

FARMACOLOGÍA DE LOS MEDIADORES CELULARES

**EICOSANOIDES: Prostaglandinas, Tromboxanos
y Leucotrienos.**

Concepto. Biosíntesis y degradación.

Importancia y usos.

Factor activador de las plaquetas.

EICOSANOIDES

- **Procedencia:** á.g. insaturados de 20 C.
- **Tipos:** PGs, TX, LT, Epoxilinas, Lipoxinas, HETE

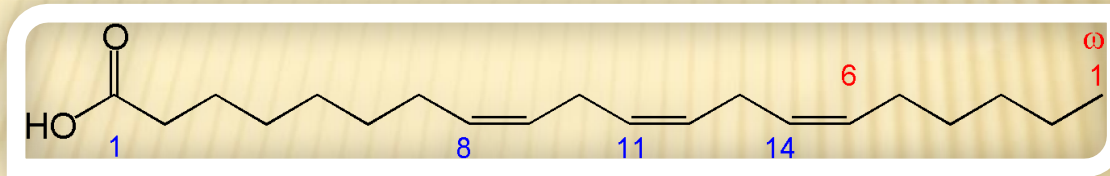
AUTACOIDES

- **Mediadores de procesos fisiológicos y patológicos.**
- **Tipos:** Histamina, Serotonina, Purinas, Óxido nítrico, Eicosanoides, Factor activador de plaquetas.

Procedencia de los eicosanoides

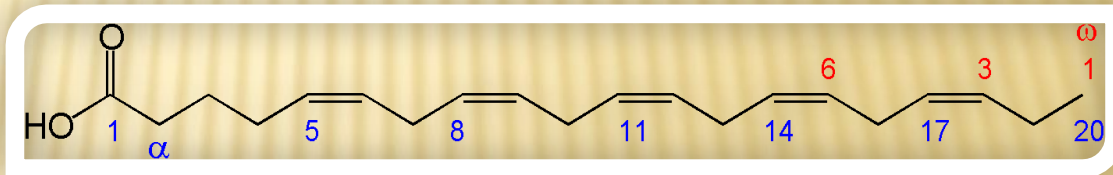
- **Ácidos grasos poliinsaturados**

- **3 insaturaciones:** á. 8,11,14-eicosa-trienoico (á. dihomo- γ -linolénico) \Rightarrow PGE₁, TXA₁, LTA₃



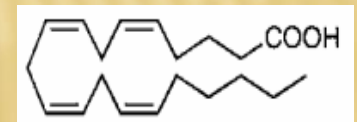
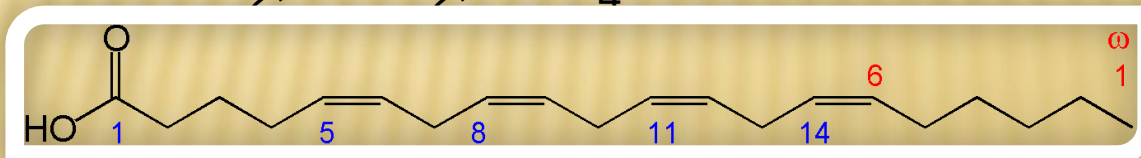
- **5 insat:** á. 5,8,11,14,17-eicosa-pentaenoico (EPA – ω 3)

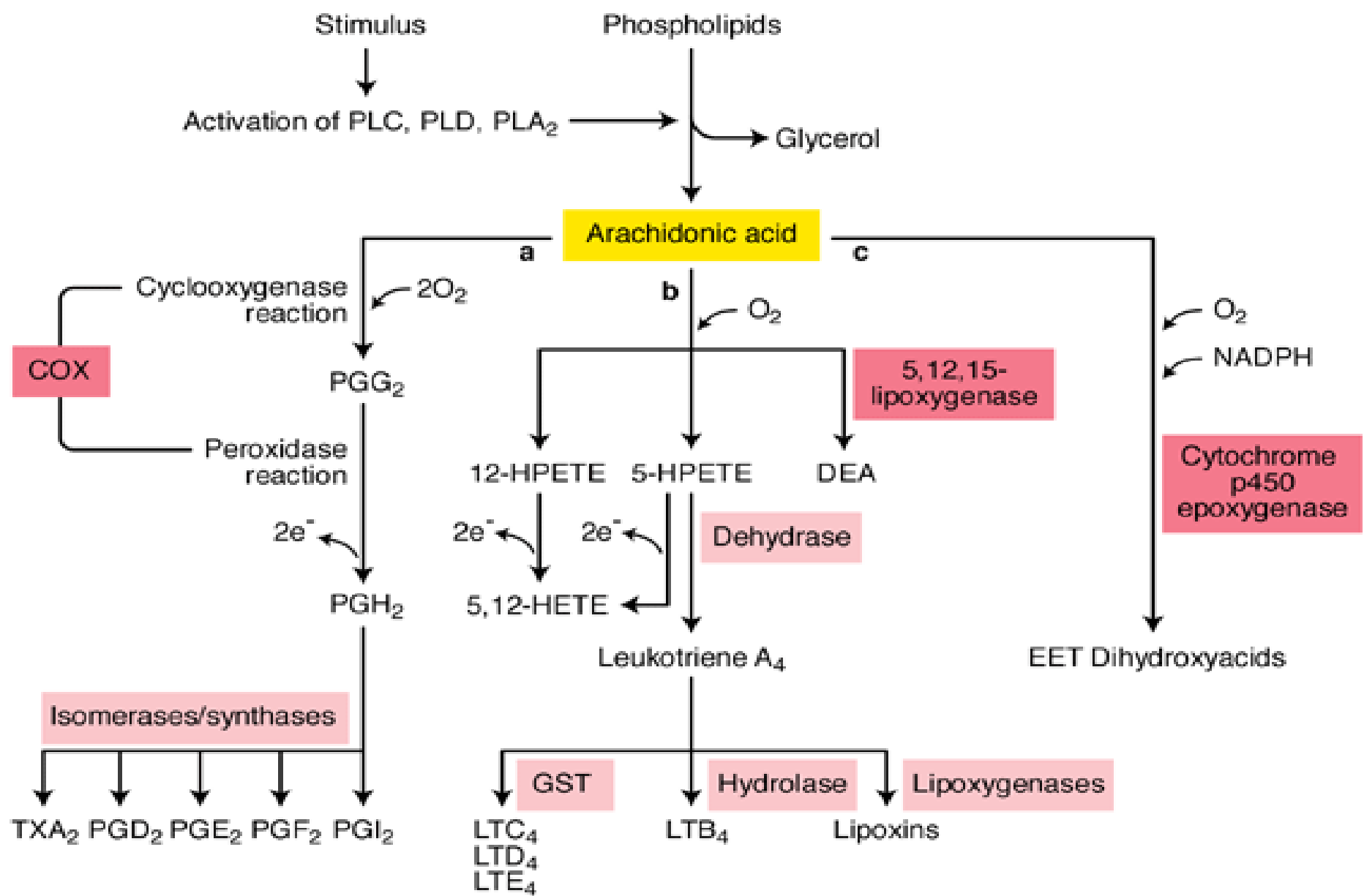
\Rightarrow PGE₃, TXA₃, LTA₅.



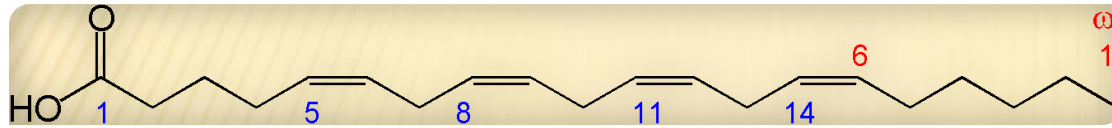
- **4 insat: 5,8,11,14-eicosa-tetraenoico (á. araquidónico):**

C20:4 \Rightarrow PGE₂, TXA₂, LTA₄





The three major pathways involved in arachidonic acid metabolism



Ácido araquidónico (AA)

- **Más abundante en humanos**
- **Carnes rojas o blancas.**
- **Tras absorción, se fija a fosfolípidos tisulares.**
- **Se libera de los fosfolípidos por FOSFOLIPASA A2 (FLA2)**

FLA₂: Células eucariotas, membranas celulares, mitocondrias y aparato de Golgi, leucocitos PMN, plaquetas, bacterias y protozoos.

Metabolismo del AA

• **Ciclooxigenasas (COX)**

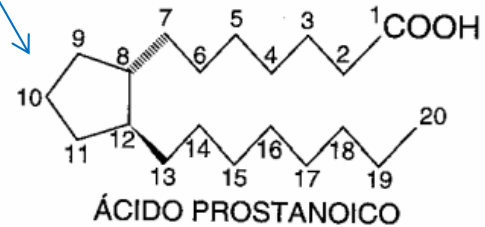
Fracción
microsomal
y Mitocondrias

ciclopentano

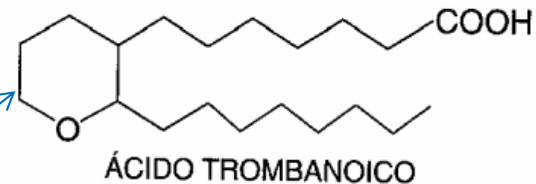
Prostaglandinas (PGs)

Tromboxanos (TX)

oxano



ÁCIDO PROSTANOICO



ÁCIDO TROMBANOICO

PGF_{2α}

= OH en C₉

Lipoxigenasas (LOX)

- Monocitos
- Macrófagos
- Mastocitos
- Fracción citosólica

Oxigenación de á.g. insat \Rightarrow hidroperóxidos lipídicos

5-LOX \Rightarrow

Leucotrienos

- LTs: Leucocitos
- Trienos: 3 = conj.
- No ciclo

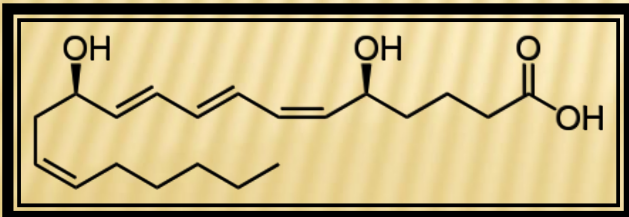
12-LOX \Rightarrow

12-HPETE \Rightarrow

12-HETE y epoxilinas.

15-LOX \Rightarrow

15-HETE y
lipoxinas

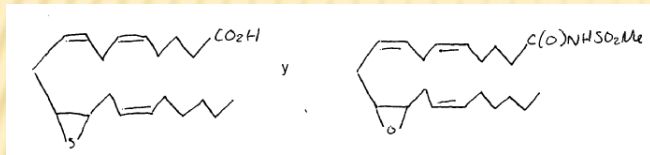


Metabolismo del AA

Ácido graso reductasas

Interconversión de AG poliinsaturados (citocromo P450)

á. epoxi-eicosa-trienoicos (EET)



Controlan reactividad vascular y transporte iónico renal

á. 20-hidroxi-eicosa-tetraenoico (20-HETE)

- vasoconstrictores
- ↓ excreción de Na y H₂O

Vía de los isoprostanos

- Isómeros de PGs (oxid. Fosfolipidos)
- Radicales libres pero no enzimas
- Papel desconocido

Isoformas de la COX

COX-1: Isoleucina

- **Constitutiva** ⇒ vasos sanguíneos, mucosa gástrica, intestino, plaquetas, riñones.
- Poca actividad por estimulación hormonal
- Interviene en **Homeostasia**: Citoprotección gástrica, regulación de tono vascular, tono bronquial, contracción uterina y agregación plaquetaria.
- Inhibición ⇒ **efectos no deseados** (↓ síntesis de PGs y Txs) (AINEs).

COX-2: Valina

- **Inducida** ⇒ fibroblastos, monocitos, células endoteliales y folículos ováricos (estímulo inflamatorio o inmunológico).
- Estímulos ⇒ interleucinas, interferón, TNF, mediadores de lesión celular.
- Interviene en **proceso patológicos**: dolor, inflamación, artrosis, ovulación, ..
- Inhibición ⇒ actividad **analgésica, antipirética y antiinflamatoria** (inhibidores selectivos de COX-2).
- **Constitutiva**: cerebro, riñón, endotelio (PGI₂ y prob. C.V de Coxibs).

COX-3: Isoforma de COX-2

- Origen cerebral
- Inhibida por paracetamol, fenacetina, antipirina y dipirona.

Vías de las LOX

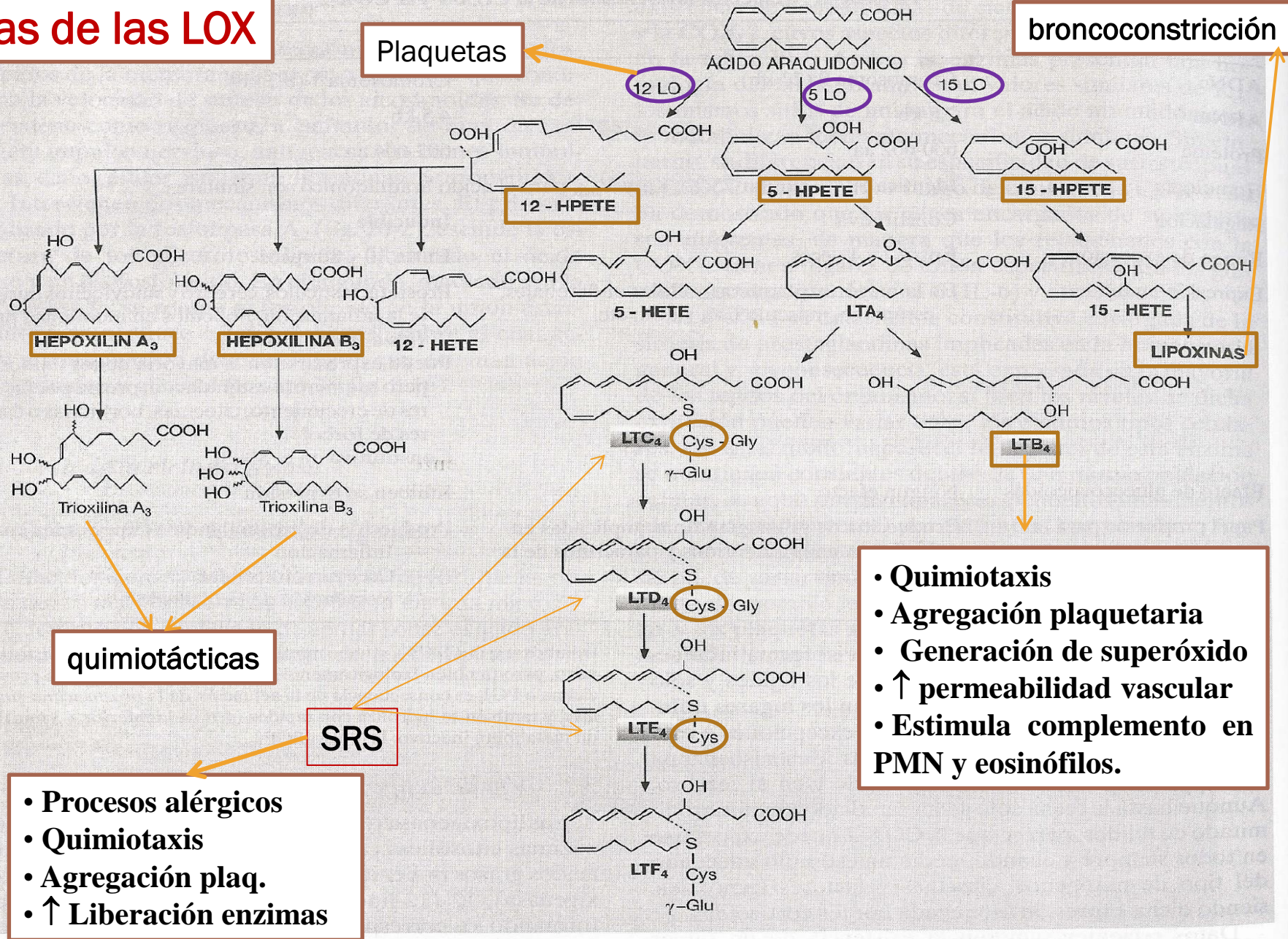


Fig. 20-3. Biosíntesis de los derivados del ácido araquidónico producidos por la acción de las 5, 12 y 15-lipoxygenasas (v. el texto).

Receptores de eicosanoides

- **Receptores específicos de memb. de células musculares lisas:** vasos sanguíneos, tracto digestivo, bronquios, útero.

- Receptores acoplados a prot. G
- Su estimulación activa:
 - ✓ Adenil-ciclasa $\Rightarrow \uparrow$ AMPc
 - ✓ Fosfolipasa C $\Rightarrow \uparrow$ Ca⁺⁺ , DAG, IP₃.

Receptores de PGs

- PGE₂ \Rightarrow EP (EP₁, EP₂, EP₃, EP₄, EP₅)
- PGD₂ \Rightarrow DP (DP₁, DP₂)
- PGF_{2 α} \Rightarrow FP
- PGI₂ \Rightarrow IP (endotelio vascular)
- TXA₂ \Rightarrow TP (plaquetas)

Receptores de leucotrienos

- $\text{LTB}_4 \Rightarrow$ **BLT** (BLT_1 y BLT_2)
- LTC_4 , LTD_4 , $\text{LTE}_4 \Rightarrow$ **Cys LT**
 - **Cys-LT₁ (Cisteínicos LT1)**
 - Leucocitos, PULMÓN, bronquios, macrófagos alveolares, bazo.
 - Broncoconstricción, edema, hipersecreción mucosa y quimiotaxis
 - Bloqueados por los “Lukast”
 - **Cys-LT₂ (Cisteínicos LT2)**
 - Endotelio, corazón, placenta y bazo (no pulmón).

Tabla 30-2. Características de receptores y funciones biológicas de prostaglandinas, tromboxano y leucotrienos

AGONISTA	RECEPTOR	PROTEÍNA G	SEGUNDO MENSAJERO	DISTRIBUCIÓN DE RECEPTORES	PRINCIPALES FUNCIONES BIOLÓGICAS
PGD ₂	DP	G _s	↑ AMPc	Músculo liso vascular, plaquetas, íleon, pulmón, útero, cerebro	<ul style="list-style-type: none"> Vasodilatación Inhibición de la agregación plaquetaria Regulación del sueño Relajación del músculo liso GI Relajación del músculo liso uterino
PGE ₂	EP ₁	G _q	↑ IP ₃ -DAG, ↑ Ca ²⁺	Ampliamente distribuido en diferentes tejidos: GI, riñón, pulmón	<ul style="list-style-type: none"> Contracción del músculo liso bronquial Contracción del músculo liso GI Inhibición de la reabsorción de Na⁺ y H₂O y consiguiente natriuresis
	EP ₂	G _s	↑ AMPc	Músculo liso vascular, pulmón, placenta, útero, GI, timo, bazo	<ul style="list-style-type: none"> Vasodilatación Broncodilatación Relajación del músculo liso GI Inhibición de la función de los granulocitos Inhibición de la liberación de mediadores lipídicos producidos por mastocitos
	EP ₃	G _s G _i G _q	↑ AMPc ↓ AMPc ↑ IP ₃ -DAG, ↑ Ca ²⁺	Ampliamente distribuidos en distintos tipos celulares	<ul style="list-style-type: none"> Contracción del músculo liso GI Citoprotección: inhibe la secreción ácida y aumenta la secreción mucosa del estómago Inhibición de la liberación de neurotransmisores del sistema nervioso autónomo Inhibición de la lipólisis
	EP ₄	G _s	↑ AMPc	Íleon, timo, bazo, pulmón, estómago, útero	<ul style="list-style-type: none"> Vasodilatación Inhibición funcional de linfocitos T
PGF _{2α}	FP	G _q	↑ IP ₃ -DAG, ↑ Ca ²⁺	Ovarios, intestino, próstata, bazo, testículo, timo	<ul style="list-style-type: none"> Contracción del músculo liso Luteólisis Reducción de la presión intraocular
PGI ₂	IP	G _s	↑ AMPc	Aorta y vasculatura general, pulmón, corazón, riñón	<ul style="list-style-type: none"> Vasodilatación Inhibición de la agregación plaquetaria Aumenta la sensibilidad de los nervios sensoriales-hiperalgesia Aumenta la liberación de renina y produce natriuresis Aumenta el flujo sanguíneo renal
TXA ₂	TP	G _q	↑ IP ₃ -DAG, ↑ Ca ²⁺	Plaquetas	<ul style="list-style-type: none"> Agregación plaquetaria Vasoconstricción
LTB ₄	BLT	G _q	↑ IP ₃ -DAG, ↑ Ca ²⁺	Leucocitos, bazo	<ul style="list-style-type: none"> Actividad quimiotáctica Desgranulación de leucocitos Generación de superóxidos PMN
LTC ₄ , LTD ₄ y LTE ₄	Cist-LT tipo 1	G _q	↑ IP ₃ -DAG, ↑ Ca ²⁺	Leucocitos, pulmón, bronquios, macrófagos alveolares, bazo	<ul style="list-style-type: none"> Broncospasmo Secreción de moco Edema de vías respiratorias Desarrollo de asma
	Cist-LT tipo 2	G _q	↑ IP ₃ -DAG, ↑ Ca ²⁺	Corazón, endotelio, placenta, bazo. No se encuentran en el pulmón	Sus funciones aún no se han caracterizado claramente

DAG: diacilglicerol; GI: gastrointestinal; IP₃: inositol-1,4,5-trifosfato. (V. explicación de las restantes siglas en el texto.)

Funciones fisiopatológicas de los eicosanoides

Inflamación

- Derivados de la **COX**

- Derivados de **LOX** (LTB₄, LTD₄, LTE₄)

⇒ ↑ vasodilatación, permeabilidad vascular, infiltración de leucocitos, fagocitos y quimiotaxis.

Sistema cardiovascular

- **PGs y lipoxinas:** vasodilatación
- **Eq. entre PGI₂ en pared vascular y TXA₂ plaquetario.**
- **LTC₄ y LTD₄:** Contracción arterias coronarias y pulmonares.

Renal

- **PGE₂, PGI₂ y PGD₂** ⇒ vasodilatación y ↑ flujo renal ⇒ ↑ diuresis y secreción de Na⁺ y K⁺.
- **TXA₂ y PGF_{2α}** ⇒ vasoconstricción y ↓ flujo renal ⇒ ↓ filtración glomerular.

Pulmonar

- **PGD₂, PGE₂ y PGI₂** ⇒ broncodilatación y ↓ secreción bronquial
- Derivados de **LOX** y **Cys-LT**
 - Broncoconstricción y aumento de secreción bronquial.
 - ⇒ Eficacia antiasmática de antag. rec. LT e inhibidores de 5-LOX

Sistema nervioso

- El \uparrow de **PGE₂** sobre EP3 en sistema ventriculocerebral o área preóptica del hipotálamo \Rightarrow **hipertermia**
- A nivel de Sistema nervioso periférico:
 - ❖ **PGE₁, PGE₂, PGI₂ y LTB₄**: sensibilizan terminaciones nerviosas nociceptivas e incrementan sensación dolorosa \Rightarrow hiperalgesia por calor, presión, lesión.

Sistema reproductor

- PGs: regulan flujo sanguíneo
- PGF₂ α** : Induce luteolisis \Rightarrow potencia motilidad y contracción uterina (\downarrow producción de progesterona \Rightarrow abortiva)

Tracto gastrointestinal

- **PGE₂** y **PGI₂** ⇒ ↓ producción HCl y pepsina, vasodilatación en mucosa aumento de producción de mucosidad y bicarbonato

⇒ barrera protectora (**Citoprotección**)

❖ Su inhibición es causa de ulceraciones gastrointestinales.

- El ↑ de síntesis de **TXA₂** y **LTB₄** ⇒ enfermedad inflamatoria intestinal.

- Los eicosanoides **regulan tránsito** intestinal.

PGI₂

- *Prostaciclín-sintetasa*
- A nivel microsomal, en células **endotelio vascular** (COX-2)
⇒ Fuerte vasodilatación e inhib. agregación plaquetaria
- + PGE₂: regula flujo renal, liberación renina, transporte tubular y metabolismo acuoso (control de PA).

TXA₂↔TXB₂

- *Tromboxano -sintetasa*
- Células musculares de vasos sanguíneos, células cardíacas y **plaquetas** (COX-1)
⇒ Fuerte vasoconstricción, broncoconstricción y agregación plaquetaria.

Usos de análogos de PGs

En Obstetricia: *Dinoprost* (PGE₂):

- Oxitócico para inducir parto en gestaciones problemáticas
- Aborto en 1º o 2º trimestre de gestación (+ RU 486).

En Gastroenterología: *Misoprostol* (análogo de PGE₁):

- Prevenir úlcera gastroduodenal en pacientes que toman AINEs.

En Urología: *Misoprostol*: Inyección intracavernosa para tratar la disfunción eréctil.

En diálisis: *Epoprostenol* (PGI₂)

- Inhibir agregación plaquetaria cuando no se tolera la heparina.

En Oftalmología: *Latanoprost* (PGF_{2α})

- Tratamiento de glaucoma (reducir presión intraocular).

Usos de análogos de PGs

En Pediatría:

- En embarazo: PGI₂ y PGE₂ mantienen conducto arterioso (feto-madre) abierto ⇒ paso de sangre materna oxigenada al corazón fetal.
- Si este conducto se mantiene abierto tras el nacimiento:
 - Para **favorecer su cierre** en prematuros ⇒ Usar **inhib. COX**
 - Para **mantenerlo abierto** en recién nacidos con enf. congénitas hasta operación quirúrgica ⇒ Administrar i.v. **Alprostadilo (PGE₁)**