

Ciencia e Investigación

Primera revista argentina de información científica / Fundada en enero de 1945



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

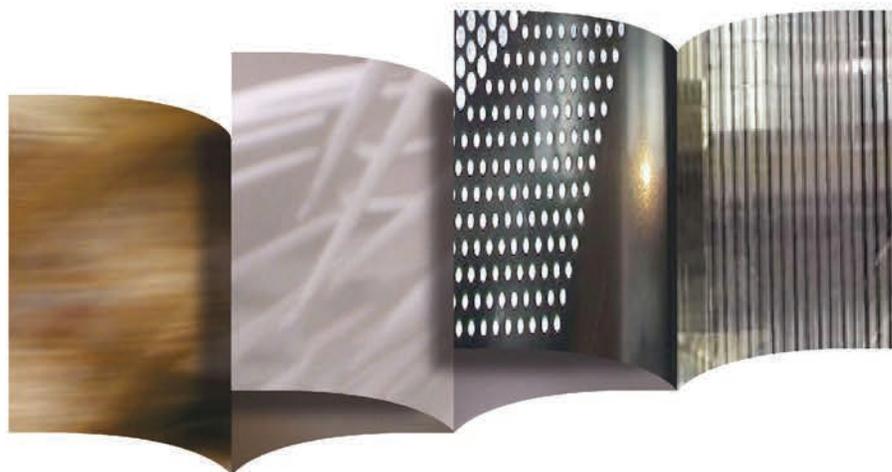
■ Silvana M. Cantú, Hyun Jin Lee, Adriana Donoso, Ana M. Puyó y Horacio A. Peredo

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

■ Hyun Jin Lee, Silvana M. Cantú, Horacio A. Peredo, Ana M. Puyó y Adriana Donoso

PROSTANOIDES Y LECHO VASCULAR MESENTÉRICO: SU IMPLICANCIA EN ENFERMEDADES CARDIOMETABÓLICAS

■ Hyun Jin Lee, Silvana M. Cantú, Adriana S. Donoso, Marcelo R. Choi, Horacio A. Peredo y Ana M. Puyó



Desarrollo y gestión de proyectos científicos y tecnológicos innovadores

FUNINTEC es una organización sin fines de lucro creada por la Universidad de San Martín cuyo objetivo es promover y alentar la investigación, el desarrollo tecnológico y la transferencia de conocimientos a los sectores público y privado, sus empresas y en particular a las PyMES.

Dentro de los alcances previstos por la Ley de Innovación Tecnológica, funciona como vínculo entre el sistema científico tecnológico y el sector productivo.

CONTACTO:
www.funintec.org.ar

Fundación
Innovación
y Tecnología

FUNINTEC



UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN MARTÍN

EDITOR RESPONSABLE

Asociación Argentina para el Progreso de las Ciencias (AAPC)

COMITÉ EDITORIAL

Editora

Dra. Nidia Basso

Editores asociados

Dr. Gerardo Castro

Dra. Lidia Herrera

Dr. Roberto Mercader

Dra. Alicia Sarce

Dr. Juan R. de Xammar Oro

Dr. Norberto Zwirner

CIENCIA E INVESTIGACIÓN

Primera Revista Argentina de información científica.

Fundada en Enero de 1945.

Es el órgano oficial de difusión de La Asociación Argentina para el Progreso de las Ciencias.

A partir de 2012 se publica en dos series, Ciencia e Investigación y Ciencia e Investigación Reseñas.

Av. Alvear 1711, 4° piso,
(C1014AAE) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Teléfono: (+54) (11) 4811-2998
Registro Nacional de la Propiedad Intelectual
N° 82.657. ISSN-0009-6733.

Lo expresado por los autores o anunciantes, en los artículos o en los avisos publicados es de exclusiva responsabilidad de los mismos.

Ciencia e Investigación se edita on line en la página web de la Asociación Argentina para el Progreso de las Ciencias (AAPC)
www.aargentinapciencias.org

La hierba de San Juan o hipericon, además de fascinarnos con la belleza de sus flores, es una de las tantas plantas medicinales de las que se obtienen principios activos que inhiben la producción de los prostanooides; y que forman parte de muchos fármacos con acciones anti-inflamatorias y analgésicas que están entre los más consumidos a nivel mundial.



SUMARIO

EDITORIAL

Prostanooides. ¿Héroes o villanos?

Ana M. Puyó 3

ARTÍCULOS

El ácido araquidónico y sus derivados. Generalidades de los prostanooides en relación con procesos inflamatorios

Silvana M. Cantú, Hyun Jin Lee, Adriana Donoso, Ana M. Puyó y Horacio A. Peredo 5

Prostanooides: un viaje a lo largo de su evolución histórica y aplicaciones clínicas

Hyun Jin Lee, Silvana M. Cantú, Horacio A. Peredo, Ana M. Puyó y Adriana Donoso 13

Prostanooides y lecho vascular mesentérico: su implicancia en enfermedades cardiometabólicas

Hyun Jin Lee, Silvana M. Cantú, Adriana S. Donoso, Marcelo R. Choi, Horacio A. Peredo y Ana M. Puyó 23

INSTRUCCIONES PARA AUTORES 29

... La revista aspira a ser un vínculo de unión entre los trabajadores científicos que cultivan disciplinas diversas y órgano de expresión de todos aquellos que sientan la inquietud del progreso científico y de su aplicación para el bien.

Bernardo A. Houssay

Asociación Argentina para el Progreso de las Ciencias

COLEGIADO DIRECTIVO

Presidente
Dr. Miguel Ángel Blesa*

Vicepresidente
Dra. Susana Hernández

Secretaria
Dra. Alicia Sarce

Tesorero
Dra. Lidia Herrera

Protesorero
Dr. Gerardo Castro

Miembros Titulares
Ing. Juan Carlos Almagro
Dr. Alberto Baldi
Dra Nidia Basso
Dra. María Cristina Cambiaggio
Dr. Eduardo Hernán Charreau
Dra. Alicia Fernández Cirelli
Dr. Alberto Pochettino
Dr. Carlos Alberto Rinaldi
Dr. Marcelo Jorge Vernengo
Dr. Juan Roberto de Xammar Oro

Miembros Institucionales:
Sociedad Argentina de Farmacología Experimental:
Dra. Graciela Noemí Balerio.

Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial:
Dra. Ana María Puyó

Sociedad Argentina de Investigaciones Bioquímicas:
Dr. Luis Alberto Quesada Allué

Sociedad Argentina de Microscopía:

Dr. Raúl Antonio Versaci

Unión Matemática Argentina:

Dra. Ursula María Molter

Miembros Fundadores

Dr. Bernardo A. Houssay – Dr. Juan Bacigalupo – Ing. Enrique Butty
Dr. Horacio Damianovich – Dr. Venancio Deulofeu – Dr. Pedro I. Elizalde
Ing. Lorenzo Parodi – Sr. Carlos A. Silva – Dr. Alfredo Sordelli – Dr. Juan C. Vignaux – Dr.
Adolfo T. Williams – Dr. Enrique V. Zappi

AAPC

Avenida Alvear 1711 – 4º Piso
(C1014AAE) Ciudad Autónoma de Buenos Aires – Argentina
www.aargentinapciencias.org

* En uso de licencia

PROSTANOIDES. ¿HÉROES O VILLANOS?

■ Ana M. Puyó

Profesora titular, Cátedra de Anatomía e Histología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires. Junín 956 1° Piso, (1113) Buenos Aires, Argentina.

apuyo@ffyb.uba.ar

Los prostanoides, derivados del ácido araquidónico por la vía de las ciclooxigenasas (COX), son producidos por las células en respuesta a estímulos externos y actúan como autacoides, o sea que son liberados inmediatamente después de sintetizados y actúan a corta distancia de su punto de origen. Se unen a receptores que se hallan en la superficie de los tejidos y una de sus principales acciones consiste en activar respuestas inflamatorias. La existencia de distintos receptores en diferentes tipos celulares indica que desencadenan variadas respuestas en los mismos y modulan un amplio espectro de efectos biológicos.

La hermosa flor que aparece en la portada pertenece a la hierba de San Juan o hipericon (*Hypericum perforatum*), una planta medicinal con reconocidas propiedades como antidepresivo y anti-inflamatorio debido a sus acciones como inhibidor de la araquidonato 5-lipoxigenasa y de la COX. Además de los principios activos de esta planta, se han desarrollado a lo largo de décadas una enorme cantidad de fármacos con efectos inhibitorios sobre la síntesis de prostanoides, disminuyendo el dolor y la temperatura; mientras que otros, por el contrario, promueven su producción.

Dentro de los fármacos mencionados están los denominados AINEs (anti-inflamatorios no esteroideos) entre los que se encuentra la aspirina, una de las drogas más ampliamente consumidas a nivel mundial; y los relativamente nuevos coxibs, desarrollados para reducir los efectos tóxicos a nivel gastrointestinal de los AINEs tradicionales. Estos nuevos fármacos, que comparten su mecanismo de acción con los mencionados, al ser utilizados en forma crónica mostraron un aumento del riesgo de sufrir alteraciones cardiovasculares como hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca congestiva e infarto de miocardio.

Por otra parte, modificaciones en la producción de prostanoides, especialmente a nivel vascular, fueron halladas en distintos modelos experimentales de enfermedades cardiometabólicas como la diabetes y el síndrome metabólico, mostrando su intervención en los mecanismos vasoactivos que modifican parámetros hemodinámicos como la hipertensión arterial y la frecuencia cardíaca.

En definitiva, la producción de los diferentes tipos de prostanoides con sus diversas acciones sobre muchos tejidos del organismo; así como los efectos de la inhibición de su liberación producida por un gran número de fármacos, algunos de ellos de uso masivo y de libre venta, nos demuestran la importancia de estas moléculas en la regulación de procesos biológicos, especialmente los relacionados con mecanismos inflamatorios. Además, los

compuestos utilizados para controlar o suprimir su acción si bien tienen una gran importancia terapéutica deben ser monitoreados eficazmente para evitar algunos de los efectos secundarios indeseables que se presentaron con su uso prolongado.

Para finalizar los autores de los capítulos presentados a continuación queremos dedicar el presente número de Ciencia e Investigación a la memoria del Dr. Horacio A. Peredo, Profesor de la Cátedra de Anatomía e Histología de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires, quien nos ha dejado repentinamente el 8 de agosto de 2017. El Dr. Peredo fue experto en el estudio de los prostanoides, y sin su supervisión y consejos no podríamos haber realizado este trabajo.

¡¡Oferta!!
Pipetas y
Artículos
Plásticos



ThermoForma

ThermoLabsystems



Nikon



ThermoSorvall



ThermoSorvall



buycamante publicidad

Oferta promocional: precios especiales de pipetas, transportes y artículos plásticos hasta el 31/6-2017.

Para encontrar todas las soluciones
en instrumental, no hace falta investigar.

 **microlat**
instrumental científico

Carlos Pellegrini 755 - Piso 9 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Tel/Fax: 4326 5205 - 4322 6341 - www.microlat.com.ar



Thermo

TNE



FOTODYNE

conviron

HITACHI

TELEDYNE ISO

Ames

Molecular Devices

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).

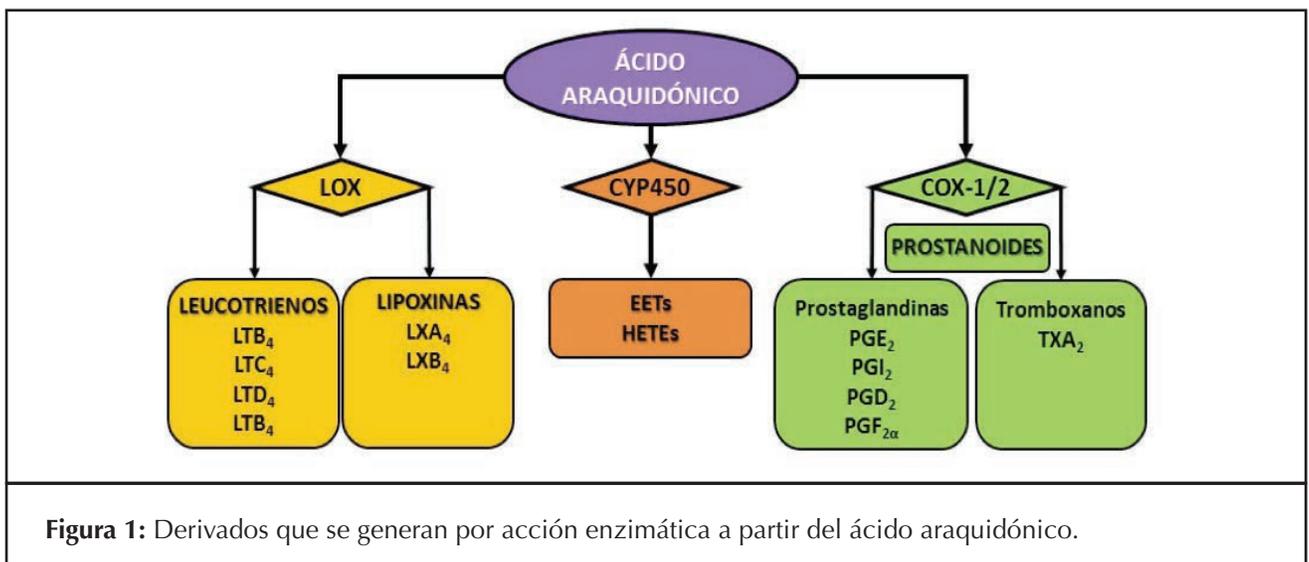
Una vez secretados por las células productoras, los eicosanoides actúan en forma autocrina, es decir que ejercen su acción por medio de receptores ubicados en la misma célula que lo produce, o en forma paracrina, o sea que los receptores sobre los que actúa se ubican en el entorno cercano a la célula 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).

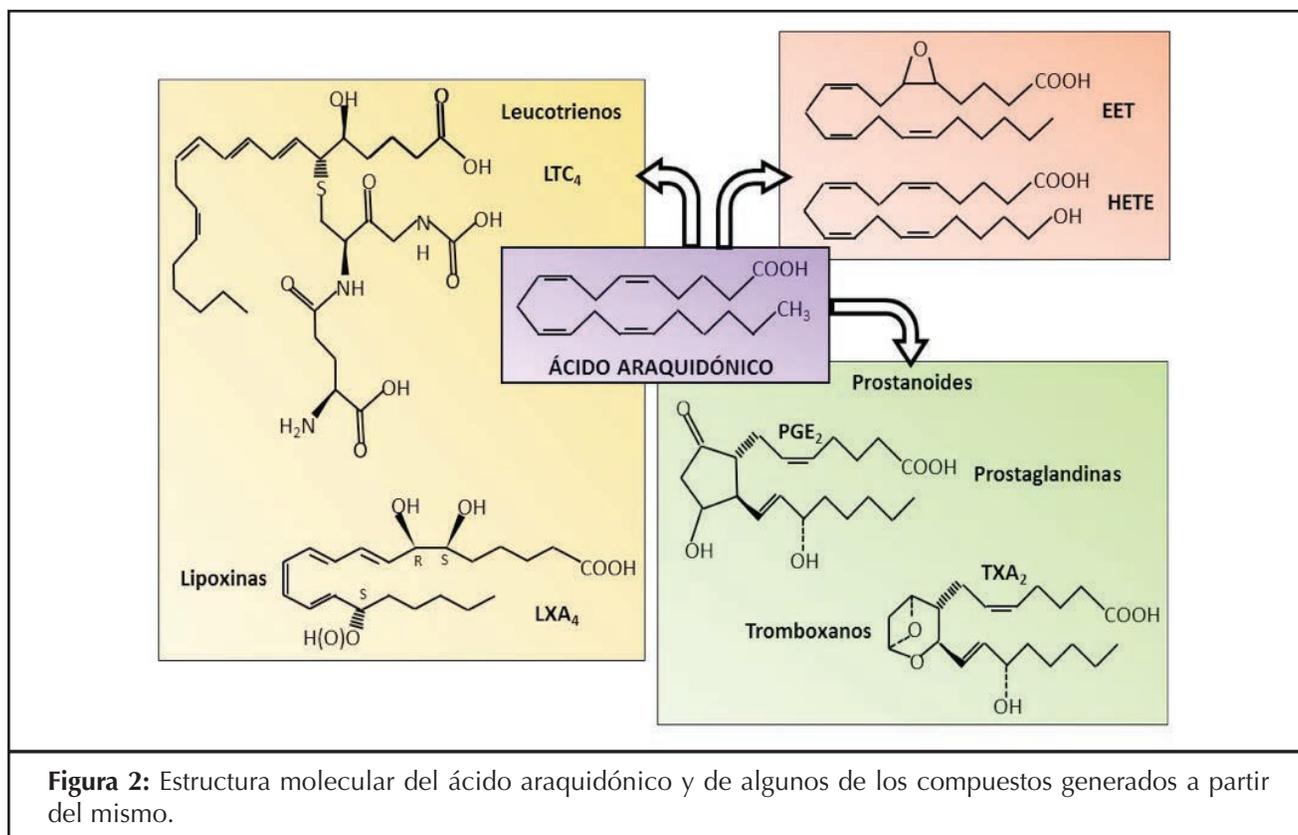
■ RUTA DE LAS CICLOOXIGENASAS. EL CAMINO FINAL CON DESTINO A LOS PROSTANOIDES

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-





tezada 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

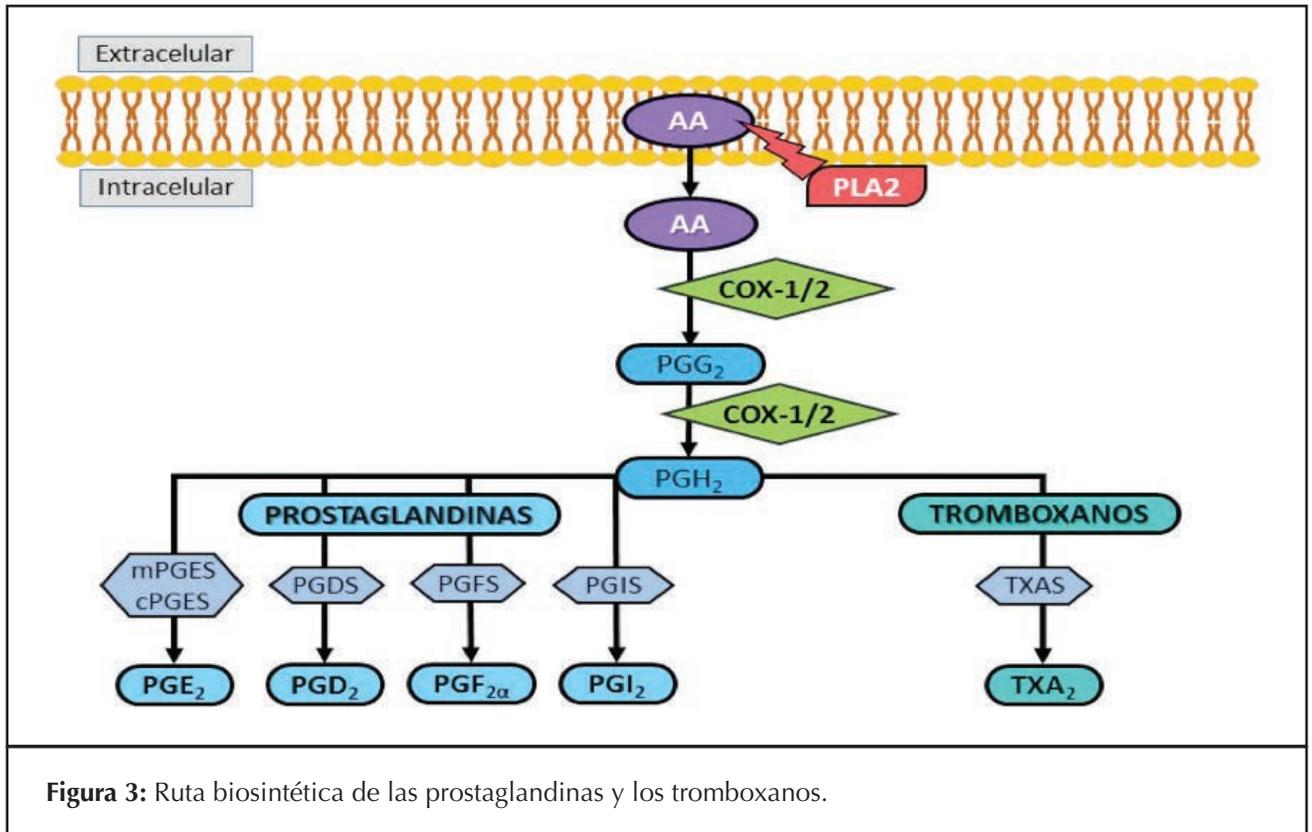


Figura 3: Ruta biosintética de las prostaglandinas y los tromboxanos.

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).

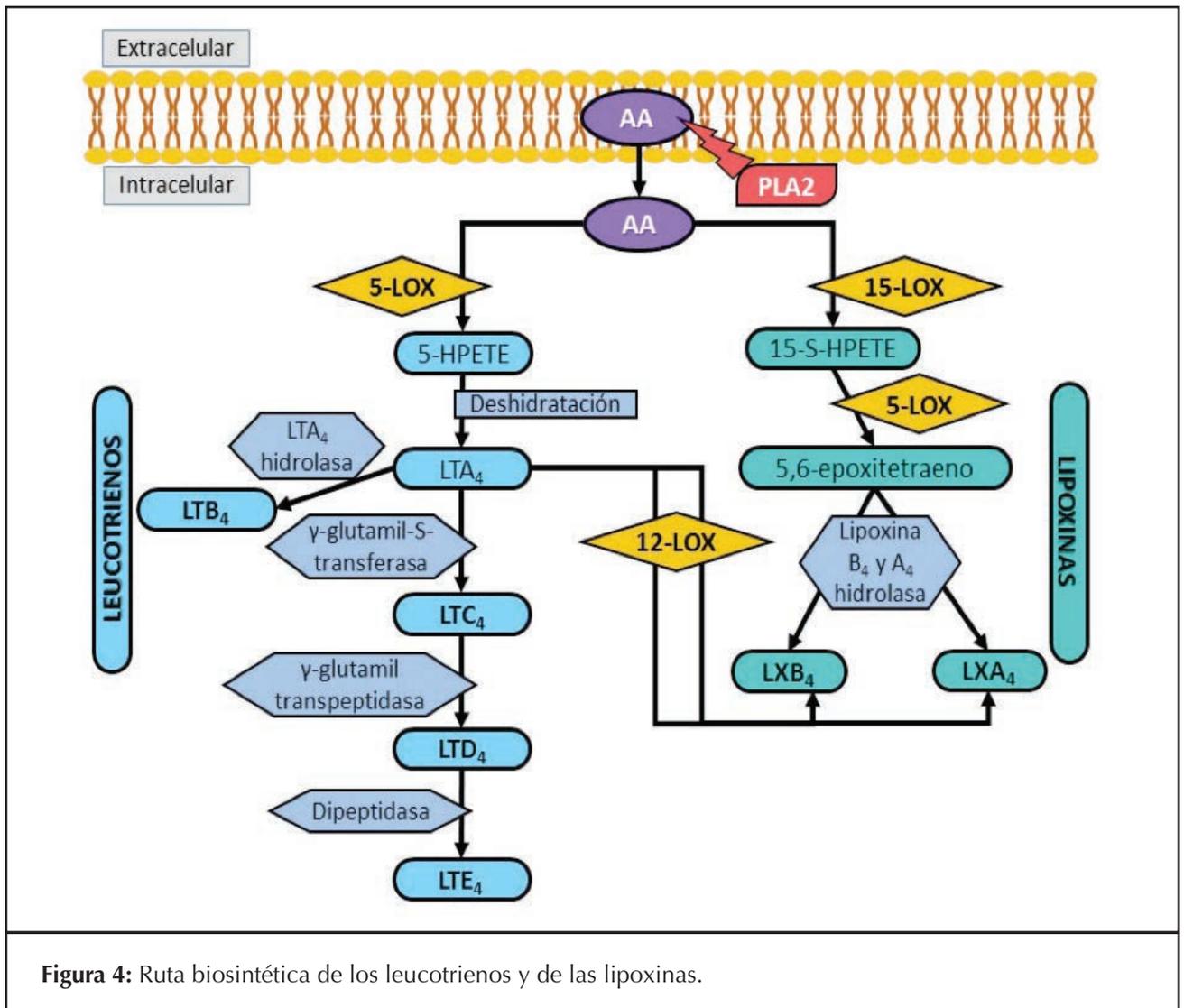
El TXA_2 es un compuesto inestable cuya vida media es de aproximadamente 30 segundos, y luego se convierte en un metabolito inactivo denominado TXB_2 . El TXA_2 ejerce su acción por intermedio de los receptores TP, tanto TP_α como TP_β . Presenta principalmente acciones cardiovasculares y hemodinámicas, 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.,



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 epoxidados 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

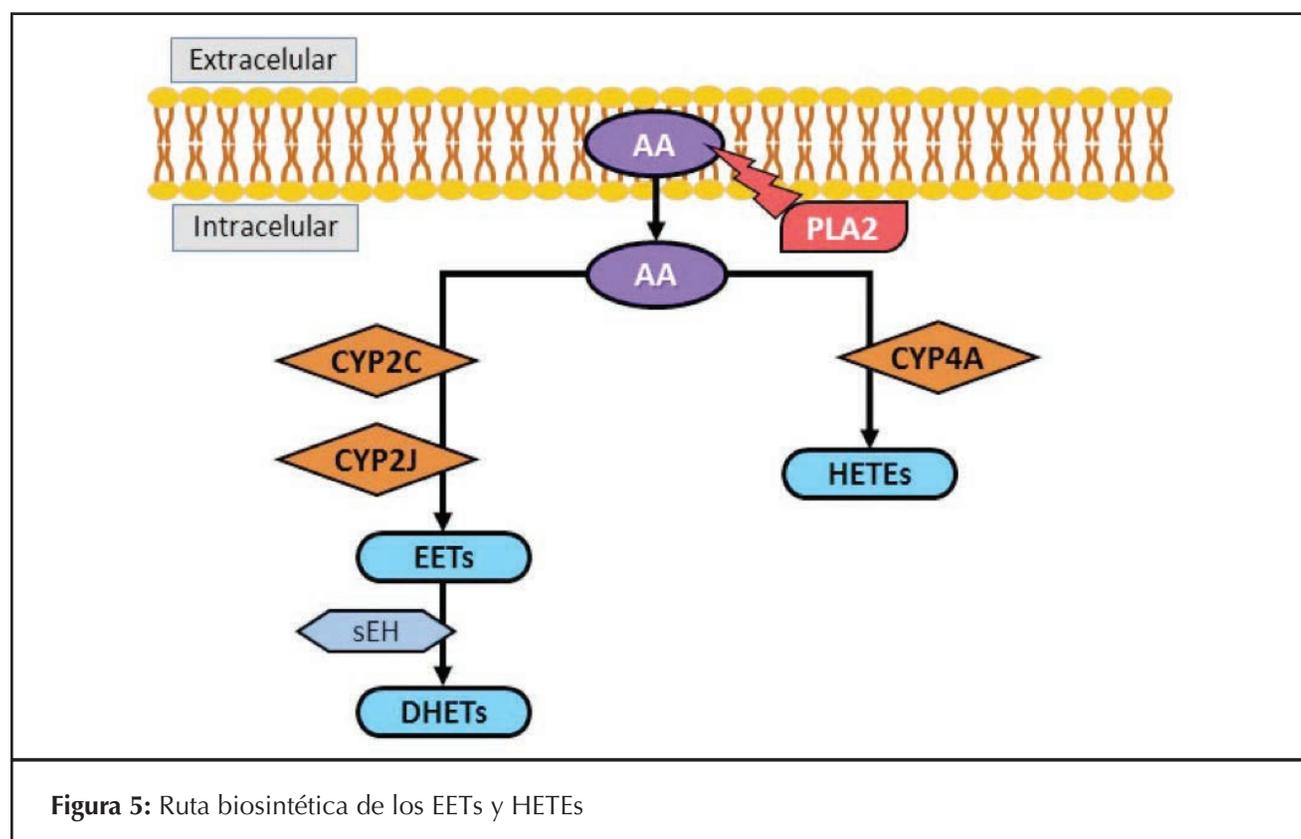


Figura 5: Ruta biosintética de los EETs y HETEs

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.

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 prostanooids 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 sintetasas, 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 sintetasas 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?

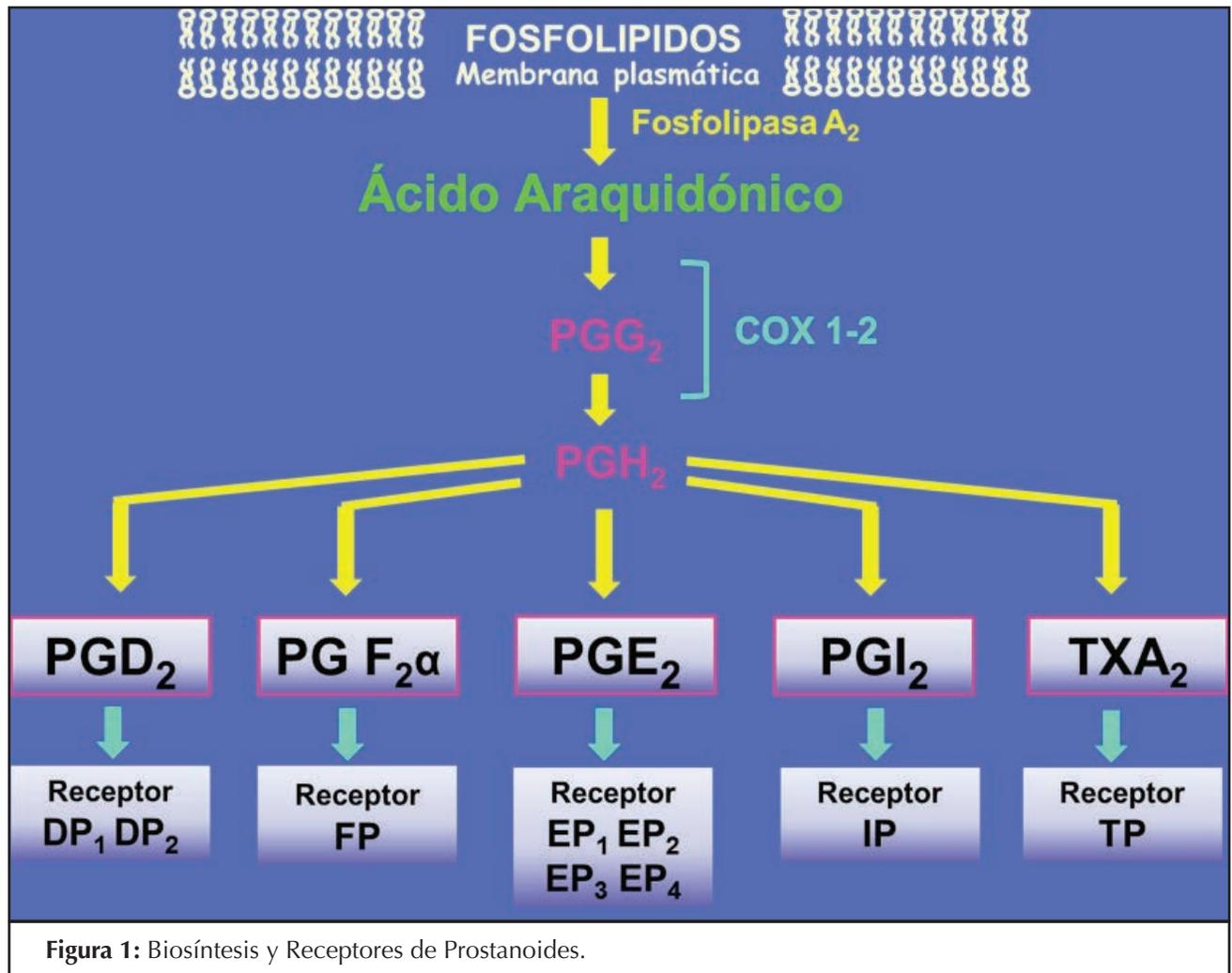
que incluyen PGD₂, PGF_{2α}, PGE₂, prostaciclina o PGI₂ y TXA₂ (Smith y col. 2000).

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

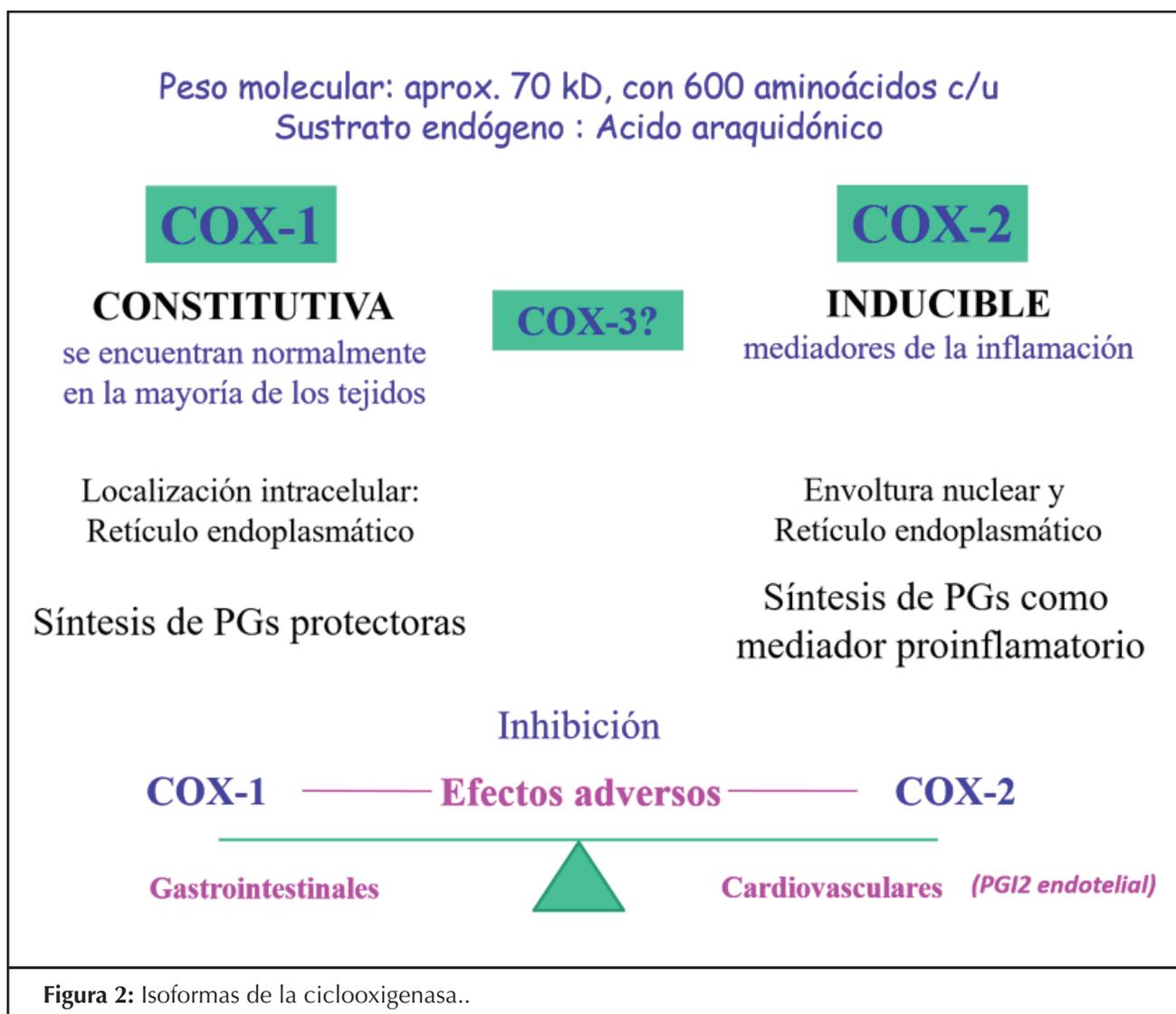
vesículas seminales. Es responsable de la producción basal de prostanoideos con funciones homeostáticas, promovería la producción de PGs básicamente protectoras y sería la forma predominante en la mucosa gástrica y las plaquetas.

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 aerosolized 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 esquilas 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.



PROSTANOIDES Y LECHO VASCULAR MESENTÉRICO: SU IMPLICANCIA EN ENFERMEDADES CARDIOMETABÓLICAS

Palabras clave: Prostanoides; lecho vascular mesentérico; hipertensión arterial.
Key words: Prostanoids; mesenteric vascular bed; hypertension.

Las enfermedades metabólicas como el síndrome metabólico y la diabetes mellitus tipo 2 están estrechamente vinculadas con la hipertensión arterial y constituyen un importante problema de salud pública a nivel mundial. Sin embargo, la relación exacta entre las mismas aún no está completamente dilucidada. El lecho vascular mesentérico constituye una fuente de prostanoides formada por las prostaglandinas (PGs) y tromboxanos (TXs). Estos mediadores lipídicos juegan un importante papel en la regulación del tono vasomotor. Recientemente se ha aumentado el interés en el estudio de la función del lecho mesentérico en estas enfermedades. Alteraciones en la función del tejido adiposo perivascular localizado alrededor de los vasos mesentéricos inducida por alteraciones de la dieta podrían constituir un posible vínculo entre las alteraciones metabólicas y el desarrollo de enfermedades cardiovasculares como la hipertensión arterial. Un estudio realizado por nuestro laboratorio mostró un patrón alterado de la liberación de prostanoides en el lecho vascular mesentérico en un modelo experimental de síndrome metabólico en la rata inducida por una dieta alta en grasa.

Metabolic diseases such as metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus are closely linked to hypertension and constitute a major public health problem worldwide. However, the exact relationship between them is not yet fully understood. The mesenteric vascular bed constitutes a source of prostanoids such as prostaglandins (PGs) and thromboxanes (TXs). These lipid mediators play an important role in the regulation of vasomotor tone. Recently, the interest in the study of mesenteric bed function in these diseases has been aroused. Alterations in the function of perivascular adipose tissue located in the mesenteric vessels induced by dietary alterations could constitute a possible link between metabolic alterations and the development of cardiovascular diseases such as hypertension. To address these issues, we present the results of a study of our laboratory showing an altered pattern of prostanoid release in the mesenteric vascular bed in an experimental model of metabolic syndrome in rats induced by a high fat diet.

■ INTRODUCCIÓN

El desarrollo progresivo y preocupante a nivel mundial de las enfermedades como el síndrome metabólico, la diabetes mellitus tipo 2

y las enfermedades cardiovasculares están estrechamente relacionadas (Van Gaal y col., 2006). El síndrome metabólico puede ser definido como una afección dada por un conjunto de factores de riesgo. Si

bien existen diferencias a la hora de definir estos factores, la mayoría de las organizaciones científicas incluyen el aumento de la circunferencia de la cintura (adiposidad visceral) como uno de los principales crite-

■ Hyun Jin Lee^{1*}; Silvana M. Cantú¹; Adriana S. Donoso¹; Marcelo R. Choi¹; Horacio A. Peredo¹; Ana M. Puyó¹.

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

* E-mail: glee@ffyba.uba.ar

rios de diagnóstico de este síndrome (Despres y Lemieux, 2006). Esta adiposidad juega un papel fundamental en la patogénesis de la hipertensión arterial, la resistencia a la insulina y la secreción inadecuada de adipocinas, sustancias con funciones endocrinas y paracrinadas secretadas por el tejido adiposo (Jensen, 2008).

En las últimas décadas, la prevalencia del síndrome metabólico alcanzó proporciones epidémicas, siendo sus posibles causas la vida sedentaria y el cambio en los hábitos alimenticios. La modernización de las sociedades ha modificado el paradigma del consumo hacia comidas de rápida preparación. Nuestros sistemas reguladores se ven sobrepasados por alimentos apetitosos que contienen excesiva energía, elevada cantidad de grasas sobretodo saturadas y trans, abundantes aditivos y también bebidas con alto contenido en azúcares, sumado a los comportamientos sedentarios. Este ambiente «tóxico» se ha convertido en un medio de cultivo que junto a los factores genéticos predisponen a los individuos de todos los rangos etarios a desarrollar enfermedades cardiometabólicas.

Existen evidencias de que el consumo de dietas ricas en grasa ($\geq 30\%$ de la energía aportada por la misma) como así también de una dieta de hidratos de carbono, tales como fructosa, se correlaciona con una alta prevalencia del síndrome metabólico (George y col., 1990; Tucker y col., 1992). Estos factores inducen un incremento de los niveles de catecolaminas plasmáticas, lo cual produce activación simpática, aumento de la insulina plasmática y resistencia a la misma (Aronne y col., 1995). Es conocido que estas alteraciones podrían provocar hipertensión arterial (Valensi, 2005).

El lecho vascular mesentérico

juega un importante papel fisiológico. Desde la primera mención que se conoce hecha por Leonardo Da Vinci en uno de sus escritos sobre anatomía humana de comienzos del siglo XVI (Figura 1) hasta pleno siglo XXI, en que se ha sugerido que sea considerado como un órgano (Coffey y O'Leary, 2016), el mesenterio

permaneció casi sin relevancia clínica. Aún no se sabe demasiado sobre las funciones específicas de esta parte del organismo, más allá de ser un pliegue del peritoneo que hace de conexión de los intestinos con el abdomen y que proporciona sostén y lleva irrigación a las vísceras. Es de gran importancia tanto por sus vasos

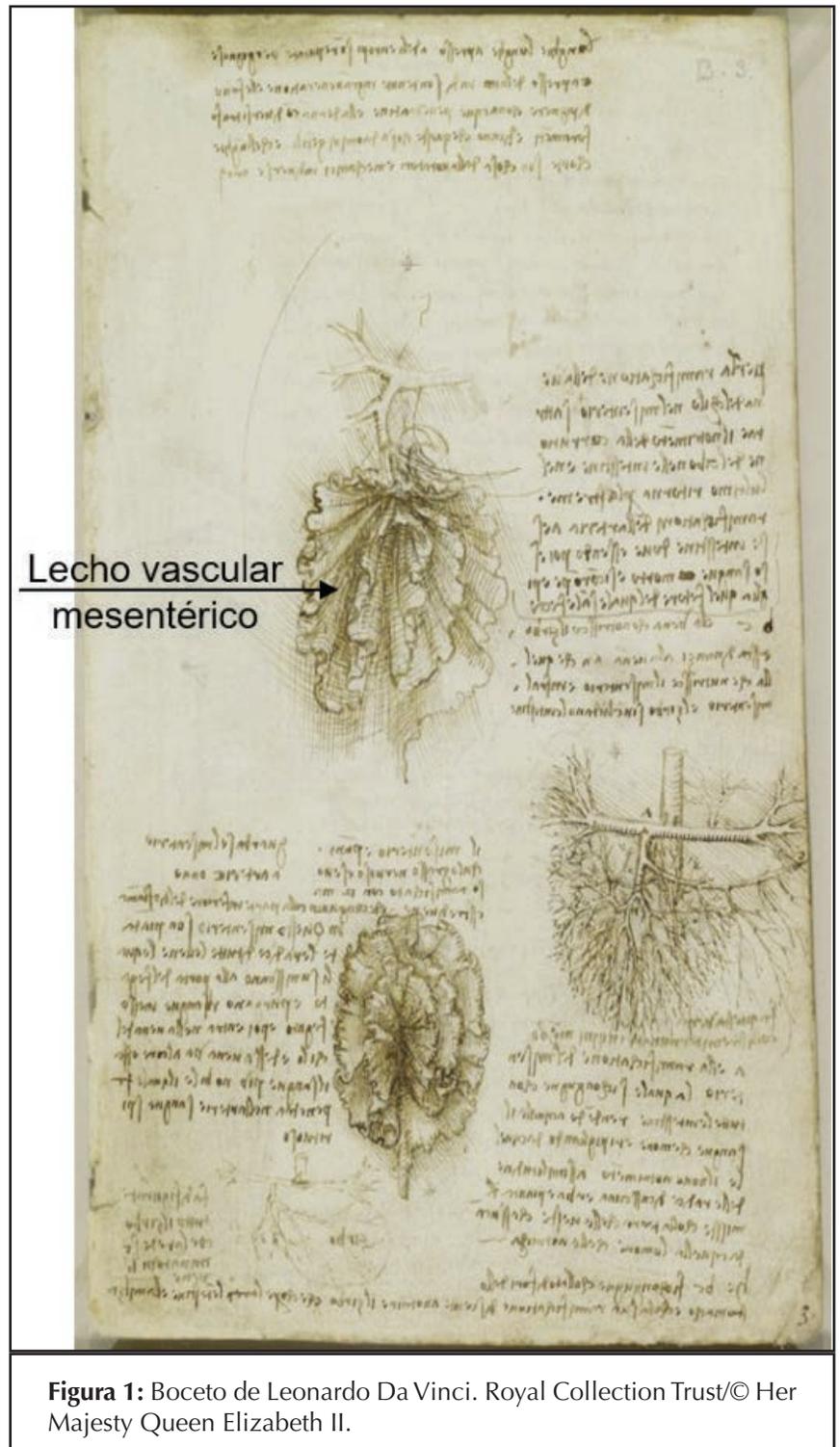


Figura 1: Boceto de Leonardo Da Vinci. Royal Collection Trust/© Her Majesty Queen Elizabeth II.

mesentéricos como por el tejido adiposo perivascular que lo forman. Por otra parte, el lecho vascular mesentérico constituye una fuente de prostanoides, los cuales están involucrados en el control del tono vascular.

■ LECHO VASCULAR MESENTÉRICO

El término «tejido adiposo perivascular» se refiere al tejido adiposo alrededor de los vasos sanguíneos. Entre las ubicaciones conocidas de este tejido incluyen lechos vasculares del mesenterio. Muy lejos de ser un órgano que simplemente almacena la grasa corporal, el tejido adiposo constituye un órgano con importante actividad endócrina e inmune, cuyas características dependen de factores individuales como genética, medio ambiente, equilibrio calórico, contenido de los alimentos ingeridos y actividad física. El tejido adiposo puede estar ubicado de manera subcutánea o visceral, y existe una creciente evidencia del potencial patogénico del tejido adiposo blanco visceral (Bays, 2014).

Cabe mencionar que el tejido adiposo perivascular localizado alrededor de los vasos mesentéricos consiste principalmente de tejido adiposo blanco visceral. La deposición intra-abdominal de grasa visceral ectópica se ha asociado a la resistencia a la insulina y a la enfermedad cardiovascular en humanos y animales (Despres, 2006; Haffner, 2007). La disfunción del tejido adiposo perivascular inducida por una alimentación rica en grasas conduce a alteraciones en la modulación de la inflamación, la actividad contráctil del músculo liso vascular y la función endotelial, todos factores de riesgo en el desarrollo de la hipertensión arterial.

El curso de la investigación de la regulación del tono vascular ha

cambiado a través de los años. El interés en el tejido adiposo perivascular se ha desarrollado recientemente. En preparaciones de anillos vasculares generalmente se eliminaba dicho tejido porque se pensaba que no contribuía en los mecanismos contráctiles. La posible participación de los adipocitos perivascuales a la regulación del tono vascular y el remodelado vascular parece ser especialmente importante debido al incremento de la diabetes y la hipertensión arterial.

Los miembros de la familia de los prostanoides, formado por las PGs y TXs exhiben acciones biológicas de gran alcance que incluyen la regulación tanto del tono vasomotor como la remodelación de la pared de los vasos en condiciones tanto fisiológicas como fisiopatológicas (Moncada y Vane, 1979; Félétou y col., 2010a). La PGD_2 y la PGI_2 causan vasodilatación, la $PGF_{2\alpha}$ y el TXA_2 inducen vasoconstricción, mientras que la PGE_2 puede producir ambos efectos. Estos mediadores lipídicos son sintetizados y liberados no sólo por el endotelio y las células musculares lisas, sino también por el tejido adiposo perivascular de las arterias mesentéricas. Se podría esperar una desregulación de la secreción de dichas moléculas vasoactivas y proin-

flamatorias en el desarrollo de la hipertensión arterial.

Se ha propuesto que la inflamación crónica del tejido adiposo podría contribuir decisivamente a la patogénesis de la adiposidad visceral relacionada con la resistencia a la insulina (Xu y col., 2003). Asimismo, se ha relacionado a la diabetes mellitus tipo 2 con la inflamación mediada por las ciclooxigenasas (COX) y el estrés oxidativo (Helmerson y col., 2004) y se ha observado que el gen de la COX-2 (Bolduc y col., 2004) tiene una gran expresión en el tejido adiposo.

■ HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y PROSTANOIDES

La presión arterial es el producto del gasto cardíaco y la resistencia vascular periférica. Cada uno de ellos depende de diferentes factores como la volemia, la contractilidad miocárdica y la frecuencia cardíaca. La vasoconstricción funcional y/o estructural de las arterias de mediano calibre (arterias de resistencia) determina el incremento de la resistencia periférica. Los cambios en el gasto cardíaco y resistencia periférica dependen de la interacción de diversos sistemas que actúan interrelacionados entre sí. Mientras unos tienden

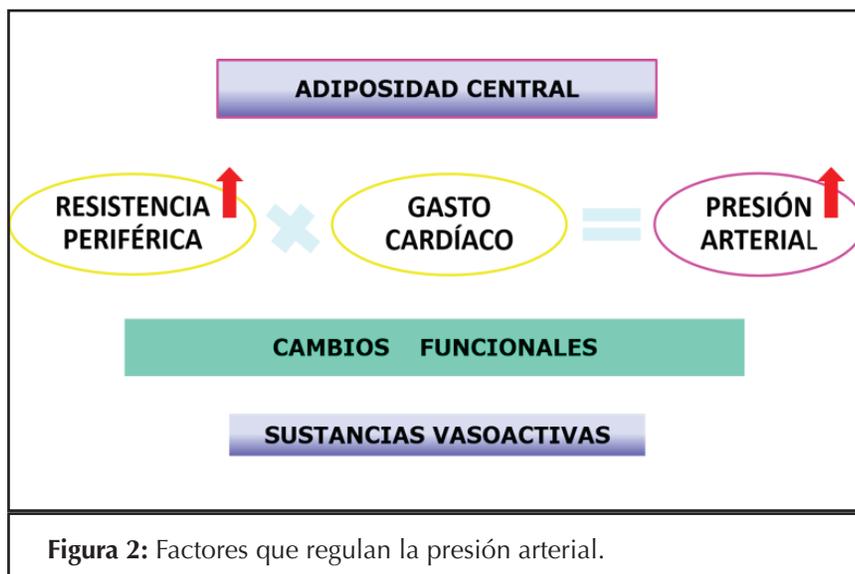


Figura 2: Factores que regulan la presión arterial.

a elevar los niveles de presión arterial (prostanoides vasoconstrictores) otros tienden a disminuirlos (prostaglandinas vasodilatadoras). El lecho vascular mesentérico es de gran importancia para la regulación de la presión arterial pues está formado por un conjunto de vasos periféricos de intercambio y no de conducción, por lo cual una alteración en el sistema vascular será más reproducible y cuantitativa.

En los últimos años han surgido pruebas que apoyan la hipótesis de que tanto la disfunción adiposa como la disfunción endotelial están fuertemente asociadas con las enfermedades cardiovasculares en el síndrome metabólico y la diabetes mellitus tipo 2. Los agentes derivados de la pared vascular podrían estar implicados en la hipertensión arterial inducida por el síndrome metabólico.

Nuestro laboratorio viene estudiando la capacidad del lecho vascular mesentérico de rata para producir y liberar prostanooides. Los modelos experimentales animales han sido fundamentales en la identificación de las funciones biológicas y fisiopatológicas como así también para estudios farmacológicos. Hemos caracterizado distintos modelos dietarios experimentales en ratas: el de sobrecarga oral de fructosa y el de dieta alta en grasa que podrían imitar en cierta medida las alteraciones dietéticas observadas en las poblaciones occidentales y reproducir las características del síndrome metabólico humano (Valensi, 2005; Hariri y Thibault, 2010).

En uno de nuestros estudios hemos encontrado alteraciones en el patrón de liberación de prostanooides en el lecho vascular mesentérico, trabajando sobre un modelo experimental de síndrome metabólico inducido por una dieta alta en grasa

(Peredo y col, 2015). Resultados de este estudio mostraron que la dieta alta en grasa administrada en ratas por 8 semanas produce un aumento del índice de adiposidad del lecho vascular mesentérico y de la presión arterial sistólica respecto al grupo control que recibía una dieta estándar para roedores. Por otra parte, encontramos una correlación positiva entre estos dos parámetros.

En cuanto a la liberación de prostanooides en el lecho mesentérico se observó que la dieta alta en grasa aumentó la liberación de prostanooides vasoconstrictores como el TXB_2 y la $PGF_2\alpha$. También se encontró que este aumento en la liberación de prostanooides vasoconstrictores se correlaciona positivamente con la elevación de la presión arterial sistólica. Además, la dieta alta en grasa aumenta la liberación de PGE_2 y disminuye la proporción de liberación de PGI_2/TXA_2 a las 8 semanas de tratamiento en comparación con el grupo control (Lee y col., 2017).

La acumulación de evidencia sugiere que la COX-2 puede ser responsable de la producción sistémica de PGE_2 y la generación de especies reactivas del oxígeno, mientras que

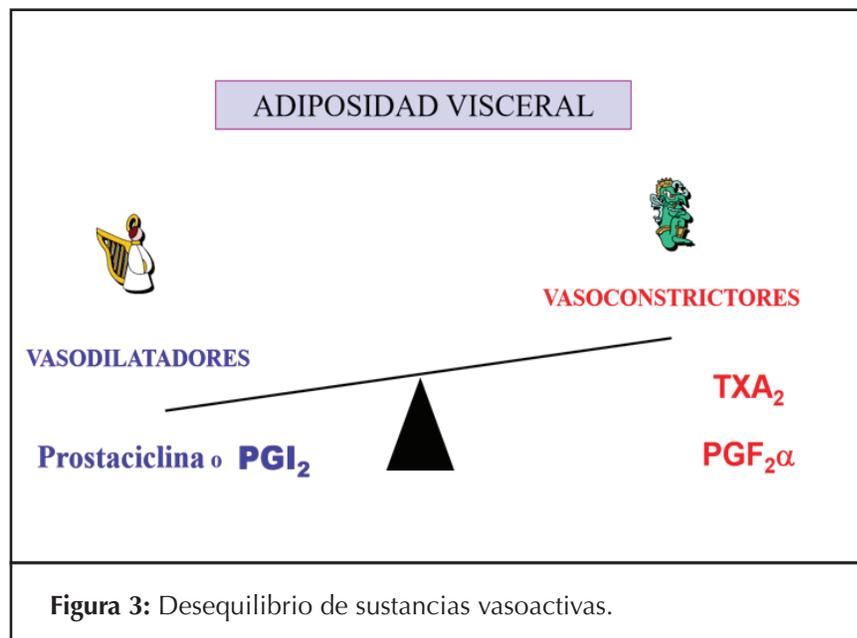
la COX-1 media la síntesis de TXs (McAdam y col., 1999) (Whelton y col., 2000) (Lee y col., 2006). Estudios sugieren que el aumento de la presión arterial puede asociarse al descenso significativo de las concentraciones de prostaglandinas.

Aunque los efectos adversos más frecuentes se relacionen a la inhibición selectiva de la COX-2, la ausencia de selectividad para esta isoenzima no elimina completamente el riesgo de eventos cardiovasculares, de modo que todos los fármacos del largo espectro de los AINEs deberían ser prescritos tras la consideración del balance riesgo/beneficio.

■ CONCLUSIONES

La elevación de la presión arterial encontrada en este modelo experimental en rata producida por una dieta alta en grasa podría atribuirse en parte al incremento de la adiposidad y a las alteraciones observadas en la liberación de prostanooides en el lecho vascular mesentérico hacia el aumento de los vasoconstrictores, lo que trae como consecuencia un aumento de la resistencia periférica.

Estos resultados apoyan el para-



digma emergente de la disfunción del tejido adiposo y endotelial como vínculo entre las enfermedades cardiovascular y metabólicas relacionadas con la resistencia periférica a la insulina.

La farmacología mesentérica está poco desarrollada, en parte debido a la inaccesibilidad relativa del mesenterio, pero sobre todo a la escasez de investigación. Es necesario conocer las actividades de fármacos dentro del mesenterio, así como la farmacocinética y la farmacodinamia.

■ BIBLIOGRAFÍA

- Arone J., Mackintosh R., Rosenbaum M., Leibel R.L., Hirsh J. (1995) Autonomic nervous system activity in weight gain and weight loss. *Am. J. Physiol. (Reg. Int. Comp. Physiol.)*; 269: R222-R225.
- Bays H.E. (2014) Central obesity as a clinical marker of adiposopathy; increased visceral adiposity as a surrogate marker for global fat dysfunction. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*; 21: 345–351.
- Bolduc C., Larose M., Lafond N., Yoshioka M., Rodrigue M.A., Morissette J., Labrie C., Raymond V., St-Amand J. (2004) Adipose tissue transcriptome by serial analysis of gene expression. *Obes Res*; 12: 750–757.
- Coffey, J.C., O'Leary, D.P. (2016) The mesentery: structure, function, and role in disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol*; 3: 238-247.
- Despres J.P. (2006) Intra-abdominal obesity: an untreated risk factor for Type 2 diabetes and cardiovascular disease. *J Endocrinol Invest*; 29: 77-82.
- Despres J.P., Lemieux I. (2006) Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*; 444: 881-887.
- Féléto M., Köhler R., Vanhoutte P.M. (2010) Endothelium-derived vasoactive factors and hypertension: possible roles in pathogenesis and as treatment targets. *Curr Hypertens Rep*; 12: 267 - 275.
- George V., Tremblay A., Després J.P., Leblanc C., Bouchard C. (1990) Effect of dietary fat content on total and regional adiposity in men and women. *Int J Obes*; 14: 1085–1094.
- Haffner S.M. (2007) Abdominal adiposity and cardiometabolic risk: do we have all the answers? *Am J Med*; 120: 10-17.
- Hariri N, Thibault L (2010) High-fat diet induced obesity in animal models. *Nutr Res Rev*; 23: 270-299.
- Helmersson J., Vessby B., Larsson A., Basu S. (2004) Association of type 2 diabetes with cyclooxygenase-mediated inflammation and oxidative stress in an elderly population. *Circulation*; 109: 1729–1734.
- Jenssen M.D. (2008) Role of body fat distribution and the metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*; 93: 57-63.
- Lee E., Choi M.K., Youk H.J., Kim C.H., Han I.O, Yoo B.C., Lee M.K., Lim S.J. (2006) 5-(4-Chlorophenyl)-1-(4-methoxyphenyl)-3-trifluoromethylpyrazole acts in a reactive oxygen species-dependent manner to suppress human lung cancer growth. *J Cancer Res Clin Oncol*; 132: 223–233.
- Lee H.J., Cantú S.M., Donoso A.S., Choi M.R., Peredo H.A., Puyó A.M. (2017) Metformin prevents vascular prostanoid release alteration induced by a high-fat diet in rats. *Auton Autacoid Pharmacol*; 37: 37-43.
- McAdam B.F., Catella-Lawson F., Mardini I.A., Kapoor S., Lawson J.A., FitzGerald G.A. (1999) Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX)-2: the human pharmacology of a selective inhibitor of COX-2. *Proc Natl Acad Sci USA*; 96: 272–277.
- Moncada S., Vane J.R. (1979) Arachidonic acid metabolites and the interactions between platelets and blood-vessel walls. *N Engl J Med*; 300: 1142-1147.
- Peredo H.A., Lee H.J., Donoso A.S., Andrade V., Sánchez Eluchans N.M., Puyó A.M. (2015) A high-fat plus fructose diet produces a vascular prostanoid alteration in the rat. *Auton Autacoid Pharm*; 34: 35-40.
- Tucker L.A., Kano M.J. (1992) Dietary fat and body fat. A multivariate study of 205 adult females. *Am J Clin Nutr*; 56: 616–622.
- Valensi P. (2005) Hypertension, single sugars and fatty acids. *J Hum Hypertens*; 19: S5-S9.
- Van Gaal L.F., Mertens I.L., De Block C.E. (2006) Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature*; 444: 875–880.
- Whelton A., Schulman G., Wallermark C. Drower E.J., Isakson P.C., Verburg K.M., Geis G.S. (2000) Effects of celecoxib and naproxen on renal function in the elderly. *Arch Intern Med*; 160: 1465–1470.
- Xu H., Barnes G.T., Yang Q., Tan G., Yang D., Chou C.J., Sole J., Nichols A., Ross J.S., Tartaglia L.A., Chen H. (2003) Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest*; 112: 1821–1830.

El artículo 41 de la Constitución Nacional expresa:

Todos los habitantes gozan del derecho a un ambiente sano, equilibrado, apto para el desarrollo humano, y para que las actividades productivas satisfagan las necesidades presentes, sin comprometer las de las generaciones futuras.

Para ello, trabajamos en el Instituto de Investigación e Ingeniería Ambiental (3iA) en docencia, investigación y desarrollo tecnológico.

3iA



UNIVERSIDAD
NACIONAL DE
SAN MARTÍN



INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN E INGENIERÍA AMBIENTAL
www.unsam.edu.ar

INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

Revista CIENCIA E INVESTIGACION

Ciencia e Investigación, órgano de difusión de la Asociación Argentina para el Progreso de las Ciencias (AAPC), es una revista de divulgación científica y tecnológica destinada a educadores, estudiantes universitarios, profesionales y público en general. La temática abarcada por sus artículos es amplia y va desde temas básicos hasta bibliográficos: actividades desarrolladas por científicos y tecnólogos, entrevistas, historia de las ciencias, crónicas de actualidad, biografías, obituarios y comentarios bibliográficos. Desde el año 2009 la revista tiene difusión en versión on line (www.aargentinapciencias.org)

PRESENTACIÓN DEL MANUSCRITO

El artículo podrá presentarse vía correo electrónico, como documento adjunto, escrito con procesador de texto word (extensión «doc») en castellano, en hoja tamaño A4, a doble espacio, con márgenes de por lo menos 2,5 cm en cada lado, letra Time New Roman tamaño 12. Las páginas deben numerarse (arriba a la derecha) en forma corrida, incluyendo el texto, glosario, bibliografía y las leyendas de las figuras. Colocar las ilustraciones (figuras y tablas) al final en página sin numerar. Por tratarse de artículos de divulgación científica aconsejamos acompañar el trabajo con un glosario de los términos que puedan resultar desconocidos para los lectores no especialistas en el tema.

La primera página deberá contener: Título del trabajo, nombre de los autores, institución a la que pertenecen y lugar de trabajo, correo electrónico de uno solo de los autores (con asterisco en el nombre del autor a quién pertenece), al menos 3 palabras claves en castellano y su correspondiente traducción en inglés. La segunda página incluirá un resumen o referencia sobre el trabajo, en castellano y en inglés, con un máximo de 250 palabras para cada idioma. El texto del trabajo comenzará en la tercera página y finalizará con el posible glosario, la bibliografía y las leyendas de las figuras. La extensión de los artículos que traten temas básicos no excederá las 10.000 palabras, (incluyendo título, autores, resumen, glosario, bibliografía y leyendas). Otros artículos relacionados con actividades científicas, bibliografías, historia de la ciencia, crónicas o notas de actualidad, etc. no deberán excederse de 6.000 palabras.

El material gráfico se presentará como: a) figuras (dibujos e imágenes en formato JPG) y se numerarán correlativamente (Ej. Figura 1) y b) tablas numeradas en forma correlativa independiente de las figuras (Ej. Tabla 1). En el caso de las ilustraciones que no sean originales, éstas deberán citarse en la leyenda correspondiente (cita bibliográfica o de página web). En el texto del trabajo se indicará el lugar donde el autor ubica cada figura y cada tabla (poniendo en la parte media de un renglón Figura... o Tabla..., en negrita y tamaño de letra 14). Es importante que las figuras y cualquier tipo de ilustración sean de buena calidad. La lista de trabajos citados en el texto o lecturas recomendadas, deberá ordenarse alfabéticamente de acuerdo con el apellido del primer autor, seguido por las iniciales de los nombres, año de publicación entre paréntesis, título completo de la misma, título completo de la revista o libro donde fue publicado, volumen y página. Ej. Benin L.W., Hurste J.A., Eigenel P. (2008) The non Lineal Hypercycle. Nature 277, 108 – 115.

Se deberá acompañar con una carta dirigida al Director del Comité Editorial de la revista Ciencia e Investigación solicitando su posible publicación (conteniendo correo electrónico y teléfono) y remitirse a cualquiera de los siguientes miembros del Colegiado Directivo de la AAPC: abaladi@dna.uba.ar - nidiabasso@yahoo.com - miguelblesa@yahoo.es – xammar@argentina.com - sarce@cnea.gov.ar y con copia a secretaria@aargentinapciencias.org

Quienes recepcionen el trabajo acusarán recibo del mismo y lo elevarán al Comité Editorial. Todos los artículos serán arbitrados. Una vez aprobados para su publicación, la versión corregida (con las críticas y sugerencias de los árbitros) deberá ser nuevamente enviada por los autores.



34 CENTROS DE INVESTIGACIÓN PROPIOS, ASOCIADOS,
VINCULADOS O EN RED

INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA

CARRERA DEL INVESTIGADOR CIENTÍFICO Y TECNOLÓGICO

CARRERA DEL PERSONAL DE APOYO A LA INVESTIGACIÓN
Y DESARROLLO

PROGRAMA DE BECAS

- Becas de entrenamiento para alumnos universitarios
- Becas de estudio
- Becas de perfeccionamiento

SUBSIDIOS

- Para la Realización de Reuniones Científicas y Tecnológicas y Asistencia a Reuniones
- Para Publicaciones Científicas y Tecnológicas
- Para Proyectos de Investigación de Interés Provincial

INNOVACIÓN, TRANSFERENCIA TECNOLÓGICA Y CULTURA
EMPREDEDORA

PROGRAMA DE MODERNIZACIÓN TECNOLÓGICA

PROGRAMA EMPRECIC

CRÉDITO FISCAL

PROGRAMA DE FORMACIÓN DE FORMADORES EN
EMPREDEDORISMO

Ciencia
Tecnología
Innovación



comisionedeinvestigaciones.
cientificas

www.cic.gba.gov.ar