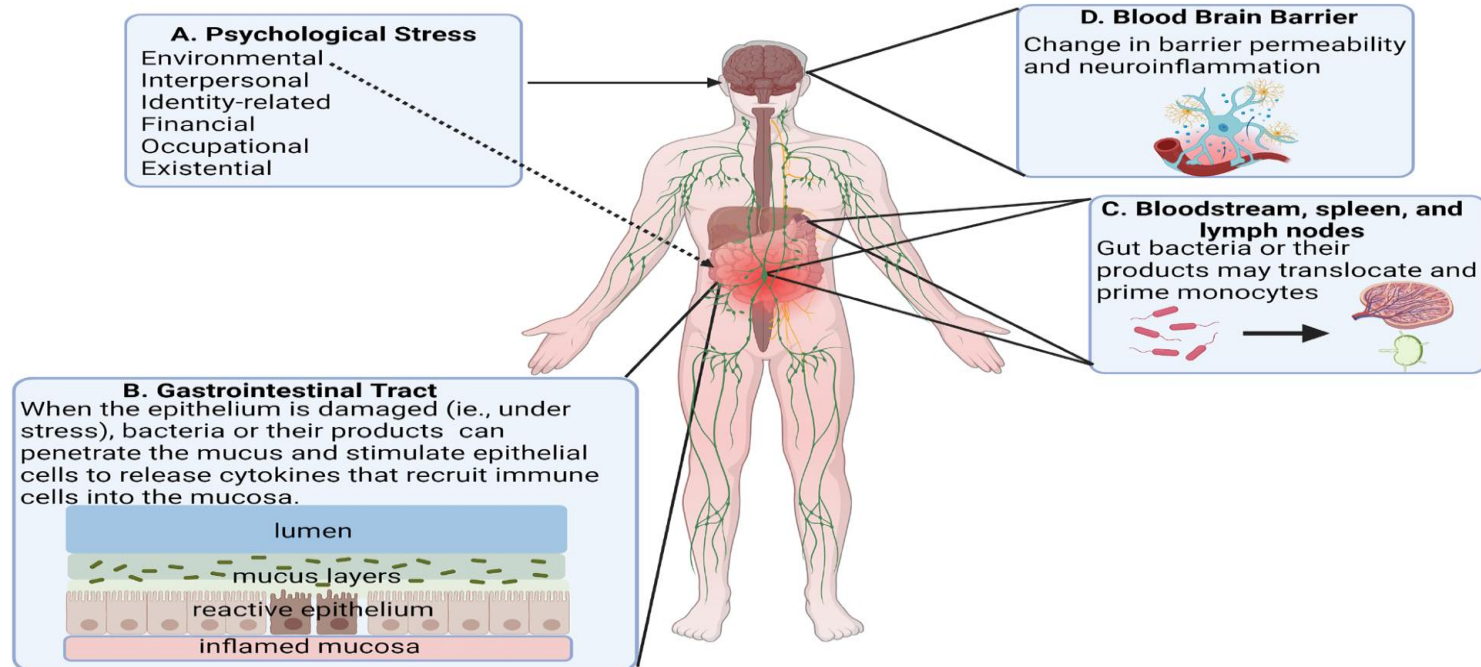
Annelise A Madison^{1,2}, Michael T Bailey^{1,3,4}

► Información del autor ► Notas del artículo ► Información sobre derechos de autor y licencias

PMCID: PMC10867428 NIHMSID: NIHMS1953650 PMID: [38353184](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38353184/)

Abstracto

Los niveles de estrés están aumentando, junto con la incidencia de trastornos psiquiátricos relacionados con el estrés. Quizás un fenómeno relacionado, especialmente en zonas urbanas, es que el intestino humano contiene menos especies bacterianas que nunca. Aunque las implicaciones funcionales de esta ausencia no están claras, una consecuencia podría ser la reducción de la resiliencia al estrés. La evidencia preclínica y clínica ha demostrado cómo la exposición al estrés puede alterar la microbiota intestinal y sus metabolitos, afectando la fisiología del huésped. Además, los cambios en la microbiota intestinal relacionados con el estrés ponen en peligro las uniones estrechas de la barrera intestinal. En este contexto, las bacterias y sus productos pueden translocarse del intestino al torrente sanguíneo, los ganglios linfáticos y otros órganos, modificando así las respuestas inflamatorias sistémicas. El aumento de la inflamación circulante puede ser un factor etiológico en los trastornos psiquiátricos relacionados con el estrés, incluyendo algunos casos de depresión. En esta revisión, detallamos la evidencia preclínica y clínica que rastrea estas vías de transmisión cerebro-intestino-cerebro que subyacen a los trastornos psiquiátricos relacionados con el estrés y que potencialmente afectan su respuesta a los medicamentos psiquiátricos convencionales. También revisamos la evidencia de intervenciones que modulan la microbiota intestinal (p. ej., antibióticos, probióticos, prebióticos) para reducir las respuestas al estrés y los síntomas psiquiátricos. Por último, analizamos los desafíos de la aplicación y las oportunidades de innovación que podrían impactar la práctica clínica psiquiátrica futura.



• Tanto el estrés agudo como el crónico afectan al sistema inmunitario.

• El estrés percibido, el afecto negativo y los eventos vitales importantes afectaron de manera significativa mucosa intestinal. No así con AINES y antibióticos.

-
- The diagram illustrates the pathogenesis of mitochondrial dysfunction and its downstream effects on cellular signaling and cell cycle arrest. It is divided into two main sections: the top section shows the initial process of mitochondrial impairment, and the bottom section shows the complex signaling pathways that lead to cell cycle arrest and SASP.
- Top Section: Mitochondrial Dysfunction and ROS Production**
- Adrenal gland:** Releases glucocorticoids (orange dots).
 - Glucocorticoid Receptor (GRE):** Binds to glucocorticoids, leading to **Impaired mitophagy** and **ATP↓**.
 - Accumulation of damaged mitochondria:** Results in the production of **ROS** (Reactive Oxygen Species).
- Bottom Section: Signaling Pathways and Cell Cycle Arrest**
- Legend:**
- Orange dot: glucocorticoid
 - Orange arrow: glucocorticoid receptor
 - Orange circle: glucocorticoid bind to receptor
 - Orange oval: mitochondria
 - Orange star: mitochondrial DNA
- Signaling Pathways:**
- ROS** (Reactive Oxygen Species) is a central hub that triggers multiple signaling pathways:
 - p16^{Ink4a} and AMPK:** ROS activates p16^{Ink4a} and AMPK.
 - mTOR and NF-κB:** ROS activates mTOR and NF-κB.
 - DDR (DNA Damage Response):** ROS activates DDR, which leads to p53 activation.
 - p53 Pathway:** Activated p53 leads to **Cell cycle arrest** and **SASP** (Senescence-Associated Secretory Phenotype). It also regulates the **CDK4/6-cyclinD** complex, which is inhibited by **Rb** and **Rb-E2F**.
 - AMPK Pathway:** Activated AMPK leads to **SIRT1** activation, which in turn inhibits **FOXO** and **NF-κB**.
 - NF-κB Pathway:** Activated NF-κB leads to the production of **IL-1α, IL-1β, IL-18, and IL-6**, which are components of SASP.
 - PI3K/AKT/mTOR Pathway:** ROS activates PI3K, which leads to PIP2, PIP3, and AKT activation. AKT activates mTOR, which in turn activates SIRT1.
 - Cell Cycle Arrest:** The final outcome of these pathways is **Cell cycle arrest**, which is also directly regulated by p53 and the CDK4/6-cyclinD complex.

Diafonía celular en la fibrosis: información sobre la dinámica de macrófagos y fibroblastos

[Zachary SCS Froom](#)¹, [Neal I Callaghan](#)², [Locke Davenport Huyer](#)^{1, 3, 4, 5, *}

► Información del autor ► Notas del artículo ► Información sobre derechos de autor y licencia

Identificador de producto principal: PMC12167814 Identificador de producto principal: [40334985](#)

Abstracto

La fibrosis patológica, el depósito excesivo de matriz extracelular y la rigidez tisular que causa disfunción orgánica progresiva, subyace a diversas enfermedades crónicas. El microambiente fibrótico está impulsado por la interacción microambiental dinámica entre diversos tipos celulares; los macrófagos y fibroblastos desempeñan un papel central en el inicio, el mantenimiento y la progresión de la enfermedad fibrótica. La plasticidad funcional de los macrófagos a los estímulos microambientales modula la funcionalidad de los fibroblastos mediante la liberación de citocinas proinflamatorias, factores de crecimiento y enzimas remodeladoras de la matriz que promueven la proliferación, activación y diferenciación de los fibroblastos en miofibroblastos. Los fibroblastos y miofibroblastos activados actúan como células efectoras fibróticas, secretando componentes de la matriz extracelular e iniciando la contractura microambiental. Los fibroblastos también modulan la función de los macrófagos mediante la liberación de sus propias citocinas proinflamatorias y factores de crecimiento, creando una comunicación bidireccional que refuerza el ciclo fibrótico crónico. La intrincada interacción entre macrófagos y fibroblastos, incluyendo sus secretomas e interacciones de señalización, provoca daño tisular y pérdida patológica de la función tisular. En esta revisión, examinamos las interacciones dinámicas recíprocas entre macrófagos y fibroblastos en condiciones fibróticas patológicas. Analizamos los linajes específicos y la funcionalidad de los macrófagos y fibroblastos implicados en la progresión fibrótica, centrándonos en sus vías de transducción de señales y la señalización secretora que posibilita su comportamiento profibrótico. Finalmente, presentamos una serie de recomendaciones para la experimentación futura con el fin de desarrollar un conjunto de posibles dianas terapéuticas antifibróticas. Comprender las interacciones celulares entre macrófagos y fibroblastos proporciona información valiosa sobre posibles estrategias terapéuticas para mitigar la progresión de la enfermedad fibrótica.

Crosstalk recíproco

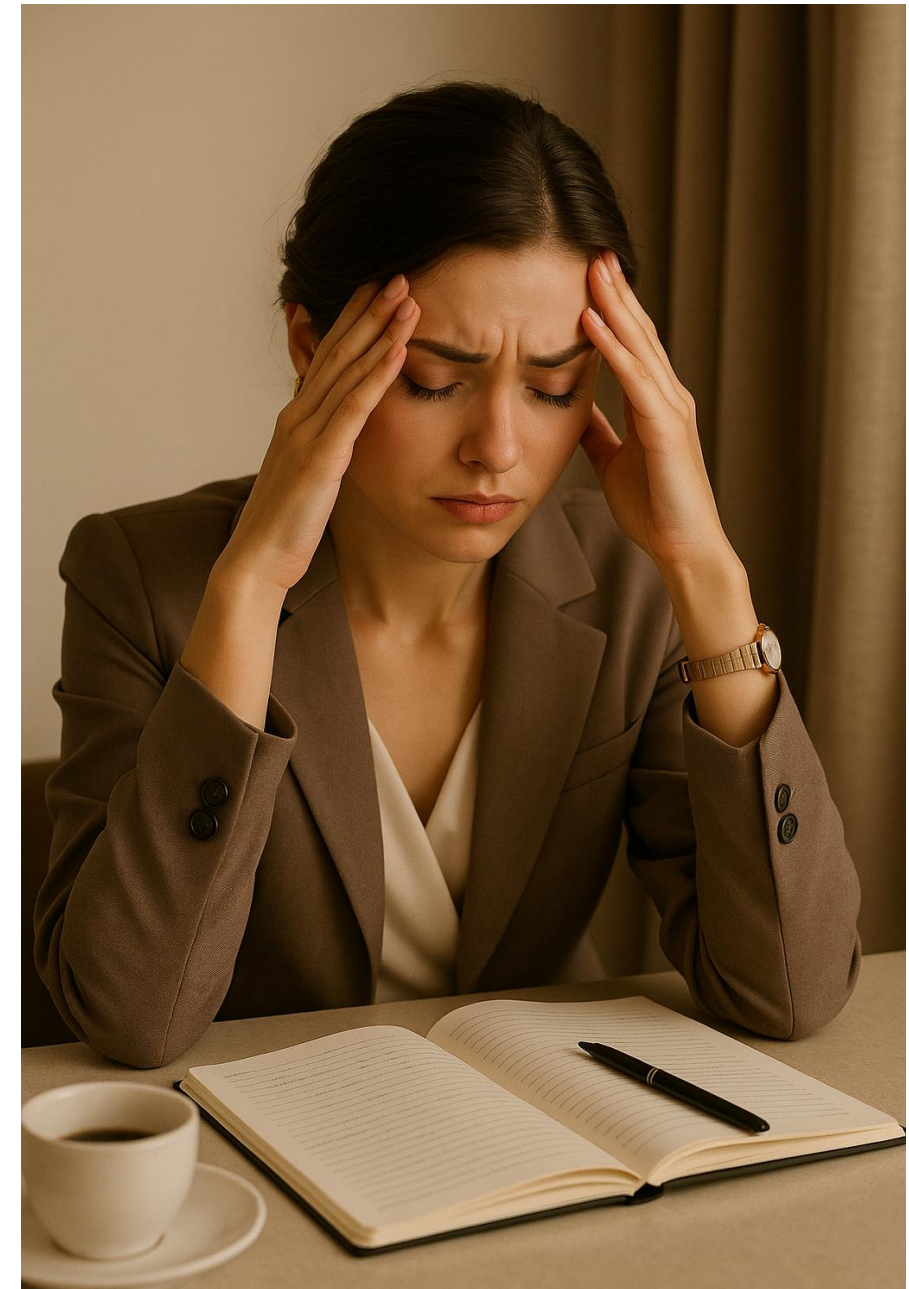
- Los macrófagos pueden polarizarse en diferentes estados funcionales dependiendo de señales del microambiente (inflamatorias, de crecimiento, mecánicas, etc.).
- Los fibroblastos activados (incluyendo los miofibroblastos) son los principales responsables de sintetizar componentes de la MEC (colágeno, fibronectina, etc.)
- La rigidez de la matriz, modifica la funcionalidad celular (tanto fibroblastos como macrófagos).
- La interacción no es de un solo sentido: una vez que comienza la fibrosis, los cambios en el ECM, los fibroblastos activados y los macrófagos favorecen un ciclo que se retroalimenta, dificultando la resolución de la fibrosis.

Estrés y Senescencia

- . El estrés se manifiesta como una respuesta fisiológica adaptativa crucial al entorno, así como una desregulación no específica y mal adaptativa del estado fisiológico.**
- . Las hormonas del estrés pueden inducir reacciones inflamatorias, lo cual a su vez promueve senescencia (por ejemplo a través del fenotipo secretor asociado con senescencia, SASP).**
 - Degeneración macular relacionada con la edad.**
 - Enfermedad renal crónica.**
 - Diabetes tipo 2.**
 - Enfermedades cardiovasculares.**

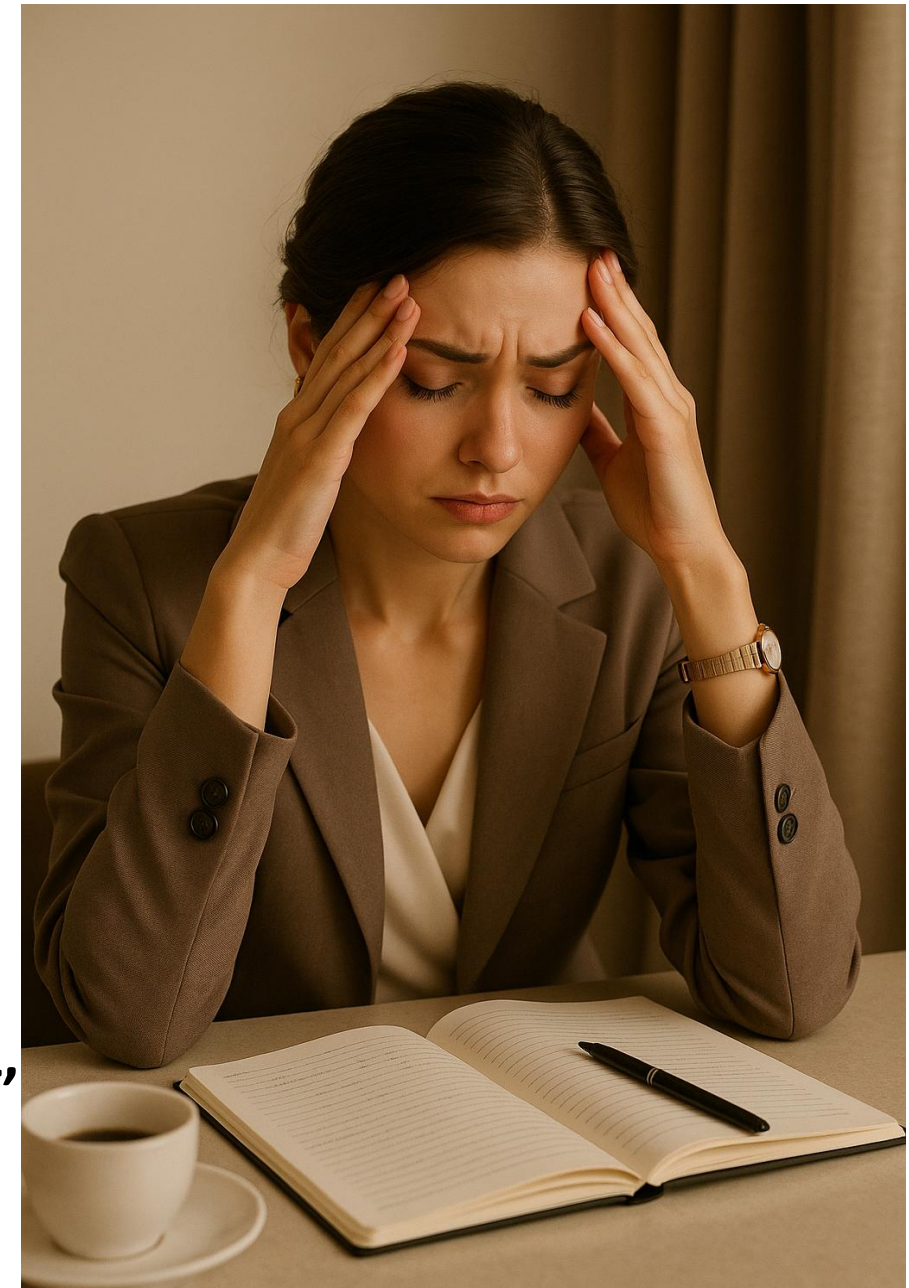
Estrés y envejecimiento

- . GR ejerce su influencia de forma ubicua en diversos tejidos corporales y estructuras celulares, e incluye a casi todas las células como su objetivo.**
- . Los GR funcionan como factores de transcripción activados por ligando, translocándose del citoplasma al núcleo, donde interactúan con elementos de respuesta a glucocorticoides en el genoma para modular la función celular .**

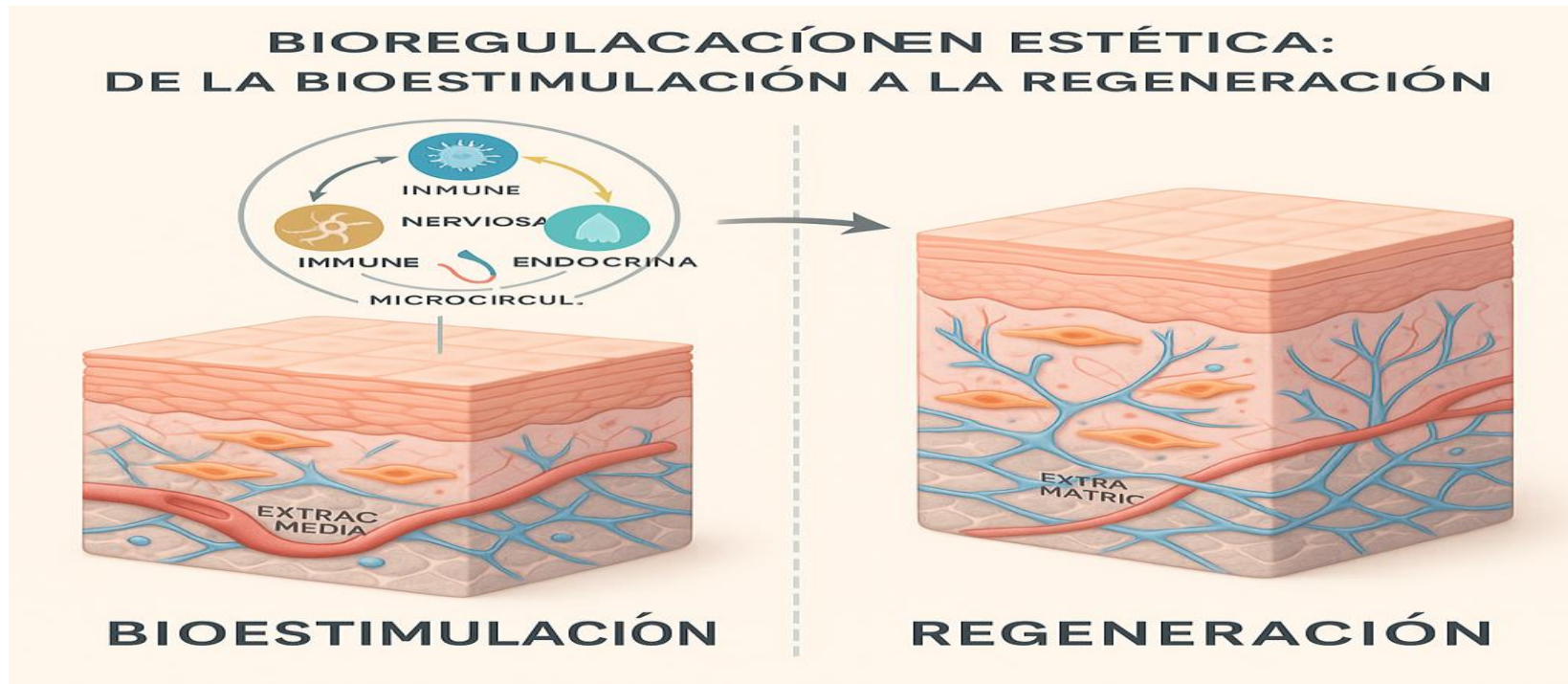


Estrés y envejecimiento

- . La exposición al estrés tanto en modelos animales como en humanos provoca alteraciones en la composición microbiana, derivando en disbiosis y cambios metabólicos que afectan funciones fisiológicas claves.**
- . Inflamación sistémica: La permeabilidad aumentada facilita la entrada de LPS y otros antígenos, activando vías inmunes como TLR4 → NF-κB, que incrementan la producción de citocinas proinflamatorias como IL-6 y TNF-α, contribuyendo a un estado inflamatorio de bajo grado.**



MEDICINA BIORREGULADORA DE SISTEMAS (BrSM)



SOPORTE en RED.

COFACTORES

Coenzyme A (D10)
 Magnesium phosphoricum (D6)
 Natrium pyruvicum (D8)

- Contribuyen a dar inicio al ciclo de Krebs.
- Soporte del metabolismo energético.
- Detoxificación.

VEGETALES

Lycopodium clavatum (D4)

- Activa reacciones antígeno-anticuerpo débiles, eliminando células lesionadas y restos celulares por acción de enzimas lisosómicas.
- Da soporte a la estructura del tejido conectivo. Restaura la matriz.



MINERALES

Cuprum sulfuricum (D6)
 Zincum metallicum (D10)
 Sulfur (D6)

- Contribuyen a: Eliminar toxinas.
- Modular la función de las metaloproteinasas, claves en los procesos anabólicos y catabólicos.

ANIMAL

Funiculus umbilicalis suis (D10)

- Activa reacciones antígeno-anticuerpo débiles, eliminando células lesionadas y restos celulares por acción de enzimas lisosómicas.
- Da soporte a la estructura del tejido conectivo.
- Restaura la matriz.

CENTREEL®

PRIMER Y ÚNICO

**medicamento
biorregulador**

en tabletas, de **origen natural**, que brinda soporte estructural y de la función de cada componente del eje Hipotálamo, Hipófisis, Suprarrenal (**HHA**), favoreciendo su autorregulación.



Favoreciendo su autorregulación y convirtiéndose en el **tratamiento ideal** para reactivar, reparar y regenerar el funcionamiento del eje HHA.²

3 COMPONENTES

D10

Glándula suprarenalis suis

D10

Hypophysis suis

D10

Hypothalamus suis

Centreel® estimula el adecuado funcionamiento de los órganos que componen el eje Hipotálamo, Hipófisis, Suprarrenal (**HHA**).⁷

Material exclusivo para el cuerpo médico. Prohibida su reproducción o divulgación como pieza publicitaria al público.

-Heel
Healthcare designed by nature





**MÁS IMPORTANTE que dar más años, es
DAR MÁS VIDA A LOS AÑOS**

GRACIAS.

GRACIAS.

GRACIAS.