

Acido araquidonico y radicales libres: su relación con el proceso inflamatorio

Lic. Mirtha Companioni Gásquez

RESUMEN

Las especies reactivas del oxígeno (ERO) pueden inducir daños en diferentes tejidos al producir la peroxidación lipídica de las membranas, fenómeno implicado en la fisiopatología de muchas enfermedades. Durante los eventos hipóxicos se incrementa la producción de ERO, mecanismo en el cual juegan un papel preponderante la xantina oxidasa y las células del sistema retículo endotelial; los leucocitos polimorfonucleares posibilitan la formación de sustancias derivadas del ácido araquidónico que se involucran en el desarrollo de la lesión inflamatoria en el tejido dañado. El ácido araquidónico se libera de los fosfolípidos de membrana catalizado por la fosfolipasa A2 cuya actividad se incrementa, entre otras, durante situaciones de isquemia. Este da lugar a compuestos de gran actividad biológica que en su metabolismo generan a su vez nuevas ERO, todo lo cual nos hace concluir en la estrecha relación del ácido araquidónico con el daño celular y el proceso inflamatorio.

Palabras clave: RADICALES LIBRES. ACIDOS ARAQUIDONICOS/farmacocinética. INFLAMACION/etiología. IN VITRO. En el organismo humano se generan especies reactivas derivadas del oxígeno (ERO) producto de la reducción parcial del oxígeno molecular, las cuales participan en la fisiopatología de múltiples enfermedades, así como en los daños causados por eventos de isquemia/reperfusión durante el trasplante de órganos.1-4

Dentro de los sistemas generadores de ERO se encuentra la xantina oxidasa, que durante eventos hipóxicos pasa de su forma deshidrogenasa a su forma oxidasa, liberando radical superóxido y peróxido de hidrógeno como productos de su acción catalítica; su actividad se ve incrementada una vez comenzado el daño hístico y tiene gran relación con el daño endotelial pues se ha comprobado que esta enzima es la fuente principal de ERO en dicho tejido.5

Se conoce que en el tejido dañado los leucocitos polimorfonucleares activan la producción de ERO a través de la enzima NADPH oxidasa asociada a su membrana. Este mecanismo de activación aún no está del todo esclarecido,6 pero se plantea que está relacionado con la síntesis de metabolitos del ácido araquidónico y de otras moléculas que median la migración y adhesión de leucocitos polimorfonucleares al endotelio vascular. De tal forma los polimorfonucleares y el endotelio activado, además de generar ERO producen agentes proinflamatorios como son los leucotrienos y prostanoïdes derivados del ácido araquidónico, el factor activador de plaquetas y las interleuquinas.

Las ERO producen a su vez peroxidación de los lípidos de membrana, factor que es determinante en el mecanismo del daño endotelial. Asimismo se producen modificaciones de las proteínas (enzimas, receptores, proteínas formadoras de canales) asociadas a estos lípidos, lo cual provoca trastornos de los sistemas de transporte con aumento de permeabilidad para algunos elementos que, como el calcio, producen activación de la fosfolipasa A2

El ácido araquidónico se encuentra formando parte de la estructura de los fosfolípidos de membrana, esterificado a la posición Sn-2. La concentración de ácido araquidónico libre es muy baja, menor de 10⁻⁶ Molar, de manera que el primer paso en su metabolismo consiste en su liberación de los fosfolípidos

de membrana, catalizado por la fosfolipasa A2. Esta reacción enzimática se estimula en estados que pueden ser fisiológicos o patológicos.

ESTIMULOS PARA LA LIBERACION DEL ACIDO ARAQUIDONICO

Específicos: son estímulos fisiológicos ante los cuales se libera ácido araquidónico de la posición Sn-2; éstos pueden ser hormonales (angiotensina, bradiquinina, epinefrina) o proteicos (trombina, complejo Ag-Ac).

Inespecíficos: se producen en condiciones patológicas ante las cuales se observa un aumento del ácido araquidónico libre. En estas circunstancias se libera además linoleato y oleato de la posición Sn-2 (ejemplo: daño mecánico, isquemia, venenos activos sobre membranas, promotores de tumores y algunos ionóforos del calcio).

El ácido araquidónico libre es precursor de la síntesis de compuestos de gran actividad biológica, dentro de los cuales se encuentran las prostaglandinas (PG) y los tromboxanos (TX) que se obtienen en la vía metabólica de la ciclooxigenasa y los leucotrienos (LT) y las lipoxinas (LX) obtenidas bajo la acción de las lipooxigenasas. Se ha reportado además un tercer mecanismo⁷ que conlleva a la peroxidación no enzimática del ácido araquidónico por radicales libres del oxígeno dando lugar a la formación de lípidos muy quimiotácticos: el anión superóxido y los radicales hidroxilo son al parecer los radicales activos de esta conversión (figura).

Al observar los estímulos inespecíficos que conllevan a la liberación del ácido araquidónico, puede verse que éstos generalmente se manifiestan en estados en los cuales se produce daño celular mediado por la acción de metabolitos reactivos del oxígeno. En experimentos en los cuales se logra isquemia por oclusión de la arteria coronaria en animales de laboratorio⁸ el metabolismo del ácido araquidónico se incrementa con abundante producción de leucotrienos, prostaglandinas y tromboxanos cuando los sistemas de defensa son seriamente deteriorados.

Se sabe que existen reacciones del metabolismo del ácido araquidónico que generan aún más radicales libres del oxígeno (por ejemplo, se conoce que los neutrófilos humanos responden a la administración de lipoxinas formando el anión superóxido), así como en la acción de la prostaglandina sintetasa se producen también radicales libres, todo lo anterior conduce a que el daño se incremente durante los eventos isquémicos.

Se han realizado estudios durante la isquemia y reperfusión en el trasplante de órganos⁹ utilizando como modelo ratas a las cuales se les sometió a trasplante de páncreas, donde se observó un aumento significativo de la actividad de la fosfolipasa A2 y de la concentración de lipoperóxidos concomitante con aumento de tromboxano B2 y prostaglandina F1a en el tejido después del trasplante; cuando se suministró superóxido dismutasa (SOD) inmediatamente antes de la revascularización, se observó disminución de estos efectos, lo que llevó a la conclusión de que los radicales libres del oxígeno median la acción de la fosfolipasa A2 y la subsecuente formación de derivados del ácido araquidónico en el tejido trasplantado.

Como se señaló, las sustancias promotoras de tumores como los ésteres de forbol pueden estimular la actividad de la fosfolipasa A2; a su vez, en estudios realizados *in vitro*¹⁰ se ha observado que ácidos grasos insaturados cis como el linolénico y el araquidónico pueden disminuir selectivamente la viabilidad de células de tumores. Estos ácidos grasos tienen la facultad de aumentar la producción de radicales libres, y a su vez inducen la muerte en las células tumorales; la capacidad del ácido araquidónico de inducir este efecto fue correlacionada con la cantidad de peroxidación lipídica que este ácido graso puede inducir, medido por la prueba de TBA (ácido tiobarbitúrico). Estos resultados

sugieren que la tumoricidad inducida por los ácidos grasos insaturados es una acción dependiente de los radicales libres.

Los derivados del ácido araquidónico son compuestos biológicos muy activos; las prostaglandinas y los tromboxanos son considerados hormonas locales que ejercen su acción en el lugar donde se sintetizan. Muchos de estos metabolitos se encuentran involucrados en el desarrollo del proceso inflamatorio a diferentes niveles, así por ejemplo el leucotrieno B₄ provoca la agregación de PMN, e induce su adhesión a células del endotelio vascular, comportándose como un potente quimiotáctico. Existen otros compuestos con acción en la quimiotaxis durante el desarrollo de lesiones inflamatorias, como los hidroperóxidos HETE y HPETE formados bajo la acción de la lipooxigenasa, y el hidroxihexadecatrienato (HHT) formado bajo la acción de la tromboxano A₂ sintetasa a partir de la prostaglandina (PGH₂) (figura).

Las prostaglandinas PGI₂ PGD₂ y PGE₂ son importantes mediadores en la vasodilatación inflamatoria con lo cual potencian el edema. El tromboxano TXA₂ promueve la agregación plaquetaria.

Los leucotrienos C₄, D₄ y E₄, conocidos inicialmente como sustancias de acción lenta de la anafilaxia, son mediadores de la broncoconstricción en reacciones de hipersensibilidad y aumentan la permeabilidad vascular en la piel.

Por otra parte se han detectado prostaglandinas y leucotrienos en líquidos y exudados de reacciones inflamatorias. Se conoce además, que la acción antiinflamatoria de fármacos como la aspirina y la indometacina se debe a la inhibición que producen sobre la ciclooxigenasa, que actúan en la síntesis de prostaglandinas y que importantes agentes antiinflamatorios como los corticosteroides desarrollan su acción probablemente inhibiendo a la fosfolipasa que cataliza la liberación del ácido araquidónico de fosfolípidos de membrana.

Todos estos hechos sustentan la participación activa que tienen los metabolitos del ácido araquidónico en el desarrollo del proceso inflamatorio, y que su acción a nivel celular está mediada por la participación de radicales libres del oxígeno, tanto en la liberación del ácido araquidónico, como en la producción de mayor cantidad de estas especies reactivas durante su metabolismo, todo lo cual agudiza el daño tisular.