

Dra. Karina Karla Barreno Barreno
Dra. Carmen Aida Martínez Marroquín
Dra. Angélica María Girón Paz

DERIVADOS DEL ACIDO ARAQUIDONICO

En comparación con los tejidos vegetales, los de los animales poseen una capacidad limitada para desaturar los ácidos grasos. Por esto la necesidad de la ingestión dietética de ciertos ácidos grasos poliinsaturados provenientes, en última instancia de fuentes vegetales. Estos ácidos grasos esenciales dan origen a ácidos grasos eicosanoicos (C20), de los cuales derivan las familias de compuestos conocidos como Eicosanoides: prostaglandinas, Tromboxanos, Leucotrienos y Lipoxinas.(1) En seres humanos el ácido araquidónico es el precursor más abundante y proviene del ácido Linoléico de los alimentos (ácido 9, 12 Octadecadienoico) o se ingiere como parte de la dieta.

En los seres humanos, el ácido Linoléico, es el precursor del ácido araquidónico omega 6 (ω -6) que constituye el sustrato para la síntesis de prostaglandinas y el ácido α – Linoléico, es el precursor de los ácidos grasos ω -3 que son importantes para el crecimiento y el desarrollo, son considerados esenciales en la dieta en los humanos porque carecemos de las enzimas necesarias para sintetizarlos. Los vegetales nos proporcionan los ácidos grasos esenciales. El ácido araquidónico se vuelve esencial si la dieta carece de ácido Linoléico.

LIBERACIÓN Y DESTINOS DEL ACIDO ARAQUIDONICO

El ácido araquidónico (AA), o ácido 5, 8, 11, 14-eicosatetraenoico, que es el más abundante de los precursores Eicosanoides, es un ácido graso de 20 carbonos que posee 4 enlaces dobles, su fórmula es: C₂₀:4-6. El primer doble enlace en el AA ocurre en el carbono 6 a partir del extremo metilo lo que lo define como un ácido graso omega 6.

El AA debe ser liberado de la membrana del retículo endoplásmico. Esta vía puede ser activada por varios estímulos (ej. Epinefrina, trombina, bradicinina) las cuales se unen a un receptor acoplado a proteína G, su activación tiene como efecto el incremento del calcio intracelular y la activación de la Fosfolipasa C (PLC).

La PLC hidroliza la ruptura de un fosfolípido de la membrana celular, el Fosfatidilinositol (PIP₂), su ruptura produce dos segundos mensajeros: Diacilglicerol (DAG) y Trifosfato de Inositol (IP₃). El IP₃ abre canales de Calcio en el Retículo endoplásmico liso (REL) aumentando el calcio intracelular favoreciendo la activación de la Fosfolipasa A₂.

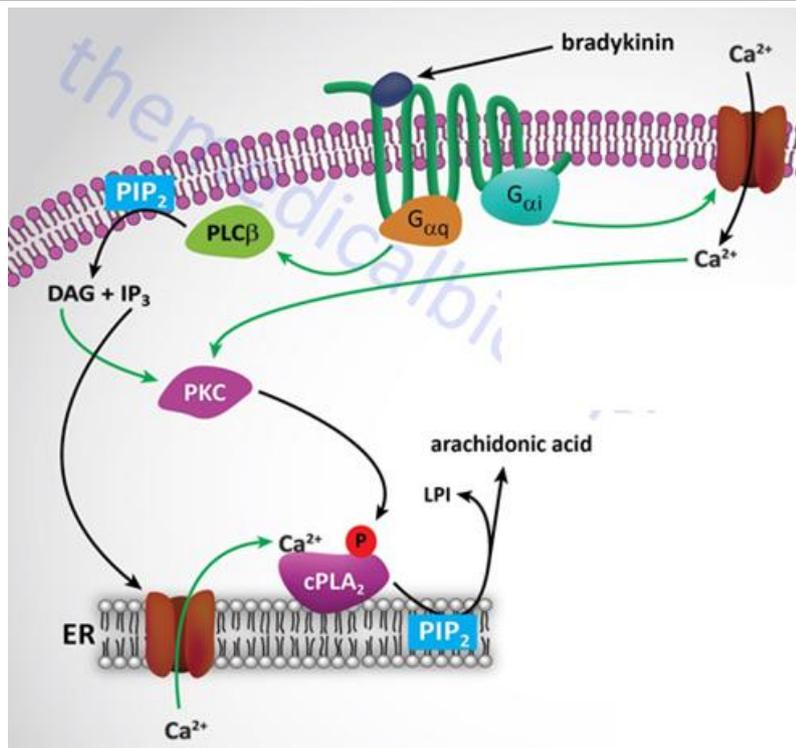


Fig. 1 Liberación de Acido Araquidónico de los fosfolípidos de membrana.

El DAG activa a la Proteína cinasa C (PKC) que a su vez fosforila a la Fosfolipasa A2. La activación de la Fosfolipasa A2 promueve la ruptura del fosfolípido de membrana del REL en donde en el carbono 2 se encuentra esterificado el Ácido araquidónico (AA). El AA en plaquetas también puede liberarse a partir de ésteres de diacilglicerol generados por acción de la Fosfolipasa C mediante lipasas de Diacilglicerol y Monoacilglicerol. (Fig. 1)

Después de la movilización el AA sufre oxigenación por cuatro vías separadas: por medios enzimáticos a través de la Ciclooxygenasa (COX), Lipoxigenasa y vías de la Epopoxigenasa P450 y por medios no enzimáticos a través de la vía Eicosanoides. (fig.2)

Entre los factores que determinan el tipo de Eicosanoide que se sintetizan están: 1) la especie de sustrato lipídico, 2) el tipo de célula y 3) la manera en que se estimula la célula. (2)

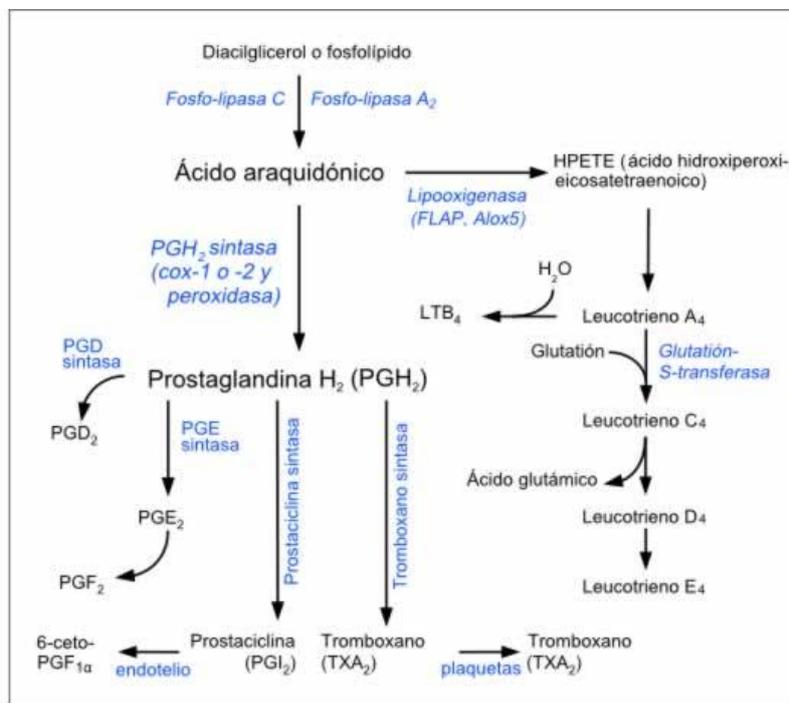
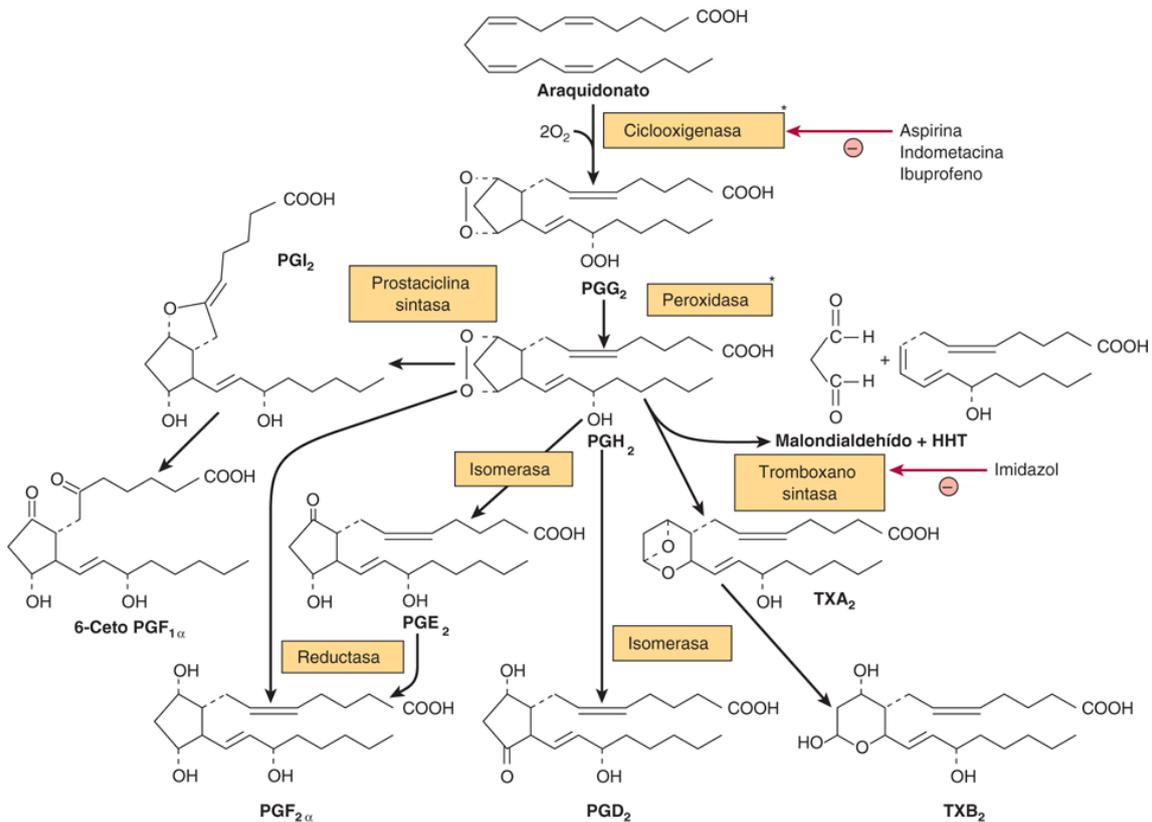


Fig. 2 Destinos de Ácido araquidónico.

SINTESIS DE PROSTAGLANDINAS (VIA DE LA CICLOOXIGENASA)

El Acido Araquidónico, es el precursor inmediato del tipo predominante de prostaglandinas en humanos. La primera etapa en la síntesis de prostaglandinas es la ciclación oxidativa del acido araquidónico libre mediante la prostaglandina Endoperoxido sintasa (PGH sintasa). Esta enzima es una proteína unida a la membrana del retículo endoplásmico que posee dos actividades catalíticas: la ácido graso Ciclooxygenasa (COX) que requiere 2 moléculas de O² y la Peroxidasa que depende del glutatión reducido. La PGH₂ es convertida en numerosas prostanglandinas y tromboxanos mediante sintasas de células específicas como se muestra en la figura 3.



Fuente: Víctor W. Rodwell, David A. Bender, Kathleen M. Botham, Peter J. Kennelly, P. Anthony Weil: *Harper. Bioquímica ilustrada*, 30e: www.accessmedicina.com
 Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

Fig. 3 Síntesis de prostaglandinas y Tromboxanos.

ISOENZIMAS DE LA PGH SINTASA:

Existen dos formas de COX, la COX-1 (PGS-1) se expresa constitutivamente en la mucosa gástrica, riñones, plaquetas y células endoteliales vasculares. La COX-2 (PGS-2) es una enzima inducible y se expresa en los macrófagos y monocitos en respuesta a la inflamación. Los estímulos más importantes para la inducción de COX-2 en monocitos y macrófagos es el factor activador de plaquetas, PAF y la interleucina-1 (IL-1). Tanto la COX-1 como la COX-2 catalizan el paso 2 de conversión del ácido araquidónico a PGG² y luego a PGH².

El producto de la vía de la Ciclooxygenasa, un endoperóxido (PGH), se convierte en las prostaglandinas D, E y F, así como en Tromboxano (TXA²) y Prostaciclina (PGI²). Cada tipo celular produce solo una clase de Prostaglandina. Las prostaglandinas difieren entre sí en dos formas: 1. En los sustituyentes del anillo pentano (señalado por la última letra, ej. E y F, PGE y PGF) y 2. En el número de dobles enlaces en las cadenas laterales (señalado por el subíndice, ej. PGE₁ y PGE₂).

La aspirina un antiinflamatorio no esteroide (AINE), inhibe la vía de la Ciclooxygenasa mediante la acetilación de PGHS-1 y la PGHS-2. La mayor parte de otros AINE, como la Indometacina y el ibuprofeno, inhiben las ciclooxigenasas al competir con el Araquidonato. Los corticoides antiinflamatorios inhiben por completo la transcripción de PGHS-2 pero no así en el caso de la PGHS-1.

La degradación de los Araquidonatos se produce rápidamente en la mayoría de los tejidos, pero es más rápida en los pulmones. La mayoría de las PG, TXA² y la Prostaciclina tienen una vida media plasmática de algunos segundos a varios minutos. Primero ocurre la captación celular mediada por un transportador específico, luego se oxidan las cadenas laterales y los enlaces dobles se reducen de manera progresiva dando lugar a metabolitos que son eliminados en la orina. La PGI² se cataboliza principalmente en el riñón.

INHIBICION DE LA SINTESIS DE PROSTAGLANDINAS

Una serie de compuestos inhiben la síntesis de éstas. El Cortisol (antiinflamatorio no esteroideo) inhibe la actividad de la Fosfolipasa A² de modo que no se encuentra disponible a partir de fosfolípidos de la membrana el precursor de las prostaglandinas, el ácido araquidónico. El ácido Acetilsalicílico (AAS), la Indometacina y la Fenilbutazona (AINE) inhiben tanto la COX-1 como la COX-2 y por lo tanto inhiben la síntesis de la prostaglandina progenitora, la PGH². La inhibición de la COX-1, puede causar daño en la mucosa gástrica, riñones y alterar la coagulación; por lo que se han diseñado medicamentos antiinflamatorios que inhiben selectivamente la COX-2 (p.ej. Celecoxib) manteniendo la función fisiológica de la COX-1, sin embargo, su uso se ha asociado con un mayor riesgo de sufrir ataques cardíacos.

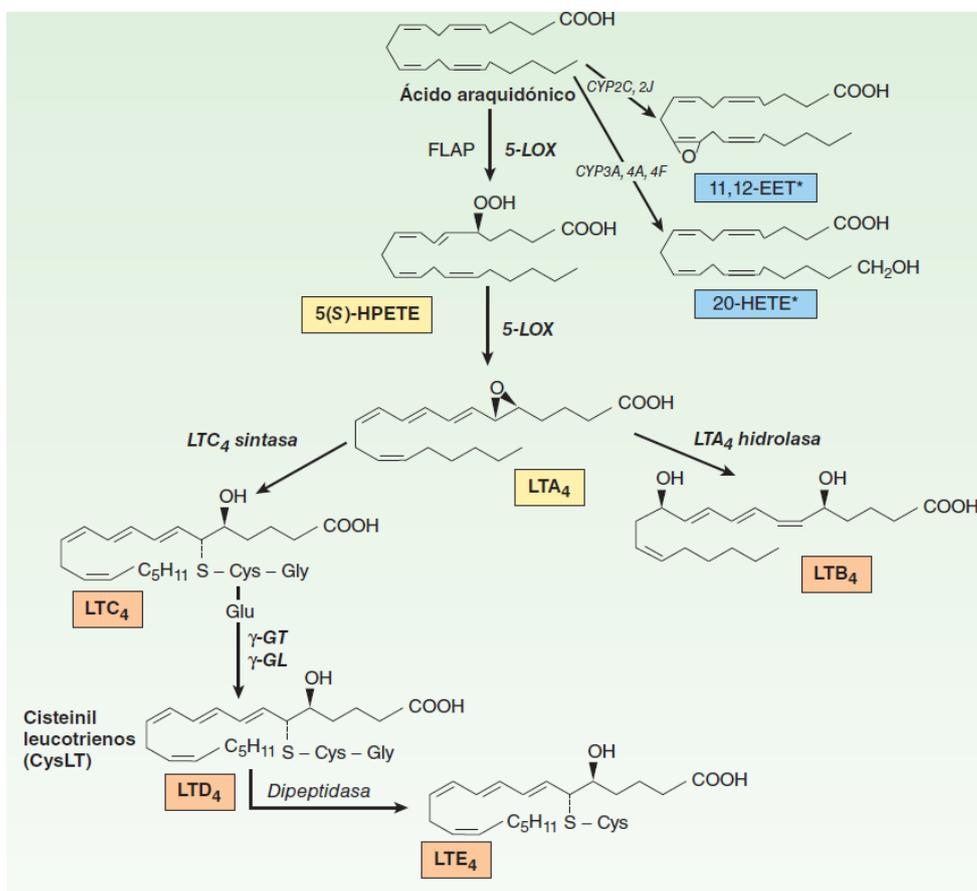
El ácido Acetilsalicílico induce la síntesis de Lipoxinas y Resolvinas, mediadores lipídicos con efectos antiinflamatorios que se sintetizan a partir del ácido araquidónico.

VÍA DE LAS LIPOOXIGENASAS

Las Lipoxigenasas catalizan la oxigenación de ácidos poliédricos hasta originar los hidroxiperóxidos lípidos. El ácido araquidónico, que contiene varias dobles ligaduras en su configuración, es su sustrato, el cual es metabolizado hasta dar diversos productos con el grupo hidroxiperóxido en distintas posiciones.

Los metabolitos provenientes del ácido araquidónico reciben el nombre de ácidos de Hidroxiperóxidoeicosatetraenoicos (HPETE). Las lipooxigenasas difieren en su especificidad; así por ejemplo, las plaquetas cuentan sólo con 12-lipooxigenasas y sintetizan 12-HPETE; pero los leucocitos contienen 5 lipooxigenasas y además 12-lipooxigenasas y producen por lo tanto 5-HPETE y 12-HPETE. Los HPETE son análogos inestables a PGG₂/PGH₂, y son metabolizados por diversas enzimas. La 5-lipooxigenasa constituye una de las enzimas más importantes de este grupo, pues a partir de ellas se sintetizan los leucotrienos. Cuando se incrementan las cantidades de Ca⁺⁺ intracelular,

la 5-lipooxigenasa (5-LOX) se une con la proteína activadora de 5-LOX (FLAP), generando 5-HPETE, luego se convierte en por el 5-LOX en epóxido de Leucotrieno A₄ inestable (LTA₄). Este intermediario se convierte en el Dihidroxi leucotrieno (LTB₄) por acción de la LTA₄ hidrolasa, o se conjuga con glutatión para producir Leucotrieno C₄ (LTC₄) por acción de la LTC₄ sintasa. La degradación secuencial de la fracción glutatión



Fuente: Bertram G. Katzung, Susan B. Masters, Anthony J. Trevor: *Farmacología básica y clínica*, 12e: www.accessmedicina.com
 Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

Fig. 4 Síntesis de Leucotrienos.

por efecto de las peptidasas produce LTD₄ y LTE₄. Estos tres productos LTC₄, LTD₄ y LTE₄ se llaman Cisteneil Leucotrienos. (fig. 4)

(William L. Smith, 2012) El 5-HPETE se convierte en una serie de leucotrienos que contienen cuatro dobles enlaces y la naturaleza de los productos finales varía en función del tejido. Los leucotrienos son mediadores de la respuesta alérgica y de la inflamación; se encuentran principalmente en los leucocitos (Neutrófilos, Basófilos, eosinófilos, monocitos y macrófagos) y en otras células inflamatorias como las células cebadas y dendríticas. Esta vía es importante, porque se relaciona con el asma, choque anafiláctico y enfermedad cardiovascular. Su síntesis no es inhibida por los AINE. El asma inducida por la aspirina es una respuesta a la producción excesiva de

leucotrienos con el uso de AINE. En el tratamiento del asma se utilizan inhibidores de la 5- lipooxigenasa y antagonistas de los receptores de leucotrienos.

Además de las clásicas vías descritas en párrafos anteriores, el ácido araquidónico es metabolizado hasta generar diversos metabolitos por enzima que contienen citocromo P - 450, que abarca las formas 19 ó 20-hidroxi de los ácidos araquidónicos, pero aún no se ha esclarecido la importancia fisiológica de esta vía.

PRODUCTOS DE LA EPOXIGENASA

Las Isoenzimas específicas de las monooxigenasas del citocromo P450 microsómico convierten el AA en ácidos hidroxi- o epoxieicosatrienoicos (HETE). Los productos son 20-HETE, generado por las hidroxilasa CYP y los ácidos 5,6-, 8,9-, 11,12' y 14.15' epoxieicosatrienoicos que son productos de la CYP Epooxigenasa. Su biosíntesis puede modificar con factores farmacológicos, nutricionales y genéticos que influyen en la expresión de P450. A diferencia de las prostaglandinas, los EET pueden esterificarse en fosfolípidos que luego funcionan como moléculas de almacenamiento.

Otras vías no enzimáticas identificadas en fecha reciente generan nuevos agentes derivados del ácido araquidónico denominados isoprotanos, compuestos que presentan estructuras semejantes a las prostaglandinas y que surgen in vivo de la peroxidación del ácido araquidónico, reacción catalizada por radicales libres y su producción no es bloqueada por agentes que suprimen el metabolismo del ácido araquidónico libre. Es por ello que dichos agentes contribuyen al mecanismo de producción de las respuestas inflamatorias que no mejoran con antiinflamatorios no esteroides ni esteroideos, disponibles en la actualidad.

EFFECTOS DE LAS PROSTAGLANDINAS Y TROMBOXANOS

(Ph.D., 2011)

Las prostaglandinas y los Tromboxanos ejercen efectos importantes en el músculo liso de vasos y de vías respiratorias, gastrointestinales y reproductivas. La contracción del músculo liso es mediada por la liberación de calcio, en tanto que los efectos relajantes lo son por la generación de AMPc.

Los Eicosanoides pueden actuar como mediadores en todos los pasos de la inflamación aguda, la PGI₂ produce vasodilatación e inhibe la agregación plaquetaria, así como contrapone el efecto del TXA₂ que constituye un excelente agregante plaquetario y un potente vasoconstrictor. Las acciones de la PGI₂ vienen mediadas por la estimulación de la Adenilato ciclasa, enzima que produce aumento de los niveles de Adenosina Monofosfato Cíclico (AMPc) en las plaquetas y en la musculatura vascular lisa.

Un estado fisiopatológico en que se encuentra alterado el equilibrio entre PGI₂ y TXA₂ es en la denominada toxemia grávida, donde la PGI₂ está marcadamente disminuida

en sangre y orina así como su producción vascular en pacientes afectadas. Por el contrario, aparece una mayor síntesis de TXA₂ en relación con lo observado en las grávidas normales.

La PGE₂ es un mediador importante de la vasodilatación y también potencia de forma importante el efecto de incremento de la permeabilidad vascular. La PGE₂ y la PGI₂ disminuyen el umbral de excitación de las terminaciones aferentes a los efectos de estímulos químicos y mecánicos.

La hiperalgesia también es producida por la LTB₄ y prostaglandinas, y los leucotrienos en el proceso inflamatorio se tornan en un sistema de amplificación del mecanismo del dolor. La PGE₂ interacciona con las Citocinas, Interleucina I y factor de necrosis tisular (IL-I y FNT) para producir la fiebre que se observa en las respuestas inflamatorias sistémicas que aparecen en las infecciones. El Leucotrieno B₄ induce la adhesión y agregación leucocitarias en el endotelio vascular y también es un potente agente quimiotáctico.

Otros productos derivados del metabolismo de la lipooxigenasa como el hidroxieicosatetraenoico HETE, presentan capacidades de quimiotaxis. Los leucotrienos C₄, D₄ y E₄ dan lugar a vasoconstricción, aumento de permeabilidad, así como son potentes broncoconstrictores.

DISCUSIÓN

Los metabolitos derivados del ácido araquidónico siguen teniendo una repercusión principal en diversos procesos, fundamentalmente en la inflamación. Nos hemos acercado rápidamente a un importante avance terapéutico que se creía fuera de nuestro alcance hace pocos años, y cabe esperar considerables beneficios terapéuticos del uso racional de fármacos que afecten el metabolismo del ácido araquidónico.

Las variaciones en el metabolismo del ácido araquidónico pueden explicar algunos aspectos beneficiosos del aceite de pescado. Los ácidos grasos ω 3 son malos sustratos para la conversión en metabolitos activos de las enzimas ciclooxigenasas y lipooxigenasas, pues impiden ciertos procesos inflamatorios al inhibir la agregación plaquetaria y la trombosis.

Para el médico resulta de especial interés la biosíntesis de los productos del ácido araquidónico, puesto que presentan una relevante acción en el proceso inflamatorio, uno de los principales motivos de consulta. Además, el uso de medicamentos conocidos como antiinflamatorios no esteroideos, de uso frecuente en el arsenal terapéutico del médico, y para el conocimiento del mecanismo de acción de dichos fármacos, se requiere de un dominio acerca del metabolismo del ácido araquidónico, para contribuir al uso práctico y racional de tales medicamentos. Por otro lado, la participación de estos mediadores químicos en el proceso inflamatorio, es un hecho establecido y bien documentado, y en la medida en que mayor dominio tengamos de

la participación de éstos, estableceremos con mayor eficacia el diagnóstico correcto y la terapéutica indicada.

BIBLIOGRAFIA

Katzun., B. G. (2016). *Farmacología Básica y Clínica*. Mexico DF: Mc Graw Hill Education.

Murray robert, e. a. (2006). *Harper Bioquímica Ilustrado*. Mexico, DF: MC graw Hill.

Pérez Ruiz Andres Dr., C. P. (1998). BIOSÍNTESIS DE LOS PRODUCTOS DEL ÁCIDO ARAQUIDÓNICO. *Rev Cubana Estomatol* , 35(2):56-61.

Ph.D., H. R. (2011). *Bioquímica*. Mexico: Lippincot Williams & Wilkins.

William L. Smith, Y. U.-J. (2012). Enzymes of the Cyclooxygenase Pathways of Prostanoid. *Chemistry Review* , 111(10): 5821–5865.

HEPS/2018.