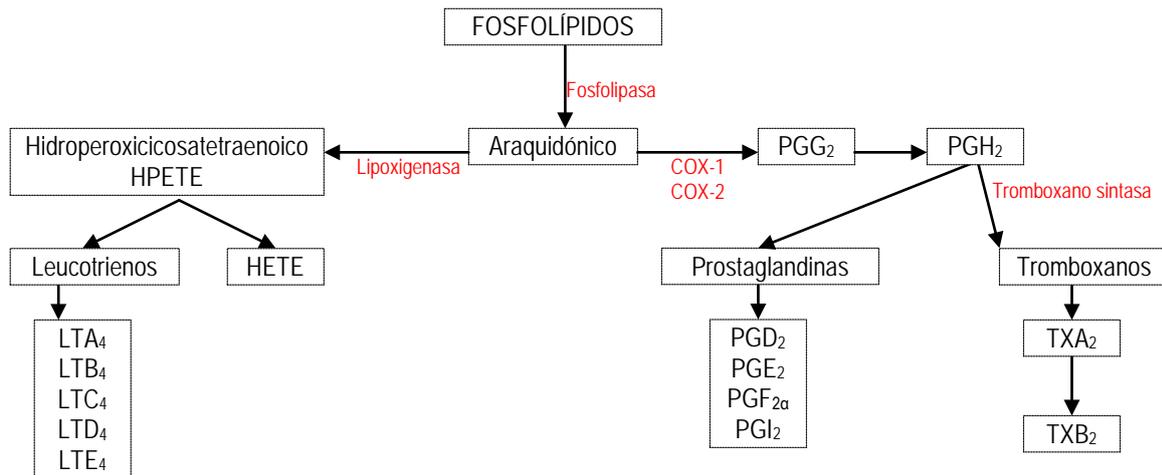


Visión general



- ⇒ Los fosfolípidos se encuentran en la membrana plasmática. La fosfolipasa es una enzima de las membranas plasmáticas, de la cual existen diversos tipos.
- ⇒ La formación de prostaglandinas o tromboxanos a partir de PGH₂ dependen del tejido.
- ⇒ Las prostaglandinas:
 - ⇒ PDG₂: se encuentran en todos los tejidos.
 - ⇒ PDE₂: tienen una vida media de segundos, con efecto auto y paracrino.
 - ⇒ PGF_{2α}: descubiertos en el semen, de origen prostático.
 - ⇒ PGI₂: prostaciclina.
- ⇒ COX:

Disponibilidad del ácido araquidónico

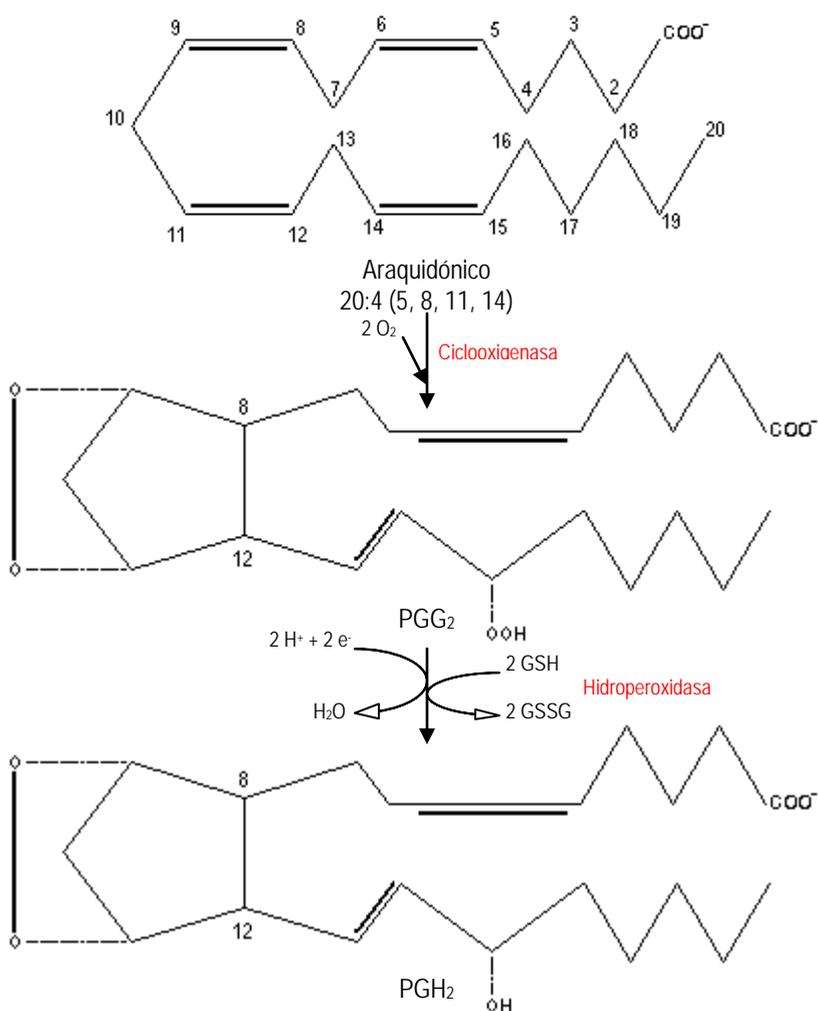
- ⇒ La disponibilidad del ácido araquidónico depende de:
 - ⇒ **Fosfolipasa A2** (inhibida por los corticoides). La fosfolipasa A2 pertenece a una familia de al menos 19 enzimas distintas.
 - ⇒ Normalmente actúan sobre sc-2, habitualmente a través de fosfatidilinositol, y produce ácido graso libre (suele ser ácido araquidónico) y lisofosfolípido (resto de la molécula).
 - ⇒ Se divide en dos familias principales
 - ⇒ **Familia secretora**: dependiente de calcio.
 - ⇒ **Familia citosólica**:
 - ⇒ Dependiente de calcio
 - ⇒ Independiente de calcio
 - ⇒ **Fosfolipasa C**
 - ⇒ Se desdobra el enlace fosfodiéster, con lo cual se libera ácido araquidónico (a partir del 1,2-diglicérido por acción de lipasas).
 - ⇒ P. Ej.: Fosfoinositol:
 - ⇒ Fosfato e inositol
 - ⇒ 1,2 - diglicérido mediante una lipasa origina ácido graso libre (normalmente ácido araquidónico insaturado de 20 átomos de carbono).

Estudio de la síntesis de prostaglandinas

- ⇒ Las prostaglandinas se forman a partir del ácido araquidónico liberado de las membranas cuando las células se activan por:
 - ⇒ Trauma mecánico
 - ⇒ Citoquinas
 - ⇒ Factores de crecimiento
 - ⇒ Colágeno y ADP en las plaquetas
 - ⇒ Bradikinina (inflamación y coagulación) y trombina en las células endoteliales

	COX-1	COX-2
<i>Cromosoma</i>	9	1
<i>Expresión</i>	Constitucional continua	Inducible Radicales libres Endotoxinas Interleukina-1 Factor de necrosis tumoral
<i>Homología</i>	Similar en un 75%	
<i>Funciones</i>	Citoprotección gastrointestinal Homeostasia muscular y función renal	Áreas de inflamación
<i>Inhibición</i>	Aspirina y AINES	Aspirina, AINES y compuestos específicos (celecoxib) corticoides.
<i>Células</i>	Mucosa gástrica, plaquetas, endotelio vascular, riñón...	Macrófagos y monocitos, musculatura lisa, neuronas, sinovial, células epiteliales y endoteliales, próstata
<i>Activación</i>	No tiene	Citokinas, endotoxinas, factores de crecimiento

- ⇒ La COX-1 y COX-2 son inhibidos por la aspirina y los AINES.
- ⇒ **CONSTITUCIONAL CONTINUA**: todos los tejidos la expresan de forma continua.
- ⇒ El COX-2 es responsable de la síntesis de prostaglandinas responsables del proceso de inflamación.
- ⇒ **INDUCIBLE**: aumentar o disminuir su expresión.
- ⇒ **AINES**: antiinflamatorios no esteroideos.
- ⇒ **Síntesis**
 - ⇒ Prostaglandina endoperóxido sintasa (COX)



⇒ PGG₂ y PGH₂ son precursores de otras moléculas. Mediadores de la inflamación.

Funciones fisiológicas de las prostaglandinas y tromboxanos

⇒ En cada tejido se produce un tipo diferente de prostaglandinas:

⇒ **Tejido endotelial:**

⇒ PGE₂, PGF_{2α}, PGI₂ (prostaciclina) → relajación de la musculatura lisa vascular (efecto paracrino).

⇒ **Plaquetas:**

⇒ TxA₂: favorece la agregación plaquetaria (tromboxano)

⇒ PGI₂: inhibe la agregación plaquetaria (prostaciclina).

⇒ **Pulmones:**

⇒ PGE₂ y PGI₂ relajación de la musculatura lisa bronquial.

⇒ PGF_{2α}: contracción (ataques asmáticos junto con leucotrienos).

⇒ **Riñón:**

⇒ PGE₂ y PGI₂ incrementan el flujo renal

⇒ **Estómago:**

⇒ PGE₂ y PGI₂ protegen la musculatura gástrica. Se evitan las úlceras. Si se inhibe la COX-1 no se produce PGE₂ ni PGI₂ y puede provocar hemorragias. Se desarrollaron moléculas que inhibían la COX-2, pero aumentaban el riesgo cardiovascular.

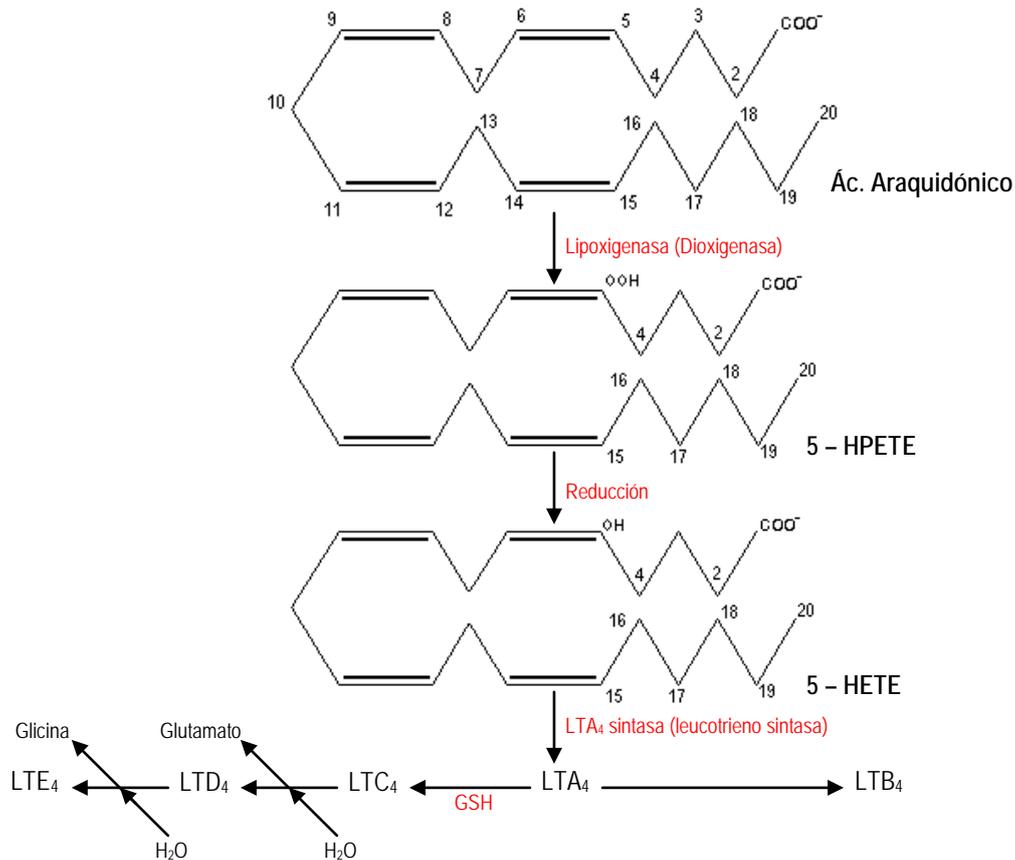
⇒ **Útero:**

⇒ PGE₂ y PGF_{2α} contracción de la musculatura lisa del útero (en el parto y durante el acto sexual).

⇒ PGI₂ relaja la musculatura (tras acto sexual y parto).

Estudio de la síntesis de leucotrienos

⇒ Vía de la lipooxigenasa



- ⇒ LTA₄ sintasa = leucotrieno sintasa.
- ⇒ LTC₄: moléculas afines a los tromboxanos y prostaglandinas.
- ⇒ 5 – lipooxigenasa se expresa fisiológicamente en células mieloides, linfocitos B y células endoteliales de las arterias pulmonares para su máxima actividad y se requiere Ca⁺⁺, ATP y una proteína activadora (FLAP).

Funciones fisiológicas de leucotrienos

- ⇒ 5 – HETE y LTB₄: regulación de neutrófilos y eosinófilos → degranulación y liberación de enzimas lisosomiales.
- ⇒ LTC₄, LTD₄ y LTE₄ (estatus asmático): constituyen la reacción lenta de la anafilaxis.
 - ⇒ Contracción lenta de los músculos lisos en las vías respiratorias y tracto gastrointestinal.
- ⇒ Dosis bajas de aspirina en personas mayores mejora la circulación sanguínea.
 - ⇒ Inhiben COX-1:
 - ⇒ Disminuye la coagulación sanguínea para siempre (hasta formarse nuevas plaquetas) porque las plaquetas no pueden volver a expresar COX-1 carecen de la maquinaria de síntesis proteica.
 - ⇒ En los endotelios se inhibe la COX-1, pero la expresan de nuevo y recuperan su situación inicial.
- ⇒ Los corticoides inhiben la fosfolipasa, pero no la COX-1 y COX-2
 - ⇒ Los inhibidores están prohibidos por las autoridades sanitarias.