

EL ACIDO ARAQUIDONICO Y LA RESPUESTA INFLAMATORIA

H. GONZALEZ

INTRODUCCION

La importancia general que tiene para el médico en práctica clínica comprender este aspecto de la fisiología, descansa en el hecho de la utilización en gran escala de agentes que modifican en una u otra forma la generación del conjunto de metabolitos activos del ácido araquidónico (AA), conocidos con el nombre de eicosanoides.

Es innegable la existencia de una tremenda brecha entre el investigador de ciencias básicas y el médico que utiliza agentes antiinflamatorios en su práctica diaria; ello se debe, al menos en parte, a ignorancia de la bioquímica de los lípidos por parte del médico; cuyo conocimiento es esencial para entender cómo actúan estas drogas.

La presente revisión pretende mostrar una visión general, fácil de comprender, y al tiempo proveer una actualización de los más novedosos desarrollos en dicho campo.

El conocimiento científico de las prostaglandinas (PGs), se considera que se inició en el año de 1930, cuando el ginecólogo Raphael Kurzrok, en compañía del farmacólogo Charles Lieb informaron el hecho de que el semen humano podía causar contracciones uterinas (1); un poco más adelante, en 1935, Ulf Von Euler del Instituto Karolinska de Suecia, sugirió el nombre de prostaglandina para un factor presente en los tejidos de la próstata y en el líquido seminal humano, con capacidad para alterar la presión arterial en animales de laboratorio y producir contracción del músculo liso. La segunda guerra mundial, y unas técnicas analíticas inadecuadas, retrasaron el progreso en el estudio de las PGs por casi 15 años;

sin embargo, después de 1960, con el desarrollo de nuevas técnicas de caracterización de los metabolitos del AA, se ha producido una explosión de información en este campo, cuya importancia fue resaltada recientemente con la asignación del premio Nobel a los investigadores Sune Bergstrom, Bengt Samuelsson y John Vane en 1982.

ASPECTOS BIOQUIMICOS DEL AA

Movilización y oxigenación del AA. El AA es un constituyente básico de la membrana celular; en condiciones normales se encuentra esterificado en la posición 2 de los fosfolípidos y una pequeña proporción se localiza en los ésteres de colesterol y en los triglicéridos (2). En la Figura 1 se aprecia el ejemplo típico de un fosfolípido, la fosfatidilcolina; la posición 1 está ocupada por un ácido graso saturado y la posición 2 por un ácido graso insaturado (Ej.: AA), los demás componentes son: el esqueleto de glicerol, el radical fosfato y la cabeza polar.

Liberación del AA. Debido a que el nivel intracelular de AA libre es muy bajo, la célula debe implementar un mecanismo enzimático que le permita disponer de él, como substrato para la producción de eicosanoides. Una gran variedad de fosfolipasas (FL) se han mencionado en la literatura como enzimas responsables de la liberación del AA de los fosfolípidos, a través de hidrólisis de la unión éster en posición 2. La activación de estas FL, ocurriría por cualquier daño en la membrana celular, movimientos intracitoplasmáticos de calcio y/o mediada por receptores específicos en la membrana celular (3).

Las principales FL que han sido caracterizadas en forma más o menos completa son: A1, A2, B, C y D; siendo las de mayor relevancia en medicina las A2 y C. El resultado de la acción de la FLA2 es la liberación del AA y la formación de un lisofosfolípido con

Dr. Hermann González B.: International Research Fellow in Rheumatology, Bowman Gray School of Medicine, Wake Forest University, Winston-Salem, NC 27104, USA - Financiado parcialmente con una beca de la Asociación Colombiana de Reumatología.

Solicitud de separatas al Dr. González.

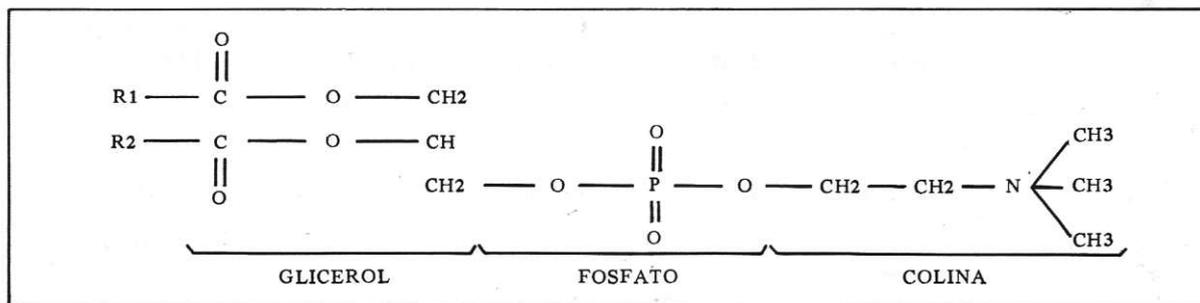


Figura 1. Estructura de la fosfatidilcolina.

actividades pro-inflamatorias importantes. La FLC, particularmente en las plaquetas, produce diglicéridos que son luego convertidos en ácido fosfatídico, y en una segunda etapa lipolítica, es liberado el AA.

La mayoría de estas FL son dependientes del ion calcio, de ahí que cualquier evento que modifique su concentración, puede inhibir o activar el sistema de las FL, y por tanto alterar el metabolismo del AA. Por otro lado, estas enzimas actúan en rangos relativamente estrechos de pH.

Recientemente se ha informado la existencia de un grupo de proteínas, con peso molecular alrededor de 40 Kd, denominados lipomodulinas (macrocortinas, renocortinas, lipocortinas), cuya función es controlar la actividad de las FLA2, FLC y FLD (4).

Una vez liberado el AA, puede tomar diversas vías enzimáticas: la de ciclooxigenasa (CO), la de tromboxanosintetasa (TX-S), la de prostacilinasintetasa (PC-S) o la de lipoxigenasa (LO). La vía, finalmente depende del tipo

celular y de la disponibilidad de la enzima; por ejemplo: en las plaquetas son particularmente activas la CO, la TX-S y la 12-LO; en los neutrófilos casi todo el AA se metaboliza por la vía de la 5-LO, con producción de leucotrieno B4 (LTB4) y ácido hidroxieicosatetraenoico (5-HETE) (5); mientras en los eosinófilos, la enzima predominante es la 15-LO. En la Figura 2 se presentan algunas de estas vías metabólicas con sus correspondientes productos o eicosanoides.

Aunque la oxidación enzimática del AA es la que tiene más implicaciones desde el punto de vista médico, experimentalmente se ha comprobado la generación de metabolitos biológicamente activos a través de oxidación mediada por luz ultravioleta, aire o radicales libres de oxígeno. El AA que no se transforma en eicosanoides, puede ser reincorporado en los lípidos de la membrana celular.

Efectos biológicos de los eicosanoides. En la Tabla 1, se presenta una sinopsis de los principales efectos biológicos de los metaboli-

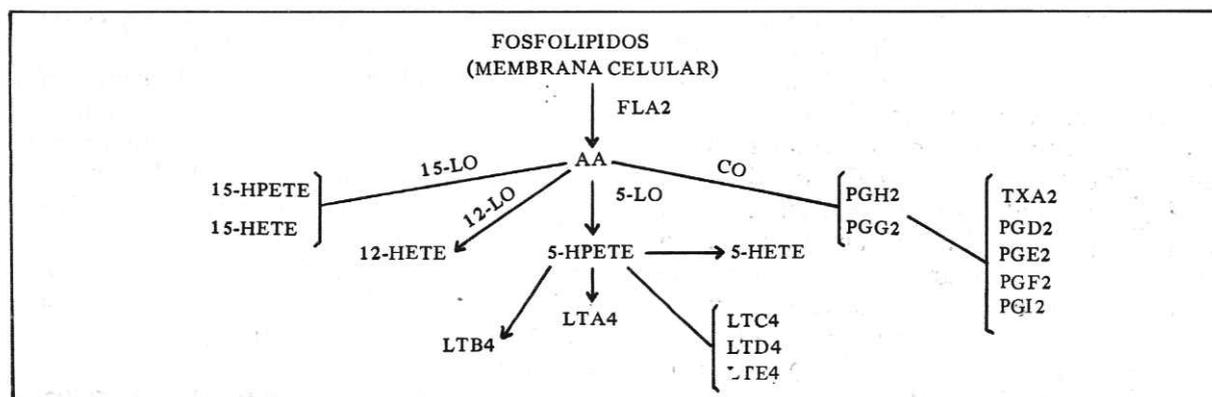


Figura 2. Liberación y metabolismo del ácido araquidónico.

Tabla 1. Efectos biológicos de algunos eicosanoides.

	PGE2	PGI2	LTB4	LTC4-LTD4	TXA2
Permeabilidad vascular	↑	↑	↑	↑	
Vías aéreas	Dilatación	Constricción	Constricción	Constricción	Constricción
Neutrófilos	↑ Quimio- nesis	↑ Quimio- nesis ↓ Adherencia	Potente Quimio- táctico, ↑ agregación, ↑ adherencia	↑ adherencia	↑ adherencia
Linfocitos T	trans- ↓ formación		↓ transforma- ción ↑ T supresores		
Otras acciones			↑ secreciones vías aéreas	↑↑ secrecio- nes vías aéreas	

tos del AA, documentados hasta el momento. Merecen mención especial, los derivados de la 5-LO, producidos por el neutrófilo y conocidos como leucotrienos (LTB₄, LTC₄, LTD₄ y LTE₄) y derivados HETE.

La potente acción quimiotáctica y quimio-cinética del LTB₄, se considera relevante en entidades donde la acumulación de leucocitos es una característica patológica. Tal es el caso de la artritis reumatoidea (AR), la gota, la enfermedad de Crohn y la psoriasis, en las cuales la concentración de este metabolito ha mostrado estrecha correlación con la magnitud del infiltrado leucocitario (6,7). Por otro lado, parecen existir relaciones de tipo sinérgico entre PGs, LTs y otros mediadores de la inflamación como las bradicininas, la histamina y el factor activador plaquetario; en cualquier caso, la secuencia de eventos es similar: marginación y posterior migración de granulocitos a través de la pared vascular, exudación de proteínas e hiperemia. Este mecanismo fisiopatológico, gobernado en gran parte por derivados de la 5-LO, parece ser responsable de la mayoría de los eventos a nivel microvascular presentes en sepsis, endotoxemia, pancreatitis, trauma y síndrome de dificultad respiratoria del adulto (8, 9).

Los LTC₄, LTD₄ y LTE₄, conocidos en conjunto como sustancia de reacción lenta de la anafilaxia, han sido relacionados con reacciones de hipersensibilidad caracterizadas por vaso y broncoconstricción. Son generados por basófilos, células cebadas, eosinófilos y neutrófilos y sus efectos primarios se ejercen presumiblemente a través de receptores celulares específicos localizados en músculo liso vascular y bronquial, vías aéreas intrapulmonares, tracto gastrointestinal, miocardio y epitelios glandulares; traduciéndose en contracción del músculo liso en varios órganos, vasoconstricción coronaria y cerebral, depresión miocárdica e incremento de secreciones mucoprotéicas y acuosas (6, 10).

El LTB₄ además promueve la generación de radicales tóxicos de oxígeno y la liberación de enzimas lisosomales y aumenta la expresión de receptores para C3b y para la porción Fe de la IgG por parte del neutrófilo; más recientemente se le han descrito funciones de inhibición de linfocitos T ayudadores y estimulación de los T supresores, así como capacidad de producir proliferación de los queratinocitos (6).

Agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Se acepta que la aspirina y los otros

AINE ejercen su acción a través de inhibición de la enzima CO, con lo cual se bloquea la liberación de prostaglandinas; sin embargo, esto no explica todos sus efectos farmacológicos, como por ejemplo, el hecho de que muy bajas dosis de aspirina suprimen la síntesis de PGs, pero la acción antiflogística efectiva, sólo se consigue a dosis mucho más altas; lo cual sugiere que la acción antiinflamatoria puede ser independiente de la inhibición de la CO(11).

Trabajos recientes en éste y otros laboratorios (11-13) han demostrado la capacidad inhibidora de la activación del neutrófilo, de la generación de radicales libres de oxígeno y de los movimientos intracitoplasmáticos de calcio por parte de algunos AINE. Se sabe que el primer evento que sigue a la estimulación del neutrófilo es la movilización del calcio, que es necesaria para el proceso de activación y respuesta inflamatoria total; la indometacina, el piroxicam y el salicilato sódico, inhiben la movilización de calcio en la membrana celular y bloquean su ingreso al citosol, produciendo reducción en la capacidad de agregación del neutrófilo, inhibición de la generación de radicales tóxicos de oxígeno y supresión casi total de la liberación de enzimas proteolíticas de los lisosomas. Por otro lado, este mecanismo podría explicar la aparente modulación de fosfolipasas y lipoxigenasas ejercida por algunos AINE.

Como otros avances recientes en este campo, podemos citar la habilidad de la aspirina para inducir síntesis de una serie de proteínas (lipomodulinas) que inhiben directamente la acción de FLA2, y con ello la liberación del AA de los fosfolípidos de la membrana celular. Sin embargo, este último mecanismo está sujeto a corroboración por parte de otros grupos de investigación.

En resumen, los AINE inhiben diversas funciones del neutrófilo, tanto in vivo como in vitro y su acción antiinflamatoria no es solamente debida a inhibición de la enzima CO.

Corticoides y lipomodulinas. Los corticoides, como agentes antiinflamatorios actúan en casi todos los frentes de la respuesta inflamatoria. Gran parte de su efecto inmunomodulador es explicado a través de la inhibición de la

FLA2 (14); la Figura 3 esquematiza la hipótesis de inducción de la síntesis proteica por los corticoides.

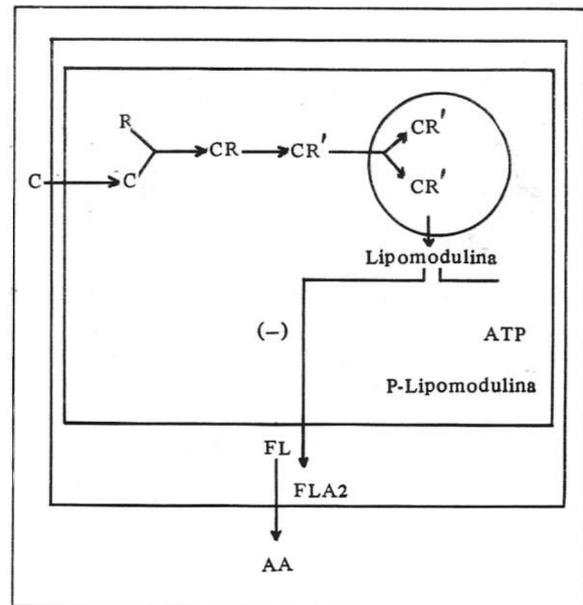


Figura 3. Mecanismo de acción antiinflamatoria de los corticoides.

El corticoide (C) ingresa a la célula por difusión en el citoplasma, se une a su receptor de alta afinidad (R) y el complejo así formado (CR) se activa (CR') e inicia la síntesis de una glucoproteína que inhibe la fosfolipasa A2 (FLA2) y con ello la liberación del ácido araquidónico (AA) de los fosfolípidos (FL) de la membrana celular. La lipomodulina es a su vez activada a través de fosforilación.

Como soporte de este modelo hipotético, están las observaciones de que el uso de inhibidores de la síntesis proteica y del RNAm, tales como la cicloheximida y la actinomicina D, inhiben la acción antiinflamatoria de los corticoides; de otro lado, se han reportado anticuerpos antilipomodulinas en pacientes con enfermedades reumatológicas como lupus eritematoso sistémico y AR, lo que explicaría parte del proceso inflamatorio sistémico debido a la acción incontrolada de las fosfolipasas (4, 9).

Siguiendo el anterior razonamiento, algunos autores han sugerido la utilización de lipomodulinas como agentes terapéuticos de inmensas posibilidades en estas enfermedades del tejido conectivo.

Avances en la modulación del proceso inflamatorio. Muchos progresos se han obtenido en los últimos años en la optimización farmacológica de los AINE. La vida media extraordinariamente larga de algunos, ofrece grandes ventajas en términos de facilidad para el paciente y efectividad de menores dosis; sin embargo, ello ha sido a un alto precio desde el punto de vista económico y peor aún, en términos de toxicidad renal, especialmente en los pacientes ancianos con algún grado de pérdida de función renal.

El entendimiento de la complejidad de los factores etiológicos y de los mecanismos efectores, así como notables progresos en inmunología celular y molecular, han posibilitado el tratamiento de enfermedades reumáticas con algo más que los corticoides convencionales. Nuevos métodos inmunosupresores incluyendo ciclosporina, anticuerpos monoclonales e irradiación corporal han sido y continúan siendo explorados en el tratamiento de enfermedades inflamatorias sistémicas; medios menos agresivos, se están probando actualmente en AR y lupus; entre éstos merecen destacarse los agentes moduladores de lípidos y algunas intervenciones dietéticas que finalmente alteran la disponibilidad del AA para la síntesis de eicosanoides (13, 15). En el primer grupo, están los inhibidores de las enzimas 5-LO, FLA2 y 5-LO/CO; un número importante de ellos, se encuentra ahora en la fase clínica de investigación con resultados preliminares bastante prometedores. La ingestión de ciertos tipos de ácidos grasos, como el eicosapentaenoico (EPA), aparentemente ofrece, no una alternativa en el tratamiento de la AR, pero sí un papel de adyuvante en el tratamiento básico; ello aunque muy controvertido, se fundamenta en el reemplazo del AA por EPA en los lípidos de la membrana celular con la consiguiente generación de productos como el LTB₅, cuya actividad biológica es entre 10 y 30 veces menor que la del LTB₄; permitiendo reducir la dosis de AINE necesaria para conseguir acción antiinflamatoria efectiva (15).

La siguiente es una lista de acciones *ex vivo* que han sido observadas en relación con el uso de EPA en forma de suplemento de la dieta regular en pacientes con lupus y AR:

1. Aumento de EPA como constituyente de los fosfolípidos de la membrana celular de los neutrófilos.
2. Disminución del AA como constituyente celular en los neutrófilos.
3. Disminución de la agregación plaquetaria.
4. Disminución de la respuesta quimiotáctica de los neutrófilos.
5. Disminución de la generación de LTB₄ por parte de neutrófilos, monocitos y macrófagos.
6. Aumento en la generación de LTB₅ en neutrófilos.

Como conclusión, podemos predecir, sin lugar a dudas, que el rápido progreso en el conocimiento, tanto a nivel bioquímico como molecular de los procesos biológicos que gobiernan la respuesta inflamatoria, nos permitirá asistir a una total revolución en el tratamiento de una amplia gama de enfermedades; de suerte que el futuro luce bastante promisorio y excitante.

ABSTRACT

The purpose of this review is to present an update on the role of arachidonic acid and its metabolites, the "eicosanoids", in the inflammatory response. In order to make this a more comprehensive and concise article, I have emphasized the origin and fate of these biologically active products, rather than explain complex biochemical reactions. Consideration is given to mechanisms of action of anti-inflammatory agents currently in use and, to some extent, to the most revolutionary approach, namely lipid mediators and dietary manipulation.

Hopefully, the current knowledge, will provide a basis for better understanding of the pathogenesis of rheumatic diseases, and in so doing, will open new avenues for the treatment of systemic inflammatory diseases.

AGRADECIMIENTOS

El autor agradece la experta asistencia técnica de Mrs. MJ Strauss en la preparación del manuscrito.

BIBLIOGRAFIA

1. KURZROK R, LIEB CC. Biochemical studies of human semen: Action of semen on human uterus. *Proc Soc Exp Biol Med* 1930;28: 268-272.
2. ANANDA RG, SILER K, LARKIN EC. Diet-induced

- alterations in the discoid shape and phospholipid fatty acid compositions of rat erythrocytes. *Lipids* 1979; 14: 30-38.
- 3./''''''I GTTCTF "LO O'Rtquvci ncpf kpu"cpf "Ngwmtqvtkgpgu<" Blood and vascular cell function. New York: Dekker; 1985.
- 4.- WALLNER BP, MATTALIANO RJ, HESSION C, et al. Cloning and expression of human lipocortin, a phospholipase A2 inhibitor with potential anti-inflammatory activity. *Nature* 1986; 320: 77-81.
- 5.- HAMMARSTROM S. Leukotrienes. *Ann Rev Biochem* 1983; 52: 355-377.
- 6.- PICKETT WC, PASEY FB. Leukotrienes: An overview. *Advances in inflammation research*. New York: Raven Press; 1986; 13-16.
- 7.- GOETZL EJ, PICKETT WC. The human PMN leukocyte chemotactic activity of complex hidroxy-eicosatetraenoic acids (HETEs), *J Immunol* 1980; 125: 1789-1791.
- 8.- WILLIAMS TJ, PECK MJ. Role of prostaglandins mediated vasodilation in inflammation. *Nature* 1977; 270: 530-532.
- 9.- BOMALASKY JS, CLARK MA, DOUGLAS SD, et al. Enhanced phospholipase A2 and C activities of peripheral blood polymorphonuclear leucocytes from patients with Rheumatoid Arthritis. *J Leucocyte Biol* 1985; 38: 649-654.
- 10.- PIPER PJ, VANE JR. Release of additional factors in anaphylaxis and its antagonism by anti-inflammatory drugs. *Nature* 1969; 223: 29-31.
- 11.- ABRAMSON S, KORCHAK H, KIMMEL S, et al. The cellular effects of NSAID cannot be due to inhibition of prostaglandin (PG) release. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 522-526.
- 12.- WELTON AF, SCOTT WA. Therapeutic approaches to arthritis through modulation of lipid mediators. *Advances in inflammation research*. New York: Raven Press; 1986: 313-316.
- 13.- GONZALEZ H, SMITH DM, TURNER RA, FRANSON RC. Arachidonic acid metabolism by polymorphonuclear leukocytes in rheumatoid arthritis. Effects of NSAIA. *Arthritis Rheum* 1987; 30: S 43.
- 14.- CARLSTEDT-DUKE J, BRONNEGARD M, STRANDVIK B. Pathological regulation of arachidonic acid release in cystic fibrosis: The putative basic defect. *Proc Natl Acad Sei USA* 1986; 83: 9202-9206.
- 15.- KREMER JM, MICHALEK AV, LENINGER L, et al. Effects of manipulation of dietary fatty acids on clinical manifestations of rheumatoid arthritis. *Lancet* 1985; 184-185.