

## Revista de la Facultad de Medicina

Volumen **48**  
Volume

Número **5**  
Number

Septiembre-Octubre **2005**  
September-October

*Artículo:*

### Funciones de las prostaglandinas en el sistema nervioso central

Derechos reservados, Copyright © 2005:  
Facultad de Medicina, UNAM

Otras secciones de  
este sitio:

- 👉 Índice de este número
- 👉 Más revistas
- 👉 Búsqueda

*Others sections in  
this web site:*

- 👉 *Contents of this number*
- 👉 *More journals*
- 👉 *Search*

## Monografía

# Funciones de las prostaglandinas en el sistema nervioso central

Alonso Martínez-Canabal,<sup>1</sup> Selva Rivas-Arancibia<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Estudiante de la Maestría en Ciencias Biológicas.

<sup>2</sup> Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina, UNAM.

A) Introducción: Las prostaglandinas, como mensajeros autocrinos y paracrinos en el cerebro

Las prostaglandinas son una larga familia de lípidos oxidados e insaturados, que tienen un ciclo con oxígeno y dos cadenas alifáticas, que junto con los tromboxanos, forman la familia de los prostanoides, éstos a su vez, pertenecen a un largo grupo de lípidos llamados eicosanoides. Estos últimos tienen en común un esqueleto de 20 carbonos. Las prostaglandinas se derivan de la oxidación del ácido araquidónico, la cual es catalizada por las enzimas ciclooxigenasas. El ácido araquidónico, también puede sufrir una oxidación espontánea produciendo isoprostanos. Las prostaglandinas son moléculas de señalización de vida media corta, que actúan como mensajeros autocrinos y paracrinos. Sus principales funciones fisiológicas en el sistema nervioso central (SNC) son la regulación de la memoria, el sueño, la fiebre y del dolor; también se considera que están muy relacionadas con la etiología de enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer.

El hecho más conocido de las prostaglandinas es que al tratar a un paciente con ácido acetilsalicílico (ASA) se bloquea la producción de éstas, lo cual tiene numerosas consecuencias, como el control del dolor y la fiebre. Sin embargo, los detalles biológicos y moleculares de esto, eran virtualmente desconocidos hasta el descubrimiento en años recientes de las enzimas ciclooxigenasas (el funcionamiento del ASA se describió hasta 1975<sup>1</sup> y la ciclooxigenasa-2 (COX-2) se descubrió hasta 1992<sup>2</sup>).

Las prostaglandinas en el cerebro son esencialmente producidas por la COX-2, esta enzima se expresa por influencia de citoquinas y especies reactivas de oxígeno en las neuronas. La expresión de dicha enzima tiene como consecuencia un aumento en las cantidades de prostaglandinas, las cuales actúan como señales inflamatorias. Cuando existe un estado inflamatorio, un problema de hipoxia o exposición a agentes tóxicos oxidantes, las prostaglandinas se producen en cantidades inusuales y provocan daños oxidativos sobre las propias neuronas, tales como: peroxidación de lípidos, oxidación de proteínas y de ácidos nucleicos; también pueden activar la microglía fagocítica y

la expresión de caspasas que llevan a las neuronas a una muerte celular apoptótica.<sup>3</sup> Por todas estas razones, las prostaglandinas se han vuelto importantes blancos de las terapias farmacológicas, que involucran tanto la inhibición de su producción por el ASA y otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), así como importante materia de interés en el estudio de la regulación fisiológica del cerebro.

B) Fisiología de la ciclooxigenasa-2 y la producción de prostaglandinas en el SNC

*B.1* La COX-2, y la producción de prostaglandinas

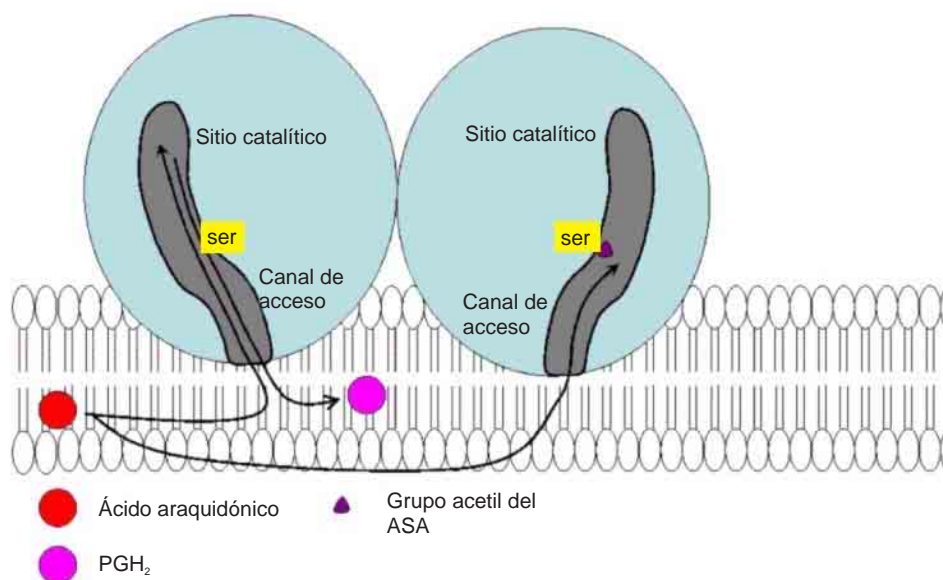
Las enzimas ciclooxigenasas 1 y 2, son proteínas que tienen un origen común y son muy parecidas en su estructura, están presentes en todos los mamíferos y se localizan en las membranas celulares. La COX-1 es una enzima constitutiva que se encuentra en el tracto digestivo, endotelios, músculos lisos, etcétera. La COX-2 también es de carácter constitutivo en bajas cantidades y se encuentra en el cerebro, el corazón, los ovarios, músculos estriados y otros órganos; sin embargo, frente a una amplia gama de estímulos, incrementa su expresión, por eso se considera de naturaleza inducible.<sup>4</sup>

La COX-2 puede ser inducida por varios factores: la interleucina 1 (IL-1), el factor de crecimiento de fibroblastos b (bFGF), el factor de crecimiento de transformación (TGF), el factor de necrosis tumoral (TNF), los lipopolisacáridos (LPS) y la activación del factor de transcripción nuclear  $\kappa$ B (NF $\kappa$ B) mediante especies reactivas de oxígeno. Finalmente, el incremento del Ca<sup>++</sup> intracelular que causa la PGE<sub>2</sub> al activar el receptor EP-1 puede regular la expresión de la COX-2. El aumento de Ca<sup>++</sup> intracelular causa la activación de la proteína cinasa C (PKC) la cual activa el NF $\kappa$ B.<sup>4</sup>

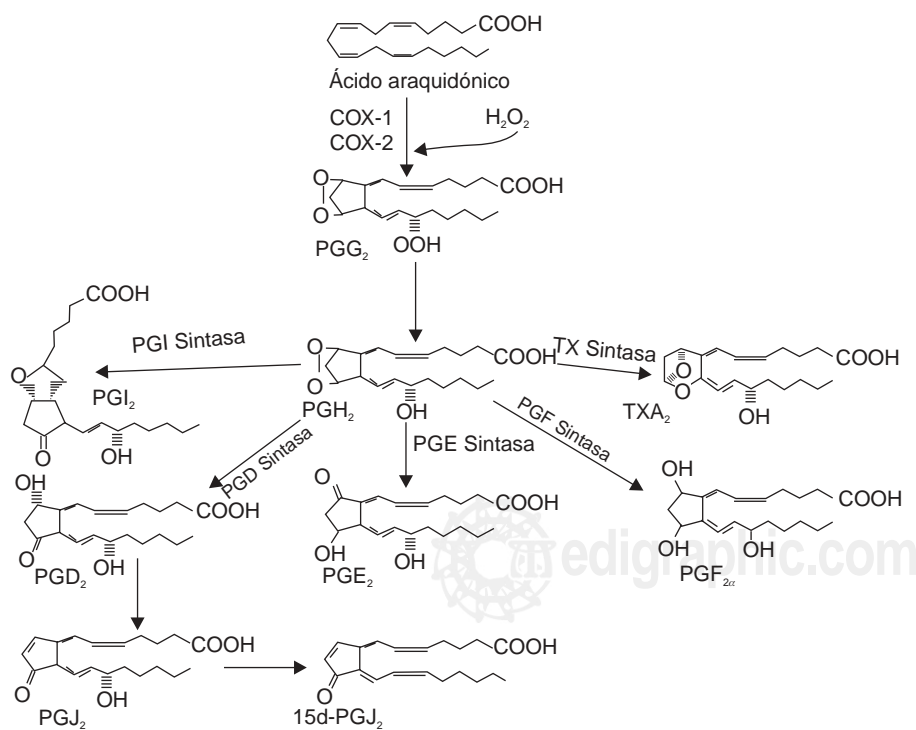
Las COX primero son ensambladas y transportadas en el retículo endoplásmico y después se insertan en la membrana y enseguida forman homodímeros funcionales. Cada proteína de este complejo cuenta con un canal de acceso por donde entra el ácido araquidónico. El sustrato pasa mediante un canal de acceso hacia el sitio catalítico de la enzima, en éste se llevan a cabo las

peroxidaciones que lo transforman en prostaglandina  $H_2$  (figura 1). El ASA, que sin duda es el inhibidor de las COX más conocido, acetila un residuo de serina en la superficie del canal de acceso tanto en la COX-1 como en la COX-2 con lo cual impide el paso del sustrato.<sup>1,4</sup>

El primer producto de la peroxidación del ácido araquidónico es la prostaglandina  $G_2$  ( $PGG_2$ ) (figura 2). Posteriormente ocurre una desperoxidación que trae como consecuencia la formación de la prostaglandina  $PH_2$ , precursor directo de las prostaglandinas  $PE_2$ ,



**Figura 1.** Las enzimas ciclooxigenasas son proteínas membranales que cuentan con un canal de acceso, por donde entra el ácido araquidónico hasta el sitio catalítico, que a su vez es el lugar de producción de la  $PGH_2$ . Sin embargo, al utilizar el ASA, éste acetila una serina dentro del canal de acceso, lo vuelve hidrofílico, e impide así el paso del ácido araquidónico y la producción de prostaglandinas<sup>4</sup>.



**Figura 2.** En este esquema se muestra brevemente una parte de la vía metabólica derivada del ácido araquidónico y algunos de sus metabolitos con importancia biológica. En primer lugar, el ácido araquidónico es peroxidado por la COX-1 o la COX-2, luego, forma la  $PGG_2$  que al reducirse forma la  $PGH_2$  que es más estable. A través de su respectiva sintasa, a partir de la  $PGH_2$  se forman la  $PGI_2$ , el  $TXA_2$ , la  $PGF_{2\alpha}$ , la  $PGE_2$  y la  $PGD_2$ . De esta última se derivan la  $PGJ_2$  y la  $15d-PGJ_2$ .<sup>5</sup>

PGF<sub>2α</sub>, PGI<sub>2</sub> y el tromboxano TXA<sub>2</sub>. Existe un grupo de enzimas sintetas isomerasas que transforman la PGH<sub>2</sub> en cada uno de sus derivados cuya expresión cambia según el tejido y el estado fisiológico.<sup>5</sup> Las prostaglandinas más comunes en los mamíferos son las de la serie 2, derivadas del ácido araquidónico. Así como las de la serie 1 se derivan del ácido ghomolinoleico y las de la serie 3 del ácido 5,8,11,14,17-eicosapentaenoico. Sin embargo, las prostaglandinas de la serie 1 también pueden derivarse de aquéllas de la serie 2, por ejemplo, la PGA<sub>1</sub> puede derivarse de la PGE<sub>2</sub>.

### B.2 El sistema de receptores de prostanoides

Se han descrito muchos receptores de prostanoides, casi todos acoplados a proteínas G. Entre ellos se han descrito varios subtipos con varias isoformas. Entre los receptores de prostaglandinas están el receptor de prostaglandinas D (DP) que regula el sueño, los de prostaglandinas E (EP) que regulan la adquisición de memoria, la respuesta inflamatoria y la fiebre, el de prostaglandinas I (IP), que regula el dolor y los de tromboxanos (TP y TXA<sub>2</sub>R) y prostaglandina F<sub>α</sub> (FP), que no se encuentran en el SNC. Otro receptor importante, es el de 15Δ<sup>12,14</sup>-PGJ<sub>2</sub> (15d-PGJ<sub>2</sub>) el receptor activado de proliferación de peroxisomas, (PPAR) que actúa como factor nuclear de transcripción y es inductor de apoptosis. Todos los receptores (salvo el EP<sub>1</sub> del que se desconoce su acción y el PPAR) están acoplados a proteínas G de distintos tipos, la mayoría son del tipo s o del tipo i, que regulan las concentraciones de cAMP y Ca<sup>++</sup> intracelulares, por medio de la estimulación o inhibición de la enzima adenilatociclasa. Existen otros receptores acoplados a proteínas G<sub>q</sub> que activan las fosfolipasas de la membrana que liberan fosfatos de inositol, lo que incrementa la concentración del Ca<sup>++</sup> intracelular.

### B.3 Las funciones fisiológicas de las prostaglandinas en el SNC

Las prostaglandinas que se producen en el SNC están íntimamente ligadas a funciones fisiológicas. La prostaglandina más común en el SNC es la PGE<sub>2</sub>, la cual se produce en las neuronas y tiene un papel coadyuvante en la adquisición de la memoria. Se ha reportado que al inhibir la producción de prostaglandinas en el hipocampo y la corteza cerebral de las ratas, disminuye la adquisición de memoria espacial. Esto se debe a que la PGE<sub>2</sub> potencia la entrada de Ca<sup>++</sup> en la neurona, lo que facilita la formación de memoria de largo plazo.<sup>6</sup> Cuando existe un estado infeccioso mediado por virus o bacterias los macrófagos producen citoquinas como la IL-

1β, la IL-6 y el TNF-α; éstas influyen sobre células tipo macrófago de la microvasculatura hipotalámica que induce la producción de PGE<sub>2</sub>. La PGE<sub>2</sub> actúa sobre las neuronas del núcleo ventromedial preóptico y del núcleo paraventricular hipotalámico donde se secreta hormona liberadora de tirotropina (TRH). La TRH induce la secreción de la hormona estimulante de la tiroides en la adenohipófisis (TSH); ésta, a su vez, activa la producción de hormonas tiroideas en la glándula tiroides. Esto tiene como consecuencia el aumento de la temperatura corporal.<sup>7</sup> La fiebre es un estado fisiopatológico, es decir, una respuesta defensiva muy eficiente, la cual en presencia de un proceso infeccioso estimula la activación de los linfocitos e inhibe la proliferación de virus y bacterias los cuales por lo general, tienen un rango limitado de tolerancia a la temperatura. Sin embargo, por tiempos prolongados la fiebre puede causar daño. Existe un aumento en la producción de 15d-PGJ<sub>2</sub> durante la fiebre que inhibe la activación del NFκB; así disminuye la expresión de interleucinas y prostaglandinas y, el estado inflamatorio y la temperatura corporal descienden

Las prostaglandinas y las citoquinas IL-1β y TNF-α tienen un efecto regulador sobre el sueño. La principal prostaglandina involucrada en este proceso es la PGD<sub>2</sub> que induce sueño cuando es infundida en el espacio subaracnoideo en la zona correspondiente al telencéfalo rostral basal.<sup>9</sup> Fos es una proteína utilizada como marcador de actividad neuronal y es sabido que la infusión de PGD<sub>2</sub> incrementa su expresión en centros de sueño como las leptomeninges y las neuronas del núcleo ventrolateral del área preóptica; al mismo tiempo, Fos disminuye en los centros inductores de la vigilia como los núcleos tuberomamilares del hipotálamo. El receptor DP, que aumenta la cantidad de cAMP, se encuentra casi exclusivamente en las células trabeculares del espacio subaracnoideo, y coexpresa con la PGD<sub>2</sub>-S. También se ha observado que en dicha área el receptor DP regula positivamente la secreción de adenosina, molécula que actúa conjuntamente con la PGD<sub>2</sub> en la inducción del sueño mediante sus receptores A<sub>2A</sub>.<sup>10</sup> La inhibición de la COX-2 atenúa la inducción del sueño estimulado por IL-1β y el TNF-α en ratas y en conejos por lo que se sugiere un papel central de las prostaglandinas en la estimulación del sueño mediada por estas citoquinas.<sup>11</sup>

## C) Procesos patológicos asociados a las prostaglandinas

### C.1 Las prostaglandinas y la muerte celular

La implicación de las prostaglandinas en la muerte celular por apoptosis aún no está bien comprendida y

**Cuadro 1.** Principales características de los receptores de prostanooides, su vía de transducción y su principal acción sobre mensajeros intracelulares. El cuadro muestra que la mayoría de los receptores están acoplados a proteínas G excepto el PPAR. Los receptores acoplados a proteínas G tienen una acción inhibitoria o estimuladora sobre los niveles de cAMP intracelulares o sobre los niveles de  $Ca^{++}$  mediante las vías de fosfatos de inositol.<sup>5</sup>

Receptor	Subtipo	Isoforma	Proteína activadora	Segundo mensajero o mecanismo de acción
DP			$G_s$	cAMP8
EP	EP <sub>1</sub>		No identificada	$Ca^{++}$ 8
	EP <sub>2</sub>		$G_s$	cAMP8
	EP <sub>4</sub>		$G_s$	cAMP8
	EP <sub>3</sub>	EP <sub>3A</sub>	$G_i$	cAMP ?
		EP <sub>3B</sub>	$G_s$	cAMP8
		EP <sub>3C</sub>	$G_s$	cAMP8
		EP <sub>3D</sub>	$G_s, G_{11}$	cAMP8, cAMP?, Respuesta de fosfatidilinositol
FP			$G_q$	Respuesta de fosfatidilinositol
IP			$G_s, G_q$	cAMP8
TP		TP	$G_i, G_q$	cAMP, Respuesta de fosfatidilinositol
		TP	$G_s, G_q$	cAMP?, Respuesta de fosfatidilinositol
PPAR			Actúa como factor de transcripción	Induce la transcripción de proteínas
TXA <sub>2</sub> R			$G_s$	cAMP8

es muy compleja; pues en unos casos se muestran antiapoptóticas y en otros proapoptóticas. Las observaciones indican que esta diferencia varía según la prostaglandina, la población celular sobre la que actúa y la concentración de éstas. Por ejemplo, en células cancerosas de colon, la  $PGE_2$  activa la expresión de Bcl-2, una proteína antiapoptótica que favorece el crecimiento del tumor, por esta razón, en el cáncer de colon se recomienda el uso de inhibidores de COX. En cambio, en los linfocitos T, la  $PGE_2$  no muestra efectos sobre la expresión de Bcl-2, pero sí muestra activación de Myc, proteína proapoptótica, responsable de la fragmentación del DNA. En estas mismas células existe la observación de que la  $PGE_2$  incrementa la apoptosis.

Se ha reportado que la  $PGE_2$  induce apoptosis dependiendo de la dosis en el SNC al activar el receptor EP<sub>2</sub> y la subsecuente activación de la caspasa-3. Se ha observado que uno de los efectos de la  $PGE_2$  sobre los astrocitos es favorecer la liberación de glutamato. El glutamato estimula receptores de tipo NMDA lo que favorece que se expresen mayores cantidades de COX-2, lo cual conserva una retroalimentación positiva hasta que la toxicidad por glutamato lleva a la muerte neuronal.<sup>12</sup> La  $PGD_2$  también se muestra apoptótica al inducir la activación de la caspasa 3. La prostaglandina que se ha reportado más activa en la inducción de la apoptosis es la 15d-PGJ<sub>2</sub>, la cual induce la expresión de caspasas a través de la activación del PPAR; los inhibidores de caspasas inactivan la función proapoptótica de la 15d-PGJ<sub>2</sub>. La muerte apoptótica mediada por 15d-PGJ<sub>2</sub> afecta astrocitos y neuronas.<sup>12</sup>

La acción antiapoptótica de las prostaglandinas, se estudia en modelos neurales específicos: la  $PGA_1$  inhibe la apoptosis mediada por la activación del receptor de tipo NMDA en un mecanismo que involucra la expresión de las proteínas neuroprotectoras de choque térmico (HSP) y la inhibición del NFκB. En concentraciones micromolares la  $PGE_2$  muestra efectos protectores tras la toxicidad inducida por glutamato y daño por hipoxia.<sup>12</sup>

## C.2 Las prostaglandinas en la enfermedad de Alzheimer

La primera razón por la que se sugirió una participación de la COX-2 en la enfermedad de Alzheimer (EA) es que el uso prolongado de AINEs retrasa el desarrollo de la enfermedad.<sup>13</sup> Estudios *post-mortem* indican que en presencia de placas neurofibrilares la COX-2 se incrementa significativamente en la corteza cerebral y en el hipocampo. Este aumento está presente desde las primeras etapas de la enfermedad y durante todo el transcurso de ésta.<sup>14</sup> También se ha observado que en los cerebros de pacientes con EA aparece una creciente expresión de IL-1β e IL-6, que participan en la síntesis de la proteína precursora de amiloides (APP). La IL-1β se asocia con la transformación de APP en el péptido βA mediante un proceso en el que participa la COX-2. La IL-1β induce la expresión de COX-2 en las neuronas y ésta causa la liberación de  $PGE_2$ , esta liberación incrementa la secreción de IL-1β e IL-6 en los astrocitos que en las neuronas inducen apoptosis al activar una vía de MAPK que está mediada por Myc y P53.<sup>15</sup>

El estrés oxidativo, es una consecuencia importante tanto del envejecimiento como de desórdenes neurodegenerativos asociados con la edad incluyendo la EA. Una producción excesiva de radicales libres que sobrepasa las habilidades celulares de atrapar y detoxificar los agentes peligrosos juega un papel crítico en las bases moleculares y fisiológicas de un envejecimiento acelerado y la aparición de enfermedades neurodegenerativas. En el cerebro afectado por la EA se presenta oxidación de lípidos, proteínas y DNA.<sup>16</sup> Uno de los factores importantes que contribuyen a mantener este círculo vicioso, es el aumento de la COX-2 que en estrés oxidativo es oxidada. Sin embargo, la COX-2, lejos de quedar inoperante por la oxidación, incrementa unas veinte veces su actividad enzimática. Ya que la COX-2 es una generadora importante de especies reactivas de oxígeno pues su actividad hace que se expresen más interleucinas y COX-2, contribuye a que se perpetúe el círculo de inflamación durante todo el transcurso de la enfermedad.<sup>16</sup>

### C.3 Las prostaglandinas y la enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson (EP) se caracteriza por una neurodegeneración progresiva e irreversible de las neuronas en *substantia nigra* y sus prolongaciones en estriado, las cuales intervienen en la regulación motora. En ratones tratados con 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP), utilizados como modelo animal de la EP, así como en estudios *post-mortem* de personas que padecieron EP se observa un aumento de la expresión de COX-2 en células nerviosas.<sup>17</sup> Con el fin de probar si la presencia de COX-2 causa la muerte de las neuronas de la *substantia nigra* se realizó un sencillo experimento en el que se trataron ratones con solución salina, MPTP y MPTP con dosis crecientes de meloxicam, un AINE. Los resultados mostraron que las células productoras de dopamina y las neuronas totales disminuían considerablemente con la administración de MPTP, pero su número se conservaba a dosis crecientes de meloxicam. Esto arroja como conclusión que la inhibición de COX-2 en la *substantia nigra* disminuye el proceso neurodegenerativo.<sup>18</sup> Aunque los trabajos citados y muchos otros existentes han mostrado que el aumento de COX-2 se relaciona con la pérdida de neuronas dopaminérgicas, el mecanismo exacto por el cual se da esta pérdida permanece desconocido; sin embargo se piensa que pudiera ser similar al de la EA.<sup>17</sup>

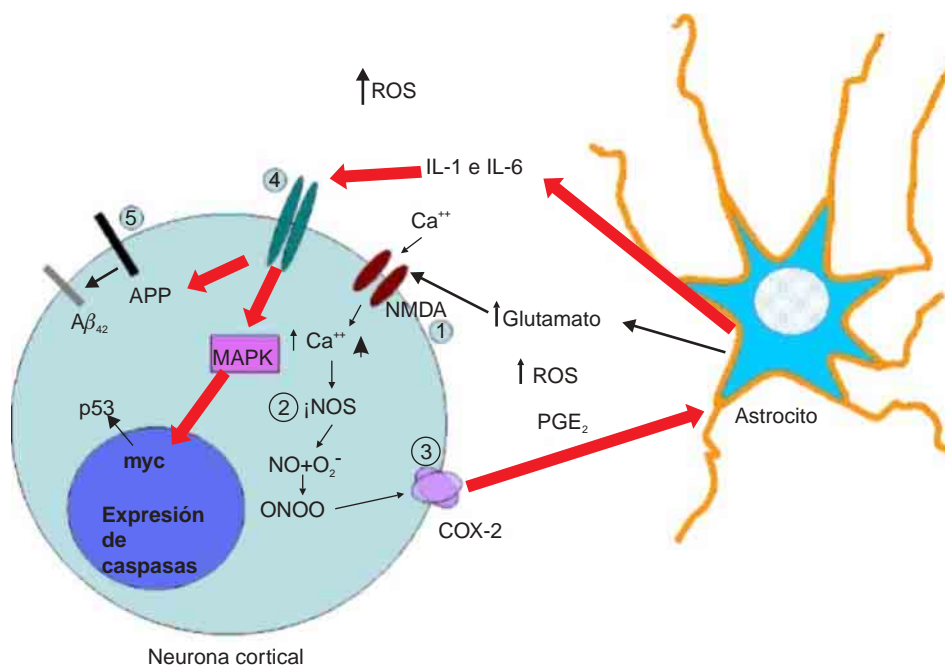
### C.4 Las prostaglandinas y la esclerosis lateral amiotrófica familiar

La esclerosis lateral amiotrófica familiar (ELAF) es un importante mal neurodegenerativo caracterizado por la muerte de neuronas motoras en la médula espinal que causa inevitables trastornos motores en los pacientes. Aunque la enfermedad es de origen genético, la muerte celular se da por autoinmunidad incontrolada. La actividad de la COX-2 tiene un importante papel en la ELAF ya que la regulación positiva de la enzima ocurre a la par de los eventos progresivos de la enfermedad ya que la COX-2 y la PGE<sub>2</sub> aparecen en la médula espinal de pacientes con ELAF en concentraciones siete veces mayores que en personas sanas.<sup>19</sup> Se piensa que la aparición de ELAF tiene que ver con mutaciones en la enzima superoxidodismutasa (SOD-1) que inhabilitan su funcionamiento. Dicha enzima es crucial en la detoxificación de los radicales libres por lo que se induce un crecimiento desmedido de estos agentes tóxicos. Es posible que por esa razón se produzcan altas cantidades de COX-2 y citoquinas y se activan células del sistema inmune. Cuando se desencadena este proceso inflamatorio suceden varios eventos, la microglía fagocítica del sistema nervioso central se activa y comienza a fagocitar neuronas dañadas, a la par, los vasos sanguíneos se dilatan y fenestran, lo que permite la entrada de linfocitos CD4<sup>+</sup> que aumentan la cantidad de citoquinas y linfocitos CD8<sup>+</sup> que pueden inducir la muerte neuronal.<sup>12</sup> Por último, como muestra de la implicación de COX-2 en la ELAF se ha observado que si se proporcionan AINEs (tanto selectivos a COX-2, como el celecoxib, tanto no selectivos, como el ASA) en modelos animales y en pacientes habrá un retraso notable en el progreso de la enfermedad.<sup>12</sup>

### D) Consideraciones finales

Desde el comienzo de la aplicación clínica del ASA a la fecha se han efectuado avances significativos en la comprensión del sistema de prostaglandinas en la fisiología del sistema nervioso central. Lo primero que salta a la vista es que el sistema de prostaglandinas es muy amplio, pues además de las ciclooxigenasas intervienen una gran cantidad de sintasas y receptores que le dan al sistema flexibilidad y capacidad de adecuación para diversos papeles fisiológicos.<sup>5</sup> Esta variedad se nota especialmente en el SNC, donde el sistema de prostaglandinas regula una serie de funciones importantes. Seguramente en los próximos años serán más las funciones conocidas donde interviene este sistema de señalización.

Las prostaglandinas tienen un importante papel fisiológico en condiciones de homeostasis. Cuando las variables fisiológicas se encuentran estables se producen prostaglan-



**Figura 3.** Interacciones entre el astrocito y la neurona que se dan durante las primeras etapas de la enfermedad de Alzheimer. El incremento de especies reactivas de oxígeno (ROS), produce un aumento en la liberación de glutamato, el cual activa los receptores tipo NMDA. 1) Esto produce una importante entrada de  $\text{Ca}^{++}$  en la neurona 2) lo que activa la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), que produce óxido nítrico que a su vez reacciona con el radical superóxido, produciendo el radical peroxinitrito ( $\text{ONOO}^-$ ). El  $\text{ONOO}^-$  oxida a la COX-2 sobreactivándola 3) esta sobreactivación produce grandes cantidades de prostaglandinas, lo que estimula a los astrocitos aledaños secretar fuertes cantidades de IL-1 e IL-6. 4) Estas interleucinas activan la apoptosis mediante la vía de MAPK (MAPK), así como la producción de la proteína precursora de amiloides (APP), que al ser lisada por caspasas, produce el péptido  $\beta$  amiloide, fuertemente tóxico, comúnmente encontrado en los cerebros de pacientes con la enfermedad de Alzheimer.<sup>16</sup>

dinas en varias partes del cerebro de acuerdo con la necesidad en cada circunstancia. En el SNC existe una cierta cantidad de especies reactivas de oxígeno que son productos normales de la respiración mitocondrial, y que inducen la COX-2 en pequeñas cantidades. Lo mismo aplica para las citoquinas circulantes que siempre que se encuentran en cantidades basales e inducen en bajas cantidades la expresión de COX-2 en el cerebro. En cada función donde intervienen las prostaglandinas existe algún mecanismo celular de inducción de la COX-2, por ejemplo, sabemos que la activación de los receptores tipo NMDA inducen la expresión de la COX-2, lo cual explicaría porqué aparecen prostaglandinas en los procesos cognitivos. Siguiendo la hipótesis de que la importancia del dormir radica en que así se puede contrarrestar la producción de especies reactivas acumuladas como producto de la actividad metabólica diaria,<sup>20</sup> entonces podemos relacionar la inducción del sueño con la elevación de especies reactivas que inducirían la expresión de la COX-2 en el espacio subaracnoideo y otros centros de inducción de sueño.

En un estado de infección cambia el punto de regulación de las variables fisiológicas, lo que da lugar a un estado de reostasis. El aumento de la temperatura corporal es útil para controlar la proliferación de microorganismos y para activar al sistema inmune, pero el alza de temperatura también

tiene consecuencias desfavorables como daños en el metabolismo celular y la inducción de citoquinas que en exceso pueden resultar muy dañinas para las células. El estado febril se caracteriza por un aumento considerable en la expresión de COX-2 en el cerebro y un aumento de prostaglandinas por encima de las concentraciones habituales. En la fiebre existe una gran actividad de COX-2 lo que induce la producción de radicales libres en exceso y la producción de prostaglandinas que en ciertas circunstancias se pueden volver apoptóticas. Por esta razón, la fiebre debe ser controlada ya que en infecciones especialmente graves y largas la misma fiebre puede traer consecuencias mucho más devastadoras que la propia enfermedad. El estado febril es generalmente reversible y tras abatirse la infección, las variables fisiológicas regresan a su estado habitual.

Sin embargo, existen estados patológicos que son progresivos como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la esclerosis lateral amiotrófica. En estas patologías la COX-2 se expresa de manera anormal y sostenida, en gran medida como consecuencia de un estrés oxidativo descontrolado. La COX-2 no solamente es modificada en situación de estrés oxidativo crónico, sino que además incrementa muchas veces su actividad lo que trae consecuencias devastadoras. No solamente la misma en-

zima produce una cantidad elevada y tóxica de especies reactivas de oxígeno, sino que, además, la mayoría de las prostaglandinas en cantidades elevadas se vuelven apoptóticas e inducen la liberación de agentes citotóxicos. Una vez perdido el mecanismo de regulación natural, el círculo vicioso no se termina y lleva a una muerte neuronal masiva y a la misma muerte del organismo enfermo.

Los resultados del tratamiento con AINEs en pacientes con las tres enfermedades mencionadas, muestran que definitivamente existe una relación muy importante entre éstas y la expresión de la COX-2. Sin embargo, también se muestra que la sola inhibición de la COX-2 no es suficiente para detener el progreso de la enfermedad. Esto indica que las prostaglandinas son parte o consecuencia de un mecanismo mucho más complejo, aún no comprendido, que implica la participación de una gran cantidad de factores. Dentro del mismo sistema de prostaglandinas, los aportes recientes de la investigación básica muestran nuevos posibles blancos para fármacos y ponen de manifiesto que las distintas prostaglandinas, sintasas y receptores participan en funciones fisiológicas diferentes. Por esta razón, más allá del tratamiento habitual con inhibidores enzimáticos de la COX-2, la utilización de inhibidores de las sintasas, así como de agonistas y antagonistas de los receptores, pueden ser también materia de investigación médica que aporte más tratamientos para procesos patológicos neurodegenerativos, así como para enfermedades de otra índole.

## Referencias

- Roth GJ, Stanford N, Majerus PW. Acetylation of prostaglandin synthase by aspirin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1975; 72: 3073-3076.
- Hla T, Neilson K. Human cyclooxygenase-2 cDNA. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89: 7384-7388.
- Li L, Prabhakaran K, Shou Y, Borowitz JL, Isom GE. Oxidative stress and cyclooxygenase-2 induction mediate cyanide-induced apoptosis of cortical cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 2002; 185: 55-63.
- FitzGerald GA. COX-2 and beyond: Approaches to prostaglandin inhibition in human disease. *Nat Rev Drug Discov* 2003; 2: 879-890.
- Narumiya S, Sugimoto Y, Ushikubi F. Prostanoid receptors: structures, properties, and functions. *Physiol Rev* 1999; 79: 1193-1226.
- Rall JM, Mach SA, Dash PK. Intrahippocampal infusion of a cyclooxygenase-2 inhibitor attenuates memory acquisition in rats. *Brain Res* 2003; 968: 273-276.
- Schiltz JC, Sawchenko PE. Distinct brain vascular cell types manifest inducible cyclooxygenase expression as a function of the strength and nature of immune insults. *J Neurosci* 2002; 22: 5606-5618.
- Mouihate A, Boisse L, Pittman QJ. A novel antipyretic action of 15-deoxy-Delta12,14-prostaglandin J2 in the rat brain. *J Neurosci* 2004; 24: 1312-1318.
- Matsumura H, Nakajima T, Osaka T et al. Prostaglandin D2-sensitive, sleep-promoting zone defined in the ventral surface of the rostral basal forebrain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91: 11998-12002.
- Satoh S, Matsumura H, Suzuki F, Hayaishi O. Promotion of sleep mediated by the A2a-adenosine receptor and possible involvement of this receptor in the sleep induced by prostaglandin D2 in rats. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 5980-5984.
- Yoshida H, Kubota T, Krueger JM. A cyclooxygenase-2 inhibitor attenuates spontaneous and TNF-alpha-induced non-rapid eye movement sleep in rabbits. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; 285: R99-109.
- Consilvio C, Vincent AM, Feldman EL. Neuroinflammation, COX-2, and ALS—a dual role? *Exp Neurol* 2004; 187: 1-10.
- Rich JB, Rasmusson DX, Folstein MF, Carson KA, Kawas C, Brandt J. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Alzheimer's disease. *Neurology* 1995; 45: 51-55.
- Luterman JD, Haroutunian V, Yemul S et al. Cytokine gene expression as a function of the clinical progression of Alzheimer disease dementia. *Arch Neurol* 2000; 57: 1153-1160.
- Bazan NG, Colangelo V, Lukiw WJ. Prostaglandins and other lipid mediators in Alzheimer's disease. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2002; 68-69: 197-210.
- Butterfield DA, Howard BJ, LaFontaine MA. Brain oxidative stress in animal models of accelerated aging and the age-related neurodegenerative disorders, Alzheimer's disease and Huntington's disease. *Curr Med Chem* 2001; 8: 815-828.
- Teismann P, Vila M, Choi DK et al. COX-2 and neurodegeneration in Parkinson's disease. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 991: 272-277.
- Teismann P, Ferger B. Inhibition of the cyclooxygenase isoenzymes COX-1 and COX-2 provide neuroprotection in the MPTP-mouse model of Parkinson's disease. *Synapse* 2001; 39: 167-174.
- Yasojima K, Tourtellotte WW, McGeer EG, McGeer PL. Marked increase in cyclooxygenase-2 in ALS spinal cord: implications for therapy. *Neurology* 2001; 57: 952-956.
- Siegel JM. Why we sleep. *Sci Am* 2003; 289: 92-97.

