

EL ÁCIDO ARAQUIDÓNICO Y SUS DERIVADOS. GENERALIDADES DE LOS PROSTANOIDES EN RELACIÓN CON PROCESOS INFLAMATORIOS

Palabras clave: Ácido araquidónico, prostanoides, inflamación.
Key words: Arachidonic acid, prostanoids, inflammation.

El ácido araquidónico es el precursor de los denominados eicosanoides, que se obtienen a partir de aquel por acción de distintas enzimas, y actúan en diferentes sistemas del organismo en forma autocrina o paracrina. Frente a situaciones patológicas, estos compuestos incrementan su producción relacionándose de manera directa con procesos inflamatorios. Los eicosanoides incluyen a: a) los prostanoides, constituidos por tromboxanos y prostaglandinas, obtenidos por acción de las ciclooxigenasas, b) los leucotrienos y las lipoxinas generados por acción de las lipoxigenasas y c) los ácidos hidroeicosatetraenoicos y los ácidos epoxieicosatrienoicos a partir de la acción del citocromo P 450. Dentro de los prostanoides, el tromboxano A2 es un agente vasoconstrictor, mientras que la prostaglandina PGE2 actúa en condiciones normales a nivel vascular generando vasodilatación y a nivel gástrico estimulando la producción del moco protector del estómago, siendo a su vez, una de las sustancias endógenas que más dolor, inflamación y enrojecimiento generan. Los leucotrienos son compuestos pro-inflamatorios relacionados con patologías inflamatorias como artritis reumatoidea, enfermedad inflamatoria intestinal, asma bronquial, cáncer, osteoartritis y aterosclerosis, mientras que las lipoxinas están relacionadas con acciones anti-inflamatorias. Los ácidos hidroeicosatetraenoicos son agentes vasoconstrictores, en cambio los ácidos epoxieicosatrienoicos tienen acción vasodilatadora, anti-inflamatoria y anti-agregante plaquetaria. Podemos concluir que todos los eicosanoides ejercen acciones relacionadas con la inflamación, siendo agentes pro o anti inflamatorios pero, entre los prostanoides, cada prostaglandina en particular podrá ejercer diferentes acciones dependiendo del órgano y de la condición fisiológica del organismo al momento de ser secretada.

The arachidonic acid, through the action of different enzyme pathways, generates a new family of compounds called eicosanoids, which exert their actions through an autocrine or paracrine way. These compounds increase their production during pathological situations where inflammation is present. Through the action of enzymes, eicosanoids are converted into three new families of compounds: a) the prostanoids, that include thromboxane and prostaglandins, which are synthesized by cyclooxygenases pathway; b) the leukotrienes and the lipoxins generated through lipoxygenases pathway and c) the hydroxyeicosatetraenoic acid and the epoxyeicosatrienoic acids produced by the action of cytochrome P450 enzymes. Among prostanoids, thromboxane A2 acts as a vasoconstrictor agent while, for example, prostaglandin PGE2 in physiological conditions acts as a vasodilator and stimulates the production of the stomach's protective mucus, but it is also one of the molecules that can produce more pain, more inflammation and redness, in a pathological environment. The leukotrienes are pro-inflammatory compounds related to different inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis, inflammatory bowel disease, asthma, cancer, osteoarthritis and atherosclerosis, and the lipoxins are anti-inflammatory agents. The hydroxyeicosatetraenoic acid exerts vasoconstrictor effects but, on the other hand, the epoxyeicosatrienoic acid shows vasodilator, anti-inflammatory and anti-platelet actions. It can be concluded that all eicosanoid compounds can exert different actions related to inflammation, acting as pro- or anti-inflammatory agents, but among prostanoids, each prostaglandin would show different actions considering the targeted organ/system and the organism physiological/pathological situation when it is secreted.

■ **Silvana M. Cantú^{1*}; Hyun Jin Lee¹; Adriana Donoso¹; Ana M. Puyó¹; Horacio A. Peredo¹.**

¹Cátedra de Anatomía e Histología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires. Argentina.

*E-mail: smcantu@ffyb.uba.ar

■ INTRODUCCIÓN

El camino molecular de una gran familia: Del ácido araquidónico hacia los prostanoides

El ácido araquidónico (AA) o ácido eicosatetraenoico es un ácido graso poliinsaturado formado por 20 átomos de carbono que pertenece a la familia de los omega-6. Forma parte de los fosfolípidos de la membrana celular de los mamíferos, y se sintetiza a partir de uno de los ácidos grasos esenciales, el ácido linoleico.

Por acción de la enzima fosfolipasa A2 (PLA₂), el AA es liberado de la membrana celular hacia el citosol para ser metabolizado por acción enzimática, derivando en la formación de diferentes eicosanoides a través de varias rutas metabólicas distintas, siendo las más estudiadas: a).- la ruta mediada por las ciclooxigenasas (COX) que dan origen a los prostanoides representados por las prostaglandinas y los tromboxanos (Meirer y col., 2014) (Figura 1) (Figura 2), b).- la ruta mediada por las lipoxigenasas (LOX) que dan origen a los leucotrienos y a las lipoxinas y, por último, c).- la ruta mediada por el citocromo P 450 (CYP450) que da origen a los ácidos hidroeicosa-

tetraenoicos (HETEs) y a los ácidos epoxieicosatrienoicos (EETs).

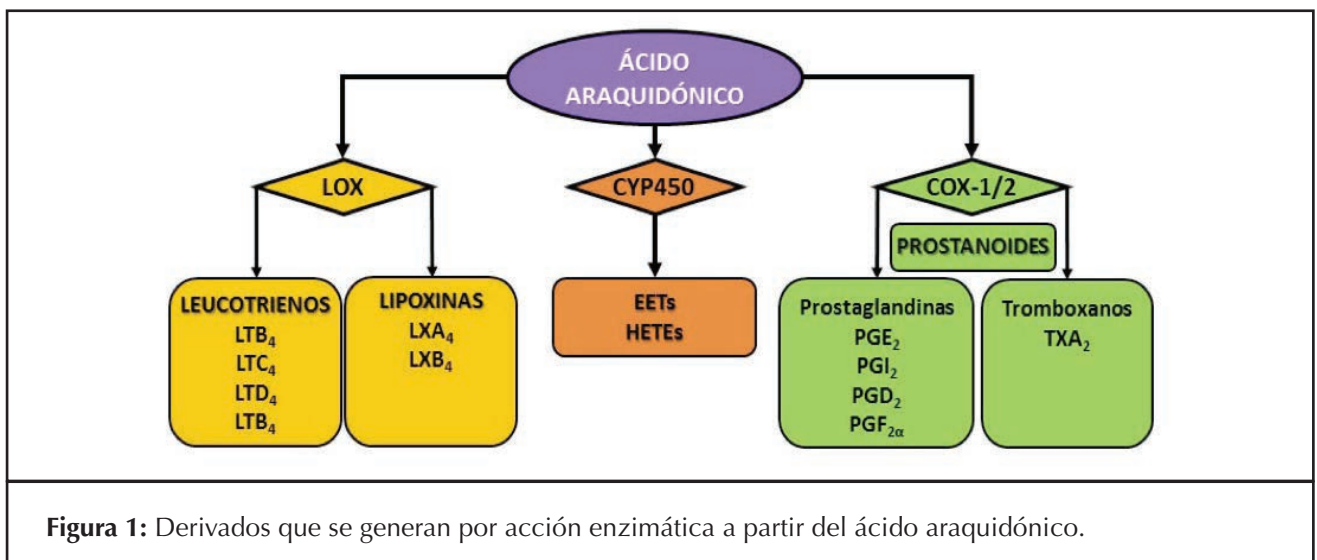
Una vez secretados por las células productoras, los eicosanoides actúan en forma autocrina, es decir que ejercen su acción por medio de receptores ubicados en la misma célula que lo produce, o en forma paracrina, o sea que los receptores sobre los que actúa se ubican en el entorno cercano a la célula que lo produce (Stables y col., 2011), modulando diferentes mecanismos fisiológicos relacionados con el sistema nervioso central, el cardiovascular, el digestivo, el genitourinario, el endocrino, el respiratorio, y el sistema inmune (Hata y col., 2004). Frente a situaciones patológicas pueden producirse y secretarse en exceso generando dolor, fiebre e inflamación (Haeggström y col., 2011).

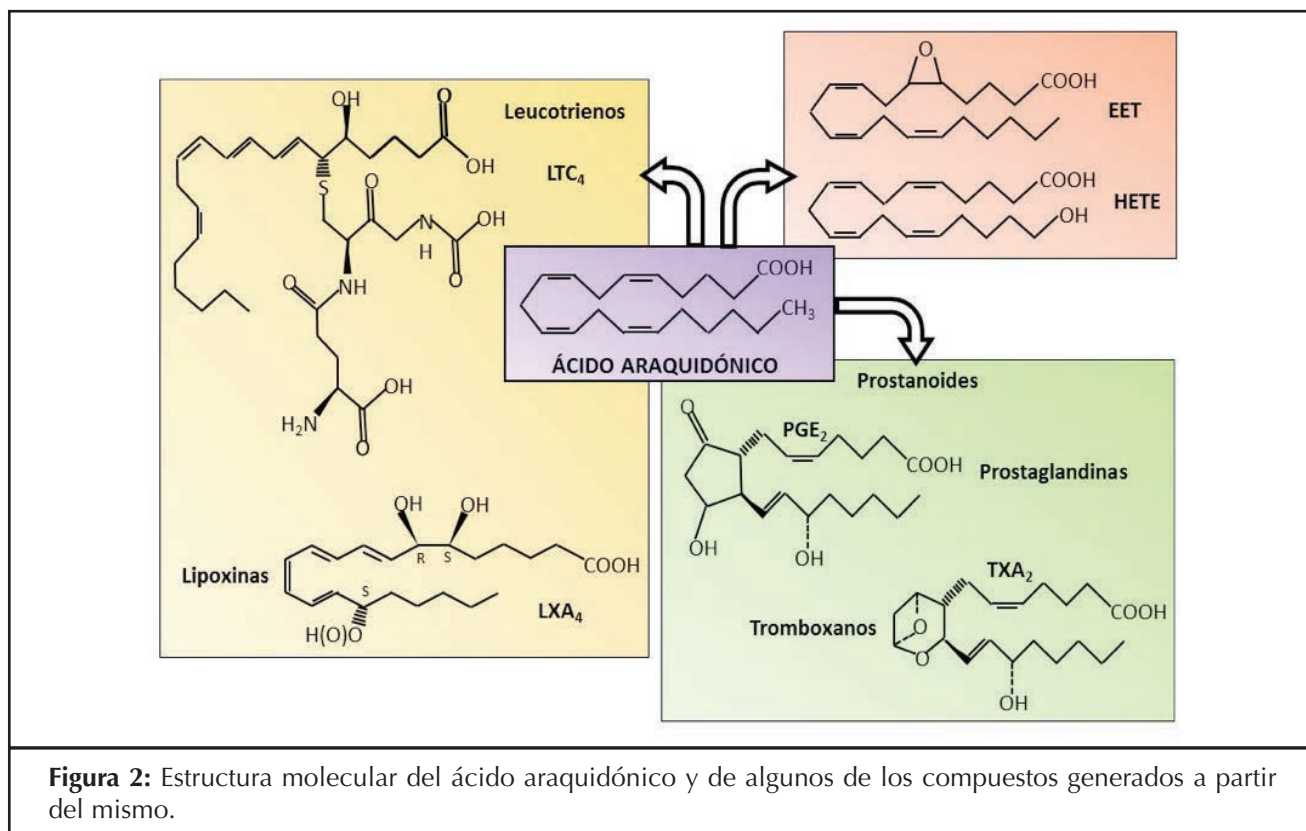
■ RUTA DE LAS CICLOOXIGENASAS. EL CAMINO FINAL CON DESTINO A LOS PROSTANOIDES

Una vez que el AA es liberado de la membrana plasmática por acción de la PLA₂, es metabolizado por las ciclooxigenasas (COX), enzimas bifuncionales que dan origen a los prostanoides, mediadores lipídicos

de inflamación con acción autocrina y paracrina, que incluyen tanto a las prostaglandinas (PGs) como a los tromboxanos (TXs). Existen dos isoformas de las enzimas COX: la COX-1 que es una enzima constitutiva presente en la mayoría de las células del organismo y que regula la homeostasis basal de la síntesis de los prostanoides, y la COX-2 que es una enzima inducible frente a estímulos inflamatorios tales como la acción de citoquinas pro-inflamatorias, lipopolisacáridos (LPS) bacterianos, factores de crecimiento y agentes promotores de tumores (Ricciotti y col., 2011) (Meirer y col., 2014). Se demostró recientemente que la COX-2 está presente en diferentes tejidos y órganos tales como la médula espinal, el cerebro y los riñones (Hwang y col., 2013). Existen cuatro prostaglandinas con actividad biológica, a saber: la prostaglandina D₂ (PGD₂), la prostaglandina E₂ (PGE₂), la prostaciclina o prostaglandina I₂ (PGI₂), y la prostaglandina F_{2α} (PGF_{2α}), todas ellas producidas en diferentes órganos y tejidos, en los cuales los diferentes tipos celulares sintetizan una o dos de ellas manteniendo así la homeostasis del organismo (Ricciotti y col., 2011).

La primera prostaglandina sin-





teizada por esta vía es la prostaglandina G_2 (PGG_2), un producto inestable y efímero que se convierte rápidamente por acción peroxidante de las COX en la prostaglandina H_2 (PGH_2). A partir de esta última, se generan una serie de prostanoideos diferentes por acción de enzimas específicas con capacidad de sintetasas y de isomerasas, dependiendo de la célula en cuestión. La enzima tromboxano sintetasa (TXAS) está presente en las plaquetas y los macrófagos de la sangre y da origen al tromboxano A_2 (TXA_2), la prostaglandina F sintetasa (PGFS) se encuentra principalmente en el útero y origina a la prostaglandina $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$), y la prostaciclina sintetasa (PGIS) se encuentra presente en las células endoteliales y origina a la prostaciclina o prostaglandina I_2 (PGI_2). Se hallaron dos tipos de prostaglandina D_2 sintetasa, una en el cerebro y la otra en los macrófagos, y en ambos casos originan a la prostaglandina D_2 (PGD_2) (Meirer y col., 2014). La PGE_2 sintetasa pre-

senta tres fracciones, una microsomal llamada mPGES-1, otra asociada a membrana celular denominada mPGES-2, y una fracción citosólica llamada cPGES, siendo la mPGES-2 y la cPGES enzimas constitutivas, mientras que la mPGES-1 es inducible por factores pro-inflamatorios. Por acción de estas últimas tres enzimas se origina la prostaglandina E_2 (PGE_2) (Hwang y col., 2013) (Figura 3).

Todos los prostanoideos actúan a través de receptores específicos acoplados a proteína G, modulando sistemas intracelulares de segundos mensajeros (Ca^{2+} , AMP cíclico, inositol fosfato). A la fecha se aislaron y describieron 9 tipos de receptores para prostanoideos: dos isoformas para PGD_2 (DP_1 y DP_2), cuatro isoformas para PGE_2 (EP_{1r} , EP_{2r} , EP_{3r} , EP_4) (Hwang y col., 2013), y los tres restantes son los receptores para $PGF_{2\alpha}$, PGI_2 y TXA_2 denominados FP, IP y TP respectivamente. Asimismo, se describieron dos isoformas para el

receptor FP (FP_A y FP_B), otras dos isoformas para el receptor TP (TP_α y TP_β) y 8 isoformas para el receptor EP_{3r} , generadas todas por mecanismos de corte y empalme alternativo a nivel del ARN mensajero (ARNm), difiriendo solamente en el extremo C-terminal (Ricciotti y col., 2011).

Las funciones biológicas de los prostanoideos dependen del órgano y de la condición fisiológica del organismo. A nivel del tracto gastrointestinal, PGE_2 , $PGF_{2\alpha}$ y PGI_2 aseguran el flujo de sangre a la mucosa gástrica y estimulan la producción del moco protector en el estómago al igual que la secreción de bicarbonato. En el sistema cardiovascular, PGD_{2r} , PGE_2 y PGI_2 modulan el tono vascular generando vasodilatación, mientras que TXA_2 actúa como un potente agente vasoconstrictor. A nivel de las vías respiratorias, $PGF_{2\alpha}$ actúa como agente broncoconstrictor, mientras que PGE_2 actúa como broncodilatador. En lo referente al dolor generado por inflamación, la

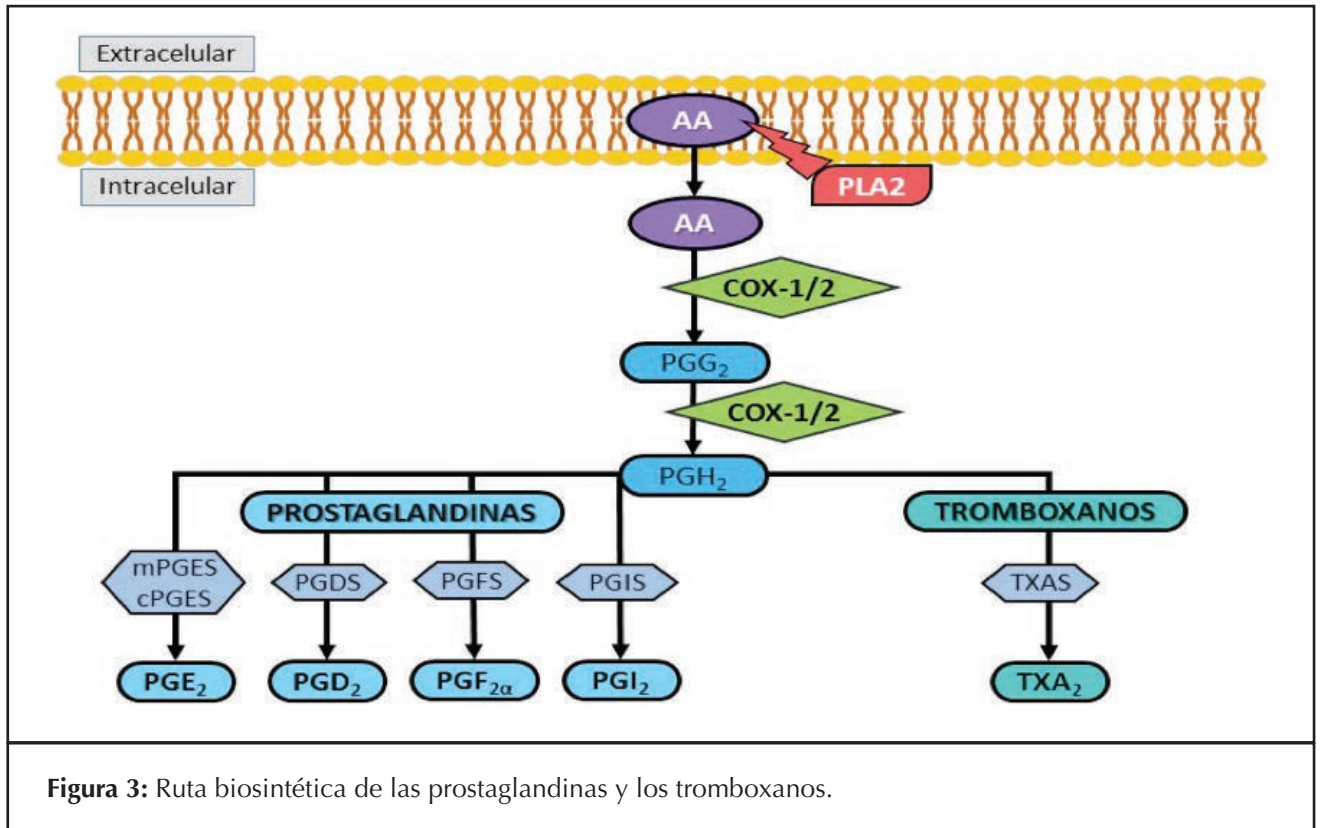


Figura 3: Ruta biosintética de las prostaglandinas y los tromboxanos.

PGE₂ es una de las sustancias endógenas que más dolor, inflamación y enrojecimiento generan. La unión de las prostaglandinas con sus receptores sensibiliza neuronas específicas de dolor. Por ejemplo, PGE₂ interactúa con los receptores EP₁ y EP₂ de las terminales nerviosas nociceptivas centrales y periféricas respectivamente, mientras que PGI₂ actúa sobre receptores IP pertenecientes a terminales nerviosas nociceptivas periféricas. Asimismo, PGE₂ actúa sobre neuronas y contribuye a la respuesta inflamatoria sistémica que puede desencadenar fiebre, fatiga, e hipersensibilidad al dolor (Hwang y col., 2013).

La PGE₂ es la prostaglandina de mayor producción en condiciones fisiológicas. Es un importante mediador de varias funciones biológicas tales como la respuesta inmune, la presión arterial, la integridad gastrointestinal y la fertilidad. Alteraciones en la síntesis o degradación de esta prostaglandina fueron relacio-

nadas con diversas patologías. En la inflamación está directamente relacionada con el enrojecimiento, el edema y el dolor. Los dos primeros se generan por incremento del flujo sanguíneo y de la permeabilidad a nivel del lecho capilar, mientras que el dolor está generado por la interacción de la PGE₂ con neuronas sensitivas periféricas en relación con la médula espinal y el cerebro. La respuesta a PGE₂ dependerá del tipo receptor en particular con el cual interactuare. Por ejemplo, cuando se une al receptor EP₁ de neuronas sensitivas periféricas desencadena hiperalgesia, pero cuando la interacción ocurre con los receptores EP₂ y EP₄ favorece la formación de edema relacionado por ejemplo con artritis. Por otra parte, cuando PGE₂ interactúa con receptores EP ubicados en células del sistema inmune incluyendo a macrófagos, células dendríticas y linfocitos T y B, puede desencadenar tanto acciones pro como anti-inflamatorias (Ricciotti y col., 2011). Cuando la interacción

ocurre con el receptor EP₃ de los mastocitos, se induce el aumento de la permeabilidad vascular que deriva en edema (Kawahara y col., 2015).

Estudios realizados demostraron que la PGI₂ incrementa su producción y secreción en el sitio en que se haya producido daño tisular o inflamación. Su interacción con receptores IP está directamente relacionada con la sensación de dolor tanto a nivel periférico como a nivel central (Chen y col., 2013). Por otra parte, se describió a la PGI₂ como uno de los prostanoides más importantes a nivel cardiovascular ya que, junto con otros agentes, contribuye en la regulación de la homeostasis de dicho sistema. Es producida por el endotelio vascular al igual que por las células musculares lisas de la pared de los vasos sanguíneos, y por las células progenitoras del endotelio. Ejerce un efecto vasodilatador cuando actúa a nivel de las células musculares de la pared vascular, e inhi-

be la agregación plaquetaria como así también la adhesión leucocitaria y, por acción anti-mitogénica inhibe la proliferación de las células musculares lisas de la pared vascular ya que genera un bloqueo en la síntesis de su ADN. Una vez generada, PGI_2 no se acumula, secretándose rápidamente y ejerciendo sus acciones a nivel local al interactuar con receptores IP localizados en los riñones, el hígado, los pulmones, las plaquetas, el corazón y la aorta, siendo luego rápidamente degradada a su metabolito inactivo denominado 6-ceto- $\text{PGF}_{1\alpha}$ (Ricciotti y col., 2011).

La PGD_2 se caracteriza por presentar acción tanto pro- como anti-inflamatoria en diversos tejidos, estando todas sus acciones mediadas por los receptores DP_1 y DP_2 (Chen y col., 2013). Es la prostaglandina de mayor producción en los mastocitos activados de la piel participando de reacciones alérgicas inducidas por la inmunoglobulina E (IgE). Está presente a nivel de las vías respiratorias y su producción se incrementa durante crisis de asma alérgica generando broncoconstricción e infiltración tisular de eosinófilos, mediados por su acción a nivel de receptores DP_1 . Se encuentra asociada también con otras células del sistema inmune tales como células dendríticas y linfocitos T colaboradores de tipo 2, sugiriendo que la PGD_2 por interacción con receptores DP_2 , tendría acción moduladora en la respuesta del sistema inmune. Esta prostaglandina actúa como agente anti-agregante plaquetario, vasodilatador y vasoconstrictor, y también participa en la contracción y relajación del músculo liso, en la secreción de moco y, a nivel del sistema nervioso central, en la inducción del sueño y la percepción del dolor (Hata y col., 2004) (Ricciotti y col., 2011).

Respecto a la prostaglandina $\text{PGF}_{2\alpha'}$ es escasa la evidencia en-

contrada en relación a procesos inflamatorios. Todos sus efectos están mediados por los receptores FP, tanto FP_A como FP_B . Está presente principalmente en el aparato reproductor femenino, participando de los procesos de ovulación, luteólisis, contracción del músculo liso uterino y del comienzo del parto. Se produce durante el ciclo menstrual a nivel del endometrio y sus fluctuaciones están directamente relacionadas con problemas reproductivos incluyendo sangrado menstrual prolongado y doloroso, y crecimiento de adenocarcinomas endometriales. Se describió también que tiene participación en la percepción del dolor, en la regulación de la función renal, en la regulación de la presión intraocular en relación con el glaucoma, en cardiomiopatías como la hipertrofia cardíaca, en la contracción de los vasos arteriales, y en el daño cerebral (Hata col., 2004) (Ricciotti y col., 2011).

El TXA_2 es un compuesto inestable cuya vida media es de aproximadamente 30 segundos, y luego se convierte en un metabolito inactivo denominado TXB_2 . El TXA_2 ejerce su acción por intermedio de los receptores TP, tanto TP_α como TP_β . Presenta principalmente acciones cardiovasculares y hemodinámicas, estando involucrado en procesos inflamatorios endoteliales y procesos de adhesión y agregación plaquetaria regulando la coagulación sanguínea. La síntesis aumentada de este compuesto se relaciona con afecciones cardiovasculares que incluyen isquemia miocárdica aguda y falla cardíaca. A nivel del aparato respiratorio estimula la proliferación del músculo liso y la contracción del mismo siendo un importante agente broncoconstrictor relacionado directamente con la patogenia del asma. Por último, al ser producido por los macrófagos y las células dendríticas, podría regular la diferencia-

ción y proliferación de los linfocitos T y de esta forma regular en parte, la respuesta inmune (Hata y col., 2004).

■ RUTA DE LAS LIPOXIGENASAS. CON DESTINO A LOS LEUCOTRIENOS Y LAS LIPOXINAS

La ruta mediada por las enzimas llamadas lipoxigenasas (LOX) da origen a los leucotrienos (LTs) y a las lipoxinas (LXs). Existen varias LOXs de las cuales la 5-, la 12- y la 15- lipoxigenasas (5-LOX; 12-LOX; 15-LOX) son las tres principales enzimas involucradas, que están presentes en leucocitos, plaquetas, y células endoteliales respectivamente (Stables y col., 2011).

La enzima 5-LOX es la responsable de la formación de sustancias anafilácticas de reacción lenta (vinculadas con procesos alérgicos), entre ellas los leucotrienos C_4 , D_4 y E_4 (LTC_4 , LTD_4 y LTE_4), y factores atracción de neutrófilos y eosinófilos como el leucotrieno B_4 (LTB_4) (Meng y col., 2015). Todos ellos son compuestos pro-inflamatorios generados por leucocitos polimorfonucleares, macrófagos y mastocitos. La 5-LOX convierte el AA en el ácido 5-hidroperoxieicosatetraenoico (5-HPETE), que por deshidratación genera un compuesto inestable, el leucotrieno A_4 (LTA_4), que a su vez es convertido en leucotrieno B_4 (LTB_4) por acción de la enzima LTA_4 hidrolasa o, en LTC_4 por acción de la enzima γ -glutamyl-S-transferasa. Luego, por metabolización del LTC_4 en manos de la γ -glutamyl-transpeptidasa se genera el LTD_4 , que es a su vez modificado molecularmente por una dipeptidasa para originar el LTE_4 (Figura 4). Los leucotrienos se relacionan con diferentes patologías como ser artritis reumatoidea, enfermedad inflamatoria intestinal, rinitis alérgica, asma bronquial, cáncer, osteoartritis y aterosclerosis (Stables y col.,

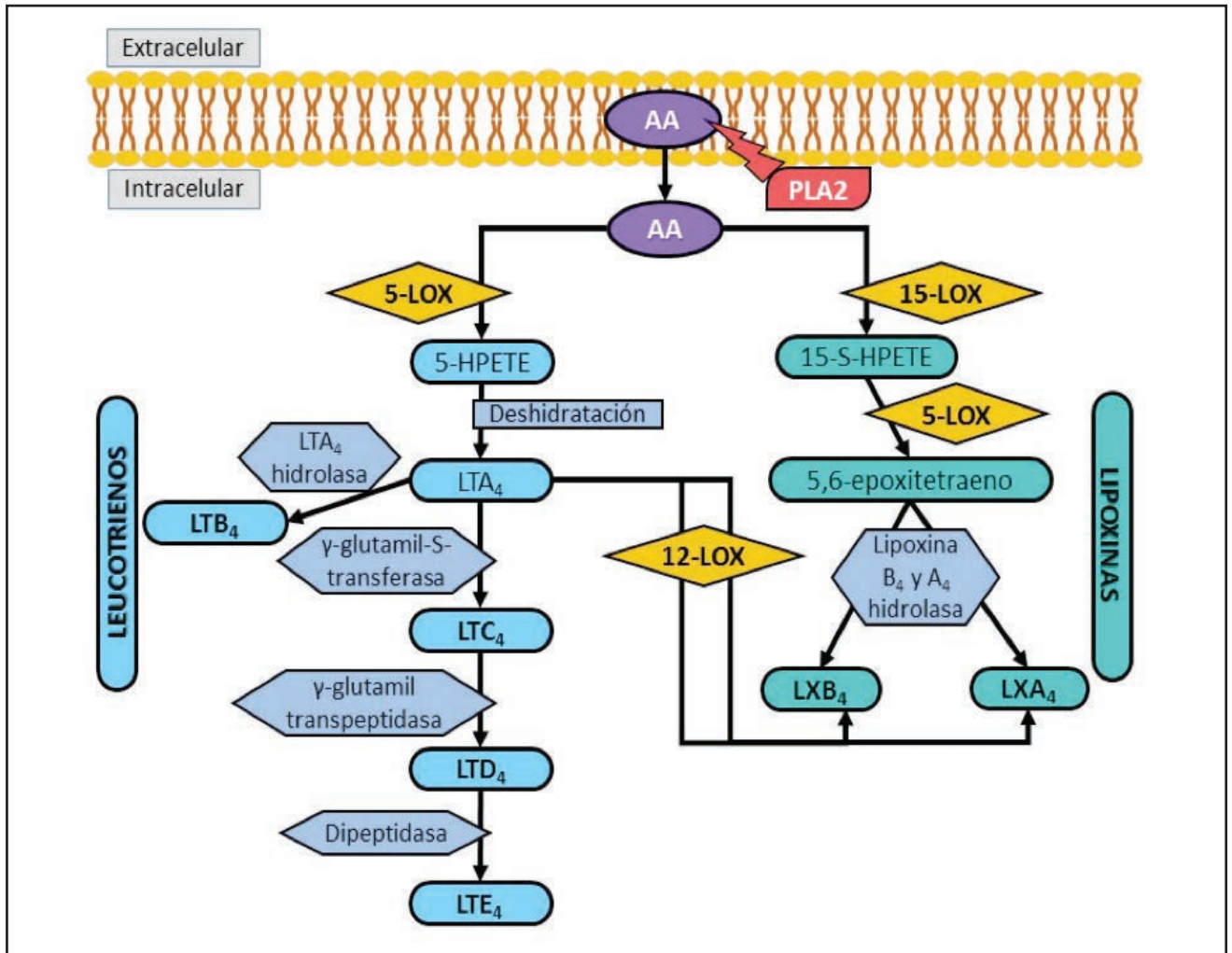


Figura 4: Ruta biosintética de los leucotrienos y de las lipoxinas.

2011).

Las lipoxinas son derivados biológicamente activos de los eicosanoides que contienen trihidroxitetraenos, generados por interacción célula-célula mediante un proceso denominado biosíntesis transcelular. Son moléculas con acción antiinflamatoria y se sintetizan principalmente por dos rutas biosintéticas distintas. La primera ocurre en los eosinófilos, los monocitos y las células epiteliales pertenecientes al tracto respiratorio, gastrointestinal y cavidad bucal, y consiste en la oxigenación del AA en el carbono 15 (C-15) por acción de la 15-LOX, generando el ácido 15-S-hidroperoxieicosatetraenoico (15-S-HPETE) que

es captado por leucocitos polimorfonucleares y/o monocitos para convertirlo en ácido 5,6-epoxitetraeno por acción de la 5-LOX, y que luego es hidrolizado por la enzima lipoxina A₄ hidrolasa o por la enzima lipoxina B₄ hidrolasa para formar los compuestos finales biológicamente activos llamados lipoxina A₄ (LXA₄) y lipoxina B₄ (LXB₄) respectivamente. La segunda ruta biosintética de las lipoxinas es dependiente de LTA₄ e involucra la interacción entre leucocitos y plaquetas en sangre periférica. La enzima 5-LOX contenida en los leucocitos convierte al AA en LTA₄ que es captado por las plaquetas y, por acción de la enzima 12-LOX es convertido en LXA₄ y LXB₄ (Stables y col., 2011) (Figura 4).

En cuanto a la actividad biológica, los LTs son mediadores lipídicos con acción paracrina que intervienen en procesos inflamatorios e inmunológicos mediados por receptores específicos de tipo rodopsina acoplados a proteína G. Se describieron cuatro tipos de receptores para LTs. Dos tipos de receptores llamados CysLT₁ y CysLT₂ cuyos ligandos son los cisteinil leucotrienos LTC₄, LTD₄ y LTE₄ involucrados en diferentes procesos como ser reacciones de hipersensibilidad inmediata; broncoespasmos, por ser agentes desencadenantes de contracción del músculo liso de las vías respiratorias; y edema ya que incrementan la permeabilidad vascular y contraen las células endoteliales de

la microvasculatura. Los otros dos tipos de receptores son los llamados BLT_1 y BLT_2 cuyo ligando es el leucotrieno LTB_4 , un potente agente quimiotáctico para neutrófilos, macrófagos y eosinófilos, siendo todas ellas células involucradas en procesos inflamatorios. Por último, los LTs están relacionados con la producción del moco protector a nivel gastrointestinal. Resumiendo, los LTs son importantes mediadores en procesos inflamatorios y alérgicos, asma, rinitis alérgica, artritis reumatoidea, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal y colitis ulcerosa (Hwang y col., 2013), (Meirer y col., 2014).

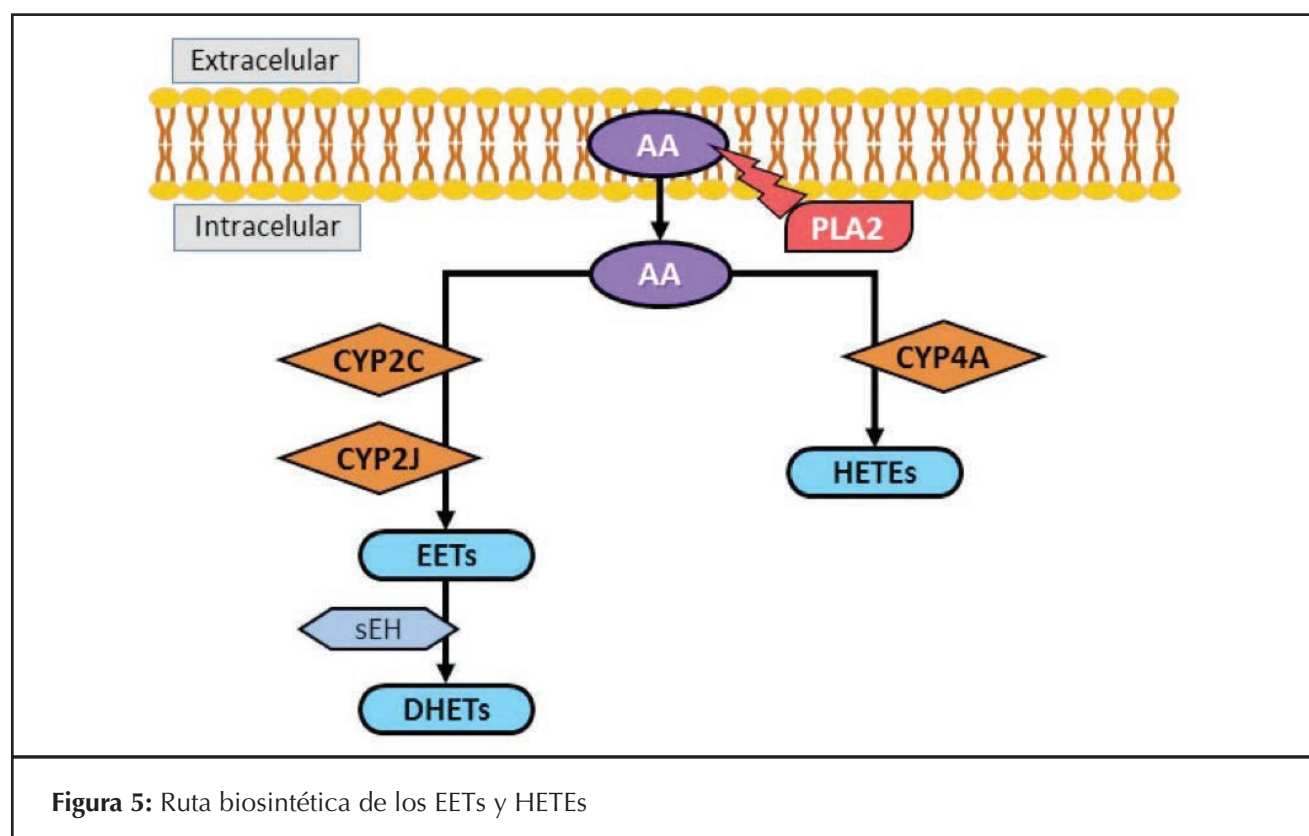
■ RUTA DEL CITOCROMO P450. UN CORTO RECORRIDO HACIA LOS HETES Y EETS

La gran familia del citocromo P450 (CYP450) son enzimas ancladas a la membrana celular que contienen un grupo hemo en su estructura y están presentes en el hí-

gado, cerebro, riñones, pulmones, corazón, y aparato cardiovascular. Catalizan la conversión de ácidos grasos, entre ellos el AA, a derivados de 20 átomos de carbono entre los que se encuentran derivados epoxilados por ejemplo los ácidos epoxieicosatrienoicos (EETs) obtenidos a partir del AA por acción de las enzimas CYP2C y CYP2J, derivados hidroxilados como los ácidos hidroieicosatetraenoicos (HETEs) por intermedio de la enzima CYP4A y, por último, a partir de los EETs por acción de la enzima epóxido hidrolasa soluble (sEH) se generan derivados dihidroxilados llamados ácidos dihidroieicosatrienoicos (DHETs) con menor actividad biológica que los mencionados anteriormente (Stables y col., 2011) (Figura 5). Se sugirió que los EETs podrían actuar como factores hiperpolarizantes derivados del endotelio (EDHFs) con acción vasodilatadora. A modo de ejemplo, el AA en el endotelio vascular es convertido a EETs con acción anti-inflamatoria y anti-agre-

gante plaquetaria mientras que, en el músculo liso vascular es hidroxilado y convertido a 20-HETE con acción vasoconstrictora. La acción de ambos compuestos contribuye a mantener la homeostasis vascular (Hwang y col., 2013).

Se sabe que los EETs son mediadores lipídicos que actúan en forma autocrina y paracrina por unión a receptores de membrana acoplados a proteína G, los cuales aún no fueron descritos. Poseen efectos anti-inflamatorios y antihipertensivos. Experimentalmente se observó que tendrían una acción beneficiosa en la enfermedad cardiovascular, la diabetes y el dolor de origen inflamatorio. Ejercen su acción anti-inflamatoria a nivel endotelial por inhibición de la actividad de la enzima quinasa I κ B y del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) disminuyendo la activación de la citoquina inducible NF- κ B y en consecuencia su actividad transcripcional, estando las dos últimas moléculas mencionadas



involucradas en procesos inflamatorios (Meirer y col., 2014). Son muchos los efectos biológicos de los EETs en relación a la inflamación y es por ello que se están llevando adelante estudios para demostrar su relación en enfermedades inflamatorias específicas tales como la inflamación vascular, la hipertensión pulmonar, el síndrome metabólico, la inflamación renal, las enfermedades cardiovasculares, el cáncer y el dolor (Hwang y col., 2013).

■ CONCLUSIONES

Todos los derivados del ácido araquidónico están involucrados en procesos inflamatorios tanto sea como agentes promotores o como agentes inhibidores de la inflamación. Entre todos ellos, la familia más grande de derivados es la que se obtiene por acción de las enzimas ciclooxigenasas COX-1 y COX-2 sobre el AA para dar origen a los prostanoideos, constituidos por las prostaglandinas y los tromboxanos.

Se describieron cuatro prostaglandinas con actividad biológica en los seres humanos a saber, la PGE₂, la prostaciclina o PGI₂, la PGD₂, y la PGF_{2α}, todas ellas producidas en diferentes órganos y tejidos, en los cuales los distintos tipos celulares sintetizan una o dos de ellas manteniendo así la homeostasis del organismo. Cada una de estas prostaglandinas actúa por interacción con receptores específicos y dependiendo de cuál de ellos esté involucrado y de qué órgano se trate, el efecto final obtenido será diferente. Por lo general, todas estas moléculas son secretadas en baja concentración en condiciones fisiológicas, pero incrementan su síntesis y secreción frente a condiciones patológicas en las que estén presentes procesos inflamatorios, estando involucradas tanto en el enrojecimiento, como en el ede-

ma y sobre todo en el dolor que se genera en estas situaciones.

Tanto los prostanoideos como los demás eicosanoides tienen por lo general tiempos de vida media cortos, y la secreción de todos ellos, se produce siempre en forma autocrina o paracrina. Es posible encontrar producción de prostanoideos en casi todos los aparatos y sistemas del organismo, por ejemplo: el cardiovascular, el sistema nervioso central y el periférico, el digestivo, el reproductor, el urinario, el respiratorio, el inmunológico, participando también del control hemodinámico.

Para concluir, se puede decir por un lado que gracias a la secreción controlada de estas moléculas es posible mantener un equilibrio en el funcionamiento de los órganos de los sistemas mencionados, pero por otro, actúan como agentes de alerta frente a procesos patológicos, desencadenando los tres signos de la inflamación, siendo el más evidente la sensación de dolor, dando así señales de alerta de que algo fuera de lo normal está ocurriendo en el organismo.

■ BIBLIOGRAFÍA

Chen L., Yang G., Grosser T. (2013) Prostanoids and inflammatory pain. *Prostaglandins & other Lipid Mediators*; 104–105: 58–66.

Haeggström, J.Z., Funk, C.D. (2011) Lipoxygenase and Leukotriene Pathways: Biochemistry, Biology, and Roles in Disease. *Chem. Rev*; 111: 5866–5898.

Hata A.N., Breyer, R.M. (2004) Pharmacology and signaling of prostaglandin receptors: Multiple roles in inflammation and immune modulation. *Pharmacology & Therapeutics*; 103: 147–166.

Hwang S.H., Wecksler A.T., Wagner K., Hammock B.D. (2013) Rationally Designed Multitarget Agents Against Inflammation and Pain. *Curr Med Chem*; 20: 1783–1799.

Kawahara K, Hohjoh H., Inazumi T., Tsuchiya S., Sugimoto Y. (2015) Prostaglandin E2-induced inflammation: Relevance of prostaglandin E receptors. *Biochimica et Biophysica Acta*; 1851: 414–421

Meirer K., Steinhilber D., Proschak E. (2014) Inhibitors of the Arachidonic Acid Cascade: Interfering with Multiple Pathways. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*; 114: 83–91.

Meng, H., Liu, Y., Lai, L. (2015) Diverse Ways of Perturbing the Human Arachidonic Acid Metabolic Network to Control Inflammation. *Acc. Chem. Res*; 48: 2242–2250.

Ricciotti E, FitzGerald G.A. (2011) Prostaglandins and Inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*; 31: 986–1000.

Stables, M.J., Gilroy, D.W. (2011) Old and new generation lipid mediators in acute inflammation and resolution. *Progress in Lipid Research*; 50: 35–51.