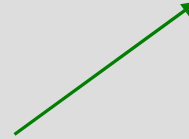


Prostaglandinas y Fármacos anti-inflamatorios

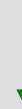
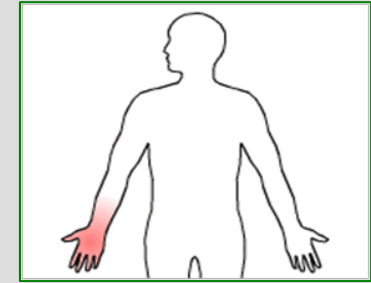
María Laura Ribeiro, PhD
Laboratorio de Fisiología y Farmacología de la Reproducción
CEFYBO, Facultad de Medicina (CONICET – UBA)
marialribeiro@yahoo.com.ar



**ACTIVACIÓN DE LA
RESPUESTA INMUNE
INNATA**



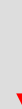
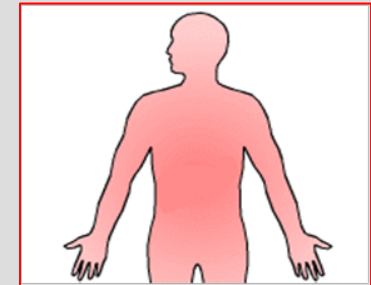
**INFLAMACIÓN
LOCALIZADA**



**REMOCIÓN DE LA INFECCIÓN Y
ACTIVACIÓN DE LA RESPUESTA
ADAPTATIVA**



**INFLAMACIÓN
SISTÉMICA**



**RESPUESTA AMPLIFICADA Y
DESREGULADA**

- Infecciones microbianas.
- Agentes físicos
ej. trauma, luz UV, radiaciones ionizantes,
quemaduras, congelamiento.
- Agentes químicos
ej. sust. químicas corrosivas.
- Necrosis tisular
x ej. ocasionada por hipoxia

RESPUESTA AMPLIFICADA Y DESREGULADA

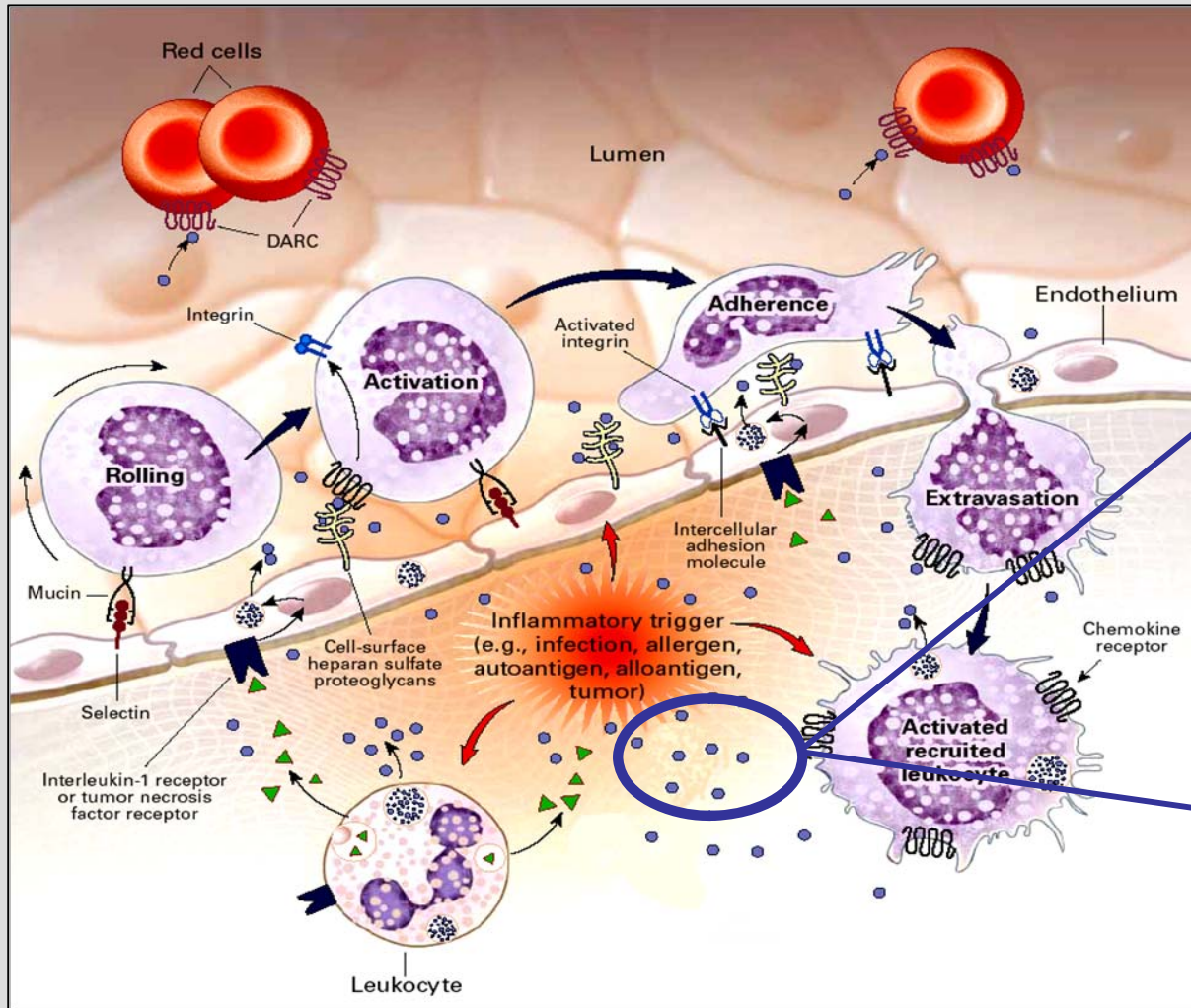
```
graph TD; A[RESPUESTA AMPLIFICADA Y DESREGULADA] --> B[SEPSIS<br/>SHOCK SEPTICO]; A --> C[ALERGIAS<br/>ASMA<br/>ARTRITIS<br/>REUMATOIDEA<br/>AUTOINMUNES]; B --- D[ ]; C --- D; D --> E[FARMACOS ANTI-INFLAMATORIOS / INMUNOSUPRESORES];
```

SEPSIS
SHOCK SEPTICO

ALERGIAS
ASMA
ARTRITIS
REUMATOIDEA
AUTOINMUNES

FARMACOS ANTI-INFLAMATORIOS / INMUNOSUPRESORES

Mediadores de la inflamación



Moléculas mediadoras

Pro - inflamatorias

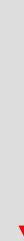
TNF- α
IL-1 β
IFN- γ
IL-6
IL-8
HMGB1
PAF
NO
Sp reactivas de O₂
Prostaglandinas E2 y F2 α

Anti - inflamatorias

IL-10
IL-4
TGF- β
IL-13
GC
Receptores sb
Prostaglandina J2

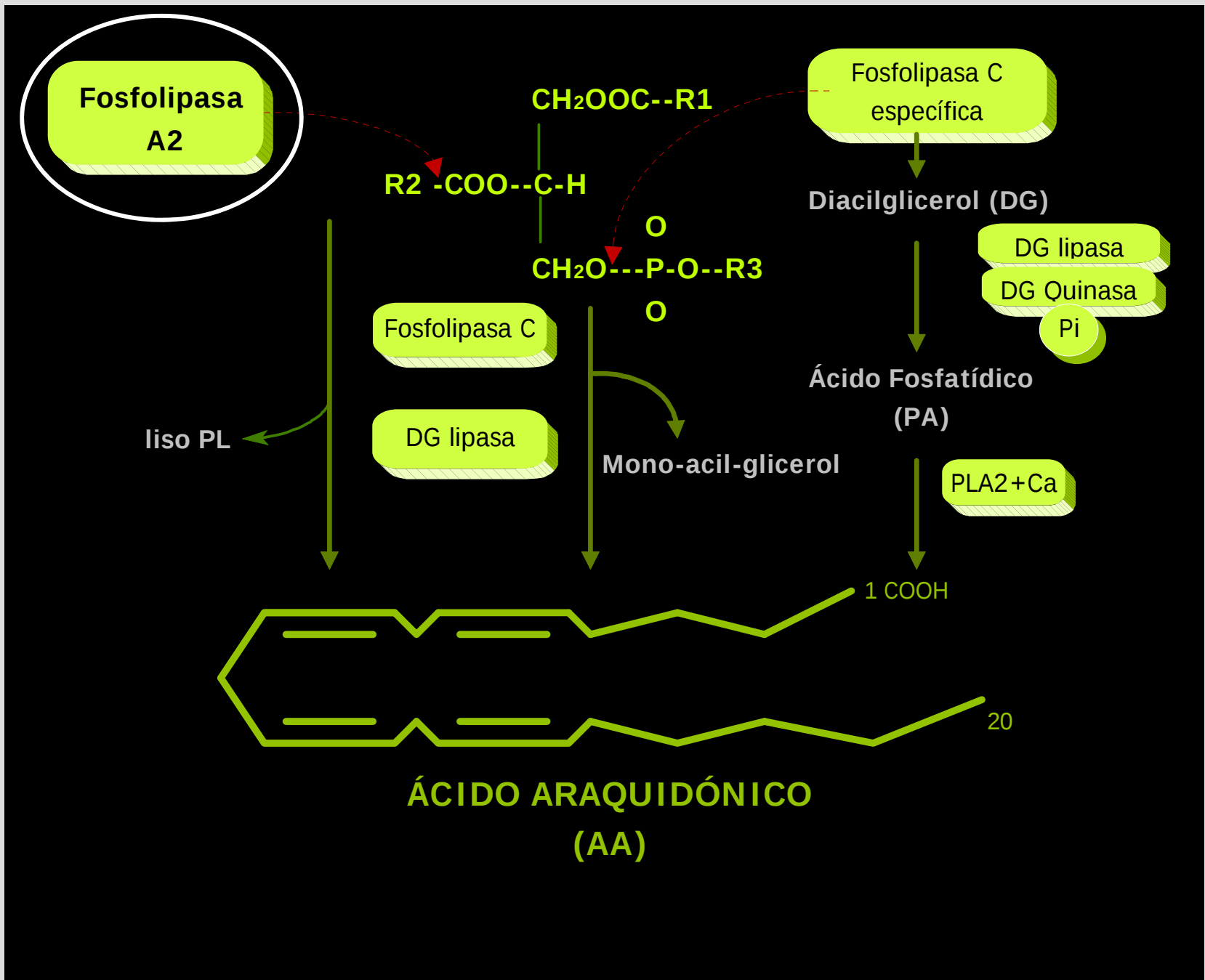
¿Qué son las prostaglandinas (PGs)?

- Son moléculas de 20 C.
- Se sintetizan a partir del **ácido araquidónico (20:4)**
→ hormonas de origen lipídico

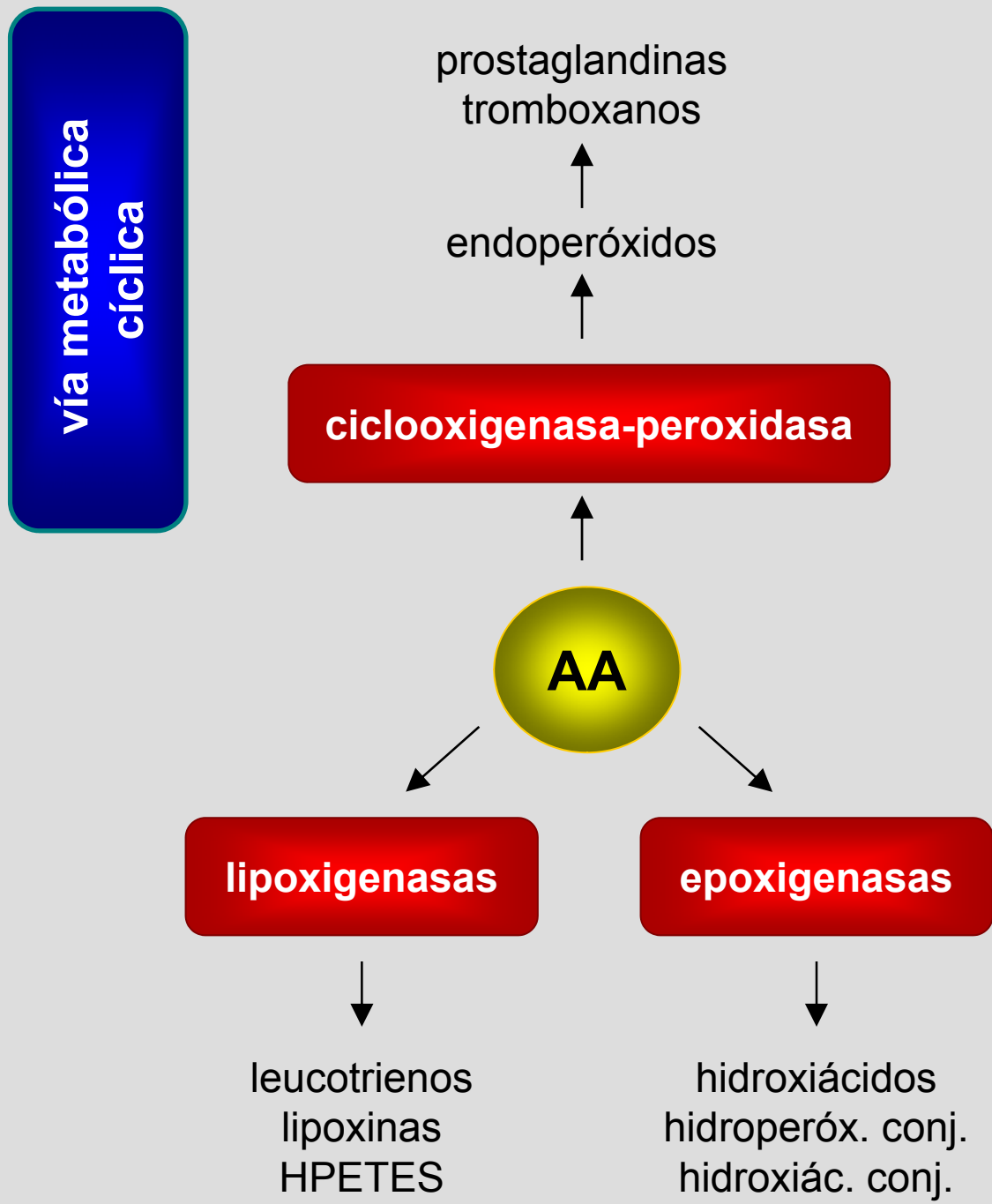


- Deriva de la dieta o se sintetiza a partir del ácido linoleico (18:2 → presente en los aceites vegetales).
- Se absorbe en el intestino.
- Circula unido a la albúmina.
- En la membrana plasmática de las células se esterifica en fosfolípidos: PC, PE, PI.

Liberación del AA desde la membrana



Rutas de metabolización del AA



**vía metabólica
cíclica**

**vía metabólica
lineal**

COX-1

- Su expresión es constitutiva.
- Está presente en todas las células salvo eritrocitos.

- Participa en los procesos relacionados con el funcionamiento y la homeostasis del organismo y con la protección de las mucosas.

- Ante estímulos específicos, su actividad y expresión puede aumentar de 2 a 3 veces.

COX-2

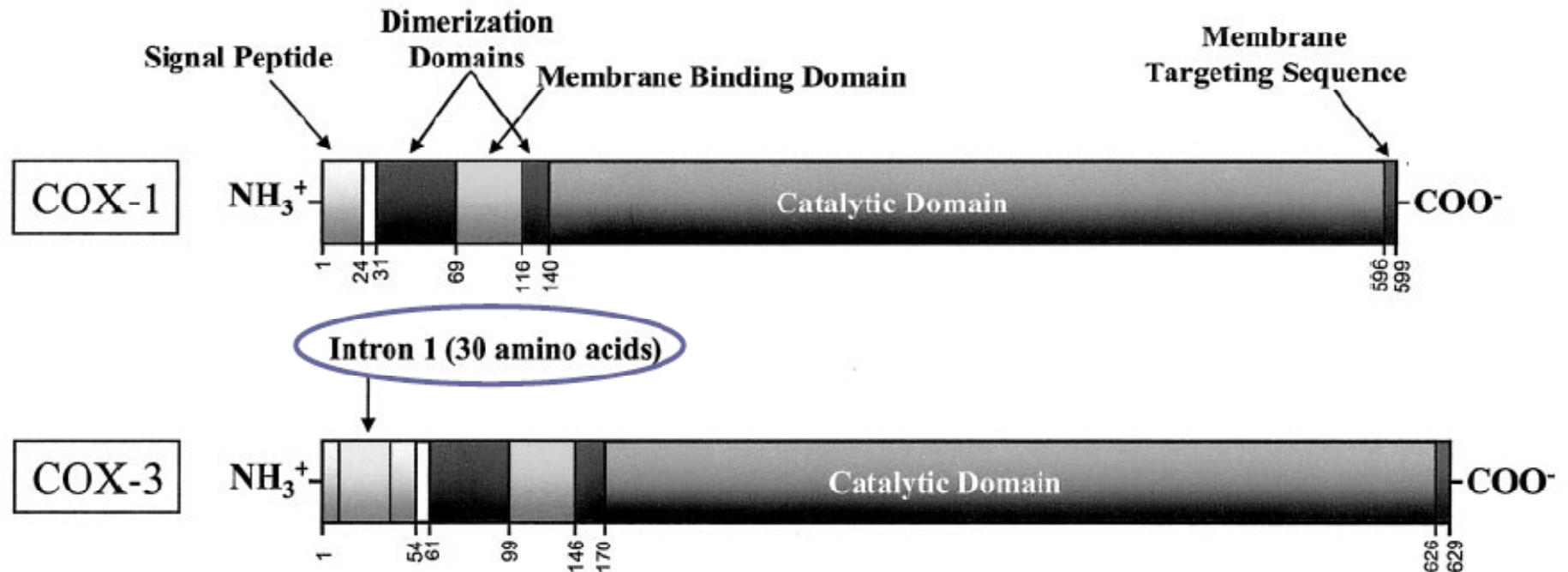
- En la mayoría de los casos es inducible por citoquinas, hormonas, factores de crecimiento y moléculas séricas.
- Su expresión es constitutiva ppalmente en cerebro, riñón, vesículas seminales, útero. En menor cantidad en pulmón y membranas fetales.

- Participa en procesos de tipo inflamatorio.

- Su actividad y expresión aumenta entre 20 y 80 veces.

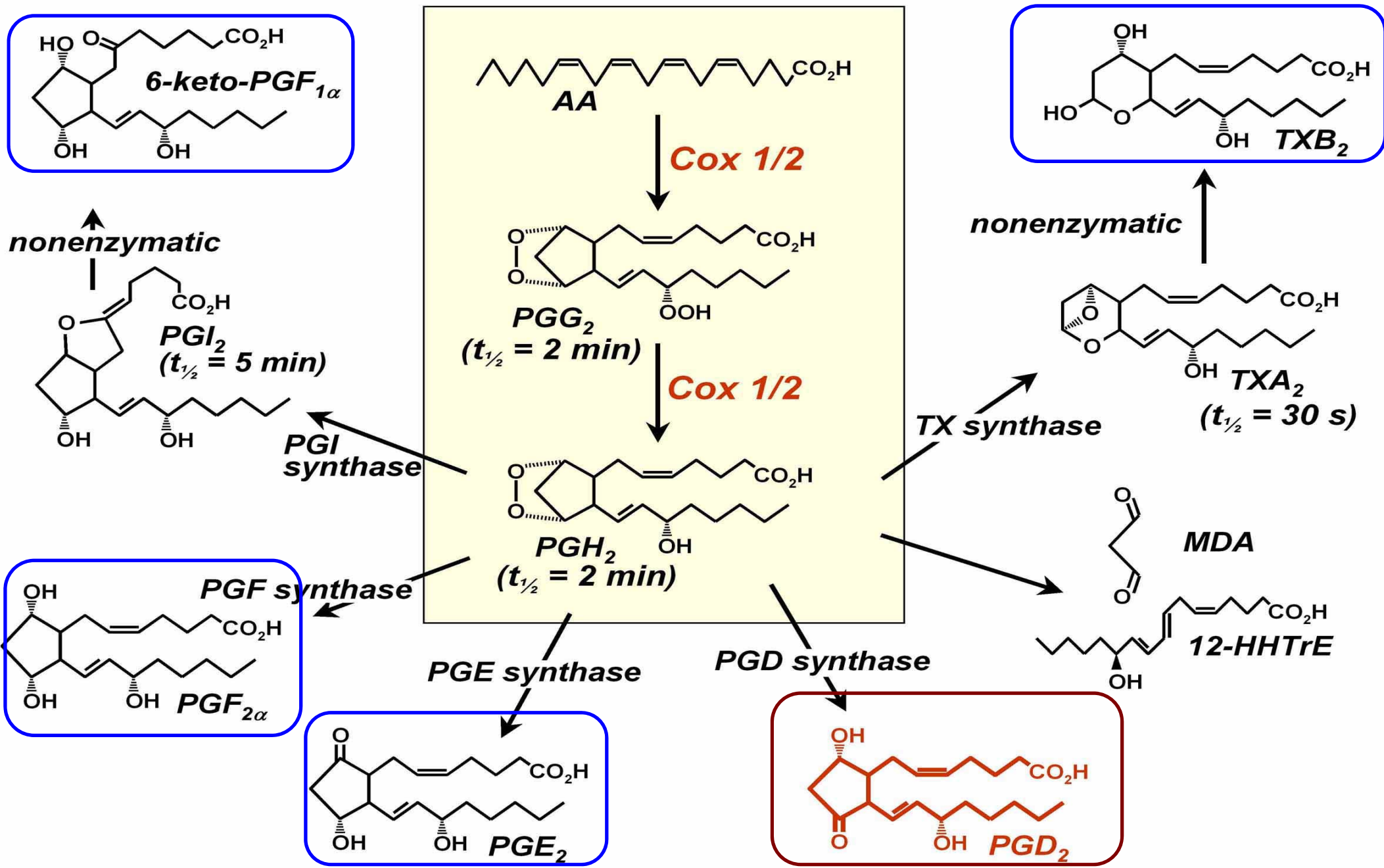
Proc Natl Acad Sci USA 99: 13926 (2002) →

COX-3

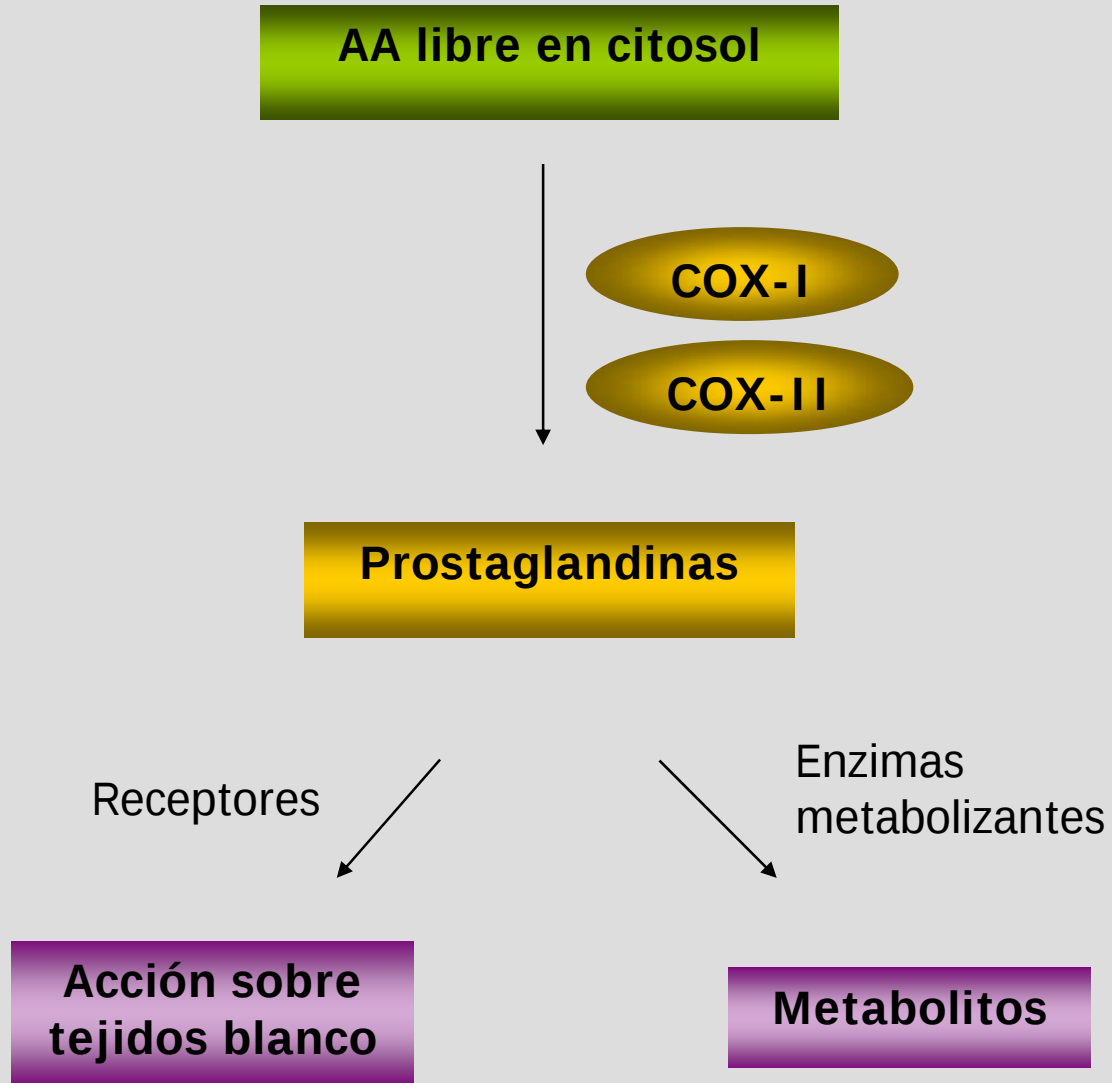


- Se encontró en la corteza cerebral de varias especies de mamíferos, incluidos humanos.
- Retiene el intrón 1 de la COX-1.
- Tiene menor actividad de síntesis de PGs que COX-1.
- Presenta mayor inhibición por paracetamol y dipirona que COX-1.
- Síntesis de prostaglandinas con función anti-inflamatoria.

Biosynthesis of prostaglandins by cyclooxygenases

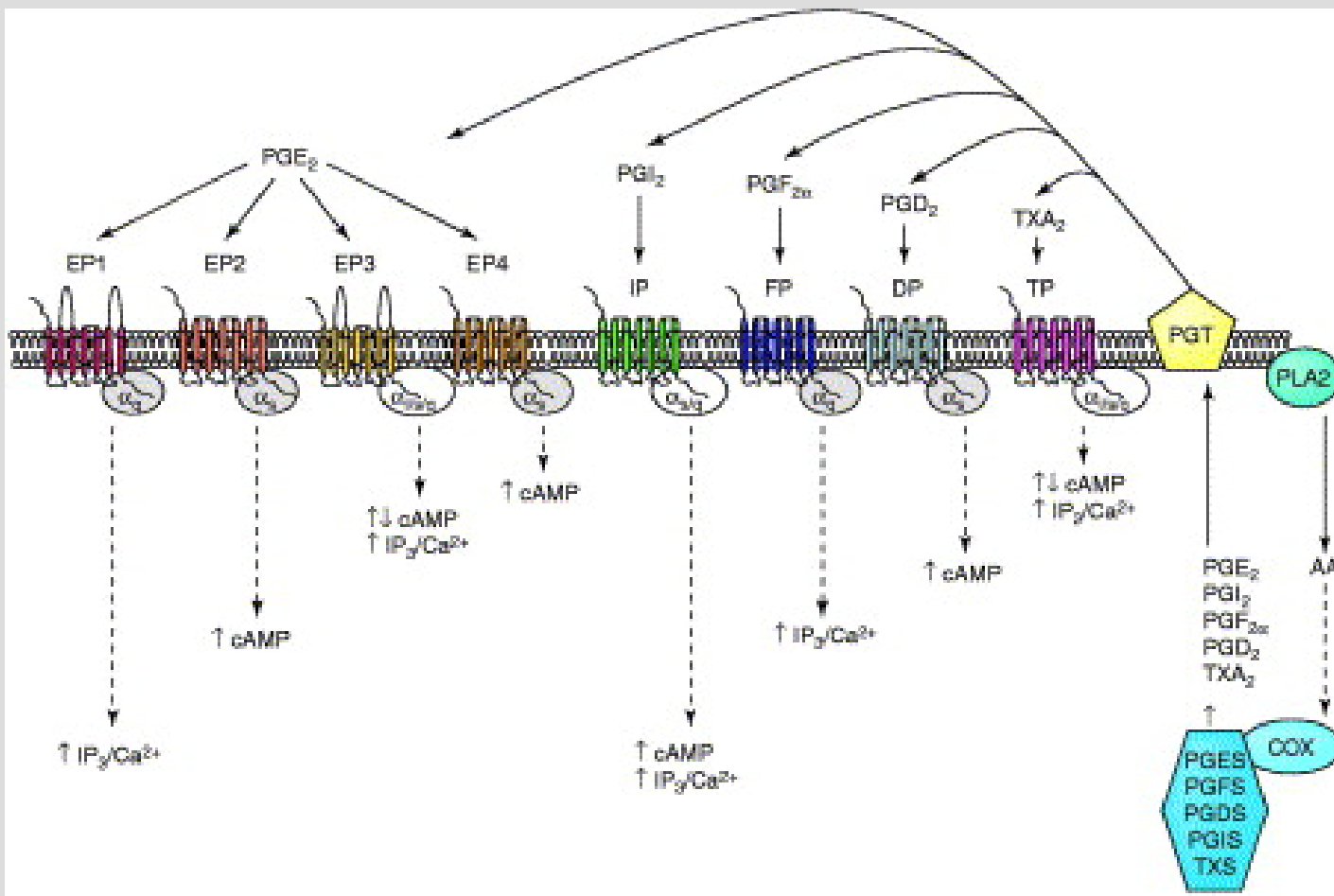


Síntesis y metabolismo de PGs



Mecanismo de acción de las PGs

Receptores de membrana



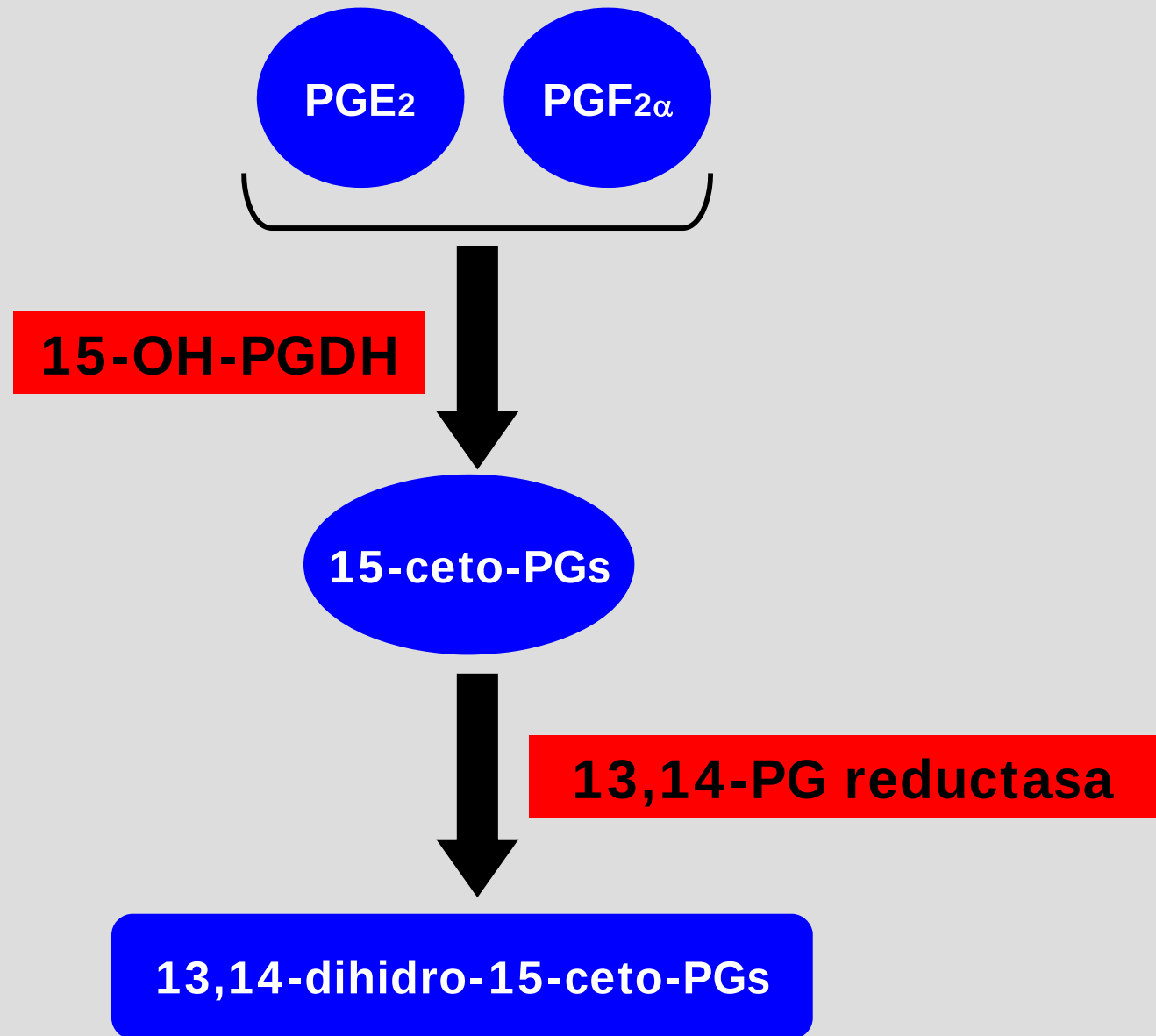
Receptores intracelulares

PPAR γ

mecanismos genómicos



Metabolismo de PGs



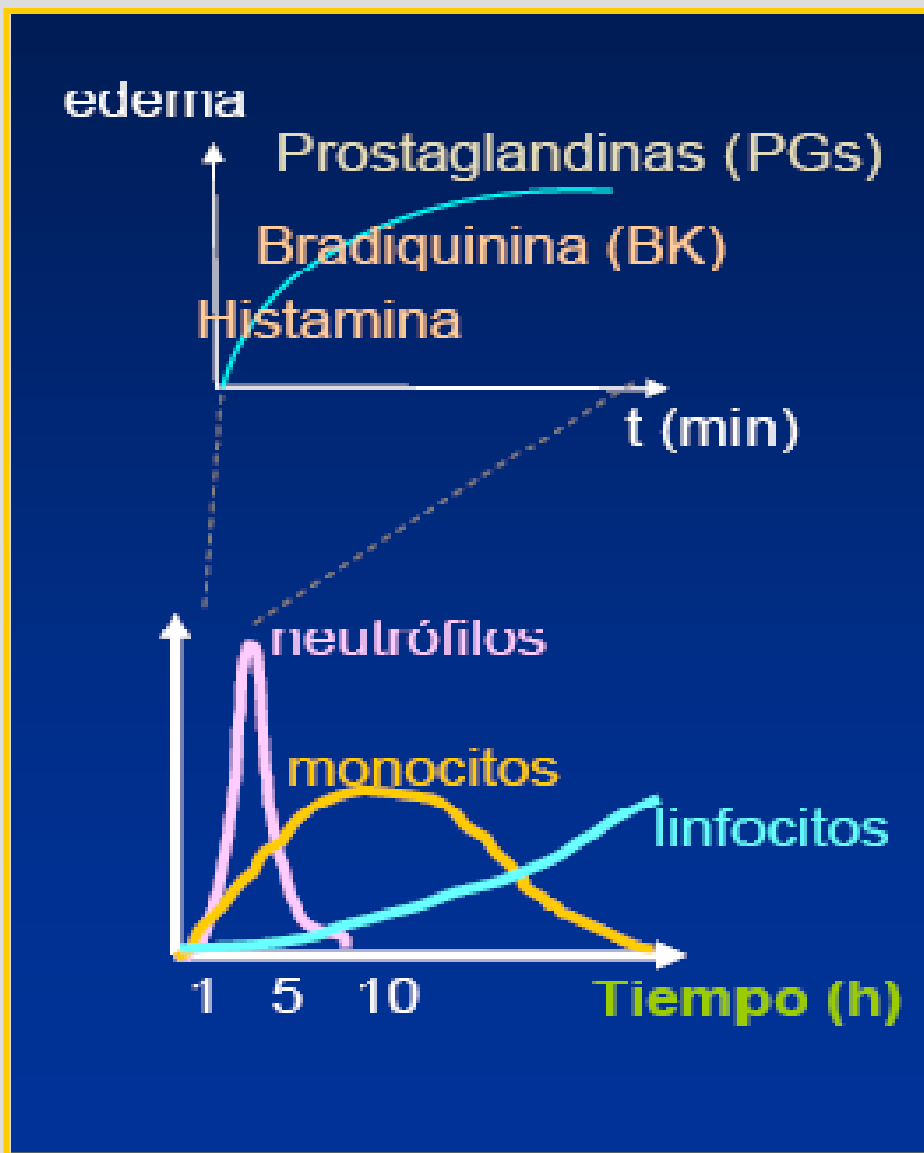
Características de las PGs

- **Tienen acción evanescente:** son metabolizadas rápidamente a productos inactivos en el tejido que se producen (no circulan en sangre en altas concentraciones).
- **No se encuentran almacenadas ni preformadas:** se producen dentro del minuto posterior a la llegada del estímulo.
- **Son autacoides:** actúan localmente sobre el tejido que las produce o en las inmediaciones del mismo.
- **Actúan como mediadores fisiológicos** o producen respuestas farmacológicas.

Evidencias experimentales

- 1.- **Síntesis de PGs** está aumentada en los sitios inflamatorios.
- 2.- **Inyección intradérmica de PGs** produce cambios patológicos muy similares a los de un proceso inflamatorio natural.
- 3.- **PGE₂ y PGI₂** promueven edema e infiltración leucocitaria.
- 4.- **LTs y PGs** son los mayores contribuyentes a los síntomas de inflamación.
- 5.- **Bloqueo de la ciclooxigenasa** con aspirina u otros anti-inflamatorios alivia o mejora la inflamación.

Evolución temporal de la respuesta inflamatoria



¿Cómo participan los eicosanoides de la inflamación?

Agresión por agentes infecciosos

Producción de mediadores inflamatorios

proteínas de fase aguda

respuesta inmune específica Th1/Th2

LTs

PGs

-fiebre
-dolor

linfocitos Th

citoquinas

PGs

TXs

PMN

vasos

macrófagos

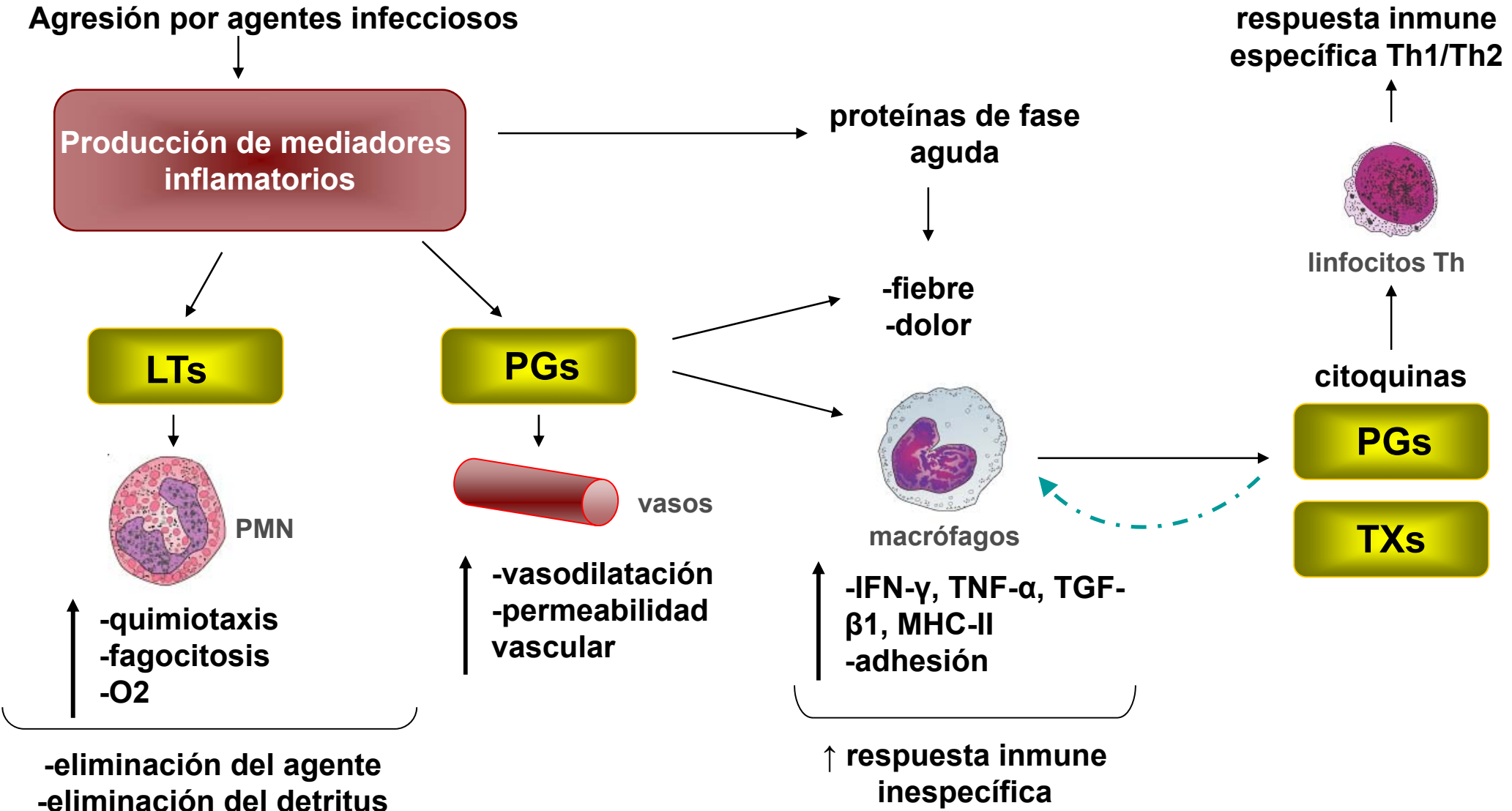
-IFN- γ , TNF- α , TGF- β 1, MHC-II
-adhesión

-vasodilatación
-permeabilidad vascular

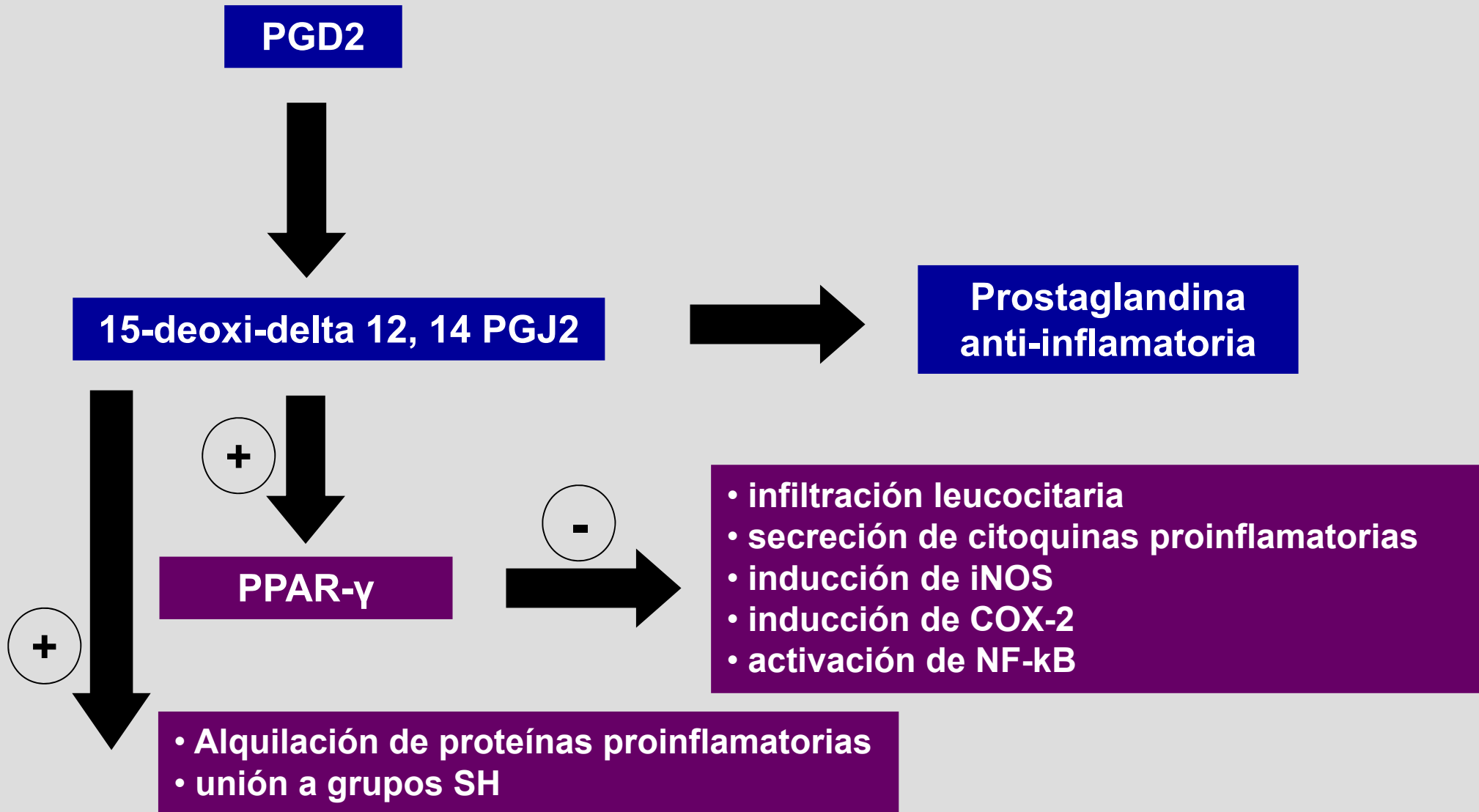
-quimiotaxis
-fagocitosis
-O₂

-eliminación del agente
-eliminación del detritus

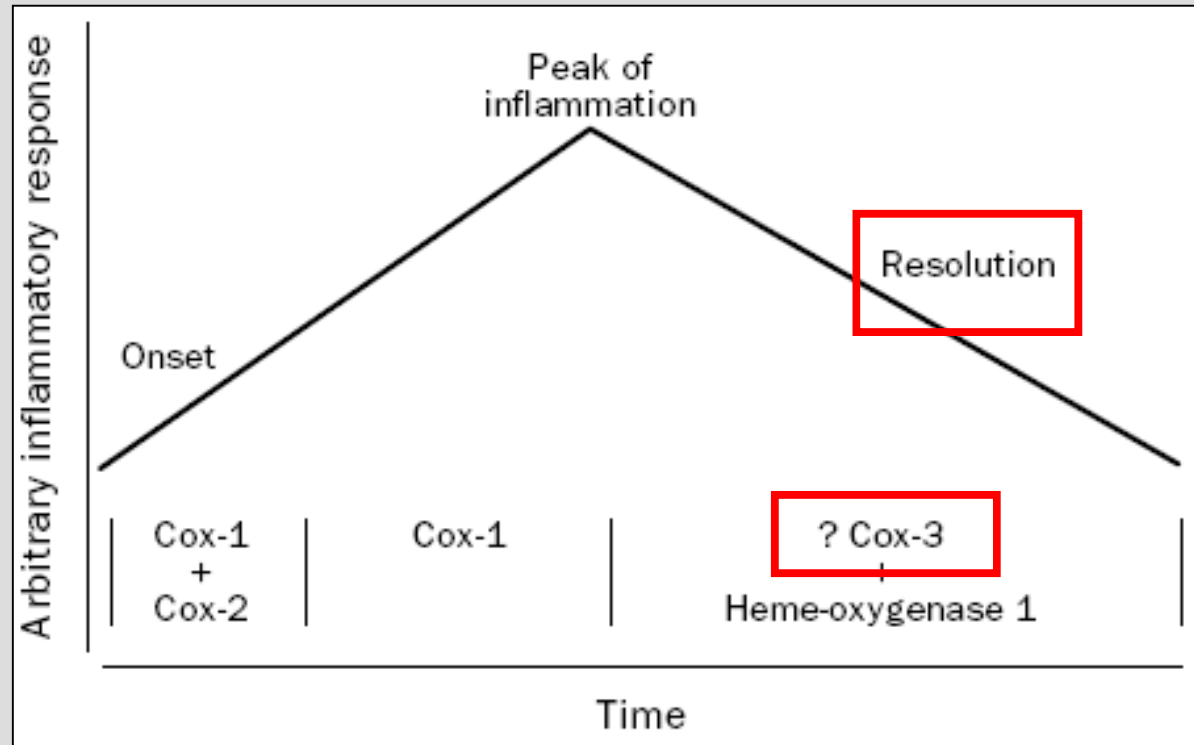
↑ respuesta inmune inespecífica



Síntesis y efecto anti-inflamatorio de la PGD2



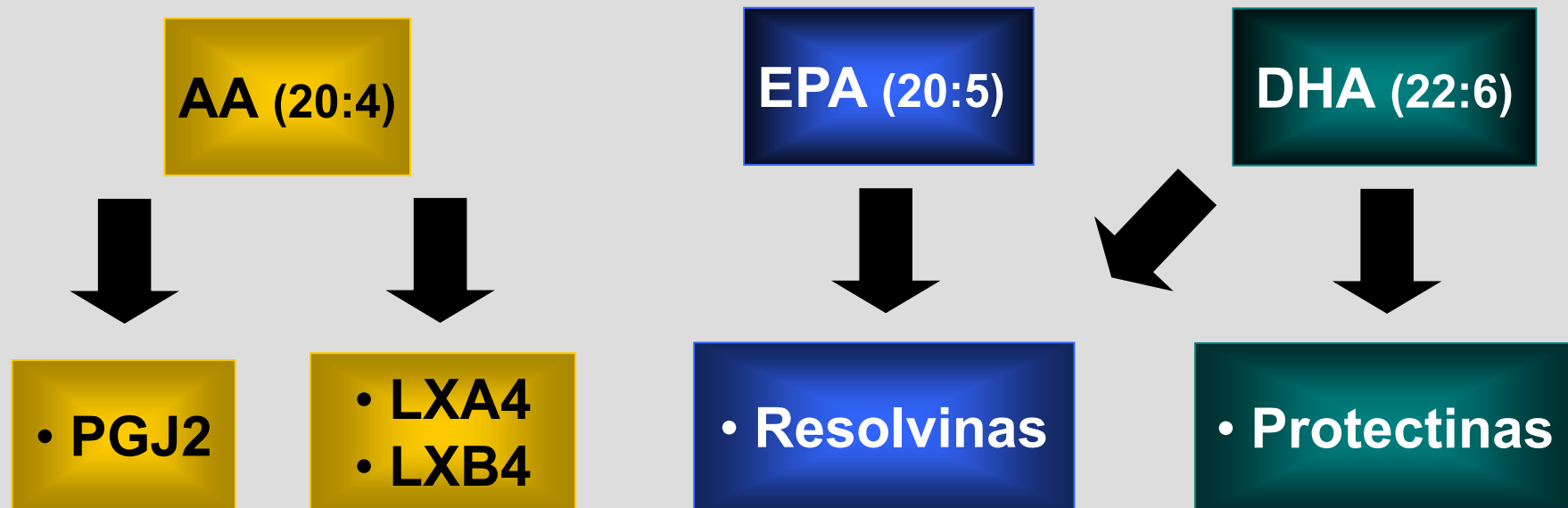
COX-3 y PGD2



COX-3 ➡ **PGs anti-inflamatorias** ➡ **PGD2**

Acidos grasos esenciales como anti-inflamatorios

- Se biosintetizan en los exudados inflamatorios durante la resolución de la inflamación.
- Neutrófilos, eosinófilos, macrófagos, células endoteliales.

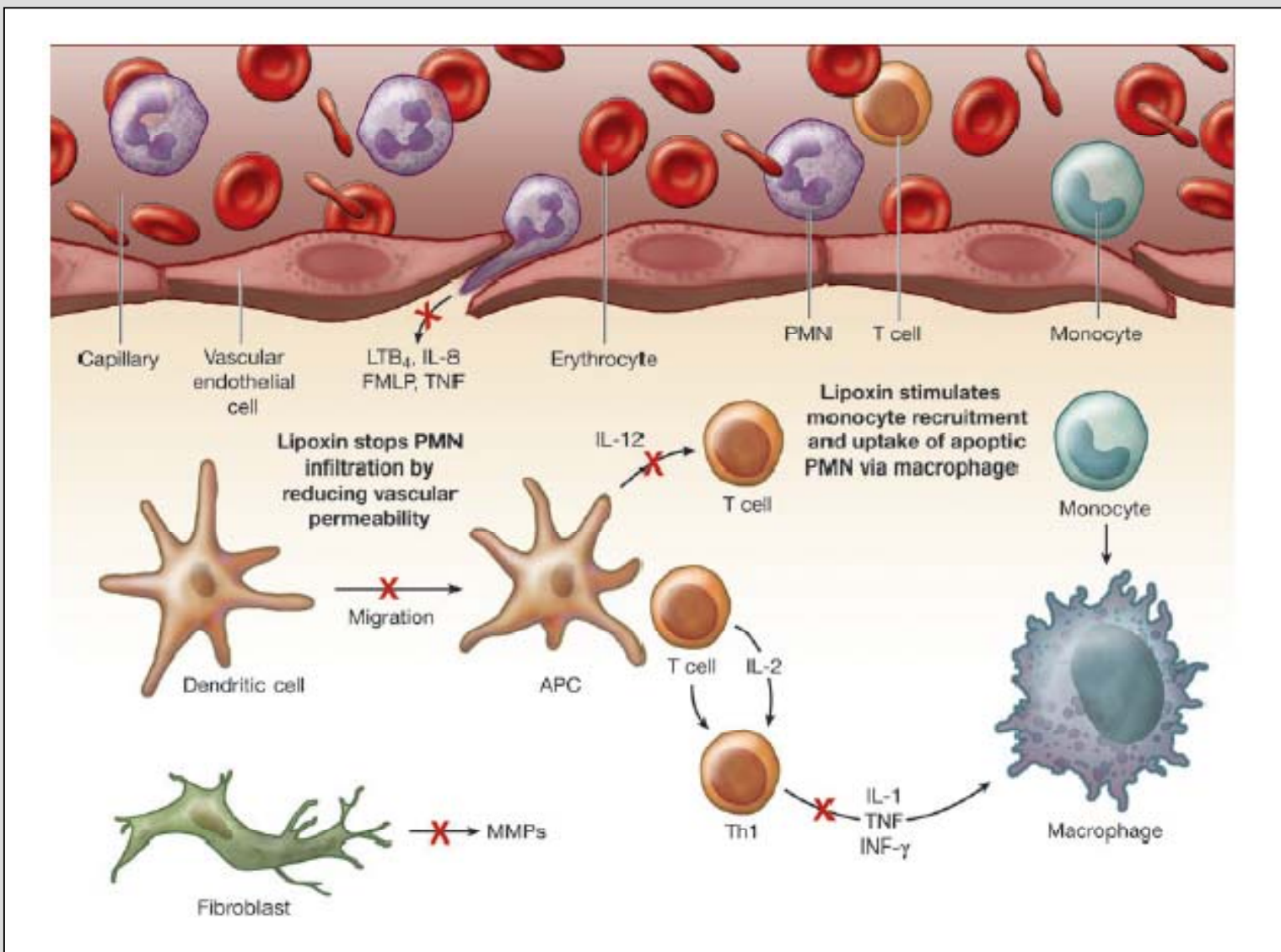


AA: ácido araquidónico

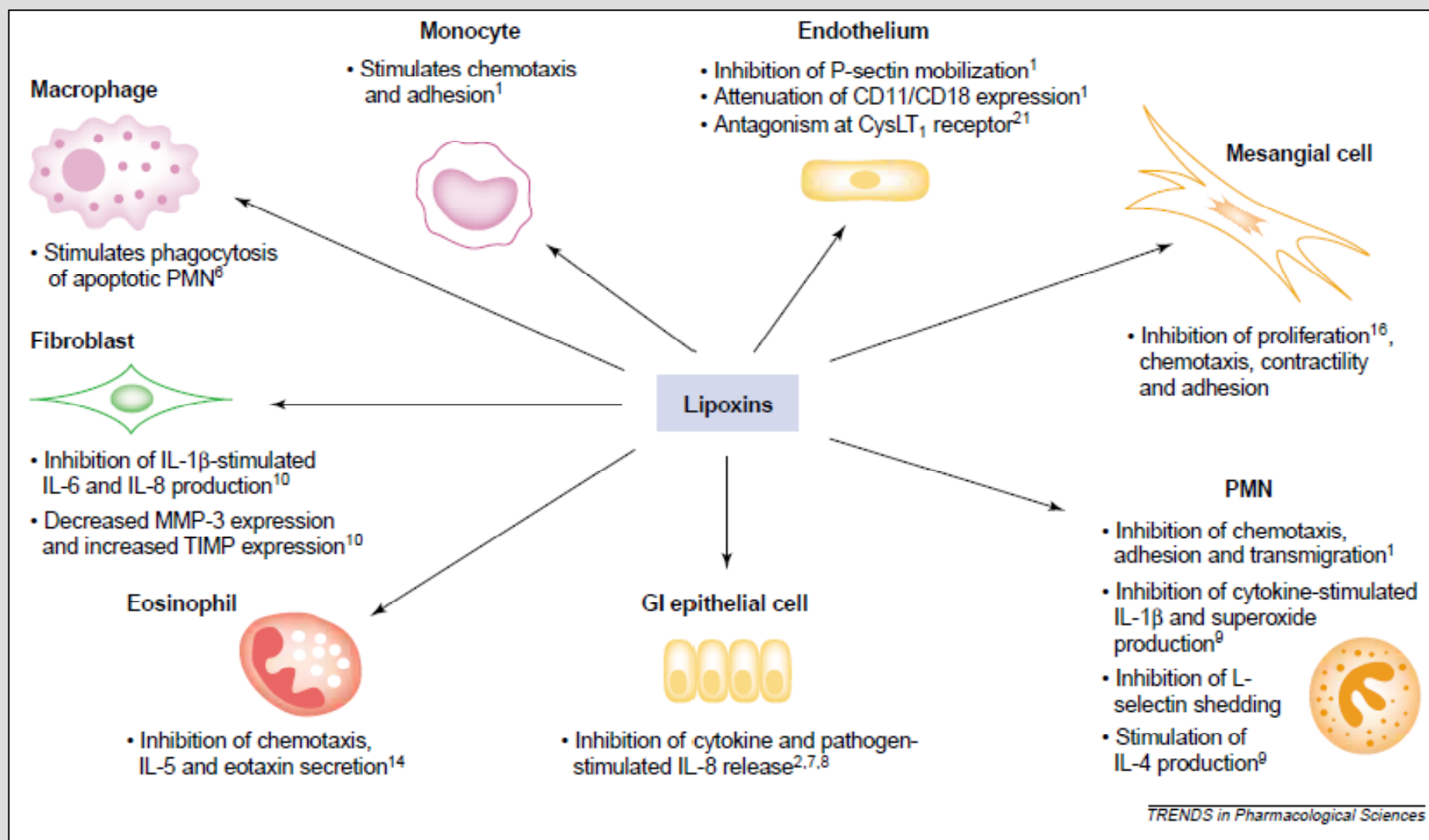
EPA: ácido eicosapentaenoico

DHA: ácido docosahexaenoico

Efecto anti-inflamatorio de las LXs



Efecto anti-inflamatorio de las LXs

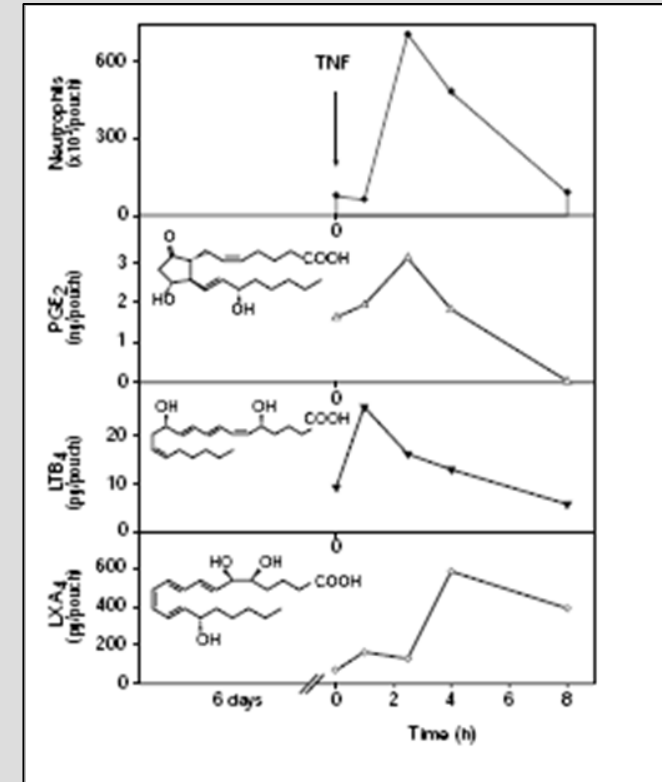
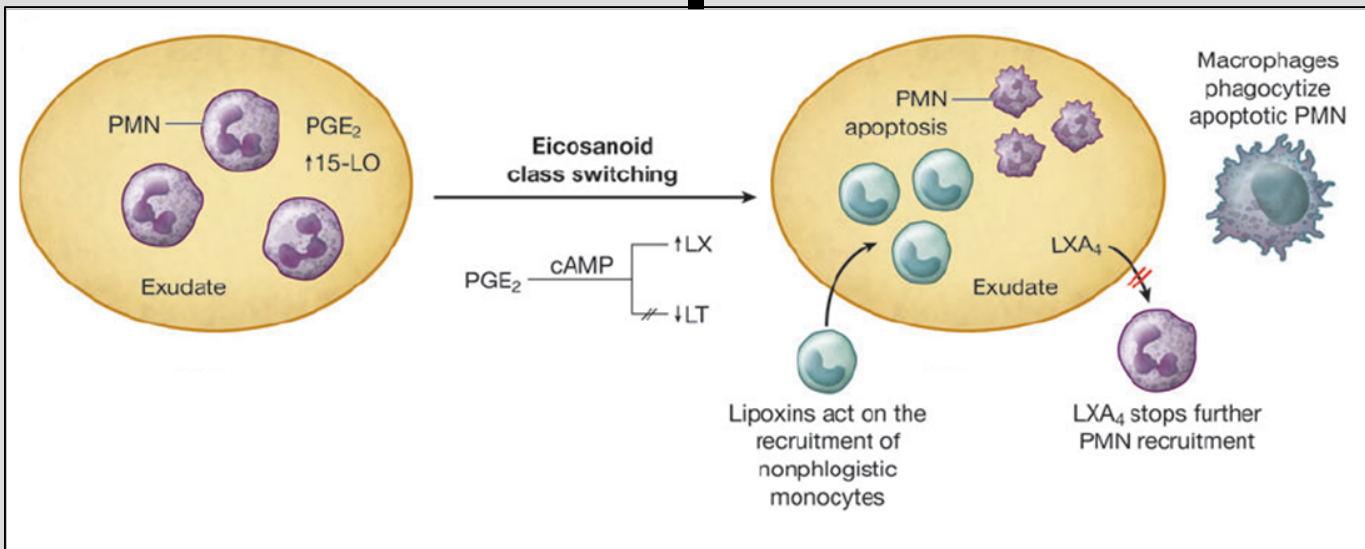
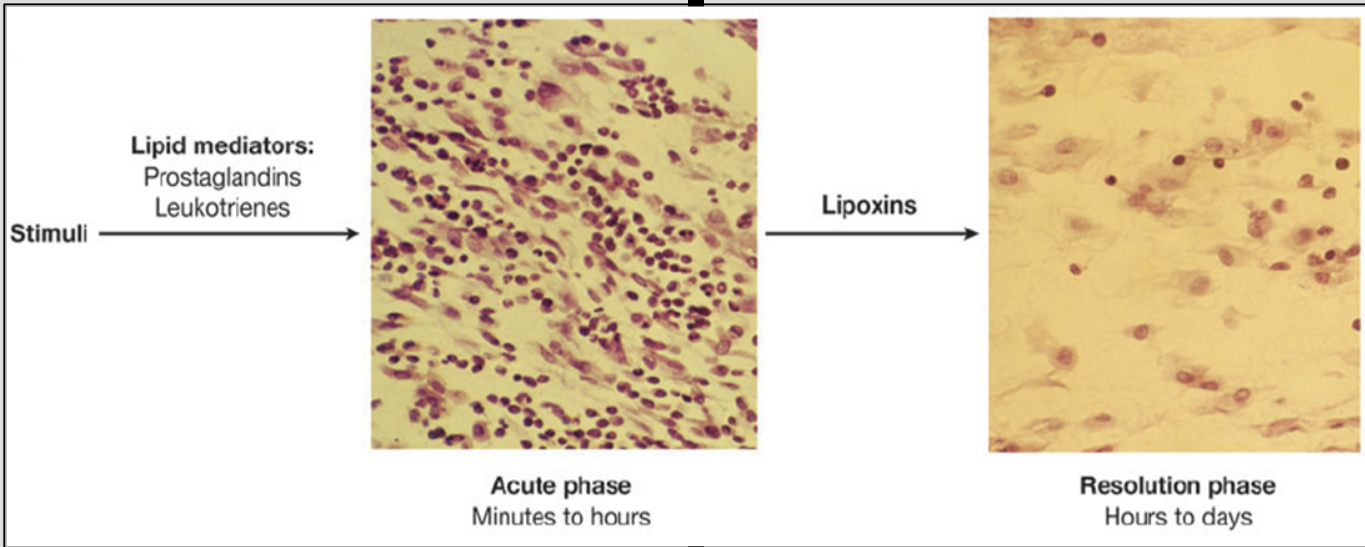


1^{er} etapa

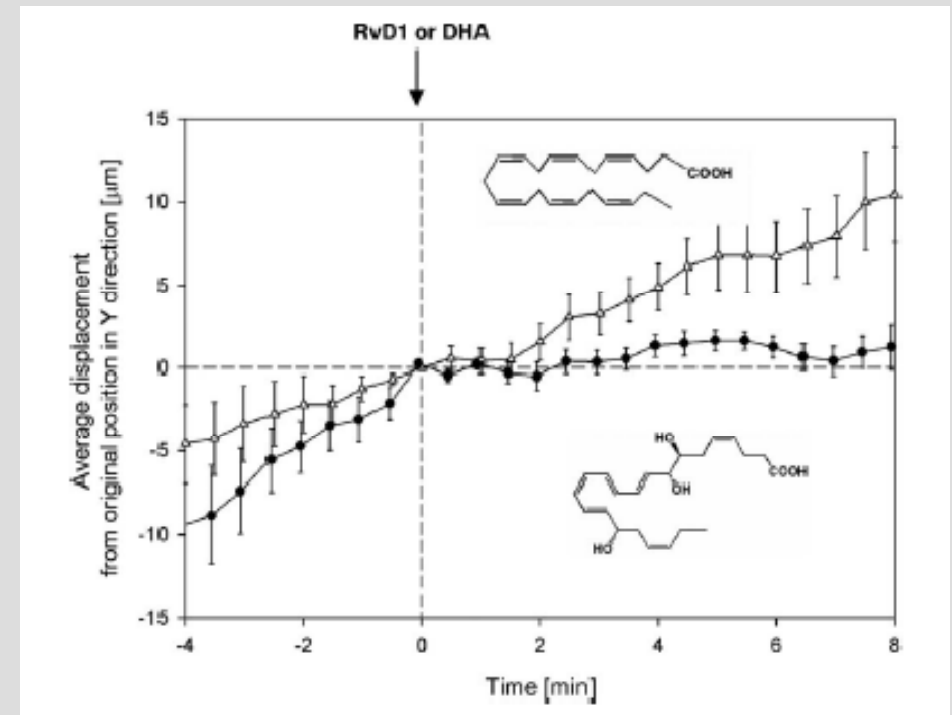
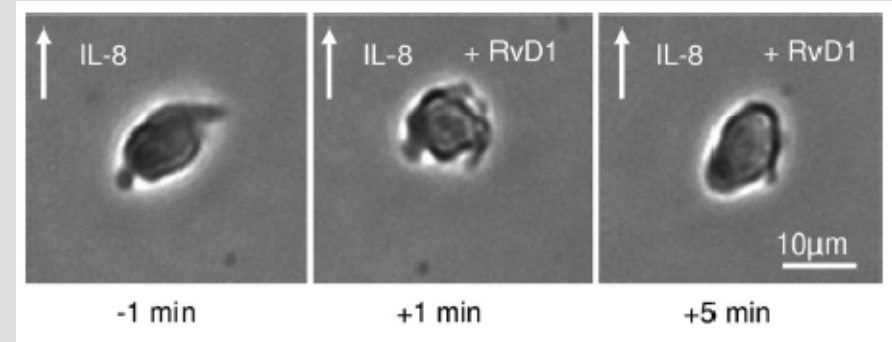
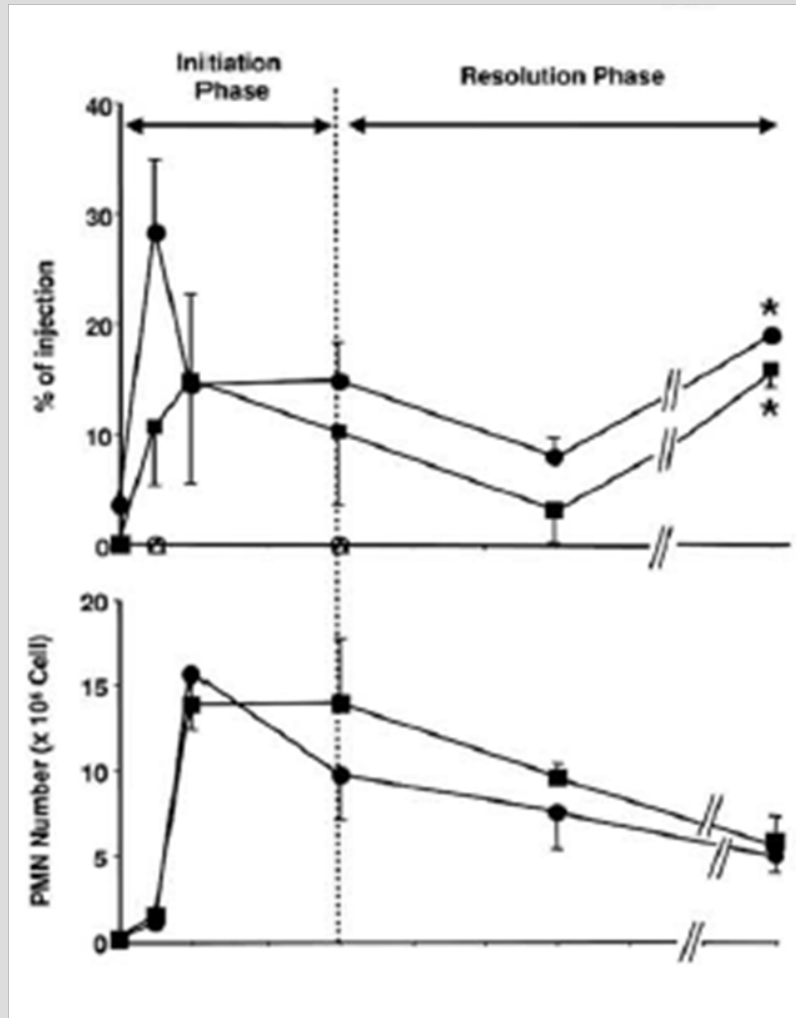
eicosanoides pro-inflamatorios

2^{da} etapa

eicosanoides anti-inflamatorios

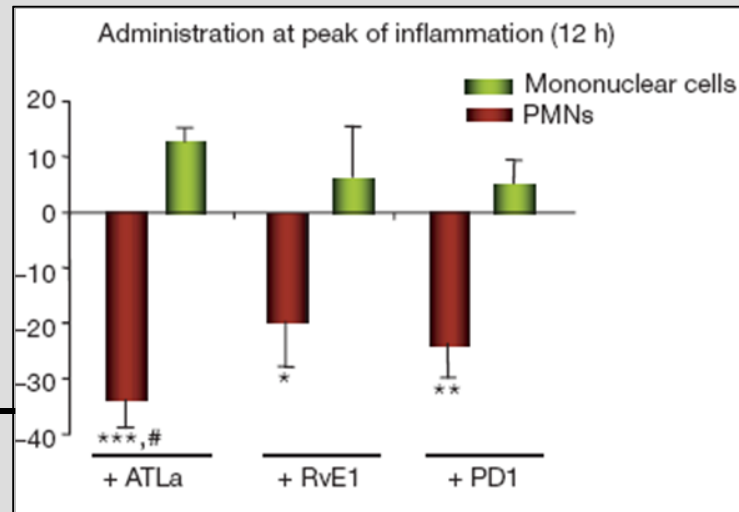


Resolvinas: Modelo de peritonitis murina inducida *in vivo* con zimozán

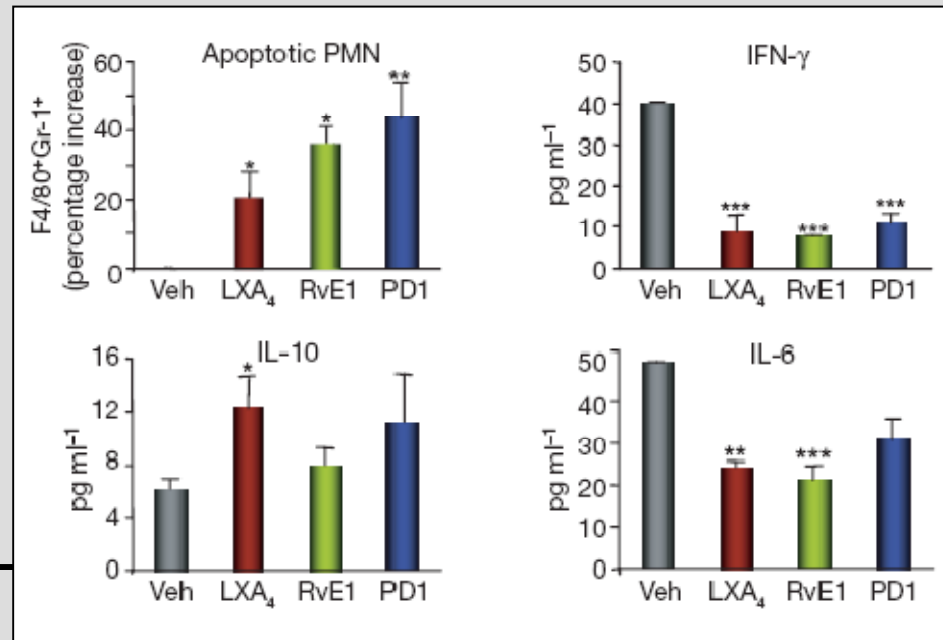


■ d₅-EPA in peritonitis
● d₅-DHA in peritonitis

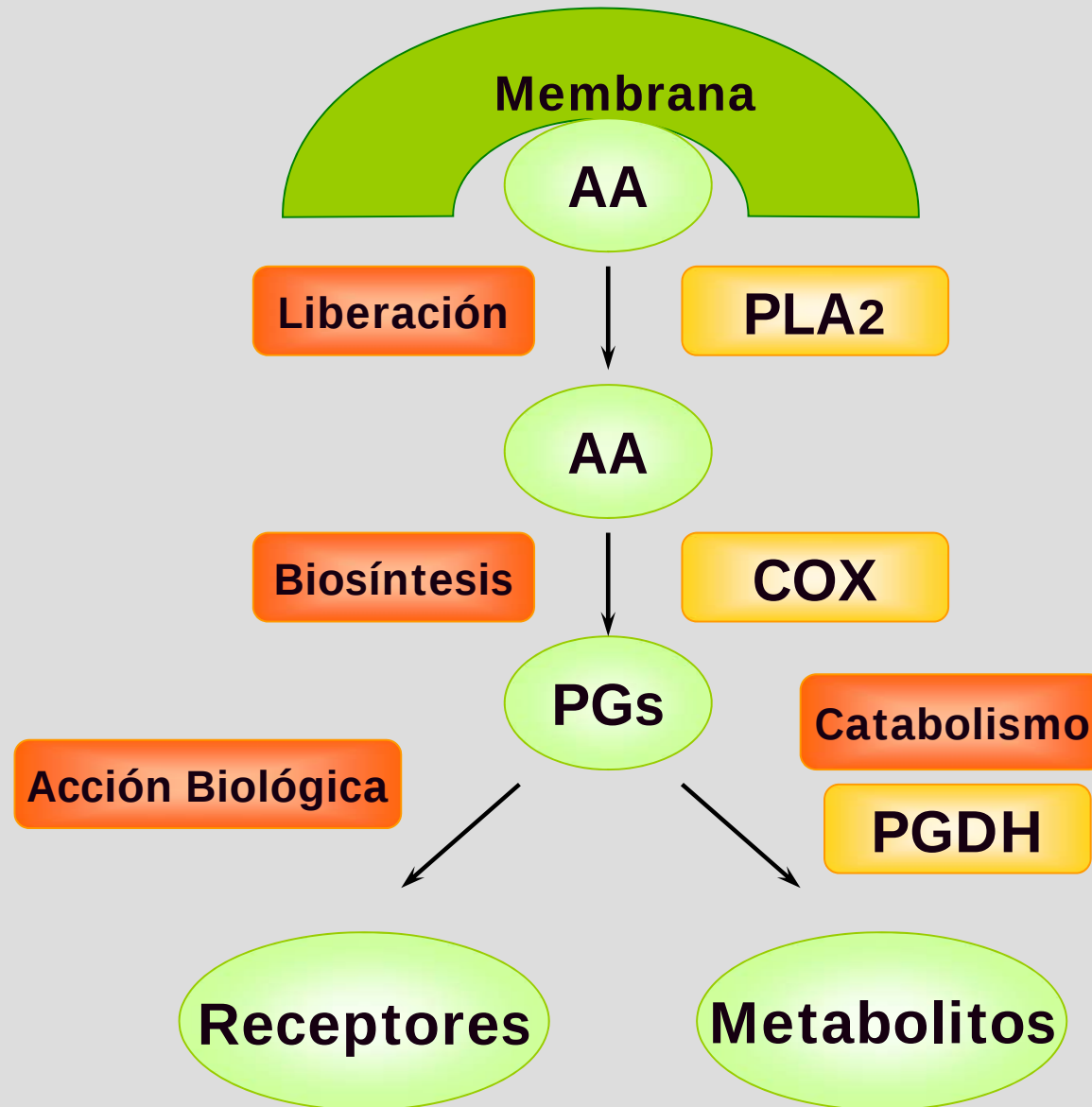
in vivo



in vitro



Blancos farmacológicos en la vía de las PGs



CLASIFICACION DE LOS INHIBIDORES DE COXs.

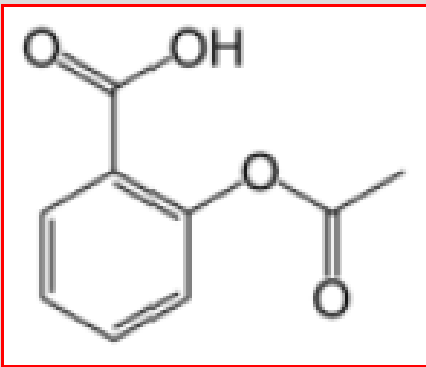
ANTIINFLAMATORIOS ESTEROIDEOS	- Glucocorticoides.
AINEs CLASICOS	- Aspirina, ibuprofeno, indometacina, piroxicam, diclofenac, fluribuprofeno.
AINEs NO CLASICOS	- COXIBs, meloxicam, nimesulide, etodolac, NS-398. - Naproxeno.
ANALGESICOS Y ANTIPIRETICOS	- Paracetamol (acetominofeno), dipirona.

Mecanismo de acción de los anti-inflamatorios

Isoformas de la COX	COX-1	COX-2
GC: dexametasona, cortisona	No tienen efecto	Inhiben proceso transcripcional y post-transcripcional
AINEs clásicos: aspirina, indometacina, ibuprofeno, piroxicam	Inhibición	Inhibición
NS-398 (30 ng/ml) Meloxicam (10^{-7} – 10^{-9}) Nimesulide	No tienen efecto	Inhibición selectiva Meloxicam: $IC_{50} = 3 - 77$ Nimesulide: $IC_{50} = 5 - 16$
COXIBs: celecoxib, rofecoxib	No tienen efecto	Inhibición selectiva Celecoxib: $IC_{50} < 300$ Rofecoxib: $IC_{50} < 800$

AINEs: anti-inflamatorios no esteroideos

- Antiplaquetarios, anticoagulantes, anti-inflamatorios, analgésicos, antipiréticos.
- Son un grupo de fármacos con una alta variabilidad en su estructura química → ejercen su efecto con diferente potencia.



Aspirina: es el prototipo de este grupo



Es la más usada y es el fármaco de referencia cuando se estudian otros fármacos anti-inflamatorios

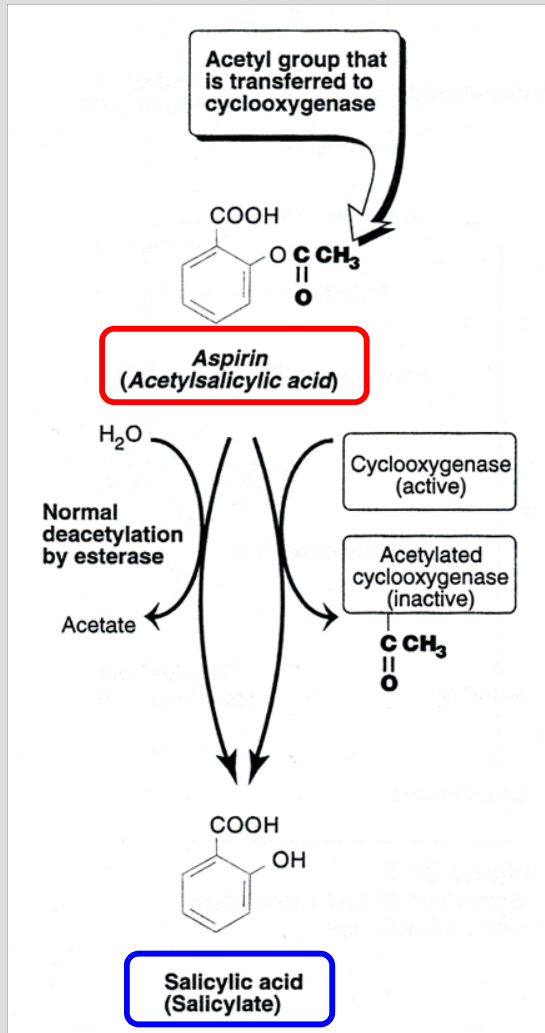
FC de la aspirina

- **ADMINISTRACIÓN Y DISTRIBUCIÓN** → los salicilatos pueden absorberse a través de la piel. Luego de la administración oral, se absorben en forma pasiva en el estómago e intestino delgado. Pueden atravesar BHE y placenta.
- **DOSIS** → ↓ dosis: efectos antipiréticos, analgésicos.
→ ↑ dosis: efectos anti-inflamatorios.
- **ELIMINACIÓN** → se metaboliza a ácido salicílico → es convertido en el hígado a compuestos más solubles por reacciones de conjugación. Luego se elimina con la orina a través del riñón.

FD de la aspirina

- **ACCIÓN ANTI-INFLAMATORIA** → inhibe COX-2 en periferia → ↓ síntesis de PGs en los sitios donde se produce el foco inflamatorio.
- **ACCIÓN ANALGÉSICA** → inhibe COX-1 en SNC y COX-2 en periferia → ↓ síntesis PGE_2 → se postula que esta PG aumenta la sensibilidad de las terminales nerviosas a la acción de la bradiquinina, la histamina y otros mediadores liberados localmente en el foco de la inflamación ↔ ↓ sensación de dolor.
- **ACCIÓN ANTIPIRÉTICA** → inhibe COX-2 en HT → ↓ PGE_2 en HT.
- **Pulmón** → aumenta la ventilación alveolar.
- **Sistema digestivo** → úlceras GI.
- **Plaquetas** → efecto antiplaquetario y anticoagulante.
- **Riñón** → retención de sodio y agua.

Mecanismo de acción de la aspirina



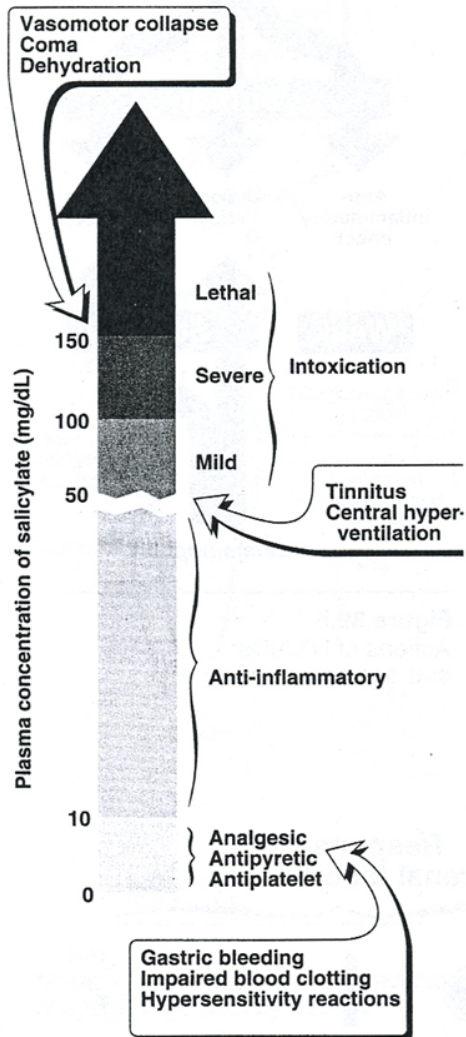
• Aspirina → **ácido acetilsalicílico** → **inactiva irreversiblemente** las COXs (los otros AINEs inhiben las COXs de manera reversible) → importante en su **efecto anti-plaquetario**.

• Es rápidamente deacetilada → esterasas que se encuentran en los tejidos y en la sangre → **ácido salicílico** → **inhibe reversiblemente** las COXs → relevante en acciones **anti-inflamatorias, antipiréticas y analgésicas**.

Efectos adversos de la aspirina

- **Daño renal** → inhibición de COX-1 y COX-2 → fallas agudas y crónicas → edema, hipertensión, hipercalcemia, hiponatremia, resistencia a diuréticos.
- **Síndrome de Reye** → falla hepática, hipertensión endocraneana, degeneración grasa en diversos órganos.
- **Broncoespasmo y episodios de pseudohipersensibilidad** hasta verdadera hipersensibilidad → Se desencadena por la inhibición de COX-1 de eosinófilos y mastocitos → ↑↑↑ leucotrienos.
 - Síntomas: rinitis, conjuntivitis, espasmo laríngeo e incluso asma.
 - Ocurre 3% de la población gral y 10% de los asmáticos.
 - Gralmente aparece 30 min luego de la dosis; a veces 3 h después.
- Embarazo → a altas dosis puede producir el **cierre del ductus arteriosus**, **hipertensión portal** en el recién nacido, **hemorragias endocraneanas** por efecto anticoagulante.
- **Daño gastrointestinal.**

- **ácido acetilsalicílico** → **ácido salicílico**: en hígado sufre reacciones de conjugación y es eliminado por el riñón.

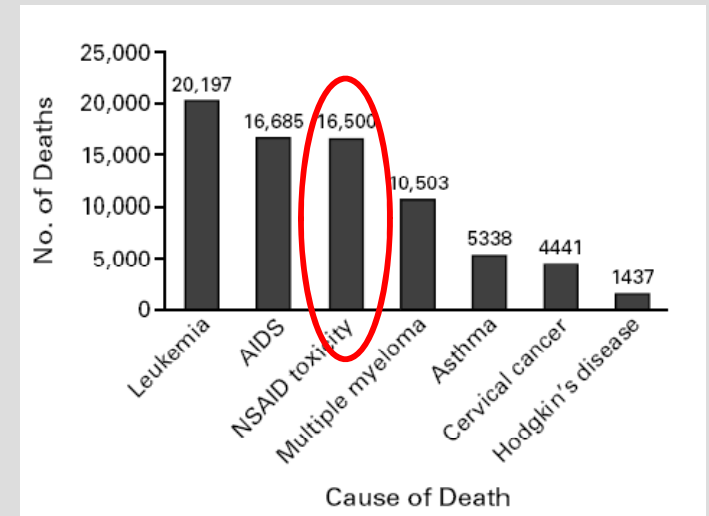


Se satura el mtb hepático y la V_e pasa a ser de orden cero ($t_{1/2} \approx 15$ h).

La V_e es de primer orden y hay una rápida eliminación por el riñón ($t_{1/2} \approx 3$ h).

¿Por qué se buscaron los inhibidores de COX-2?

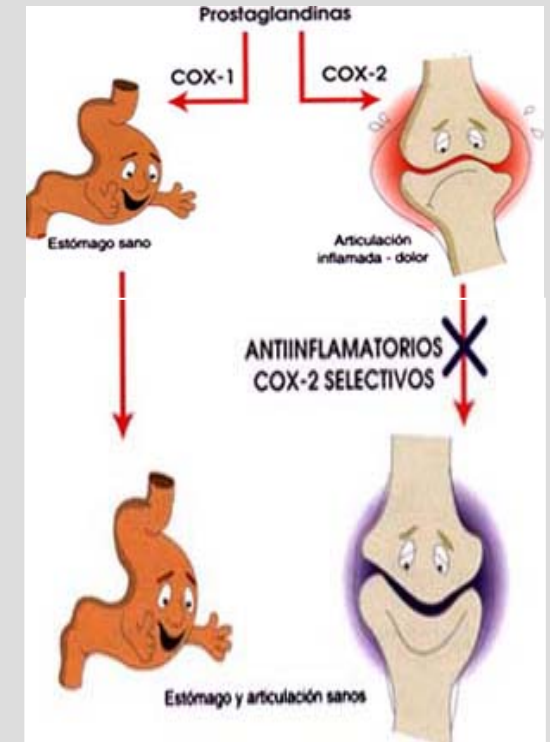
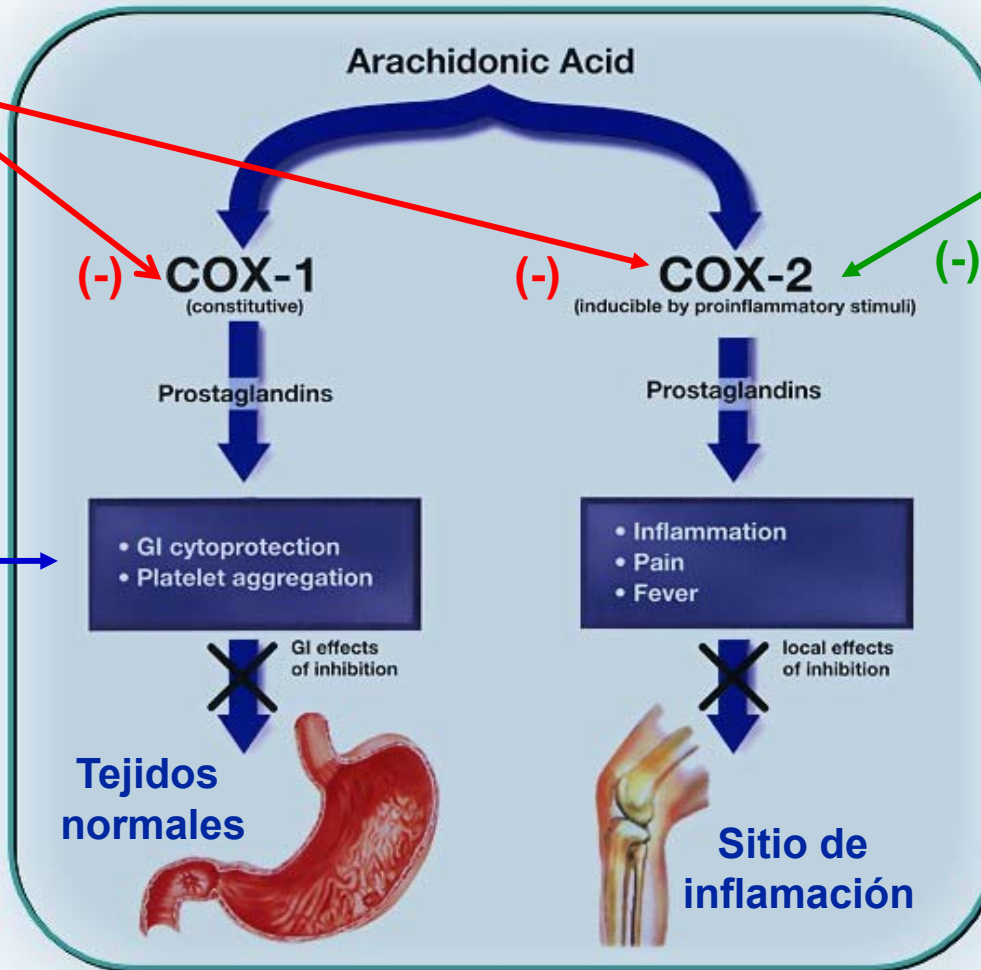
- Entre el 15 – 20 % de los pacientes que consumen aspirina presentan intolerancia luego de un período prolongado de ingesta.
- La FDA estimó que 2 – 4 % de los pacientes tratados durante un año desarrollarán una úlcera.
- Estos efectos son más pronunciados en pacientes mayores de 60 años.
- La muerte por úlceras GI desarrolladas luego de consumir aspirina u otros AINEs es una de las causas ppales de muerte.
- **1990** → se descubre que la COX son dos isoformas distintas → una constitutiva y otra inducible → se pueden inhibir diferencialmente!!!



Toxicidad GI → inhibición COX-1 en estómago

AINEs

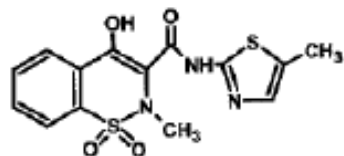
Inhibidores selectivos de COX-2



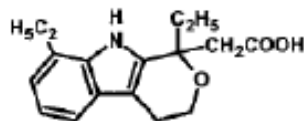
-PGI₂: inhibe la secreción de ácidos gástricos.

-PGE₂ / PGF_{2α}: estimulan la síntesis del moco protector de la pared del estómago e intestino delgado.

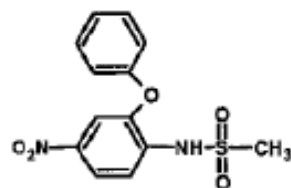
Meloxicam



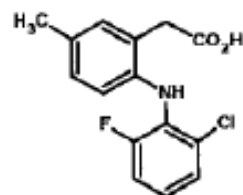
Etodolac



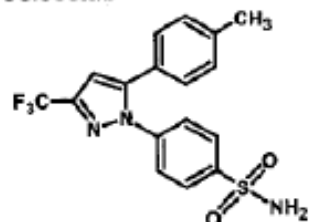
Nimesulide



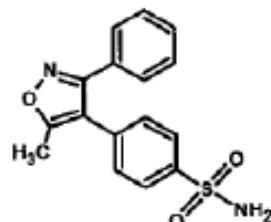
Lumiracoxib



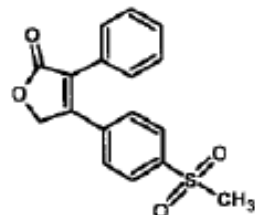
Celecoxib



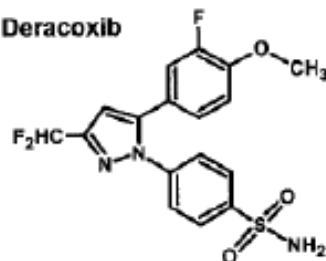
Valdecoxib



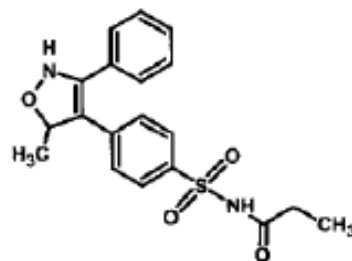
Rofecoxib



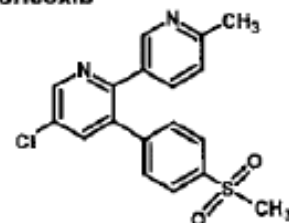
Deracoxib



Parecoxib



Etoricoxib



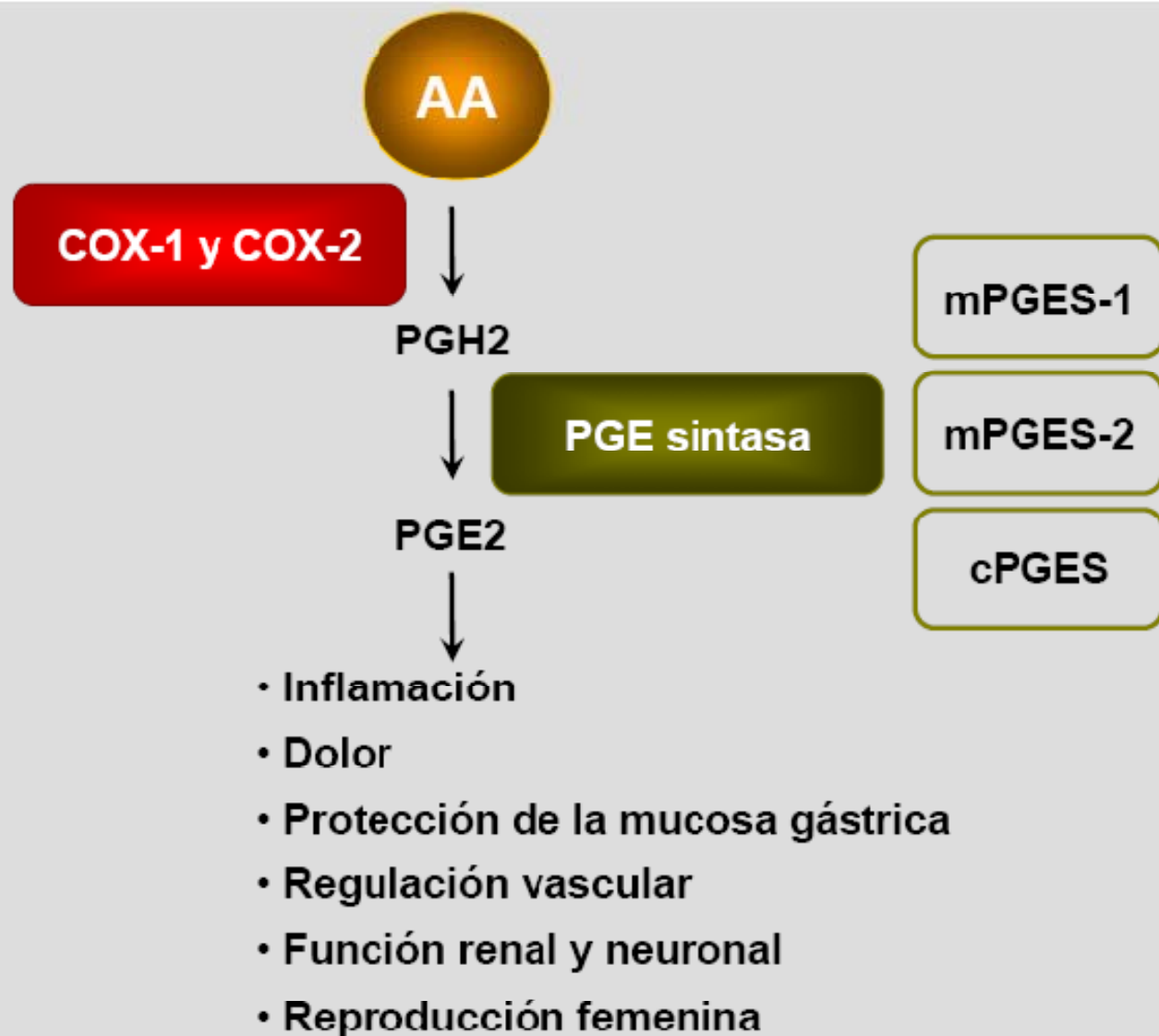
Inhibidores selectivos de COX-2

COXIBs



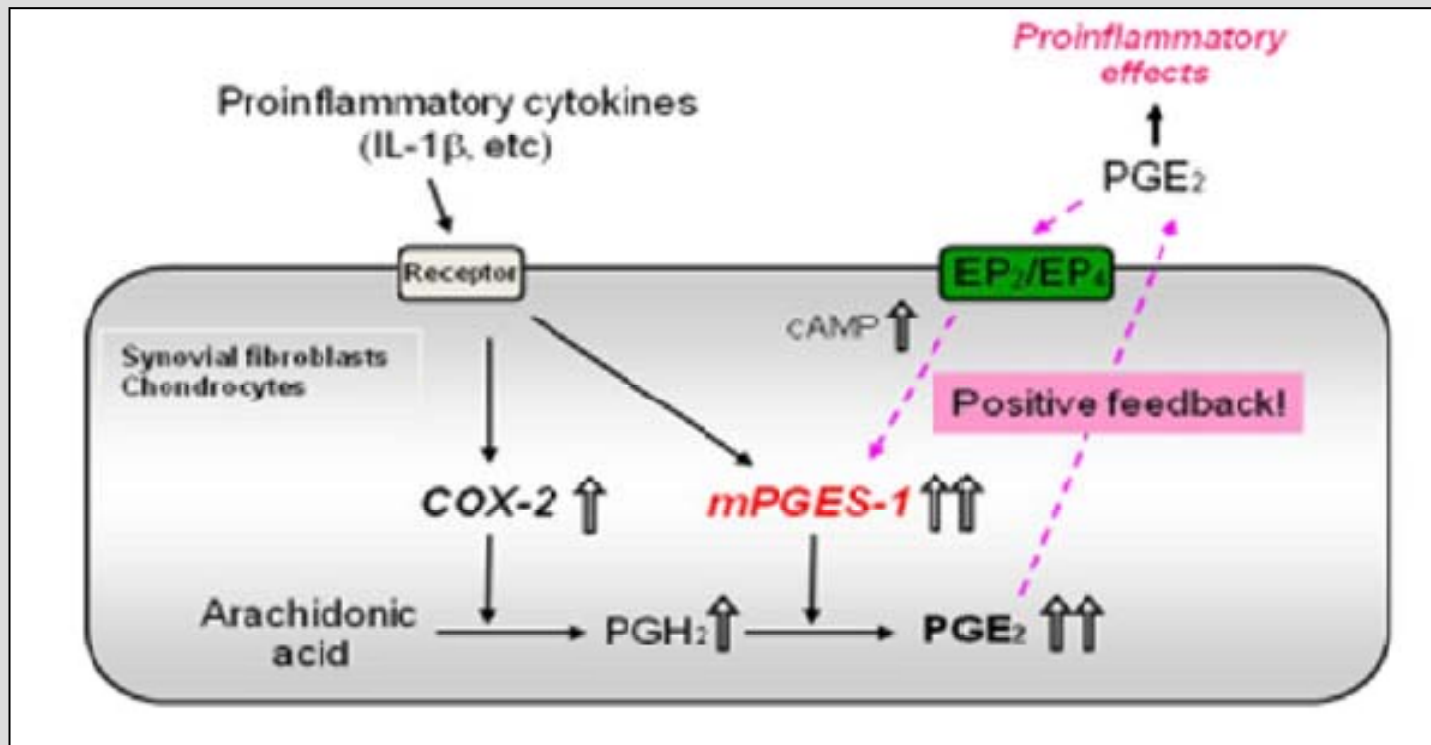
- Son los AINEs selectivos para COX-2 de segunda generación.
- Tienen alta incidencia de infarto de miocardio.

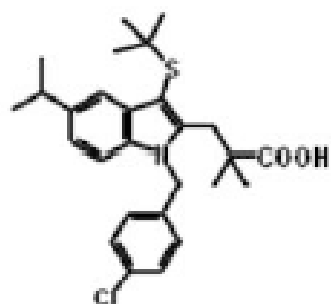
mPGES-1: un nuevo blanco farmacológico



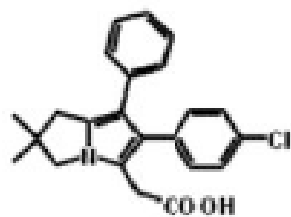
mPGES-1: un nuevo blanco farmacológico

artritis reumatoidea

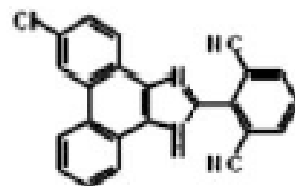




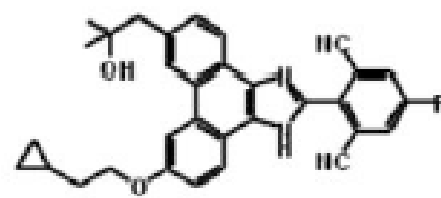
MK886



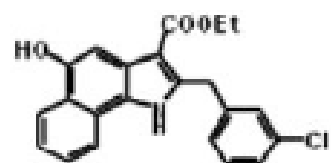
Licofelone



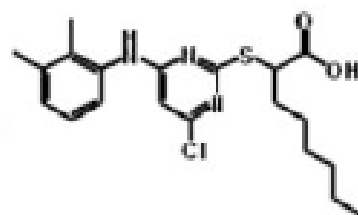
MF63



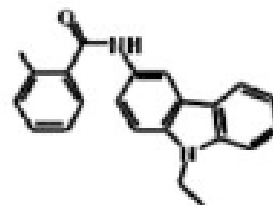
MF7285



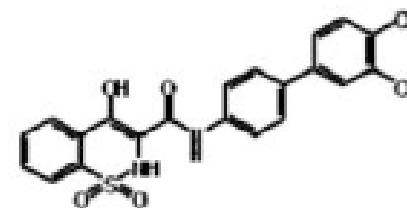
Compound 7a



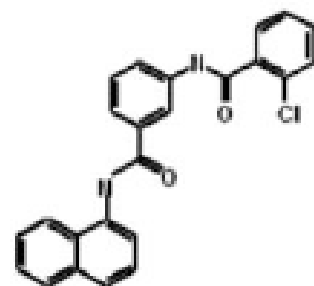
YS121



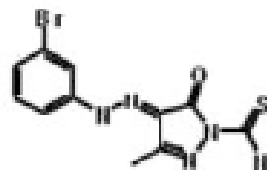
AF3442



PF9184



Compound I



Compound II



Muchas gracias!!!