

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Facultad de Estomatología
Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana

BIOSÍNTESIS DE LOS PRODUCTOS DEL ÁCIDO ARAQUIDÓNICO Y SU REPERCUSIÓN SOBRE LA INFLAMACIÓN

*Dr. Andrés O. Pérez Ruiz,¹ Dra. Liulia Cartaya Padrón,² Dr. Víctor Valencia Fernández,³
Dra. Vivian Sanjurjo Gámez⁴ y Teresita Ilisástigui Ortueta⁵*

RESUMEN: La liberación de ácido araquidónico o de otros ácidos grasos insaturados de 20 átomos de carbono, el icosatrienoico y el ecosapentanoico, de las reservas hísticas, es la primera fase de la síntesis de las prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos. Una vez liberado el ácido araquidónico de las reservas hísticas, se inicia su transformación en prostaciclina, prostaglandinas y tromboxano mediante la ciclación e incorporación de oxígeno molecular, catalizada por la ciclooxigenasa que está presente en la mayoría de las células. Las lipooxigenasas metabolizan también el ácido araquidónico hasta dar diversos productos con el grupo hidrox-peroxi en posiciones distintas e incrementar así la síntesis de leucotrienos. Los metabolitos del ácido araquidónico, tanto de la vía de la ciclooxigenasa como de la lipooxigenasa, tienen una definida e importante participación en las diversas etapas del proceso inflamatorio. Diversos fármacos contribuyen a mejorar el proceso inflamatorio al inhibir enzimas específicas.

Descriptores DeCS: **ACIDO ARAQUIDONICO/biosíntesis; INFLAMACION/metabolismo.**

Han sido llamadas eicosanoides a las familias de prostaglandinas, leucotrienos y compuestos similares porque derivan de ácidos grasos esenciales de 20 carbonos que contienen 3, 4 ó 5 dobles ligaduras: ácido 8, 11, 14 eicosatrienoico (ácido dihomo-linolénico); ácido 5, 8 11, 14 eicosatetranoico

(ácido araquidónico) y ácido 5, 8, 11, 14, 17 eicosapentaenoico. En seres humanos el ácido araquidónico es el precursor más abundante y proviene del ácido linoleico de los alimentos (ácido 9, 12 octadecadienoico) o se ingiere como parte de la dieta.

¹ Profesor Auxiliar. Especialista de II Grado en Fisiología y Patología.

² Profesor Instructor. Estomatólogo General Integral.

³ Instructor. Departamento de Patología Bucal.

⁴ Asistente. Especialista de I Grado en Periodontología.

⁵ Profesor Titular. Especialista de II Grado en Periodontología.

Los subíndices 1,2 y 3 señalan el ácido graso precursor en casi todos los casos. El ácido dihomo-linolénico es el precursor de la serie primera; el ácido araquidónico de la serie segunda y el ácido eicosapentaenoico de la tercera. Las prostaglandinas derivadas del ácido araquidónico llevan el subíndice 2 y son las más importantes de los mamíferos. Hay pocas evidencias de que las prostaglandinas de la primera o la tercera serie se elaboren en cantidades adecuadas para tener importancia en circunstancias normales; como ocurre con las prostaglandinas se utiliza un subíndice numérico para indicar el número de dobles ligaduras en los leucotrienos.

Se ha observado la presencia de ácido eicosapentaenoico en grandes cantidades en aceite de pescado. Las dietas ricas en aceite de pescado contienen ácidos grasos esenciales de la variedad W-3. Por ejemplo: el ácido linolénico en vez de ácido linoleico - 2, como ocurre en la mayor parte de las grasas animales y vegetales.

El ácido araquidónico no existe en forma libre en el interior de las células, pero normalmente está esterificado en los fosfolípidos de membrana especialmente en la posición del C2 de la fosfatidilcolina y del fosfatidilinositol. Su liberación desde los depósitos celulares de lípidos depende de la acción de acilhidrolasas y, en particular fosfolipasa A2 y en plaquetas del ser humano por la diacilglicerol lipasa.¹ Es nuestro propósito analizar cómo la biosíntesis de los eicosanoides es regulada en forma precisa ante muy diversos estímulos y cómo sus productos participan modificando el proceso inflamatorio (fig.1).

El ácido araquidónico se libera de los fosfolípidos por la activación de las fosfolipasas celulares (C, A2 o ambas) o el incremento de las concentraciones citosólicas de calcio que también activan las enzimas anteriormente enunciadas.²

Todo parece indicar que los estímulos físicos propenden a que penetre el ión-calció a la célula al alterar su membrana y así activar la fosfolipasa A2, la cual hidroliza los fosfolípidos de membrana (fosfatidilcolina y fosfatidiletanolamina) con liberación de ácido araquidónico. Por otro lado, la fosfolipasa C desdobla el enlace fosfodiéster, con lo cual se forma 1,2 diglicérido. Después de lo anterior, intervenciones sucesivas de la lipasa de diglicérido liberan ácido araquidónico a partir del diglicérido³ (fig.2).

Una vez liberado, parte del ácido araquidónico es metabolizado en forma rápida hasta obtener productos oxigenados por acción de diferentes sistemas enzimáticos como la ciclooxigenasa o varias lipooxigenasas o familias de citocromo P-450.

Vía de la ciclooxigenasa

La síntesis de prostaglandinas ocurre en forma gradual por un complejo de enzimas microsómicas de distribución muy amplia. En esta vía de síntesis, la primera enzima es la endoperóxido de prostaglandina, llamada también ciclooxigenasa. Existen 2 isoformas de la enzima que son reconocidas por sus iniciales COX-1, COX2.² La primera se expresa en forma constitutiva prácticamente en todas las células y presenta gran ubicuidad, sin embargo, la COX2 no aparece en forma constitutiva en las células, pero puede ser inducida por citocinas, factores de crecimiento y endotoxinas, efecto que es bloqueado por la administración de corticosteroides.

Las ciclooxigenasas actúan sobre el ácido araquidónico y provocan 2 acciones diferentes: una que oxigena y produce una estructura en anillo y forma el endoperóxido cíclico PGG₂ y una actividad de peroxidasa que transforma PGG₂ en PGH₂.

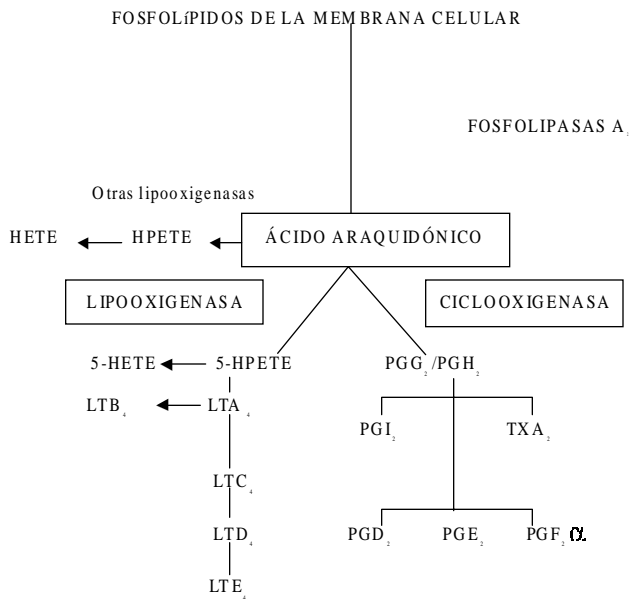


FIG 1. Biosíntesis.

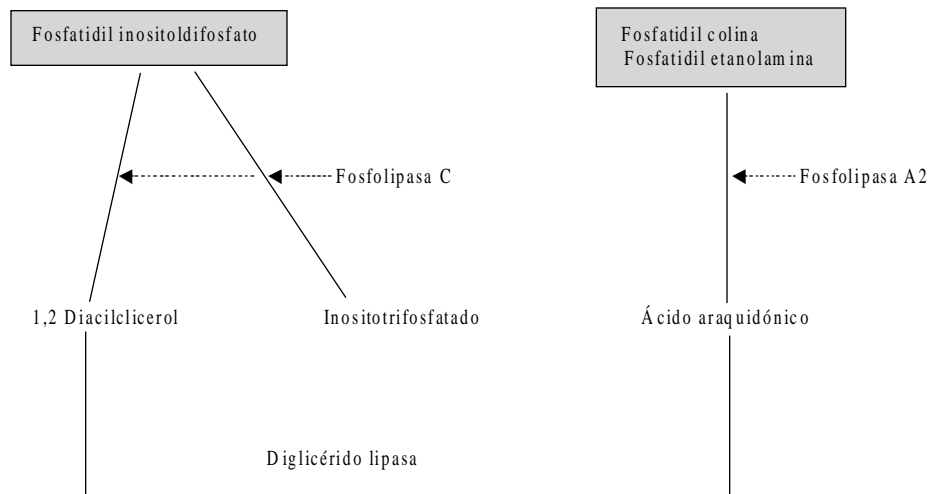


FIG 2. Fosfolípidos de la membrana celular.

Los endoperóxidos G y H son químicamente inestables, pero por acción enzimática se transforman en diversos productos que

incluyen prostaglandinas (PGE₂, PGD₂ y PGF₂ α o prostaciclina (PGI₂) y tromboxano (TXA₂).^{4,5}

Casi todos los tejidos pueden sintetizar los productos intermedios e inestables denominados endoperóxidos cíclicos a partir del ácido araquidónico una vez libre, sin embargo, su biotransformación varía en cada tejido y depende de la batería enzimática que exista en él; por ejemplo, pulmón y bazo pueden sintetizar toda la diversidad de sustancias señaladas anteriormente, pero a diferencia de estos 2 órganos, las plaquetas sólo cuentan con la tromboxano sintetasa y carecen de enzimas para sintetizar prostaglandinas, por lo que las plaquetas son elementos formes de la sangre con capacidad exclusivamente agregantes.

Vía de las lipooxigenasas

Las lipooxigenasas 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 hidroxil-peroxi en distintas posiciones.

Los metabolitos provenientes del ácido araquidónico reciben el nombre de ácidos de hidroxiperóxideicosatetraenoicos (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 se une con la proteína que la activa⁵ y dicha unión activa la enzima que aumenta la síntesis de 5-HPETE y leucotrienos.

Además de las clásicas vías descritas en párrafos anteriores, el ácido araquidónico es metabolizado hasta generar diversos metabolitos por enzima que contienen citromo 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.

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 en 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.

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 adenosín monofosfato cíclico (AMPc) en las plaquetas y en la musculatura lisa vascular.

El incremento de AMPc favorece además de las acciones anteriormente citadas, la proliferación y permeabilidad de células endoteliales.

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 de pacientes toxémicas y también su producción vascular; por el contrario, aparece una mayor síntesis de TXA₂ en relación con lo observado en las grávidas normales.⁶

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.^{7,8}

La PGE₂ interacciona con las citoxinas 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 venular 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.

Suele aceptarse que una mezcla de LIC₄ y LID₄ constituía el material conocido originalmente como la "sustancia de reacción lenta de la anafilaxis".

Discusión

Los metabolitos derivados del ácido araquidónico siguen teniendo una repercusión

principal en diversos procesos, fundamentalmente en la inflamación.

Nos hemos acercado rápidamente a una notable posición terapéutica que se creía fuera de nuestro alcance hace pocos años, y cabe esperar importantes 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 W₃ 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.

En el proceso inflamatorio las prostaglandinas vasodilatan y potencian el edema al incrementar la permeabilidad vascular. El tromboxano y los leucotrienos C₄, D₄ y E₄ favorecen la vasoconstricción. Los leucotrienos C₄, D₄ y E₄ incrementan la permeabilidad vascular.

El leucotrieno B₄ y HETE aumentan la quimiotaxis.

Para el estomatólogo 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 estomatólogo, 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.

SUMMARY: The release of arachidonic acid or other unsaturated 20-carbon fatty acids, the icosatrienoic and icopentanoic acids, from thytic reserves is the first phase of the prostaglandins, thromboxines and leukotrienes synthesis. Once the arachidonic acid is released from thytic reserves, it is then turned into prostacyclines, prostaglandins and thromboxines through molecular oxygen cycling and addition catalyzed by cyclooxygenase present in the majority of cells. The lipoxigenases also metabolize the arachidonic acid into various products with hidroi-peroxi group in different positions and thus increase the leukotriene biosynthesis. The arachidonic acid metabolites resulted from both cyclooxygenase and lipoxigenase action have a defined and important role in the various inflammatory process phases. Several pharmaceuticals assist in improving the inflammatory process by the inhibition of specific enzymes.

Subject headings: **ARACHIDONIC ACID/biosynthesis; INFLAMMATION/metabolism.**

Referencias bibliográficas

1. Prescott SM, Majerus PW. Characterization of 1, 2 diacylglycerol hidrolisis in human platelets. Demonstration of an arachidonye-monoacyl-glicerol intermediate. *J Biol Chem* 1983;258:764-9.
2. Smith WL. Prostanoid biosynthesis and mechanism of action. *Am J Physical* 1992;268:F181-F191.
3. Okazaki T, Sogawa N, Okita JR, Bleasdal JE, McDonald PC, Johnston JM. Diacylglycerol metabolism and arachidonic acid release in human fetal membranes and decidua Vera. *J Biol Chem* 1981;256:7316-21.
4. Samuelsson B, Cronstrom E, Green K, Hamberg M, Hammarstrom S. Prostaglandins. *Ann Rev Biochem* 1975;44:669-95.
5. Siso E. The molecular biology of mammalian arachidonic acid metabolism. *Am J Physical* 1991;260:L 13-L 28.
6. Moncada S, López Jaramillo P. Función de la pared vascular. El endotelio vascular, prostaciclina y óxido nítrico. En: López Borrasca A, eds. *Enciclopedia Iberoamericana de Hematología* 1ª ed. Vol. III. Salamanca: Ediciones Universidad de Salamanca, 1992:48-57.
7. Moncada S, Vane JR. Pharmacology and endogenous roles of Prostaglandin endoperoxidase, thromboxane A2 and prostacyclin. *Pharmacol Rev* 1979;30:293-331.
8. Robbins St. *Patología estructural y funcional*. V ed. Interamericana McGraw-Hill, 1995:57-102.

Recibido: 22 de enero de 1998. Aprobado: 25 de febrero de 1998.

Dr. *Andrés O. Pérez Ruiz*, Facultad de Estomatología, Salvador Allende esq. Ayestarán, CP 10300, Ciudad de La Habana, Cuba.