

PROSTANOIDES: UN VIAJE A LO LARGO DE SU EVOLUCIÓN HISTÓRICA Y APLICACIONES CLÍNICAS

Palabras clave: Prostaglandinas y tromboxanos, antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2.
Key words: Prostaglandins and thromboxanes, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, selective cyclooxygenase-2 inhibitors.

Los prostanoides formados por prostaglandinas (PG) y tromboxanos (TX) se generan a partir del ácido araquidónico (AA) por la acción de las isoformas de la ciclooxigenasa (COX). Estas sustancias endógenas, entre sus variadas funciones, juegan un papel fundamental en la inflamación. No fue hasta que diversos grupos de investigadores lograran su identificación, estructura química, biosíntesis y metabolismo, que se han asentado las bases científicas para el estudio de la farmacología de varios compuestos para su aplicación clínica. Dentro de sus efectos terapéuticos más conocidos son los que se obtienen por medio de la inhibición de su síntesis, donde los anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) constituyen una clase importante de fármacos más prescritos a nivel mundial, entre ellos la aspirina y varios otros agentes inhibidores de la COX. Por otra parte, en la que las acciones son ejercidas directamente por prostanoides o sus análogos. En este artículo se presentan los hallazgos más importantes sobre la historia y aplicación clínica de esta fascinante y revolucionaria familia de autacoides lipídicos.

■ Hyun Jin Lee ^{1*}; Silvana M. Cantú¹; Horacio A. Peredo¹; Ana M. Puyó¹; Adriana Donoso¹.

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

E-mail: glee@ffyb.uba.ar

Prostanoids formed by prostaglandins (PG) and thromboxanes (TX) are generated from arachidonic acid (AA) by the action of cyclooxygenase (COX) isoforms. These endogenous substances, among their varied functions, play a fundamental role in inflammation. It was not until various groups of researchers achieved their identification, chemical structure, biosynthesis and metabolism, that the scientific basis for the study of the pharmacology of several compounds for clinical application was established. Among its most well-known therapeutic effects are those obtained through the inhibition of its synthesis, where non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) constitute an important class of drugs most prescribed worldwide, including aspirin and several others COX inhibiting agents. On the other hand, in which the actions are exerted directly by prostanoids or their analogues. This article presents the most important findings on the history and clinical application of this fascinating and revolutionary family of lipid autacoids.

■ INTRODUCCIÓN

Dentro de los eicosanoides, la familia más estudiada es la de los prostanoides productos de las acciones secuenciales de la enzima ciclooxigenasa (COX), a partir del ácido araquidónico (AA). Entre estos se encuentran la prostaglandina D₂ (PGD₂), la prostaglandina F_{2α} (PGF_{2α}), la prostaglandina E₂ (PGE₂), la prostaciclina o prostaglandina I₂ (PGI₂), y el tromboxano A₂ (TXA₂).

Los prostanoides en general son considerados autacoides, o sea sustancias endógenas con actividad biológica que actúan a distancias relativamente cortas de su lugar de síntesis, vale decir con acción paracrina. Esta característica deriva de su reducida vida media, por lo que son degradadas rápidamente, sin darles de ese modo tiempo para ser transportadas por el torrente sanguíneo a lugares más alejados del organismo, como sucede con las hormonas.

Ninguna familia de sustancias endógenas es tan ubicua como la de los prostanoides, que se encuentran en casi todos los tejidos de mamíferos. Tampoco existe otro grupo de agentes capaz de ejercer una variedad tal de efectos biológicos: frecuentemente dos prostanoides producen efectos opuestos dentro de una misma célula/estructura (por ejemplo: en las plaquetas, la prostaciclina y el TXA₂, son antiagregante y proagregante, respectivamente).

Estas características los convierten en potenciales herramientas de la manipulación farmacológica para el tratamiento de numerosas patologías.

Por otra parte, diferentes prostanoïdes pueden ejercer determinado efecto biológico sobre el mismo órgano en diferentes especies, actuando a través de diversos receptores específicos ubicados en la membrana plasmática de las células blanco. Estos receptores a su vez desencadenan reacciones intracelulares con sistemas denominados de segundo mensajero, los cuales varían de acuerdo con el agonista y la célula. Cada prostanoïde posee la capacidad de interactuar con todos los subtipos de receptores, no sólo con aquellos con los que posee mayor afinidad. Por consiguiente, el hecho de que un prostanoïde sea activo en un determinado sistema no significa que su receptor "específico" esté presente en ese sistema.

Como resulta fácil deducir, estas características dificultan notablemente todo intento de determinar si uno o más de los tipos de receptores para prostanoïdes se encuentran presentes en un tejido o está implicado en un proceso patológico. Igualmente se dificulta el desarrollo de agonistas y antagonistas selectivos.

El papel de los prostanoïdes en la clínica puede dividirse en dos grandes áreas: la que se obtienen efectos terapéuticos por medio de la inhibición de su síntesis a través de su unión al sitio activo de la enzima COX, entre éstos se encuentran fármacos como la aspirina y otros conocidos como anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs). Estos agentes tienen efectos analgésicos, antihipertéticos y antiinflamatorios. Por otro lado, en la que las acciones son ejercidas directamente por prostanoïdes

o sus análogos (por ejemplo, análogo de la $PGF_{2\alpha}$ para el tratamiento contra el glaucoma).

■ UN POCO DE HISTORIA

La historia de los eicosanoïdes comienza allá por 1930, cuando Kurzrok y Lieb, dos ginecólogos de New York, encuentran que el líquido seminal es capaz de relajar el músculo liso del útero (Kurzrok y Lieb, 1930). Poco más tarde, en 1933, es el británico Goldblatt quien aporta el descubrimiento de la naturaleza lipídica de la sustancia responsable de tal efecto, además de su acción hipotensora (Goldblatt, 1933). Apenas dos años después, Ulf Von Euler, fisiólogo sueco, confirma estos hallazgos y les da el nombre "prostaglandinas", a partir de la creencia de que se originaban en la glándula prostática (Von Euler, 1935).

A partir de ese momento, hay que esperar muchos años para que se reporten avances en este campo debido a la Segunda Guerra Mundial. No fue sino hasta mitad del siglo cuando Bergström (discípulo de Von Euler) postula que la prostaglandina no era una única sustancia sino que se trataba de un conjunto de varias sustancias emparentadas químicamente con los ácidos grasos. Recién en 1962 el grupo de Bergström, en Suecia, logra dilucidar la estructura molecular y sintetizar la PGE_2 y la PGF_2 , denominadas según su mayor solubilidad en éter etílico y en buffer fosfato respectivamente, siendo el 2 por la doble unión entre sus estructuras químicas (Bergström y Samuelsson, 1962).

En 1971, John Vane, en el Reino Unido, hace el fundamental descubrimiento que el mecanismo principal de la acción de la aspirina y de otros AINEs es por la inhibición de la producción de prostaglandinas (Vane, 1971).

En 1975, el grupo de investigación de Hamberg descubre el TXA_2 , así llamado por haberse detectado en trombocitos. Identifican su potente capacidad para inducir la agregación plaquetaria y su intensa respuesta vasoconstrictora (Hamberg y col., 1975). El TXA_2 , producto inestable con una vida media de 30 segundos, se convierte en tromboxano B_2 (TXB_2) que es más estable pero inactivo. Las letras A y B indican la estructura básica oxánica y el subíndice 2 el número de doble ligaduras.

Un año más tarde, en 1976, Salvador Moncada y colaboradores descubrieron la prostaciclina, otro de los prostanoïdes de mayor importancia por su rol fisiológico de antiagregante plaquetario y de su potente respuesta vasodilatadora (Moncada y col., 1976). También se la denomina PGI_2 , compuesto muy inestable de vida media de 3 minutos que se hidroliza espontáneamente a 6-ceto- $PGF_{1\alpha}$, el cual es más estable pero no posee actividad biológica.

Moncada ha sugerido que las acciones opuestas de la PGI_2 y del TXA_2 podrían utilizarse como objetivo terapéutico en el control del proceso de coagulación sanguínea (Moncada y col., 1977). Esta hipótesis ha dado lugar a especulaciones en el campo del tratamiento de los problemas cardiovasculares en términos de establecer la utilidad terapéutica de los agonistas de la PGI_2 y de los antagonistas del TXA_2 .

En 1982 Bergström, Samuelsson y Vane reciben el Premio Nobel en Fisiología y Medicina por sus trabajos sobre las prostaglandinas y compuestos relacionados.

Durante muchos años se consideró que la COX era una única enzima que se expresaba constitutivamente en la mayoría de tejidos. La primera preparación purificada

de la enzima COX se informó en 1976 (Miyamoto y col., 1976). Más de una década después, la COX fue clonada (Merli y col., 1988) (DeWitt y Smith, 1988).

El siguiente hito de trascendencia en la historia de los avances en este tema se produjo en 1991 cuando el grupo de Xie demostró la actividad de una isoforma inducible llamada COX-2, una variante de la enzima responsable de la síntesis de prostanooides, la cual es inducida en condiciones de inflamación (Xie y col., 1991).

Un nuevo giro se añadió a la historia de la COX en el 2002 con el descubrimiento de una tercera isoforma COX-3 (Chandrasekharan y col., 2002). Su estudio en perros mostró que la COX-3 estaba presente como una variante alternativa de *splicing* de la COX-1.

■ CICLOOXIGENASAS: ISOFORMAS Y FUNCIÓN

El AA, el principal precursor de los prostanooides se obtiene en parte de la dieta y en parte sintetizado a partir del ácido linoleico. El AA es liberado de la membrana plasmática celular, donde se encuentra unido a los fosfolípidos, por la enzima fosfolipasa A2. A partir de esa liberación, se inicia una cascada metabólica en la que actúan las COX, originalmente conocidas como prostaglandinas sintasas, en sus dos isoformas COX-1 y COX-2. Estas enzimas bifuncionales catalizan las 2 primeras etapas de la biosíntesis de prostanooides: a) la oxidación del AA para formar la estructura cíclica PGG₂ (actividad ciclooxigenasa propiamente dicha), y b) la peroxidación de la PGG₂ para originar a la PGH₂ (actividad peroxidasa). Luego, la PGH₂ se convierte por la acción de una serie de isomerasas y sintasas específicas en los prostanooides biológicamente activos

Año	Investigador	Contribución
1930	Kurzrock y Lieb	Líquido seminal relaja el músculo liso uterino
1933	Goldblatt	Naturaleza lipídica - Acción hipotensora
1935	Von Euler	Confirma y da nombre "prostaglandinas"
1962	Bergström y col	Estructura química
1971	Vane	Mecanismo de acción de los AINEs
1975	Hamberg	Tromboxano
1976	Moncada y Vane	Prostaciclina
1982	Bergström-Samuelsson-Vane	Premio Nobel
1991	Xie y col	COX-2
2002	Simmons y col	COX-3?

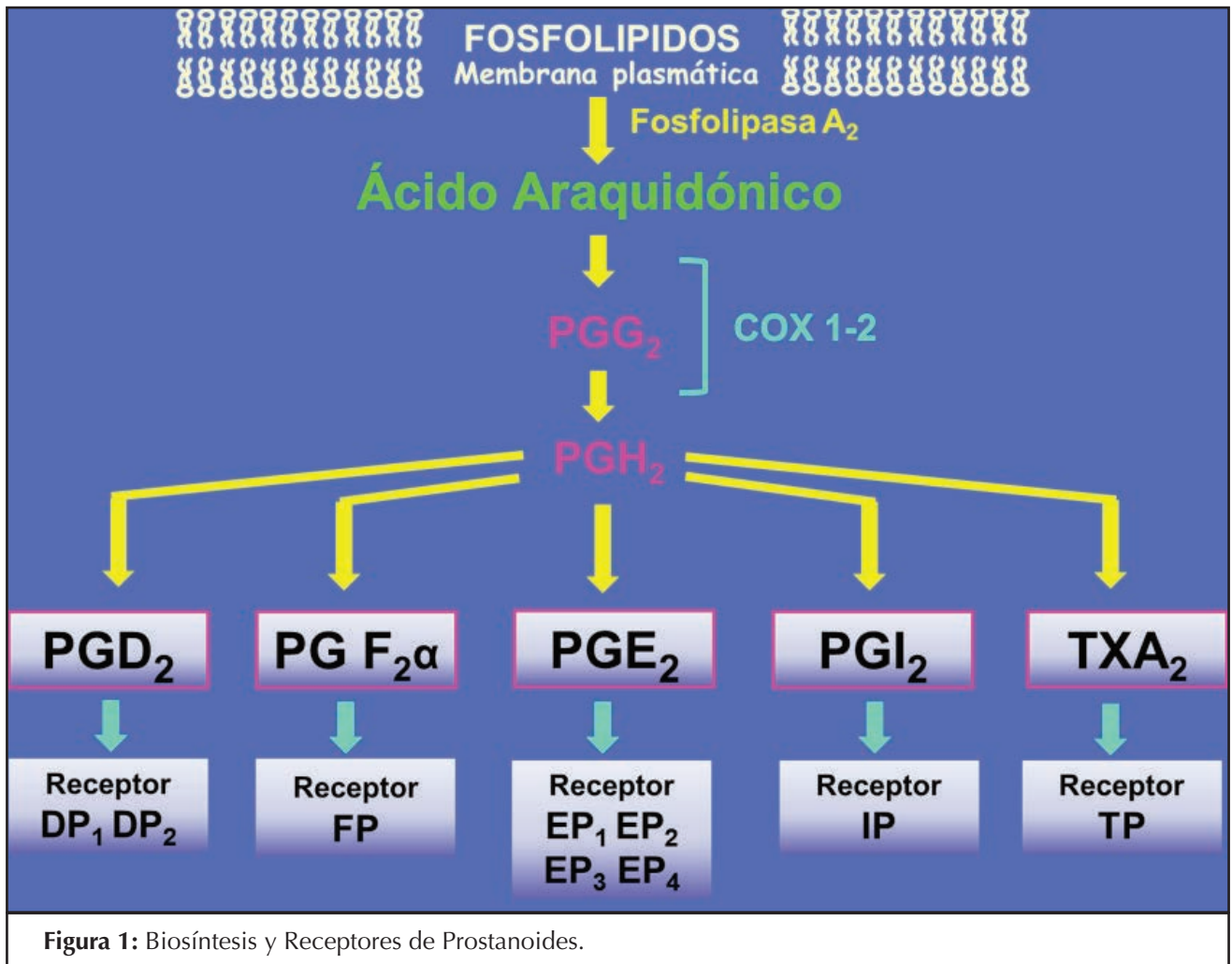
que incluyen PGD₂, PGF_{2α}, PGE₂, prostaciclina o PGI₂ y TXA₂ (Smith y col. 2000).

Estos productos actúan mediante la interacción con los receptores de prostanooides, entre los cuales se describen cuatro que reconocen a la PGE₂ (EP1, EP2, EP3 y EP4), dos se unen a la PGD₂ (DP1 y DP2), y los restantes son receptores para PGF_{2α}, PGI₂ y TXA₂ (FP, IP y TP, respectivamente). La mayoría de estos receptores están acoplados a la activación de la proteína G, aunque el mecanismo de transducción de señal es característico de cada uno de ellos

(Breyer y col.2001).

La COX-1 preferentemente, pero no exclusivamente, presenta afinidad con las isoenzimas de tromboxano sintasa (TXAS), prostaglandina F sintetasa (PGFS), y prostaglandina E sintetasa fracción citosólica (cPGES). La COX-2 prefiere la prostaglandina I₂ sintetasa (PGIS) y prostaglandina E sintetasa fracción microsómica (mPGES) (Smyth y col., 2009).

Aunque la presencia de COX se ha descrito en todas las células del organismo excepto en los eritrocitos, la biosíntesis de los prostanooides



es específica de cada tipo celular y está estrechamente relacionada con su función biológica. Por ejemplo, la célula endotelial vascular sintetiza principalmente PGI₂, un potente relajante del músculo liso vascular e inhibidor de la agregación plaquetaria, mientras que la plaqueta sintetiza predominantemente TXA₂, un potente vasoconstrictor y un poderoso agente proagregante.

Si bien ambas isoformas tienen similar afinidad por el AA, y son homólogas en un 90%, se distinguen esencialmente por su función fisiológica (Dubois y col., 1998) (Morita, 2002). La COX-1 se expresa constitutivamente a niveles elevados en la mayoría de las células y tejidos tales como endotelio, monocitos, plaquetas, túbulos colectores renales y

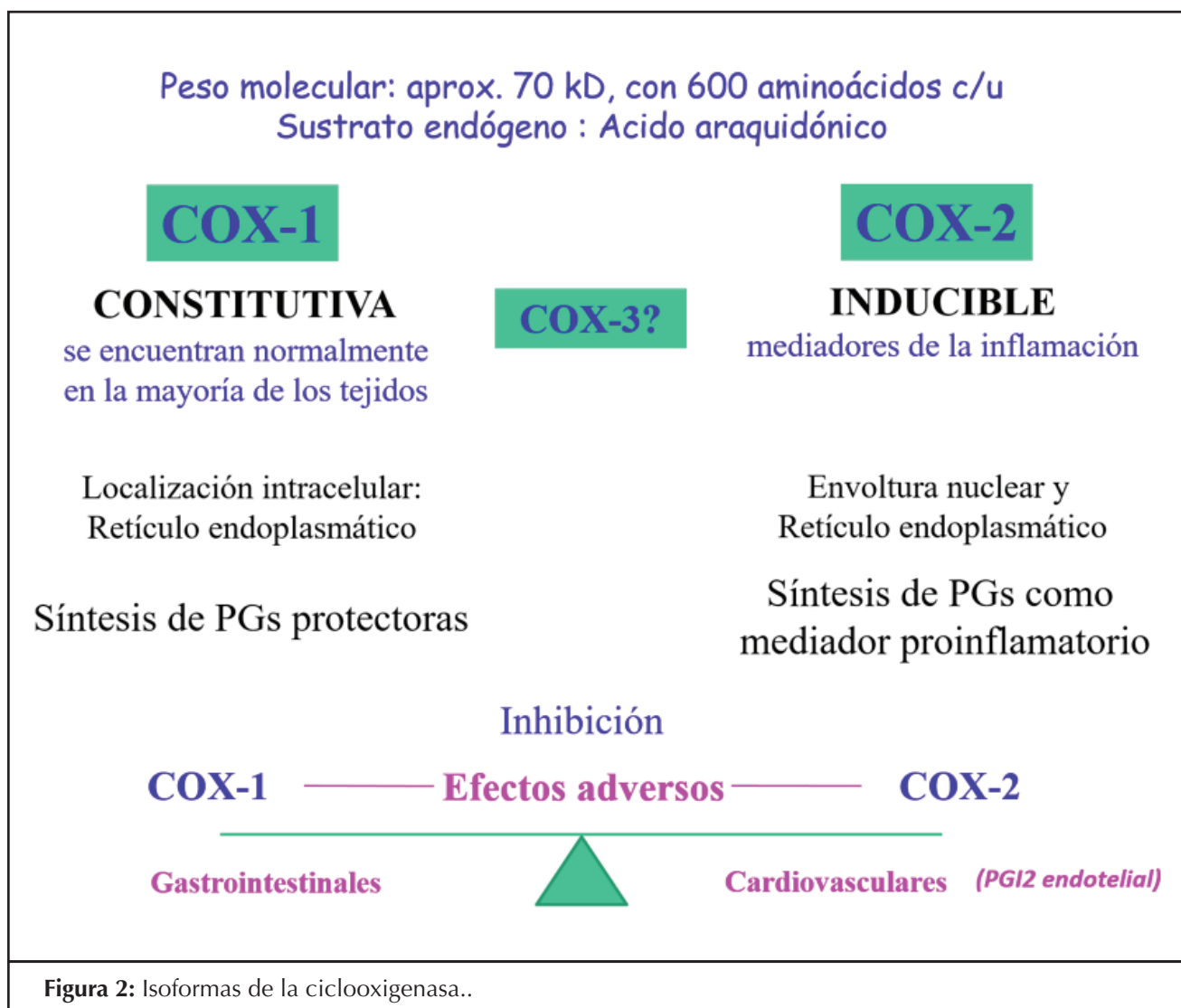
vesículas seminales. Es responsable de la producción basal de prostanoideos con funciones homeostáticas, promovería la producción de PGs básicamente protectoras y sería la forma predominante en la mucosa gástrica y las plaquetas.

La COX-2 es una isoforma inducible por mediadores de la inflamación tales como lipopolisacáridos (LPS), interleukina-1 (IL-1), factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) en una amplia variedad de células y tejidos tales como endotelio vascular, osteoclastos, células endoteliales, sinoviales y reumatoideas, monocitos y macrófagos. Estaría involucrada en procesos inflamatorios; proliferación y diferenciación celular como en el cáncer.

El descubrimiento de la COX-3 como blanco potencial de fármacos recibió un control de la realidad cuando se descubrió que no se puede generalizar la presencia de COX-3 canina a los seres humanos. Se sabe ahora que la COX-3 codifica proteínas con secuencias de aminoácidos completamente diferentes a COX-1 o COX-2 en roedores y humanos y además carece de actividad de COX. Esto niega su papel en causar dolor y fiebre. Por lo tanto, la relevancia clínica de la COX-3 como fármaco objetivo es cuestionable (Kis y col., 2005).

■ APLICACIONES CLÍNICAS

Los prostanoideos tienen una función fundamental como mediadores en varios procesos, entre ellos ejer-



cen efectos directos sobre el músculo liso, las plaquetas, el sistema nervioso central y los órganos endocrinos, donde desarrollan funciones biológicas tan importantes como el mantenimiento de la homeostasis cardiovascular, de la función gástrica y renal, la agregación plaquetaria, la reproducción (ovulación, fertilización y parto) y la respuesta inmunitaria. Sin embargo, el papel más destacado de los prostanoides es en la inflamación.

La inhibición de ambas isoformas COX-1 y COX-2, son blancos de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Se unen e inactivan el sitio COX en sólo 1 de los mo-

números del dímero COX, y esto es suficiente para detener la formación de prostanoides. El otro monómero parece desempeñar una función alostérica. La capacidad peroxidasa de ambas proteínas no se altera por los AINEs (Yuan y col., 2009).

Estos fármacos se encuentran entre los medicamentos más prescritos en todo el mundo. Se utilizan principalmente en el tratamiento de la inflamación, dolor y edema, así como también en las osteoartritis, artritis reumatoidea y trastornos musculoesqueléticos. Esta clase heterogénea de fármacos incluye la aspirina y otros agentes inhibidores de la COX, selectivos o no.

Teniendo en cuenta que la administración exógena de PGE₂ es capaz de desencadenar acciones tales como fiebre, sensación dolorosa e inflamación, se pensó que la acción terapéutica de los AINEs podía deberse en gran parte a la inhibición de la producción de esta PG. La PGE₂ es un potente relajante del músculo liso vascular e incrementa el flujo sanguíneo a través de los tejidos, lo que explicaría la vasodilatación y el eritema característicos de la inflamación. Asimismo, y con la colaboración de otros factores circulantes, como la bradicinina, la histamina y los leucotrienos, la PGE₂ aumenta la extravasación de fluidos y contribuye a la aparición de edema. Además,

de forma aún no totalmente establecida, la PGE_2 sensibiliza las terminaciones nerviosas aferentes y participa de forma sinérgica con otros mediadores de inflamación en la generación de dolor, y es un poderoso agente que contribuye a la aparición de fiebre (Miller, 2006).

La aspirina (patentado en Alemania en 1899) es el miembro más antiguo del grupo de sustancias que interfieren con la producción de prostanoïdes, la cual ha sido usada durante décadas antes del descubrimiento de su mecanismo de acción. Esta sustancia conocida como ácido acetilsalicílico, es químicamente un éster acetilado del ácido salicílico. Los medicamentos derivados de la corteza del árbol del sauce y otras plantas ricas en salicilatos aparecen en papiros de la farmacología faraónica egipcia pertenecientes al segundo milenio a.C. (Nunn, 1996) por sus efectos específicos sobre la fiebre, el dolor y la inflamación.

A principios de 1950, en Suiza se descubrió la fenilbutazona, primer AINE no-salicilato con potente actividad antiinflamatoria y excretora de ácido úrico (Kuzell y Schaffarzick, 1953). El desarrollo de ensayos de detección biológica y modelos preclínicos de inflamación representó un avance importante en el descubrimiento de fármacos y permitió la detección de un gran número de compuestos químicos para la actividad antiinflamatoria. Este desarrollo condujo al descubrimiento de la indometacina, el primer derivado del ácido acético con propiedades antiinflamatorias.

No fue hasta 1971 con el descubrimiento del mecanismo de acción que resultó en el desarrollo de una amplia gama de nuevos AINEs, incluyendo derivados del ácido propiónico (por ejemplo, ibuprofeno), derivados del ácido fenámico (por

ejemplo, ácido mefenámico) y derivados del ácido fenilacético (por ejemplo, diclofenaco) entre otros. La eficacia clínica de los AINEs estructuralmente distintos, todos los cuales comparten esta capacidad para la inhibición del prostanoïde, señala la importancia de estos mediadores en la promoción del dolor, la fiebre y la inflamación.

La mayoría de los AINEs tradicionales o clásicos son inhibidores de ambas isoformas COX-1 y COX-2 con poca selectividad. Estos presentan diferentes modos de unión: i) reversible (por ejemplo: ibuprofeno), ii) un enlace rápido y reversible seguido por una modificación covalente de la enzima (por ejemplo: aspirina). La utilización en forma crónica puede tener como efecto secundario no deseado la aparición de dispepsia y de úlceras gástricas, debidos a la inhibición de la producción de prostaciclina y PGE_2 , que cumplen una función de protección de la mucosa gástrica. Se encontró que estas PGs eran producidas por acción de la COX-1.

Esto desencadenó la búsqueda de inhibidores selectivos de la COX-2, que detuvieran los procesos inflamatorios sin afectar la síntesis de PGs en general. Estos se designan como coxibs y muestran una unión estrecha al sitio activo de la COX-2 pero no de la COX-1. Estos fueron desarrollados y comercializados como AINEs con mayor seguridad en el tracto gastrointestinal superior, en comparación con los anteriores AINEs clásicos. A pesar de la ausencia de ventajas con respecto a la seguridad gastrointestinal con celecoxib y de las evidencias de riesgo cardiovascular con rofecoxib, varios de estos agentes tuvieron un amplio uso clínico durante 4-5 años.

El mecanismo por el cual se producen estos efectos secundarios car-

diovasculares, como el incremento de la presión arterial y problemas de trombosis estarían vinculados con el hecho, descubierto posteriormente a la introducción de los coxibs, de que la COX-2 es responsable de la mayor parte de la síntesis de prostaciclina en el endotelio vascular (Mukherjee, 2002). Al tener esta PG propiedades vasodilatadoras y antitrombóticas, su disminución, aunada a la producción inalterada de TX, cuyas acciones son opuestas, explicarían los problemas que presentaban los pacientes. Además, se observó que la inhibición de COX-2 provoca un gran aumento de la síntesis de 20-HETE, otro eicosanoïde vasoconstrictor y proagregante. Como consecuencia de esta evidencia, todos los coxibs salvo uno fueron retirados del mercado.

No obstante, se hizo evidente que el concepto de asignar funciones homeostáticas y patológicas respectivamente para COX-1 y COX-2 era una simplificación excesiva. Ambas enzimas contribuyen a la generación de prostanoïdes autoreguladores y homeostáticos, y ambos pueden contribuir a la liberación de prostanoïdes durante la inflamación. Actualmente es ampliamente aceptado que COX-2 tiene funciones que contribuyen a la fisiología cardiovascular, renal y gastrointestinal, así como COX-1 interviene en la inflamación (Peskar y col., 2001) (Chen y col., 2008). Los AINEs tradicionales pueden presentar estándares de selectividad COX-2 similar al de los coxibs, como es el caso del diclofenaco comparado con el celecoxib, o ser inhibidores más activos de la COX-1, como naproxeno e ibuprofeno. Posteriormente otros ensayos clínicos con pacientes de cáncer colonorrectal y dolor posoperatorio mostraron un aumento del riesgo cardiovascular para todos los miembros de este grupo de drogas. Se están realizando importantes

esfuerzos para descubrir por qué las reacciones cardiovasculares tuvieron lugar con coxibs, identificar aquellos más seguros, y aclarar las funciones de COX-2 y COX-1 en las enfermedades cardiovasculares y los accidentes cerebrovasculares, con la esperanza de que pueda haber alguna base para desarrollar nuevos agentes (por ejemplo, óxido nítrico) para controlar estas condiciones.

Sin embargo, los ensayos clínicos controlados para probar la eficacia comparativa de los AINEs que inhibían ambas COX frente a la COX-2 sola, nunca se realizaron a escala. Tales ensayos fueron diseñados para buscar divergencia en la incidencia de efectos adversos gastrointestinales en lugar de evaluar la eficacia clínica comparativa.

En cuanto a la utilización de prostanoides como medicamentos, en oftalmología se trata la hipertensión intraocular y el glaucoma con análogos de la PGF_{2α}, como latanoprost y travoprost (Alexander y col., 2002). Además, el iloprost, un análogo estable de la prostaciclina, se utiliza con éxito en el tratamiento de la isquemia grave de los miembros inferiores (Banyai y col., 2002). En cuanto a afecciones respiratorias, se está ensayando con buenos resultados la utilización de iloprost administrado por inhalación para provocar vasodilatación pulmonar en pacientes con hipertensión pulmonar (Hoepfer y col., 2002). Asimismo, se encuentran en diversos estudios con drogas que inhiben la síntesis o bloquean el receptor de tromboxano, para el tratamiento del asma bronquial (Dogne y col. 2002).

Desde hace más de 20 años se han utilizado PGs para inducir el trabajo de parto y con el fin de producir abortos terapéuticos durante los primeros meses de gestación. Se utiliza principalmente el misopros-

tol (análogo de la PGE₁) para estos fines, en algunos casos en combinación con otras drogas, como el mifepristone (Ru 486) (Harper y col., 2002) y también para el tratamiento de la hemorragia post parto (Mategrano y Gabay, 2001).

Finalmente, hay otras dos aplicaciones clínicas de las PGs como drogas cuya utilización ha disminuído notablemente en los últimos tiempos. Una es la de la PGE₁ inyectada *in situ* para tratar la disfunción eréctil, reemplazada con ventajas por el sildenafil, y la otra es la de análogos de PGs como protectores de la mucosa gástrica en casos de úlceras provocadas por la administración crónica de AINEs no selectivos, uso que ha sido reemplazado en la mayoría de los casos por la utilización de los AINEs selectivos para COX-2.

■ CONCLUSIONES

El descubrimiento de las isoformas de COX condujo a establecer su importancia en muchos estados donde existe un componente inflamatorio de la patogénesis. A pesar de los enormes avances, el diseño y desarrollo de una terapia segura, eficaz y económica para el tratamiento de condiciones inflamatorias sigue siendo un reto importante. Todavía queda mucho por descubrir acerca de la biología de los prostanoides, y de esto es probable que surjan nuevas oportunidades terapéuticas.

■ BIBLIOGRAFÍA

Alexander C.L., Miller S.J., Abel S.R. (2002) Prostaglandin analog treatment of glaucoma and ocular hypertension. *Ann Pharmacother*; 36: 504-511.

Banyai S., Jenelten R., Wagner S., Allmann J., Banyai M., Koppensteiner R. (2002) Outpatient treatment of severe peripheral

ischemia with intravenous intermittent low-dose iloprost. *An open pilot study. Int Angiol*; 21: 36-43.

Bergstrom S., Samuelsson B. (1962) Isolation of prostaglandin E1 from human seminal plasma. Prostaglandins and related factors. *J Biol Chem*; 237: 3005-3006.

Breyer R.M., Bagdassarian C.K., Myers S.A., Breyer M.D. (2001) Prostanoid receptors: subtypes and signaling. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*; 41: 661-690.

Chandrasekharan N.V., Dai H., Roos K. L., Evanson N. K., Tomsik J., Elton T.S., Simmons D.L. (2002) COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure and expression. *Proc Natl Acad Sci USA*; 99: 13926-13931.

Chen M., Boilard E., Nigrovic P.A., Clark P., Xu D., Fitzgerald G.A., Audoly L.P., Lee D.M. (2008) Predominance of cyclooxygenase 1 over cyclooxygenase 2 in the generation of proinflammatory prostaglandins in autoantibody-driven K/BxN serum-transfer arthritis. *Arthritis Rheum*; 58: 1354-1365.

DeWitt D.L., Smith W.L. (1988) Primary structure of prostaglandin G/H synthase from sheep vesicular gland determined from the complementary DNA sequence. *Proc Natl Acad Sci USA*; 85: 1412-1416.

Dogne J.M., de Leval X., Benoit P., Rolin S., Pirote B., Masereel B. (2002) Therapeutic potential of thromboxane inhibitors in asthma. *Expert Opin Investig Drugs*; 11: 275-328.

- Dubois R.N., Abramson S.B., Crofford L., Gupta R.A., Simon L.S., Van De Putte L.B., Lipsky P.E. (1998) Cyclooxygenase in biology and disease. *FASEB J*; 12:1063–1073.
- Goldblatt M.W. (1933) A depressor substance in seminal fluid. *J Soc Chem Ind*; 52: 1056-1057.
- Hamberg M., Svensson J., Samuelsson B. (1975) Thromboxanes: a new group of biologically active compounds derived from prostaglandin endoperoxides. *Proc Natl Acad Sci USA*; 72: 2994-2998.
- Harper C., Ellertson C., Winikoff B. (2002) Could American women use mifepristone-misoprostol pills safely with less medical supervision? *Contraception*; 65: 133-142.
- Hoeper M.M., Spiekerkoetter E., Westerkamp V., Gatzke R., Fabel H. (2002) Intravenous iloprost for treatment failure of aerosolised iloprost in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*; 20: 339-343
- Kis B., Snipes J.A., Busija D.W. (2005) Acetaminophen and the cyclooxygenase-3 puzzle: sorting out facts, fictions, and uncertainties. *J Pharmacol Exp Ther*; 315: 1-7.
- Kurzrok R., Lieb C. (1930) Biochemical studies of human semen. II The action of semen on the human uterus. *Proc. Soc Exp Biol Med*; 28: 268-272.
- Kuzell W.C., Schaffarzick R.W. (1953) Phenylbutazone (butazolidin) and butapyrin; a study of clinical effects in arthritis and gout. *Calif Med*; 77: 319–325.
- Mategrano V.A., Gabay M.P. (2001) Misoprostol in the prevention of postpartum hemorrhage. *Ann Pharmacother*; 35: 1648-1652.
- Merlie J.P., Fagan D., Mudd J., Needleman P. (1988) Isolation and characterization of the complementary DNA for sheep seminal vesicle prostaglandin endoperoxide synthase (cyclooxygenase). *J Biol Chem*; 263: 3550-3553.
- Miller S.B. (2006) Prostaglandins in health and disease: an overview. *Sem Arthritis Rheumatism*; 36: 37-49.
- Miyamoto T., Ogino M., Yamamoto S., Hayaishin O. (1976) Purification of prostaglandin endoperoxide synthetase from bovine vesicular gland microsomes. *J Biol Chem*; 259: 2629-2636.
- Moncada S., Gryglewski R.J., Bunting S., Vane J.R. (1976) A lipid peroxide inhibits the enzyme in blood vessel microsomes that generates from prostaglandin endoperoxides the substance (prostaglandin X) which prevents platelet aggregation. *Prostaglandins*; 12: 715-737.
- Moncada S., Higgse E., Vane J. (1977) Human arterial and venous tissues generates prostaglandin (Prostaglandin X). A potent inhibitor of platelet aggregation. *Lancet*; 1: 18.
- Morita I. (2002) Distinct functions of COX-1 and COX-2. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*; 68-69:165-175.
- Mukherjee D. (2002) Selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors and potential risk of cardiovascular events. *Biochem Pharmacol*; 63: 817-821.
- Nunn J.F. (1996) *Ancient Egyptian Medicine*. Norman, OK, USA: University of Oklahoma Press. pp. Ch. 7: Table 7.2. ISBN 0-8061-2831-3.
- Peskar B.M., Maricic N., Gretzera B., Schuligoi R., Schmassmann A. (2001) Role of cyclooxygenase-2 in gastric mucosal defense. *Life Sci*; 69: 2993–3003.
- Smith W.L., DeWitt D.L., Garavito R.M. (2000) Cyclooxygenases: structural, cellular, and molecular biology. *Annu Rev Biochem*; 69: 145–182.
- Smyth E.M., Grosser T., Wang M., Yu Y., FitzGerald G.A. (2009) Prostanoids in health and disease. *J Lipid Res*; 50: 423– 428.
- Vane J. R. (1971) Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol*; 231: 232-235.
- Von Euler U.S. (1937) A depressor substance in the vesicular gland. *J Physiol*; 84: 21P.
- Yuan C., Sidhu R.S., Kuklev D.V., Kado Y., Wada M., Song I., Smith W.L. (2009) Cyclooxygenase allosterism, fatty acid-mediated cross-talk between monomers of cyclooxygenase homodimers. *J Biol Chem*; 284: 10046–10055.
- Xie W.L., Chipman J.G., Robertson D.L., Erikson R.L., Simmons D.L. (1991) Expression of a mitogen-responsive gene encoding prostaglandin synthase is regulated by mRNA splicing. *Proc Natl Acad Sci USA*; 88: 2692-2696.

Recuperación de tecnologías ancestrales y sustentables en Jujuy

La vicuña como modelo de producción sustentable

Ciencia e historia se unen para preservar a la vicuña

*Cazando vicuñas anduve en los cerros
Heridas de bala se escaparon dos.*

*- No caces vicuñas con armas de fuego;
Coquena se enoja, - me dijo un pastor.*

*- ¿Por qué no pillarlas a la usanza vieja,
cercando la hoyada con hilo punzó ?*

*- ¿Para qué matarlas, si sólo codicias
para tus vestidos el fino vellón ?*

Juan Carlos Dávalos, Coquena

Lo primero es pedir permiso a la Pachamama. Porque a ella, en la cosmovisión andina, pertenecen las vicuñas que se extienden por el altiplano de Perú, Bolivia, Chile y Argentina. Una ceremonia ancestral, unida a la ciencia moderna, permite que comunidades y científicos argentinos exploten de manera sustentable un recurso de alto valor económico y social.

La vicuña es una especie silvestre de camélido sudamericano que habita en la puna. Hasta 1950-1960 estuvo en serio riesgo de extinción debido a la ausencia de planes de manejo y conservación. Desde la llegada de los españoles se comenzó con la caza y exportación de los cueros para la obtención de la fibra, que puede llegar a valer U\$S600 por kilo, lo que llevo a la casi desaparición de estos animales. Por ese entonces, la población de vicuñas en América era cercana a los 4 millones de ejemplares, en 1950 no eran más de 10.000.

A fines de la década del 70 Argentina, Bolivia, Chile, Perú y Ecuador firmaron un Convenio para la conservación y manejo de la vicuña que permitió recuperar su población hasta contar en la actualidad con más de 76 mil ejemplares en nuestro país.

En Santa Catalina, Jujuy, a 3.800 metros sobre el nivel del mar, investigadores de CONICET, junto a comunidades y productores locales, han logrado recuperar una tecnología prehispánica sustentable para la obtención de la fibra de vicuña. Se trata de una ceremonia ancestral y captura mediante la cual se arrean y esquilan las vicuñas silvestres para obtener su fibra. Se denomina chaku y se realizaba en la región antes de la llegada de los conquistadores españoles. Según Bibiana Vilá, investigadora independiente de CONICET y directora del grupo Vicuñas, Camélidos y Ambiente (VICAM) *"Hoy podemos pensar en volver a hacer ese chaku prehispánico sumado a técnicas que los científicos aportamos para que las vicuñas pasen por toda esa situación sufriendo el menor stress posible. Las vicuñas vuelven a la naturaleza, la fibra queda en la comunidad, y nosotros tomamos un montón de datos científicos."*

El chaku

El chaku es una práctica ritual y productiva para la esquila de las vicuñas. Durante el imperio inca, las cacerías reales o chaku eran planificadas por el inca en persona. En esta ceremonia se esquilaba a las vicuñas y se las liberaba nuevamente a la vida silvestre. La fibra obtenida era utilizada para la confección de prendas de la elite y su obtención estaba regulada por mecanismos políticos, sociales, religiosos y culturales. Se trata de un claro ejemplo de uso sustentable de un recurso natural. Hugo Yacobaccio, zooarqueólogo e investigador principal de CONICET, explica que *"actualmente el chaku concentra hasta 80 personas, pero durante el imperio inca participaban de a miles. Hoy las comunidades venden esa fibra a acopiadores textiles y obtienen un ingreso que complementa su actividad económica principal, el pastoreo de llamas y ovejas"*.

El proceso comienza con la reunión de todos los participantes, luego toman una sogá con cintas de colores reunidos en semicírculo y arrean lentamente a las vicuñas guiándolas hacia un embudo de red de 1 km de largo que desemboca en un corral. Cuando los animales están calmados se los esquila manipulándolos con sumo cuidado para reducir el stress y se los libera. Hoy, 1500 años después del primer registro que se tiene de esta ceremonia, la ciencia argentina suma como valor agregado: el bienestar animal y la investigación científica. En tiempo del imperio Inca, el chaku se realizaba cada cuatro años, actualmente se realiza anualmente sin esquilarse a los mismos animales *"se van rotando las zonas de captura para que los animales renueven la fibra"* explica Yacobaccio. Según Vilá *"es un proyecto que requiere mucho trabajo pero que demuestra que la sustentabilidad es posible, tenemos un animal vivo al cual esquilamos y al cual devolvemos vivo a la naturaleza. Tiene una cuestión asociada que es la sustentabilidad social ya que la fibra queda en la comunidad para el desarrollo económico de los pobladores locales."*

Yanina Arzamendia, bióloga, investigadora asistente de CONICET y miembro del equipo de VICAM, explica que se

esquilan sólo ejemplares adultos, se las revisa, se toman datos científicos y se las devuelve a su hábitat natural. Además destaca la importancia de que el chaku se realice como una actividad comunitaria *“en este caso fue impulsada por una cooperativa de productores locales que tenían vicuñas en sus campos y querían comercializar la fibra. Además participaron miembros del pueblo originario, estudiantes universitarios y científicos de distintas disciplinas. Lo ideal es que estas experiencias con orientación productiva tengan una base científica.”*

Paradojas del éxito.

La recuperación de la población de vicuñas produjo cierto malestar entre productores ganaderos de la zona. Muchos empezaron a percibir a la vicuña como competencia para su ganado en un lugar donde las pasturas no son tan abundantes. En este aspecto el trabajo de los investigadores de CONICET fue fundamental, según Arzamendia *“el chaku trae un cambio de percepción que es ventajoso para las personas y para la conservación de la especie. Generalmente el productor ve a las vicuñas como otro herbívoro que compite con su ganado por el alimento y esto causa prejuicios. Hoy comienzan a ver que es un recurso valioso y ya evalúan tener más vicuñas que ovejas y llamas. Nuestro objetivo es desterrar esos mitos”,* concluye.

Pedro Navarro es el director de la Cooperativa Agroganadera de Santa Catalina y reconoce los temores que les produjo la recuperación de la especie: *“Hace 20 años nosotros teníamos diez, veinte vicuñas y era una fiesta verlas porque habían prácticamente desaparecido. En los últimos años se empezó a notar un incremento y más próximamente en el último tiempo ya ese incremento nos empezó a asustar porque en estas fincas tenemos ovejas y tenemos llamas”. Navarro identifica la resolución de estos problemas con el trabajo del grupo VICAM: “Yo creo que como me ha tocado a mí tener que ceder en parte y aprender de la vicuña y de VICAM, se puede contagiar al resto de la gente y que deje de ser el bicho malo que nos perjudica y poder ser una fuente más productiva.”*

La fibra de camélido

Además de camélidos silvestres como la vicuña o el guanaco, existen otros domesticados como la llama cuyo manejo es similar al ganado, para impulsar la producción de estos animales y su fibra, el Estado ha desarrollado dos instrumentos de fomento. En la actualidad se encuentran en evaluación varios proyectos para generar mejoras en el sector productor de fibra fina de camélidos que serán financiados por el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva. Se trata de dos Fondos de Innovación Tecnológica Sectorial destinados a la agroindustria y al desarrollo social que otorgarán hasta \$35.000.000 y \$8.000.000 respectivamente. Los proyectos destinados a la Agroindustria son asociaciones entre empresas y organismos del sector público con el objetivo de mejorar la calidad de la fibra de camélido doméstico a partir del desarrollo de técnicas reproductivas, mejoramiento genético e innovaciones en el manejo de rebaños; incorporar valor a las fibras a partir de mejoras en la materia prima o el producto final; permitir la trazabilidad de los productos para lograr su ingreso en los mercados internacionales y fortalecer la cadena de proveedores y generar empleos calificados.

La convocatoria Desarrollo Social tiene como fin atender problemas sociales mediante la incorporación de innovación en acciones productivas, en organización social, en el desarrollo de tecnologías para mejorar la calidad de vida de manera sostenible y fomentar la inclusión social de todos los sectores. Otorgará hasta \$8.000.000 por proyecto que mejore las actividades del ciclo productivo de los camélidos domésticos, la obtención y/o el procesamiento de la fibra, el acopio, el diseño y el tejido, el fieltro y la confección de productos.

