



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**FUNCIÓN DE LOS LEUCOTRIENOS EN EL
PROCESO INFLAMATORIO**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANO DENTISTA

PRESENTA:

RAÚL RODRÍGUEZ AGUILAR

V.B. María Eugenia Pinzón Tofiño

DIRECTORA: MTRA. MARÍA EUGENIA PINZÓN TOFIÑO

MÉXICO, D.F.

2005

m. 343260

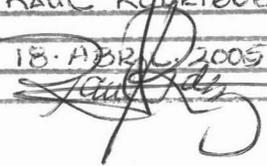
ÍNDICE

Resumen	I
Introducción	1
Qué son los leucotrienos	3
Origen de los leucotrienos	7
Biosíntesis de los leucotrienos	9
Vía de la lipooxigenasa	
Síntesis celular	
Nomenclatura para receptores de leucotrienos	
Receptores moleculares para leutrienos	
Los leucotrienos como mediadores de la inflamación	19
Historia	
Efecto biológico	
Conclusiones	26
Bibliografía	28

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: RAÚL RODRÍGUEZ AGUILAR.

FECHA: 18. ABRIL 2005.

FIRMA: 

RESUMEN

Los leucotrienos (término introducido por Corey y colaboradores en 1979) son una familia de mediadores lípidicos eicosanoides derivados del metabolismo del ácido araquidónico, que tienen efectos en las repuestas inmune e inflamatoria, desempeñándose como mediadores intracelulares e intercelulares y son formados en diferentes tipos de células.

Su papel como mediador de la reacción inflamatoria se atribuye a la producción aumentada que se observa durante este proceso en varios sistemas diferentes y su habilidad para provocar los signos cardinales de la inflamación.

En la década de los 30s a esta sustancia se le denominó sustancia lenta porque el patrón de la respuesta contráctil era diferente al de la histamina. Posteriormente paso a ser llamada sustancia de reacción lenta de la anafilaxia (SRS-A) al demostrar que se producía cuando los pulmones de cobayos sensibilizados eran estimulados con un antígeno. 20 años después, se demostró que la SRS-A era un constrictor muy potente de los bronquios de los pulmones sensibilizados.

Los eicoanoides son también considerados como las hormonas en el aspecto de que muchos de sus efectos son mediados intracelularmente por AMP. Sin embargo, a diferencia de las hormonas no son transportados por la corriente sanguínea a su sitio de acción.

Es por ello, que resulta importante conocer los diversos compuestos que conforman el cuerpo humano, lo cual nos llevará a descubrir la implicación de estos en diversos fenómenos bioquímicos, fisiológicos y patológicos, relacionados a las interacciones de nuestro medio interno con el medio ambiente.

INTRODUCCIÓN

La aclaración de las estructuras y las vías sintéticas para los leucotrienos conducen a una cantidad considerable de investigación sobre estos metabolitos del ácido araquidónico¹.

A pesar de ser conocido como un poderoso estimulante del músculo liso, su estructura química aun no es clara, siendo considerada como la sustancia de la reacción lenta de la anafilaxia (SRS-A), que posiblemente está implicada como un mediador de reacciones de ultrasensibilidad.

Ahora es aceptado generalmente que el colectivo de leucotrienos provoca la contracción vascular y no vascular del músculo liso, permeabilidad y acumulación vascular aumentada y activación del leucocitos.

El leucotrieno a menudo opera con una potencia que excede lejos al autacoide tradicional y ellos tienen los objetivos clave de la acción dentro de los sistemas pulmonares y cardiovasculares.

Se ha documentado que los leucotrienos son mediadores importantes en el asma bronquial, los datos indican que ellos están implicados en patologías, tales como la artritis reumatoide, en la enfermedad inflamatoria del intestino, glomerulonefritis, y en desórdenes cardíacos.

Las reacciones inflamatorias agudas están caracterizadas por una serie de acontecimientos vasculares que incluyen cambios en el calibre del vaso, en la permeabilidad y en el reclutamiento vascular aumentado en leucocitos.

Estos acontecimientos son provocados por estímulos inflamatorios, que pueden ser patógenos, agentes lesivos, o reacciones de antígeno-anticuerpo, son

mediados por sustancias generadas en líquidos de tejidos o liberados de células o de paquetes preformados después de la síntesis *de novo*.

Un papel mediador de la inflamación ha sido atribuido a los leucotrienos a causa de la producción aumentada que se observa durante este proceso en varios sistemas diferentes, y su habilidad de provocar los signos cardinales de la inflamación.

Los efectos vasculares del cisteinil leucotrieno (LTC_4 , LTD_4 , y LTE_4) incluyen vasoconstricción, contracción endotelial y extravasación del plasma.

Por otro lado, la acción más prominente del dihidroxy ácido LTB_4 , es el reclutamiento de leucocitos, pero puede incluir desgranulación y liberación de enzima lisosomal en los neutrófilos provocando hiperalgesia.

Como respuesta típica del antígeno en mejillas de hámsteres inmunizados, se desarrollan reacciones alérgicas tipo 1, que tienen como resultado una sucesión de acontecimientos microvasculares caracterizadas por una fase breve de la constricción arteriolar, seguido por vasodilatación arteriolar y extravasación extensa extensa postcapilar del plasma. también acompañado de un aumento en la adherencia del leucocito venular y subsiguiente emigración del leucocito.

QUÉ SON LOS LEUCOTRIENOS

Los leucotrienos son una familia de mediadores lípidicos eicosanoides derivados del metabolismo del ácido araquidónico, que tienen efectos en la respuesta inmune e inflamatoria.

Los ácidos grasos tienen varios efectos sobre estas respuestas, desempeñándose como mediadores intracelulares e intercelulares.

Los ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs) de la familia omega-3 tienen en conjunto un efecto supresivo, inhibiendo la proliferación de linfocitos, anticuerpos y producción de citocinas, la expresión de adhesión molecular, la actividad de las células natural killer y disparador de la muerte celular.

No obstante, está bien fundado que muchos de los efectos de PUFAs sobre la respuesta inmune e inflamatoria no son dependientes de la generación de eicosanoides².

Los eicosanoides son sustancias fisiológicamente activas cuya función y efectos en los sistemas biológicos son muy amplios y aún no han sido aclarados en su totalidad.

Actúan como potentes reguladores intracelulares participando en gran medida en los procesos inflamatorios y en la respuesta inmune.

“El primer eicosanoide estudiado fue la prostaglandina en Suecia, a mediados de los años 1930, Ulf von Euler descubrió que los extractos lipídicos del semen humano contienen compuestos activos que al inyectarse en animales, estimulaban la contracción o relajación del músculo liso e influían en la presión sanguínea.

Dado que se supuso que su origen estaba en la glándula prostática denominó a estos compuestos prostaglandinas.

Posteriormente se comprobó que estas sustancias están muy extendidas en los tejidos animales.

Las primeras determinaciones estructurales se publican a finales de los años 1950, bajo la dirección de Sune Bergström y Bengt Samuelsson y las rutas de biosíntesis se describieron en Suecia y en Holanda a mediados de los años 1960³.

El descubrimiento de los leucotrienos se produjo entre 1938 y 1940, cuando Feldberg y Kellaway publicaron el resultado de algunos experimentos con veneno de cobra.

Esto los llevo a la conclusión de que existen una serie de constituyentes que se producen en los tejidos por acción enzimática del veneno de serpiente y que estas sustancias contraen el músculo liso⁴.

En un principio a esta sustancia se le denominó sustancia lenta porque el patrón de la respuesta contráctil era diferente al de la histamina.

Posteriormente paso a ser llamada sustancia de reacción lenta de la anafilaxia (SRS-A) al demostrar que se producía cuando los pulmones de cobayos sensibilizados eran estimulados con un antígeno.

Casi 20 años después Brocklehurst demostró que la SRS-A era un constrictor muy potente de los bronquios de los pulmones sensibilizados⁵.

Asimismo se observó que después de la estimulación, las muestras de tejido pulmonar de pacientes asmáticos liberaban más cantidad de esta sustancia que las de pulmón normal.

Estas observaciones indicaban la participación de la SRS-A en el asma. A pesar de los múltiples esfuerzos de los científicos hasta 1979 no se identificaron los constituyentes químicos de la SRS-A.

Actualmente se sabe que la SRS-A esta constituida por un grupo de 3 cisteinil-leucotrienos: LTC₄, LTD₄, y LTE₄.

Los leucotrienos son eicosanoides acíclicos, su nombre deriva de que fueron aislados por primera vez de los leucocitos y que todos ellos presentan en su estructura 3 dobles enlaces conjugados, responsables de su característica absorción de la luz ultravioleta.

Leucotrienos, este término introducido por Corey y colaboradores en 1979, refleja la característica común de derivar de ácidos grasos poliinsaturados de 20 átomos de carbono (ácidos eicosapolienoicos)⁶.

Los eicosanoides, lo mismo que las hormonas, ejercen efectos fisiológicos importantes actuando en concentraciones extremadamente bajas, por ejemplo median en:

1. La respuesta inflamatoria, sobre todo cuando afecta a las articulaciones (artritis reumatoide), a la piel (psoriasis) y a los ojos.
2. La producción de dolor y fiebre.
3. La regulación de la presión sanguínea.
4. La inducción de la coagulación de la sangre.
5. La regulación del ciclo sueño/vigilia⁷.

Los eicoanoides son también casi como las hormonas en el aspecto de que muchos de sus efectos son mediados intracelularmente por AMP.

Sin embargo, a diferencia de las hormonas no son transportadas por la corriente sanguínea a su sitio de acción.

Mas bien estas sustancias, que son química y biológicamente inestables (algunas se descomponen al cabo de unos minutos o menos *in vitro*), son mediadores locales; es decir que actúan en el mismo entorno en el que se sintetizan.

ORIGEN DE LOS LEUCOTRIENOS

En comparación con los tejidos vegetales, los de los animales poseen una capacidad limitada para desaturar los ácidos grasos, razón por la cual se hace necesaria la ingestión dietética de ciertos ácidos grasos poliinsaturados provenientes, en última instancia de fuentes vegetales.

Los animales alimentados con una dieta exenta de grasa no crecen, presentan lesiones cutáneas y renales y se vuelven estériles. Cuando se agrega ácido linolénico a la dieta, el crecimiento se vuelve normal y en conjunto con el ácido araquidónico curan todos los síntomas de deficiencia; y a causa de su acción se denominan ácidos grasos esenciales.

Los precursores comunes de prostaglandinas, tromboxanos y eicosanoides acíclicos son tres ácidos grasos de 20 átomos de carbono, y de 3, 4 o 5 dobles enlaces:

-Ácido 8, 11, 14 eicosatrienoico (ácido dihomo- γ -linolénico).

-Ácido 5, 8, 11, 14 eicosatetraenoico (ácido araquidónico).

-Ácido 5, 8, 11, 14, 17 eicosapentaenoico⁸.

En el hombre y en general en los mamíferos, el ácido araquidónico es el precursor más importante. Deriva del ácido linoleico (C18:2^{9,12}) o es ingerido en la dieta⁹.

Su concentración en estado libre es muy pequeña (menor de 10^{-6} M), ya que después de su absorción por la mucosa intestinal es esterificado, y pasa a formar parte principalmente de los fosfogliceridos de las membranas celulares y de otros lípidos complejos.

La síntesis de eicosanoides derivados del ácido araquidónico depende, por tanto, de su liberación desde sus reservas esterificadas.

Por otra parte en los tejidos de los mamíferos los ácidos eicosanoides son transformados rápidamente en ácido araquidónico por acción de una desaturasa.

Sus metabolitos (PG₁, TX₁ y 8,9 LT₃) tienen mucha menor importancia funcional que los derivados del ácido araquidónico (PG₂, TX₂, LT₄).

Los ácidos eicosapentaénicos aparecen en sangre tras una dieta rica en pescados y aceites de animales marinos, pero son sustratos pobres de las ciclooxigenasas y lipooxigenasas, enzimas responsables de la formación de eicosanoides.

Actúan incluso inhibiendo la formación de metabolitos del ácido araquidónico y, si se convierten en eicosanoides (PG₃, TX₃ y LT₅), carecen de efectos biológicos.

En los esquimales, cuya alimentación es muy rica en pescado, les aporta mucho ácido eicosapentaénico, y se ha observado una menor incidencia de enfermedad tromboembólica.

BIOSINTESIS DE LOS LEUCOTRIENOS

Están implicados en la regulación de muchos procesos fisiológicos y se encuentran entre los mediadores y moduladores de la inflamación, todos derivan del ácido araquidónico.

El ácido araquidónico no existe en forma libre en el interior de la célula, pero normalmente está esterificado en los fosfolípidos de membrana, cuando las células son activadas por diversos estímulos, los lípidos de sus membranas se remodelan rápidamente para generar mediadores lipídicos biológicamente activos que actúan como señales intra o extracelulares.

Se libera de los fosfolípidos de la membrana por la activación de las fosfolipasa celulares (p.ej. fosfolipasa A₂) a través de estímulos mecánicos, químicos y físicos, o por acción de otros mediadores (p.ej. C5a en neutrófilos, bradicinina en fibroblastos y reacciones antígeno-anticuerpo en los mastocitos).

En riñón y tejido adiposo, los triacilglicéridos parecen ser también una fuente importante de este precursor.

Las enzimas que catalizan la liberación del ácido araquidónico de las formas esterificadas son la colesterol esterasa, triacilglicéridos lipasa, y lipoproteína lipasa, dependiendo del sustrato donde actúan.

Los productos derivados del metabolismo del ácido araquidónico ejercen su acción sobre diversos procesos biológicos, como la inflamación y la hemostasis.

Estos productos se deberían considerar autacoides (hormona de acción local y breve), que se forman muy rápidamente, actúan localmente y después se degradan espontáneamente o son destruidos enzimáticamente.

Ahora bien, los metabolitos del ácido araquidónico, también denominados eicosanoides, como se observa en la figura 1 son sintetizados mediante dos clases de enzimas Ciclooxygenasas (prostaglandinas y tromboxanos) y Lipooxygenasas (leucotrienos y lipoxinas).

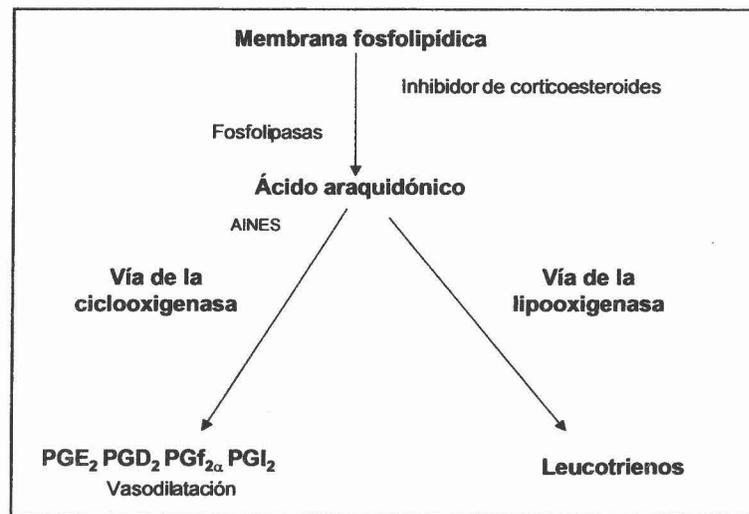


Figura 1. Mediadores derivados del ácido araquidónico

VIA DE LA LIPOOXIGENASA

En esta vía, los productos iniciales son generados por tres lipooxygenasas (LO) diferentes, que están presentes en solo algunos tipos celulares.

La 5 lipooxygenasa (5-LO) es la enzima predominante en los neutrofilos.

Durante la activación celular, la estimulación de Ca^{2+} se cree transloca el soluble citosólico de la membrana por la 5-LO u interactúa con una proteína reguladora asociada a la membrana (denominada proteína activadora de 5-LO (FLAP) para formar el complejo enzimático activo¹⁰.

FLAP, un 18-kDa de membrana asociada a proteína, manifiesta similitud a 5-LO, es expresada sobre linfocitos T, pero no sobre eritrocitos o células endoteliales¹¹.

FLAP requiere presentar o transferir ácido araquidónico a 5-LO para degradación enzimática, aunque no está totalmente entendido la inhibición de FLAP por el compuesto MK-866, este desorganiza la producción de LTA₄, a pesar de la presencia de 5-LO.

Los detalles moleculares detrás de la interacción de 5-LO/FLAP incluyendo sus sitios de acción y su papel en la interacción con ácido araquidónico, son desconocidos.

La interacción entre el ácido araquidónico, FLAP y 5-LO genera un compuesto inestable llamado ácido 5-hidroxi-peroxi-eicosatetraenoico (5-HPETE), el cual es transformado en 5-HETE producto principal, que es quimiotáctico para los neutrófilos y se convierte en una familia de compuestos denominados en conjunto leucotrienos.

Las interacciones célula-célula son importantes en la biosíntesis de los leucotrienos.

Los productos del ácido araquidónico pueden pasar de un tipo celular a otro, y tipos celulares diferentes pueden colaborar entre sí para generar eicosanoides (biosíntesis transcelular).

La primera reacción es la conversión del araquidonato a leucotrienos; se cree que la reacción consiste en la separación de un átomo de hidrógeno de la unidad 1,4 pentadieno seguida de la adición de O₂ y después la readición del átomo de hidrógeno.

Los diferentes tipos de células contienen lipooxigenasa específicas en sus características.

Como se observa en la figura 2 el 5-HPETE, producto de la oxidación del ácido araquidónico catalizado por la 5-lipooxigenasa se convierte en peptidoleucotrieno, formando en primer lugar un epoxido insaturado, leucotrieno A₄ (LTA₄).

La glutathion -S-transferasa cataliza a continuación la adición del grupo sulfhidrido del glutathion al epoxido, formando el primero de los leucotrienos C₄ (LTC₄).

La gama-glutamilttransferasa separa ácido glutámico convirtiendo LTC₄ en leucotrieno D₄ (LTD₄). Este último se convierte en leucotrieno E₄ (LTE₄) por una dipeptidasa que elimina glicina.

LTA₄ puede convertirse también en leucotrieno B₄ (LTB₄), potente agente quimiotáctico (sustancia que atrae células motiles) que intervienen en la atracción de algunos tipos de glóbulos blancos para combatir infecciones.

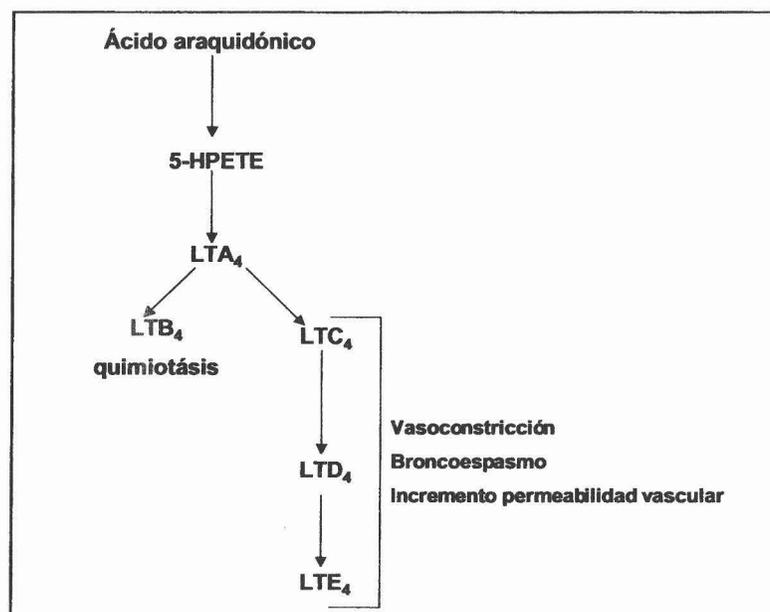


Figura 2: Formación de leucotrienos

ORIGEN CELULAR

Los leucotrienos son formados en diferentes tipos de células así como vía del metabolismo transcelular que implica células múltiples, tal como neutrófilos y plaquetas y células vasculares.

El neutrófilo y eosinófilo humano sintetizan LTC₄ y LTB₄, respectivamente.

Los monocitos y macrófagos también sintetizan LTB₄ y los cys-LTs.

LTC₄, es metabolizado a LTD₄ y LTB₄ por las células en quién este mediador se forma.

Además, los cisteinil leucotrienos se pueden transformar en 6-trans-LTB₄ por el ácido hipocloroso, que se genera durante la explosión respiratoria en los leucocitos.

LTB₄ también es metabolizado en las células que producen este metabolito, por una enzima unida del citocromo P450 de membrana.

Hay también evidencia de una dehidrogenasa reductasa en los leucocitos polimorfonucleares (PMN) que parece ser específico para LTB₄¹².

NOMENCLATURA PARA RECEPTORES DE LEUCOTREINOS

Presenta dos clases principales de receptores de leucotrienos. Una basada en las actividades biológicas del leucotrieno B₄ y relacionado a hidroxiácidos, remitido a un receptor BLT₁ y BLT₂ y una segunda clase, con dos clases de receptores humanos de proteína G, cisteinil leucotrieno (CysLT₁) y el receptor cisteinil leucotrieno 2 (CysLT₂) identificada para los cisteinil leucotrienos (cys-LTs).

Los diferentes perfiles de actividad biológica para estas dos clases de metabolitos fueron la base inicial para esta categoría y fueron soportados por datos obtenidos de estructura-actividad obtenido en estudios con una variedad de compuestos que antagonizaban selectivamente los diversos ligandos en contra.

El análisis reveló que el mRNA de receptor de ratón cisteinil leucotrieno λ_1 se expresa en el pulmón y en la piel.

Leucotrieno (LT) D_4 indujo la movilización intracelular de Ca^{2+} en células de ovario de hamster chino expresando cualquier isoforma del cDNA receptor de ratón cisteinil leucotrieno λ_1 .

Este efecto agonista de LTD_4 fue inhibido completamente por el antagonista de receptor cisteinil leucotrieno λ_1 , MK-571.

Las membranas microsomales de cada transformante mostraron una sola clase de sitios LTD_4 obligatorias, y el enlace fue bloqueado apareciendo $LTD_4 > LTE_4 = LTC_4 > LTB_4$.

Así el isoforma dominante de ratón con la extensión N-terminal de amino ácido codificada por un exon adicional tiene el mismo perfil de la respuesta del ligando con el receptor humano.

La activación de los receptores BLT inicialmente demostró que producía actividades quimiotácticas potentes sobre leucocitos mientras que la segunda clase (receptores cys-LTs) estimulaban el músculo liso mejor que otras células¹³.

RECEPTORES MOLECULARES PARA LEUCOTRIENOS

Los receptores hcysLT λ_1 fueron identificados como receptor ácido del dominio de siete transmembrana 337- amino llamado HG55 o HMTMF81.

LTD₄ produce activación de un canal de calcio-activado del cloruro en el oocito de *Laevis de Xenopus* “(La rana agarrada africana, es el anfibio experimental estándar de laboratorio por su alta tolerancia a la sal [agua de mar 40%], pH (5-9), variación de la temperatura (2-35+) y su fácil mantenimiento y de resistencia a la enfermedad)”¹⁴, expresando el cRNA para HG55 pero no en controles celulares u oocitos expresando otros GPCRs.

La organización genómica de el receptor hCysLT₁, no ha sido divulgada pero consiste en por lo menos de tres exones con toda la escritura abierta del receptor en un exon.

Tres nucleótidos individuales polimórficos fueron identificados en el receptor hCystLT₁ pero ninguno relacionado con el fenotipo asmático.

El receptor hCysLT₁ está localizado en el cromosoma Xq13-q21 un locus rico en genes codificadores de citocinas pro inflamatorias como son IL-4, IL-5 o IL-134, y tiene 31% de amino ácidos identificados de el purinoceptor P2Y.

Los receptores proteína-unidos G (GPCRs) constituyen una familia extensa que abarca una amplia gama de funciones, demuestran diversidad considerable en el nivel de la secuencia, en base de el cual pueden ser separados en grupos distintos.

Rhodopsin como GPCRs, representa una familia extensa de la proteína que incluye los receptores de hormona, del neurotransmisor y de la luz, las señales extracelulares transduce con la interacción de la guanina nucleótido que ata a las proteínas G¹⁵.

Aunque sus ligandos que activan, varían extensamente en estructura y carácter, las secuencias del aminoácido de los receptores son muy similares y se crean

para adoptar un marco estructural común que abarca 7 hélices del transmembrane (TM).

Además de su papel en el metabolismo energético, las purinas (especialmente adenosina y los nucleótidos de la adenina) producen una amplia gama de los efectos farmacológicos mediados por la activación de los receptores de la superficie de la célula¹⁶.

Los análisis de tejidos humanos mostraron que el hCysLT₁ mRNA fue detectado en bazo, leucocitos migrantes, pulmones, colon, músculo esquelético, páncreas, placenta, corazón, cerebro, hígado, y tejidos adiposos.

La reproducción y la caracterización del receptor CysLT₂ (hCysLT₂) fueron divulgadas inicialmente por Heise et al¹⁷.

Los receptores Cys-LTs₂ mostraron tener 37.5% de aminoácidos traslapados en el extremo carboxil terminal.

El cromosoma humano localizado en hCysLT₂ 13q14, en una región que ha sido identificada como un enlace poligenico atópico.

Además, Kamohara et al han demostrado por la hibridación *in situ* la presencia del mRNA hCysLT₂ en el atrio humano, y en las arterias coronarias intermedias con poca detección de hCysLT₁¹⁸.

Estos investigadores también divulgaron que las células lisas coronarias humanas del músculo estimulantes con LTC₄ causaron un aumento en la movilización del calcio. Así la existencia de un receptor funcional CysLT₂ en el corazón humano se ha documentado.

Análisis de la mancha blanca/negra de hCysLT₂ ha demostrado alta expresión en el corazón humano, las glándulas suprarrenales, los leucocitos periféricos de la sangre, la placenta, el bazo, los nodos linfáticos y con una expresión más débil, en el cerebro.

Estudios iniciales demostraron que LTD₄ al activar los receptores de CysLT₁ conducía a la activación de proteína-G y a la salida de segundos mensajeros intracelulares, a saber, diacilglicerol, inositol fosfatasa, y Ca²⁺, suceso seguido por la activación de la proteína cinasa C (PKC) y acompañada por la movilización de Ca²⁺ derivado de ambos depósitos intracelular y extracelular.

La reproducción, la expresión y la caracterización moleculares recientes de los receptores hCysLT₁ y hCysLT₂ representa un avance significativo en la historia de la investigación de los CysLTs y se predice para conducir a un renacimiento en el interés en esta área de la biología y la terapéutica.

Los resultados han confirmado mucha de la caracterización farmacológica anterior de los dos receptores, que fueron basados solamente en el perfil funcional de los efectos de agonistas y de antagonistas en diversos sistemas celulares y del tejido fino.

Sin embargo, hay algunos resultados inesperados con respecto a la expresión genómica de la estructura y del tejido fino, así como la homología relativamente baja (38%) entre los dos receptores.

La reproducción de los receptores permite la generación de herramientas para que se investigue más detalladamente la regulación de la expresión del receptor de CysLT₁ y CysLT₂ en estados normales y enfermos y su potencial como nuevos blancos terapéuticos.

Desafortunadamente, la mayoría de los estudios referentes a los receptores de CysLT han implicado solamente la activación de LTD₄ de los receptores de CysLT₁.

Existe poca información disponible que haga referencia a la G-proteína y a la movilización de Ca²⁺ cuando se activa el receptor CysLT₂.

Un estudio inicial ha demostrado que la activación de LTD₄ del receptor CysLT₁ conduce a la activación y lanzamiento de varios segundos mensajeros intracelulares, a saber:

- Diacilglicerol de la G-proteína.
- Fosfatos del inositol.
- Y Ca²⁺.

Los acontecimientos que fueron seguidos por la activación de la proteína C (PKC) y acompañados por la movilización de Ca²⁺ derivado de almacenes intracelulares y extracelulares.

El grado de afinidad de los leucotrienos para cisteinil leucotrieno₁ y receptores de cisteinil leucotrienos₂ es:

LTD₄>>LTC₄>LTE₄>>LTB₄ y LTD₄=LTC₄>>LTB₄, respectivamente¹⁹.

ACTIVIDAD DE LOS LEUCOTRIENOS COMO MEDIADORES DE LA INFLAMACIÓN

HISTORIA

La traducción del término inflamación proviene del papiro de Smith escrito en Egipto en el año 1650 Antes de Cristo, que a su vez deriva del original escrito 1000 años antes.

En tiempos de Hipócrates (460-380 antes de Cristo), lo que ahora conocemos como inflamación se llamaba plegmone, lo cual significaba algo caliente y Galeno (100 años antes de Cristo) precisamente describió en términos clínicos los signos cardinales de la inflamación: rubor, tumor, dolor y calor.

En el año 1867 Coneheim, escribió un tratado sobre el proceso inflamatorio usando como modelo experimental la membrana mesentérica de rana.

A partir de ese momento, la respuesta inflamatoria ha sido estudiada en distintas especies animales y se llegó a la conclusión de que esta respuesta es esencialmente similar en todas las especies²⁰.

Durante los últimos 120 años, desde Coneheim hasta el presente, el estudio del proceso inflamatorio se extendió considerablemente; en la actualidad, componentes celulares como macrófagos, granulocitos, y componentes hormonales como histamina, bradisinina, prostaglandinas, leucotrienos y glucocorticoides son estudiados en relación con la inflamación.

En el proceso inflamatorio intervienen elementos celulares y mediadores químicos liberados por el tejido dañado y por elementos celulares de defensa.

La inflamación compromete una serie de eventos asociados con la lesión de los tejidos causado por agentes inespecíficos o por reacciones inmunorreceptores.

La descripción típica de la inflamación caracteriza 4 rasgos principales: inflamación, dolor, aumento de temperatura, y eritema.

Los ácidos grasos no solo causan inflamación, particularmente el ácido araquidónico, que puede ser mediador de muchos de estos efectos.

El comportamiento celular está gobernado por una serie de sustancias que han sido denominadas colectivamente mediadores de la inflamación, porque durante la inflamación su producción está aumentada²¹.

La reacción inflamatoria es un mecanismo de defensa natural que provee el medio por el cual los factores protectores como los anticuerpos, el complemento y las células fagocíticas (polimorfonucleares y mononucleares), que se encuentran localizados normalmente en la sangre, puedan penetrar al tejido y ganar acceso a los sitios de invasión de elementos extraños.

El sistema leucocitario difiere del eritrocitos y plaquetas en varios aspectos. La función de los dos últimos se realiza en la sangre, en tanto que las funciones de los leucocitos se efectúan en el espacio extravascular²².

Es por ello que la sangre sólo sirve como un medio para que los leucocitos puedan ir de un lugar a otro.

La inflamación es considerada como un medio destinado a focalizar los mecanismos inmunológicos protectores en una región localizada dentro del tejido.

En la inflamación aguda los vasos sanguíneos se dilatan, por esta razón se presenta rubor y calor en el área, el edema se produce por escape de fluidos y de células al tejido extravascular, el dolor y la pérdida de la función se deben a la presión ejercida en las terminales nerviosas por la acumulación de líquido extravascular y la liberación de mediadores químicos.

También se liberan o generan por la estimulación directa de las células por citocinas o efectores liberadores, o por medicamentosa sustancias químicas exógenas.

Los mediadores se pueden clasificar por su función en:

1. Aquellos con propiedades vasoactivas y de contracción de músculo liso.
2. Aquellos que atraen a otras células y se denominan factores quimiotácticos.
3. Enzimas.
4. Proteoglucanos, y
5. Moléculas reactivas generadas por el metabolismo del oxígeno.

Los mediadores químicos de la inflamación son sustancias químicas endógenas que nacen de la activación de células inflamatorias mediante una respuesta inmunitaria.

El criterio usado para establecer cuando una sustancia endógena cumple una función importante como mediadora de sucesos biológicos, fue considerado por Dale en relación de la transmisión química en el sistema nervioso autónomo.

Aquellos principios básicos fueron aplicados por igual al análisis de mediadores de otros hechos biológicos.

Luego, en 1972, en ocasión de considerar a metabolitos del ácido araquidónico mediadores de la inflamación, Vane, redefinió el criterio como:

Un mediador químico de la inflamación debe de cumplir con los siguientes criterios:

- A. El mediador debe ser detectable en el sitio de la inflamación en el momento oportuno y en cantidades adecuadas para realizar el efecto en consideración.
- B. El mediador cuando se administre en concentraciones del orden de las encontradas en la lesión, debe producir los efectos observados y no otros.
- C. El efecto se debe atenuar o prevenir con agentes bloqueadores específicos o antagonistas del mediador propuesto.
- D. La prevención de la liberación del mediador debiera abolir o prever el efecto, y agentes o procedimientos que prevean la degradación o desaparición del mediador debieran prolongar o potenciar el efecto.
- E. Agentes o procedimientos que prevean la degradación o desaparición del mediador deberían prolongar o potenciar el efecto²³.

En base a los criterios expuestos se consideran mediadores químicos de la inflamación: la histamina, la bradicinina, el factor activador de plaquetas, y los eicosanoides prostaglandinas (PG), tromboxanos (TX), y leucotrienos (LT).

Los leucotrienos son sintetizados predominantemente en células de origen mieloide, en varias enfermedades inflamatorias, incluyendo asma, artritis y psoriasis, son asociados con la producción de leucotrienos por neutrófilos, células mastiles y macrófagos²⁴.

En el análisis del efecto biológico de los leucotrienos, debemos distinguir las acciones del leucotrieno B₄ y los efectos biológicos de los leucotrienos que conforman la SRS-A.

Los leucotrienos C₄, D₄ y E₄ son los principales constituyentes de la sustancia de liberación lenta de la anafilaxia (SRS-A), funcionan como importantes mediadores químicos de la inflamación por su acción en el lecho microvascular.

Estas producen exudación del plasma de las vénulas postcapilares con una mayor eficacia que la histamina.

El aumento de permeabilidad producido por estos leucotrienos es directo sobre las células endoteliales ocurre rápidamente y no requiere la presencia de histamina, prostaglandinas ni leucocitos polimorfonucleares.

La presencia única de leucotrienos SRS-A produce edema, contribuyendo a uno de los signos primordiales del proceso inflamatorio.

Los leucotrienos aparecen en cantidades apreciables, sobre todo en el pulmón del cobayo que ha sufrido un choque anafiláctico. Su acción sobre el músculo liso, en especial en los bronquiolos humanos es lenta. La contractura se produce a los pocos minutos, pero es de mayor duración que la originada por la histamina. Tiene la capacidad de modificar la permeabilidad vascular, y cuando son liberados como consecuencia de una reacción anafiláctica, su eliminación es más tardía.

Se les considera como posibles responsables de la contracción bronquial en el caso del asma humano insensible a los antihistamínicos.

Los leucotrienos constitutivos de la SRS-A producidos por la célula "blanco" son inactivadas por la arilsulfatasa elaborada por los tejidos locales y el infiltrado de

eosinófilos, que se origina como consecuencia del tactivismo ejercido por el factor FQE-A liberado por las células basófilas blancas.

Los peptidil-leucotrienos son metabolizados a productos más polares antes de su excreción, pero hasta la fecha no se conoce la naturaleza de tales reacciones. Se sabe que se metabolizan en el hígado y que sus metabolitos son parcialmente excretados por la bilis.

Los eicosanoides formados en respuesta a diferentes estímulos específicos de la membrana salen de la célula y, a pesar de su naturaleza ácida-lípídica, se unen a receptores específicos de la membrana de otras células próximas o de su propia célula, para así ejercer sus acciones biológicas.

En general, podemos decir que los eicosanoides intervienen en el control de las interacciones intra e intercelulares.

El papel concreto que cada tipo de eicosanoide va a desempeñar depende no sólo de su naturaleza química, sino también del tipo de tejido y de las condiciones fisiológicas²⁵.

LTB₄ es un potente agente quimiotáctico y activador de respuestas funcionales de los neutrófilos, como la agregación y adhesión de los leucocitos al endotelio venular, la generación de radicales libres del oxígeno y la liberación de enzimas lisosomales.

Los leucotrienos que contienen grupos cisteinil C₄, D₄ y E₄ (LTC₄, LTD₄ y LTE₄), producen vasoconstricción intensa, broncospasmo, y aumento de la permeabilidad vascular, igual que ocurre con la histamina, está limitada a las vénulas.

En el aparato respiratorio de diferentes especies: cayo, mono, humano el LTC₄ y el LTD₄ son estimuladores potentes del músculo liso de las vías aéreas, siendo más sensible las periféricas que las centrales.

Por el contrario el músculo liso de vías respiratorias de rata y conejo no responde a estos compuestos.

La importancia biológica de los leucotrienos constituyentes de la SRS-A (leucotrienos C, D y E) reside principalmente en los efectos sobre las vías respiratorias y por lo tanto como mediadores de los fenómenos de hipersensibilidad y asma.

Las potencias relativas de LTC₄, LTD₄ y de LTE₄ en un número de estudios funcionales demostraron que LTE₄ es generalmente menos potente y menos eficiente en activar los receptores de CysLT.

CONCLUSIONES

Los leucotrienos, derivados de los ácidos grasos son importantes mediadores químicos de la inflamación, que al hacerse presentes prolongan la respuesta inflamatoria, haciendo A esta respuesta protectora, excesiva, provocando trastorno local.

Actualmente las grasas no gozan de una buena popularidad, por estar relacionadas en un primer caso por el sobrepeso que se encuentra distribuido en casi todas las etapas de la vida, y que esto al no contenerse ni remediarse, da paso a otra etapa probablemente más difícil por toda la problemática sistémica y orgánica que ella misma conlleva, la obesidad.

La obesidad está relacionada a la sedentación del individuo, pero también por un impacto directo sobre la alimentación y el tipo de vida que se ha modificado al sujeto, a razón de esto, el conocimiento de los diversos compuestos por el que está conformado el cuerpo humano, nos llevará a descubrir la implicación de estos en diversos fenómenos bioquímicos, fisiológicos y patológicos, relacionados a las interacciones de nuestro medio interno con el medio ambiente.

Tal parece que las medidas higiénico dietéticas podrían atenuar el proceso de la inflamación en cualquier lugar en que está se genere, haciendo desencadenar a las series alternas 1 y 3 de los metabolitos del ácido araquidónico, pues estas tienen una reacción débil o antagonizan a los receptores de la serie 2.

También habría que implicar varios factores para precisamente modificar la ingesta de grasas y de azúcares refinados, como por ejemplo, la edad, el género, la hipertensión arterial y sobre esto evitar un daño coronario , y la diabetes mellitus, por mencionar algunos de ellos y así proporcionar a través de la medicina preventiva una mejor calidad de vida a nuestros pacientes.

Antes de la reproducción de los receptores de los leucotrienos, una cantidad considerable de evidencia indirecta había sugerido ya su existencia.

Estas observaciones provocaron un interés intenso en la aclaración de la naturaleza bioquímica de esta entidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Simoneta, N., Bring.: International union of pharmacology XXXVII. Nomenclature for leukotriene and lipoxin receptors, The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics, *Pharmacol rev.* 55, 2003: 195-227.
2. Pompeia, C., Lopes L.R.: effect of fatty acids on leukocyte function, *Braz J. Med. Biol. Res.*, November 2000: vol. 33 (110) 1255-1268.
3. Mathews, C., Van Holde, K.E., *Bioquímica*, 3ª. Edición, Madrid, Editorial Pearson educación, 2002, Pp. 782-783.
4. Feldberg, W., Kellaway, CH: Liberation of histamine and formation of lysocithin-like substance by cobra venom, *J. Physiol.*, 1938; 94: 187-226.
5. Brocklehurst W.E.: The release of histamine and formation of a slow reacting substance (SRS-A) during anaphylactic shock. *J. Physiol.*, 1960; 151: 416-435.
6. Herrera, E., *Bioquímica, aspectos estructurales y vías metabólicas vol 1, 1ª. Edición*, España, Editorial Interamericana, 1991, Pp. 735.
7. Voet, D., *Bioquímica, sin edición, editorial Omega, España, 1992: Pp. 704.*
8. Herrera, E.: *Bioquímica, aspectos estructurales y vías metabólicas vol 1, 1ª. edición*, España, Editorial Interamericana, 1991: Pp. 739.
9. Murray, R.K., Granner, D.K. et al, *Bioquímica de Harper, 15ª. edición*, México, Editorial el manual moderno, 2001: Pp. 189-191.
10. Yopp, A.C. Leukotrienes, sphingolipids, and leukocyte trafficking, 2003, 171: 5-10.
11. Yopp, A.C. Leukotrienes, sphingolipids, and leukocyte trafficking, 2003, 171: 5-10.
12. Simoneta, N., Bring.: International union of pharmacology XXXVII. Nomenclature for leukotriene and lipoxin receptors, The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics, *Pharmacol rev.* 55, 2003: 195-227.
13. Simoneta, N., Bring.: International union of pharmacology XXXVII. Nomenclature for leukotriene and lipoxin receptors, The American Society for

pharmacology and experimental Therapeutics, Pharmacol rev. 55,2003:195-227.

14.Measey, J., Global invasive species database, London, September 2004

15.Attwood, T.K., Findlay, J.B.C., La huella dactilar G proteína-junto los receptores, de la proteína. 1993:7 (2) 195-203

16. Attwood, T.K., Findlay, J.B.C., La huella dactilar G proteína-junto los receptores, de la proteína. 1993:7 (2) 195-203

17.- Heise, CE; O'Dowd BF; Figueroa, DJ.: Caracterizaciones del receptor humano de leucotrienos 2. Biol. Chem; 1982, 275:30531-30536.

18.- Kamohara M; Takasaki J; Matsumoto M.: Receptor del cisteinil leucotrieno 2 en las células musculares lisas de la arteria coronaria humana. Bioquímica Biophys Res Común 2000, 287:1088-1092

19. Simoneta,N.,Bring.:International union of pharmacology XXXVII. Nomenclature for leukotriene and lipoxin receptors,The american society for pharmacology and experimental Therapeutics, Pharmacol rev. 55,2003:195-227.

20.Margni, R., Inmunología e inmuoquímica, 4ª. Edición, Argentina, Editorial omega,1989:Pp. 325-339.

21.Ortiz, A., Gómez-Chiarri M., et al, The potential role of inflammatory mediators and fibrogenic citokynes in the patogenesis glomerular disease, J. Lipid. Med. 1994: 9: 55-74.

22.Boggs, D.R., Winkelstein A.. El leucocito, sin edición, México, Editorial El manual moderno, 1985: Pp. 01-73.

23.Margni, R. Inmunología e inmuoquímica, 4ª.edición, Argentina, Editorial omega,1989:Pp. 325-339.

24.Miller, D.K, Gillard, J.W., Identification and isolation of a membrane protein necessary for leucotriene production, nature, January 1990: volume, 343, 278-281.

25.Herrera, E., Bioquímica, aspectos estructurales y vías metabólicas, 1ª. Edición, Editorial interamericana, España, 1991, Pp. 756-757.