

Bases moleculares de los derivados metabólicos de ácidos omega -3 en el proceso antiinflamatorio.

Molecular basis of derivatives metabolic acid omega -3 in the anti-inflammatory process.

DÍAZ ORTEGA, Jorge Luis¹ ; VERA GRANDA, Christian Jhonatan²

RESUMEN

La inflamación es la primera respuesta del sistema inmune a la infección o lesión, pero las respuestas inflamatorias excesivas o inapropiadas pueden contribuir a una gama de enfermedades humanas agudas y crónicas. El consumo de ácidos grasos poliinsaturados omega -3 permitiría en el organismo humano la regulación de los procesos inflamatorios relacionados con enfermedades crónicas. Resolvinas (Rv) y protectinas son mediadores locales derivados de los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 tales como EPA y DHA que son generados durante la etapa de resolución espontánea y actúan localmente en sitios de inflamación. Estos mediadores contrarregulan la infiltración de leucocitos polimorfonucleados y promueve la resolución a través de la inhibición de las acciones del factor Nk-B en la expresión de genes de moléculas proinflamatorias.

Palabras clave: resolvinas, protectinas, ácido graso omega-3, EPA, DHA, inflamación, la resolución de la inflamación.

ABSTRACT

Inflammation is the first response of the immune system to infection or injury, but excessive or inappropriate inflammatory responses may contribute to a range of acute and chronic human diseases. Consumption of omega-3 polyunsaturated fatty acids in the human body allow the regulation of inflammatory processes related to chronic diseases. The Resolvins (Rv) and protectins are local mediators derived from polyunsaturated fatty acids such as omega-3 EPA and DHA that are generated during the spontaneous resolution stage and act locally at sites of inflammation. These mediators regulate the infiltration of polymorphonuclear leukocytes and promotes resolution, by inhibiting of the action of factor NK-B in the gene expression of proinflammatory molecules.

Key words: resolvins, protectins, omega-3 fatty acid, EPA, DHA, inflammation, resolution of inflammation.

¹ Magister en Microbiología Industrial y Biotecnología, Universidad Nacional de Trujillo. jorgediaz33@hotmail.com

² Bachiller en Biología, Universidad Nacional de Trujillo. cj_vera_12@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La inflamación es la respuesta, del sistema inmunológico de un organismo, al daño causado a sus células y tejidos vascularizados por patógenos bacterianos y por cualquier otro agresor de naturaleza biológica, química, física o mecánica. Aunque dolorosa, la inflamación es, normalmente, una respuesta reparadora; un proceso que implica un enorme gasto de energía metabólica. En ocasiones, transcurre hacia una situación crónica que suele dar lugar a una enfermedad degenerativa como artritis, arteriosclerosis o, incluso, cáncer.¹

Sin embargo, la inflamación prolongada puede dejar de ser un evento beneficioso y contribuye a la patogénesis de muchos estados de enfermedad crónica como la artritis reumatoide enfermedad inflamatoria que se caracteriza por la acumulación y la persistencia de células inflamatorias en las articulaciones sinoviales, lo cual resulta en daño en las articulaciones. Esta pérdida de tejido o la función del órgano como un resultado de una respuesta inflamatoria es inadecuado también se ve en varias otras enfermedades, tales como bronquitis crónica, enfisema, asma, glomerulonefritis, infarto de miocardio y la isquemia reperfusión.¹

Los ácidos grasos omega -3 han sido en la actualidad muy promocionados por sus efectos benéficos en la prevención de determinadas enfermedades tales como la enfermedad de Alzheimer, las afecciones cardiovasculares, el cáncer, infecciones, la artritis reumatoide enfermedades en donde la inflamación es el componente central ya que durante la génesis de las mismas están implicados diversos compuestos de acción proinflamatoria, cumpliendo un papel patogénico importante.²

El sistema NF-κB participa en la transcripción de la mayoría de los genes involucrados en la respuesta inmune innata, por lo que su activación es crucial tanto para la secreción de productos proinflamatorios por parte de los macrófagos, como para la activación endotelial.²

Este artículo tiene como objetivo proporcionar una visión general de la génesis de los productos bioactivos de los ácidos grasos omega-3 y los mecanismos moleculares que tienen estos en la resolución de la inflamación aguda.

DERIVADOS BIOACTIVOS LOS ÁCIDOS GRASOS OMEGA - 3

Los ácidos grasos omega 3 en su metabolismo pueden transformarse en un grupo de lípidos distintos a los que son producidos por el ácido araquidónico y con efectos contrarios. Los productos finales del metabolismo del ácido eicosapentaenoico (EPA) son resolvinas de la serie E, mientras que el ácido docosahexaenoico (DHA) es el precursor de resolvinas de la serie D y también de protectinas como la neuroprotectina D1, que está enriquecida en los sistemas nerviosos

La aspirina influye sobre la formación de la resolvinas E1 (RvE1) al acetilar la COX-2 en las células

endoteliales vasculares que, con selectividad estereoquímica, pueden generar 18R-Hidroperoxieicosapentaenoico (18R-H(p)EPE) a partir del EPA (figura 1). El 18R-H(p)EPE es recogido a través del metabolismo transcelular por los leucocitos convirtiéndolos en RvE1 (5S,12R,18R-trihidroieicosapentaenoico) y RvE2 (ácido 5S, 18-dihidroieicosapentaenoico) participando al inicio de la síntesis la enzima 5-lipoxigenasa (5-LOX).³

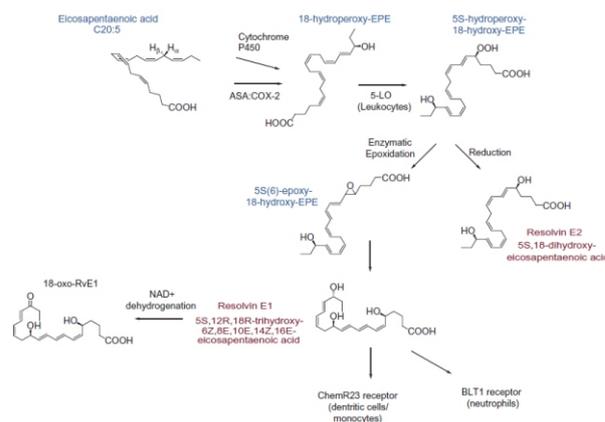


Figura 1. Síntesis de Resolvinas de la serie E a partir de EPA. Tomado de Kohli P, Levi BD. Resolvins and Protectins mediating solutions to inflammation. Brit J Pharmacol. 2009; 158 960-971

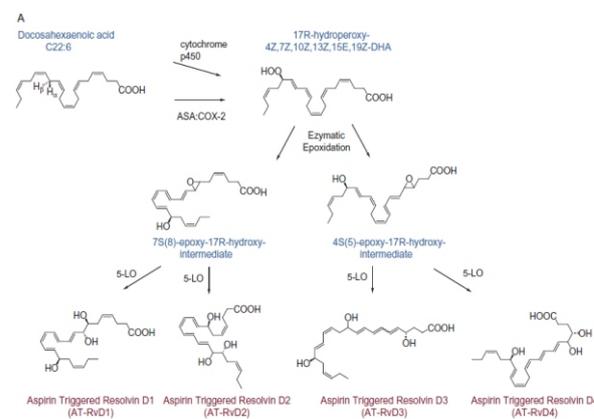


Figura 2. Síntesis de Resolvinas de la serie 17R a partir de DHA y activadas por aspirina. Tomado de Kohli P, Levi BD. Resolvins and Protectins mediating solutions to inflammation. Brit J Pharmacol. 2009; 158 960-971

In vitro COX-2 humana recombinante tratado con aspirina convierte DHA en 17 R hidroperoxidocosahexaenoico (17R HDoHE). Cuando se incuban con los PMN humanos activados con 17R-HDoHE, este fue transformado a sus derivados trialcoólicos 17R tri-HDoHE, es decir las resolvinas D de la serie 17R. (figura 2) Estos productos se clasificaron como Resolvinas desencadenadas o activadas por Aspirina (AT-RvDs) y distinguirlas de las resolvinas de la serie 17S que se sintetizan en ausencia de aspirina [10]. En ausencia de la aspirina, el DHA se

convirtió a 17S-hidroperoxidocosaheanoico (17S-HDoHE) por la actividad 12/15-LOX, y después transformado en resolvinas de la serie 17S (figura 3)⁴

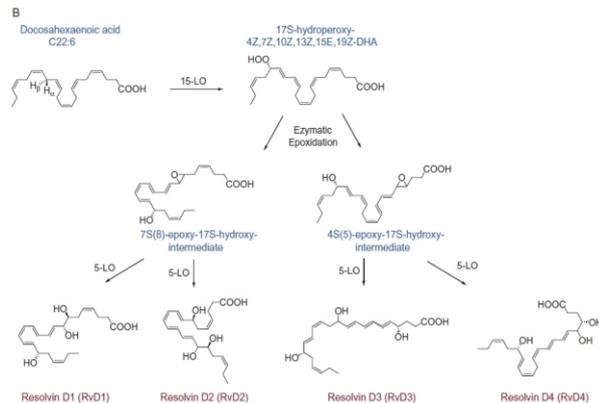


Figura 3. Síntesis de Resolvinas de la serie D 17S. Tomado de Kohli P, Levi BD. Resolvins and Protectins mediating solutions to inflammation. *Brit J Pharmacol.* 2009; 158 960-971.

Además de resolvinas D, el DHA también da origen a una familia de moléculas llamada protectinas. La síntesis de protectinas es iniciada por acción de la LO de los leucocitos, con la formación de un intermediario que tiene el grupo 17S-hidroperóxido, común con la vía de formación de resolvinas D de la serie S. Este intermediario puede dar lugar a varias moléculas entre ellas el 10R, 17S-diHDHA, actualmente conocida como protectina D1 (PD1). La protectina D1 sintetizada en tejidos neurales es denominada neuroprotectina D1 (NPD1).

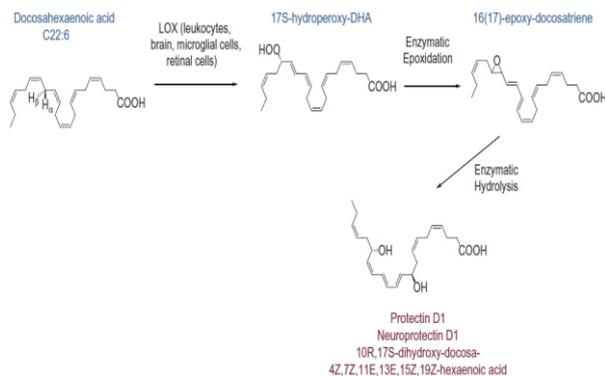


Figura 4. Síntesis de protectina. Tomado de Kohli P, Levi BD. Resolvins and Protectins mediating solutions to inflammation. *Brit J Pharmacol.* 2009; 158 960-971

Estudios recientes han descrito la existencia de resolvinas D1 (RvD1), protectina D1 (PD1) y neuroprotectina D1 (NPD1), procedentes del metabolismo de DHA en distintos tejidos (figura 4), todos ellos junto con resolvinas E1 (RvE1), un subproducto lipídico del metabolismo de EPA, tienen potentes propiedades antiinflamatorias y protectores de los sistemas celulares donde se generan, pues participan activamente en la fase de resolución y terminación de la inflamación, y en el retorno de los tejidos locales a la homeostasis inicial.⁵

EFFECTOS DE RESOLVINAS Y PROTECTINAS

El ácido araquidónico es el precursor de los eicosanoides, que tienen funciones distintas como mediadores proinflamatorios. Las prostaglandinas y los leucotrienos desempeñan acciones específicas principales para la progresión de la inflamación. Las interacciones intercelulares, ejemplificadas por los leucocitos y las plaquetas en el interior del árbol vascular o las interacciones entre los polimorfonucleares (PMN) y las mucosas, favorecen la generación de lipoxinas que sirven de señales de parada intravasculares y promueven la resolución, sirviendo de mediadores antiinflamatorios endógenos que resuelven de forma espontánea la inflamación. Esto se denomina un cambio de clase dentro de los eicosanoides derivados del ácido araquidónico desde las prostaglandinas y los leucotrienos a las lipoxinas, que inician o son coincidentes con la secuencia de terminación a nivel tisular.⁶

Las lipoxinas A4 inhiben la diapédesis de neutrófilos en áreas de inflamación atenuándola a través de su receptor (ALX). Este receptor es acoplado a proteína G moviliza el calcio e induciendo cambios en la fosforilación del citoesqueleto llevando como consecuencia la reducción de las actividades del neutrófilo.⁷

El proceso de la terminación de la inflamación no solo es la participación de las lipoxinas derivadas del ácido araquidónico, sino que también esta mediada por la acción de resolvinas y protectinas procedentes del metabolismo de los ácidos grasos omega-3 EPA y DHA. Sin embargo estos mediadores lipídicos actúan a nivel de otros receptores involucrados con la inhibición del proceso inflamatorio al interactuar con sus receptores ChemR23 y LTBR-1 tal como se muestra en la figura 5 y que se discutirá más adelante.⁶

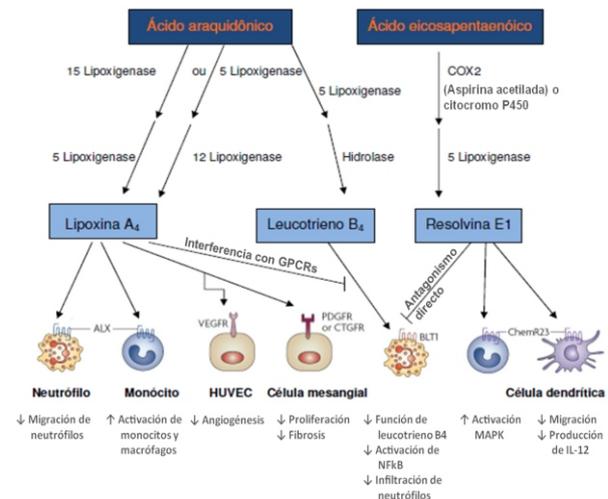


Figura 5. Esquema de las funciones de la lipoxina y resolvinas E1, siendo ALX: receptor para lipoxina A4; VEGFR: receptor del factor de crecimiento endotelial vascular; HUVEC: Células endoteliales de la vía umbilical; PDGFR: Receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas; CTGFR; Receptor de crecimiento de tejido conectivo; BLT1 Receptor de leucotrieno B4; ChemR23: Receptor de quimiocina. Adaptado de Ribeiro Bonatto (2008)

La acción de resolvinas y protectinas no es inmunosupresiva, pero actúa como finalizadores de la inflamación. Así tenemos que las resolvinas regulan la migración de los neutrófilos, que son la primera línea de defensa del sistema inmune. El RvE1 reduce drásticamente la infiltración de estas células en las zonas inflamadas que son importantes para la resolución de la inflamación, así como la invasión de de estas zonas por patógenos. Si no hay este tipo de respuesta, puede ocurrir una reacción inflamatoria excesiva, causando daños sustanciales a los tejidos. También inhibe la generación de superóxido y bloquea la quimiotaxis estimulada por IL-8.⁸

Las resolvinas regulan la síntesis de las moléculas de adhesión esenciales para la migración de los leucocitos a las zonas infectadas. RvE1 disminuye la expresión de CD18 en monocitos y neutrófilos y modifica la acción de la L-selectina (que está relacionada con los acontecimientos iniciales en el reclutamiento de leucocitos), lo que resulta en la reducción de la migración de los neutrófilos en el sitio de la inflamación. En macrófagos en los resolvinas promueven la fagocitosis de neutrófilos (aclaramiento de los neutrófilos apoptóticos) tal como se observa en la figura 6. En las células dendríticas inhiben la inducción de TNF- α y NF- κ B y la liberación de IL-6 e IL-2.⁸

Las plaquetas son de extrema importancia en la coagulación de la sangre, en la curación de heridas y los procesos inflamatorios. RvE1 bloquea selectivamente el receptor de tromboxano y la agregación plaquetaria excesiva, pero no bloquea la agregación estimulada por el colágeno. Por lo tanto, las RvE1 tienen efectos anti-plaquetarios selectivos, lo que sugiere que el uso de la EPA puede ser beneficioso en enfermedades cardiovasculares.⁸

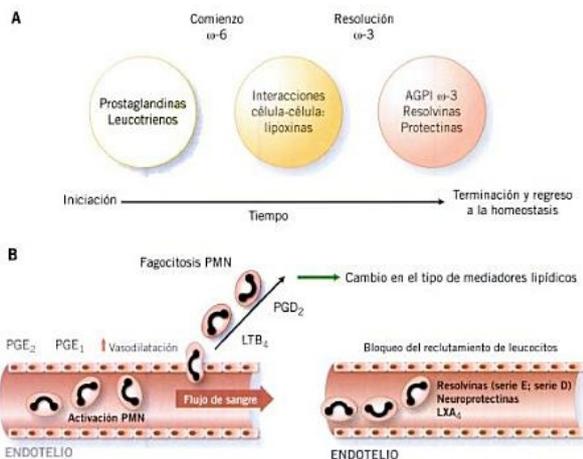


Figura 6. Papel de las lipoxinas, las resolvinas y las protectinas en la resolución de la reacción inflamatoria. A) secuencia hipotética de mediadores derivados de lípidos que moderan la inflamación aguda desde el inicio hasta la resolución y retorno a la homeostasis. B) mediadores lipídicos que controlan la afluencia al lugar de la inflamación, con sucesión del pro inflamatorio del leucotrieno B4 (LTB_4) al factor de resolución lipoxina A4 (LXA_4). AGPI: ácidos grasos poliinsaturados; PG: prostaglandinas; PMN: leucocitos polimorfo nucleados. Tomado de Schwab y Serham, 2006.

INVESTIGACIONES SOBRE RESOLVINAS Y PROTECTINAS

Los resultados de diversos trabajos recientes señalan que las resolvinas y las protectinas ejercen efectos agonistas potentes, que tienen interés para el tratamiento de algunas enfermedades de los seres humanos. En la tabla 1 se resumen los puntos fundamentales de dichos estudios.

El grupo de Serhan encontró un receptor asociado a proteína G (GPCR) denominado previamente como GPCR huérfano ChemR23, que actúa de intermediario de la señal de la RvE1 en la atenuación del NF- κ B. La unión específica de la RvE1 a este receptor se confirmó utilizando RvE1 marcada con 3H , que se preparó y aisló para confirmar las interacciones específicas de la RvE1 con el ChemR23. El tratamiento de células dendríticas con ARN interferente-pequeño específico para la ChemR23, disminuía bruscamente la regulación de la IL-2 por parte de la RvE1. Estos resultados demostraron las respuestas contrarreguladoras nuevas iniciadas en la inflamación a través de la activación del receptor de la RvE1, y aportaron los primeros indicios de la existencia de agonistas endógenos potentes antiinflamatorios derivados del EPA.⁶

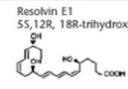
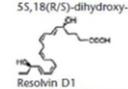
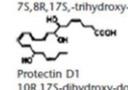
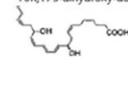
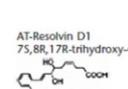
La RvE1, como mediador lipídico antiinflamatorio sistémico, disminuye el infiltrado leucocitario en varios modelos de enfermedad en ratones y en modelos de conejo con enfermedad periodontal⁹ y protege contra la aparición de colitis inducida por el ácido 2,4,6-trinitrobenceno sulfónico (TNBS).¹⁰

El efecto beneficioso de la RvE1 se cuantificaba mediante el aumento del índice de supervivencia, el mantenimiento del peso corporal, la mejoría de las puntuaciones histológicas, la disminución de la IgG sérica anti-TNBS, la disminución del infiltrado leucocitario y la expresión de genes proinflamatorios, como la IL-12p40, el TNF- α y la iNOS.^{6,10}

Así pues, la RvE1 contrarregula in vivo la lesión tisular mediada por los leucocitos y la expresión de genes proinflamatorios.¹¹

Estos datos ponen de manifiesto un mecanismo endógeno novedoso que puede subyacer en los efectos beneficiosos de los AGPI ω -3, y proporciona estrategias nuevas para el tratamiento de la inflamación de la mucosa gastrointestinal y bucal

Otras investigaciones recientes apuntan a que la protectina D1 (PD1) (neuroprotectina D1 cuando procede de células nerviosas), también muestra efectos protectores potentes. Así tenemos los resultados de los estudios de Hong et al (2003), Mukherjee et al (2004) y Levi et al (2007), determinaron respectivamente la reducción de citocinas en células gliales, protección de la apoptosis inducido por estrés oxidativo en el epitelio pigmentario de la retina y disminución del reclutamiento de eosinófilos en respuesta al alérgeno¹²

EFECTOS CELULARES Y MOLECULARES DE RESOLVINAS Y PROTECTINAS						
Generadores PUFA	Mediador	Células Diana	Acción	Receptor	Referencias	
EPA	Resolvin E1 5S,12R,18R-trihydroxy-6Z,8E,10E,14Z,16E-EPA 	PMNs	Disminuye la migración transendotelial y transepitelial; atenúa la señalización proinflamatoria activación de NF-κB dependiente de BLT1; reduce la infiltración; protege de la inflamación gastrointestinal en colitis.	BLT1	(Serhan et al., 2000; Arita et al., 2007; Campbell et al., 2007) (Bannenberg et al., 2005) (Arita et al., 2005b)	
		Plaquetas	Altera la agregación plaquetaria mediada por tromboxanos.		(Dona et al., 2008)	
		Células T Células Th17	Upregulation de la expresión de CCR5. Disminuye el reclutamiento en respuesta al alérgeno.		(Ariel et al., 2006) (Haworth et al., 2008)	
		Células dendríticas Macrófagos	Inhibe la migración y la producción de IL-12. Estimula la fagocitosis de PMNs apoptóticos.	ChemR23 ChemR23	(Arita et al., 2005a) (Schwab et al., 2007)	
EPA	Resolvin E2 5S,18(R,S)-dihydroxy-EPA 	PMNs	Disminuye el reclutamiento en respuesta al alérgeno. Disminuye la infiltración.		(Aoki et al., 2008; Haworth et al., 2008) (Tjonahen et al., 2006)	
DHA	Resolvin D1 7S,8R,17S-trihydroxy-4Z,9E,11E,13Z,15E,9Z-DHA 	PMNs	Limita la infiltración en el daño isquémico renal.		(Serhan et al., 2002; Duffield et al., 2006)	
		Células microgliales	Inhibe la expresión de IL-1β <i>in vitro</i> .		(Serhan et al. (2002)	
DHA	Protectin D1 10R,17S-dihydroxy-docosa-4Z,7Z,11E,13E,15Z,19Z-hexaenoic acid 	PMNs	Incremento de la expresión del receptor CCR5; reduce la infiltración de tejido.		(Marcheselli et al., 2003; Ariel et al., 2006)	
		Macrófagos	Estimula la fagocitosis de PMNs apoptóticos.		(Schwab et al., 2007)	
		Células T Células gliales Células epiteliales	Promueve la apoptosis <i>in vitro</i> . Reduce la producción de citocinas. Protege de la apoptosis inducido por estrés oxidativo (epitelio pigmentario de la retina).		(Ariel et al., 2005) (Hong et al., 2003) (Mukherjee et al., 2004)	
DHA + ASA	AT-Resolvin D1 7S,8R,17R-trihydroxy-4Z,9E,11E,13Z,15E,19Z-DHA 	PMNs	La dosis dependiente disminuye en la infiltración del tejido.		(Serhan et al., 2002; Sun et al., 2007)	

ASA: Aspirina. CCR5: Receptor de quimiocina. DHA: Acido docosahexaenoico. EPA: Acido eicosapentaenoico. PMNs: Leucocitos polimorfonucleares. PUFA: Ácidos grasos poliinsaturados. Tomado de Kohli P., Levi BD. Resolvins and Protectins mediating solutions to inflammation. *h Brit J Pharmacol.* 2009; 158 960-971

EL FACTOR NF-κB

El factor de transcripción NF-κB. Fue descubierto como parte de la maquinaria de transcripción de los genes de la cadena k de las inmunoglobulinas en linfocitos B (de ahí su nombre). Ahora se le reconoce un papel privilegiado en la señalización de una gran variedad de fenómenos celulares.² El sistema NF-κB participa en la transcripción de la mayoría de los genes involucrados en la respuesta inmune innata, por lo que su activación es crucial tanto para la secreción de productos proinflamatorios por parte de los macrófagos, como para la activación endotelial. NF-κB está constituido en realidad por homo y heterodímeros constituido por diferentes subunidades proteicas que se agrupan dentro de la familia Rel y que actúa como un factor de transcripción funcional que regula la expresión genética al unirse a secuencias específicas localizadas en la región promotora de los genes blanco.²

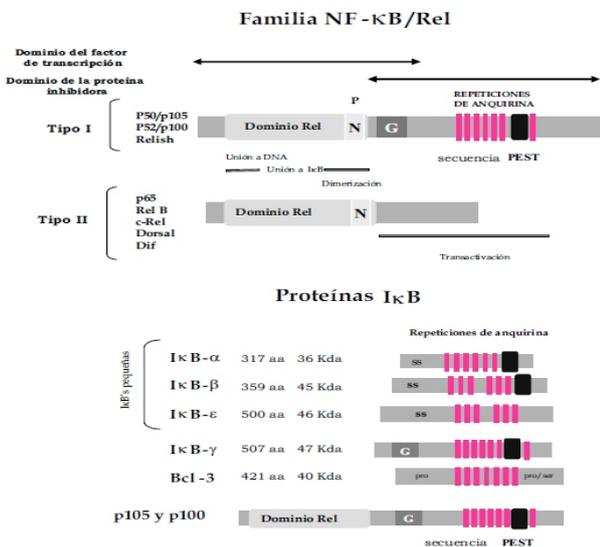
Figura 7. Estructuras de los distintos miembros de la familia Rel y de la familia IκB. **G**: sitio rico en glicina **P**: sitio consenso de fosforilación **N**: secuencia de localización nuclear. Tomado de López LN. Papel de las isoformas de la proteína inhibidora Iκb en la activación del factor de transcripción NF-κB. *Revista de Educación Bioquímica (México).* 2004; 23 (4): 140-8

Todos los miembros de la familia NF-κB muestran un dominio de homología Rel N- terminal (RDH), el cual se une al ADN. El RHD es también usado para asociar al NF-κB con el inhibidor del factor nuclear κB (IκB) tal como se muestra en la figura 7.

La familia de factores de transcripción NF-κB/Rel normalmente funciona como heterodímeros siendo el complejo p50/p65 el primero en ser descubierto. Algunos de los miembros de la familia pueden formar homodimeros tales como p50/p50 y p52/p52 actuando estos como represores de genes sensibles a NF-κB.¹³

Uno de los mecanismos concierne al origen de las subunidades p50 y p52, que se producen a partir de precursores de alto peso molecular (p105 y p100 respectivamente). A estas formas se les ha descrito como moléculas NF-κB Tipo I cuyo extremo C contiene repeticiones de anquirina que ocultan las secuencias de localización nuclear del extremo amino de la misma proteína en la que se encuentran. Dichas repeticiones de anquirina también están presentes en las diversas isoformas de IκB teniendo la misma función.²

El factor NF-κB normalmente es secuestrado en el citoplasma de la célula como un precursor inactivo que forma un complejo con la proteína inhibidora IκB. La retención de NF-κB en el compartimiento citoplásmico y su eventual traslocación al núcleo es el resultado del ocultamiento o exposición de ciertas secuencias de aminoácidos denominados péptidos señal que determinan el destino nuclear de las proteínas que los presentan. La interacción con IκB oculta una de las dos secuencias que



determinan el destino nuclear de NF- κ B. Al estar en contacto con I κ B, NF- κ B no puede ser reconocido por la maquinaria molecular que transporta (trasloca) proteínas hacia el núcleo. Los pasos necesarios para la traslocación de NF- κ B al núcleo incluyen: fosforilación, ubiquitinación y degradación en el proteosoma de la proteína inhibidora I κ B para permitir entonces la traslocación de NF- κ B al núcleo. Una vez en el núcleo, el factor se une a secuencias específicas en las regiones promotoras de genes blanco y activa la transcripción.¹⁴ La variedad de estímulos que activan NF- κ B sugiere que muchas vías de transducción están involucradas en su translocación, sin embargo, no queda claro si todas ellas convergen en un intermediario común o si la fosforilación de I κ B puede proceder de distintos estímulos.⁵ Lo que es claro es que la fosforilación de I κ B es el evento que dispara la traslocación y por tanto la regulación de la proteína cinasa que fosforila I κ B es actualmente el centro de atención en la activación de NF- κ B. Por ejemplo, dos estímulos distintos que activan NF- κ B, como IL-1 β y TNF- α activan vías de transducción que

convergen en la cinasa TAK1 (ver figura 8). Esta cinasa directamente regula a la cinasa de I κ B, entonces ¿qué distingue un estímulo del otro?, ¿son diferentes las formas de NF- κ B activadas?, ¿por qué las respuestas celulares a IL-1 β y TNF α son similares, pero no idénticos? Seguramente cada tipo celular tiene una organización distinta de la vía de transducción de señales que regulan en casos específicos la activación del factor.¹⁴ NF- κ B una vez liberado, transloca al núcleo, donde se une a secuencias ADN específicas que provocan la transcripción de los genes cuyos productos está involucrados en la respuesta mediada por NF- κ B que, en el caso del proceso inflamatorio, incluyen citocinas inflamatorias como interferón gamma (IFN- γ), IL-6 y algunas como linfotóxina, IL-2, e IL-8. NF- κ B también activa la transcripción de moléculas de adhesión como I-CAM, Selectina-E, V-CAM, moléculas quimioattractantes como la proteína quimioattractante de monocitos (MCP-1) y la interleuquina-8 (IL-8), enzimas proinflamatorias como la ciclooxigenasa- 2 (COX-2) y proteínas protrombóticas como el factor tisular (TF) y el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1)

15,16

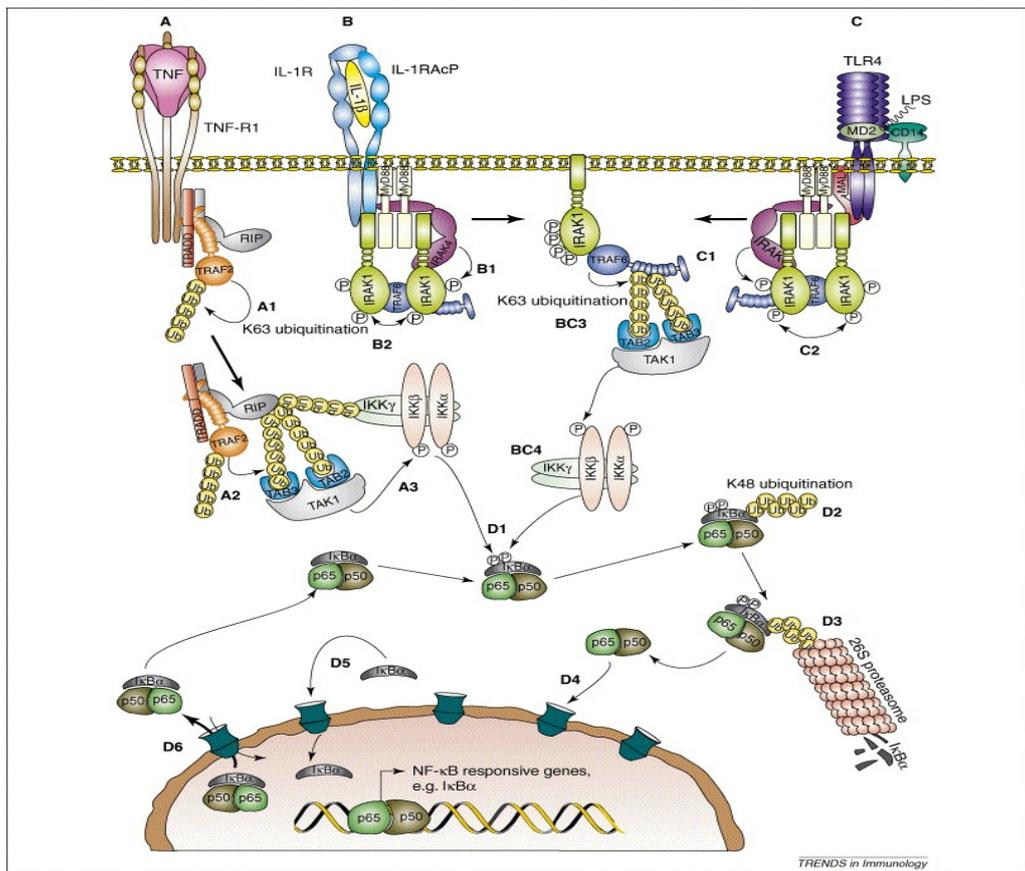


Figura 8. Mecanismo molecular de la interacción de TNF, IL1 β , lipopolisacáridos (LPS) con sus receptores y activación del NF- κ B. Tomado de Wullaert A, Heyninck K, Janssens S, Beyaert R. Ubiquitin: tool and target for intracellular NF- κ B inhibitors. Trends inmunol. 2006; 27(11): 533-40

MECANISMOS MOLECULARES DE LA ACCIÓN ANTIINFLAMATORIA POR RESOLVINAS.

Como en el caso de Lipoxina A4 (LXA4) el grupo de Serhan encontró que resolvina E1 ejerció su efecto antiinflamatorio al actuar a través de un receptor acoplado a proteína G para regular la activación del Factor NF- κ B, este receptor es Chem R23.⁶ La regulación de la translocación de NF- κ B desde el citoplasma hasta el núcleo de los macrófagos y otras células es uno de los mecanismos que pueden explicar la acción antiinflamatoria de los ácidos grasos omega-3 a través de la RvE1.⁵ (figura 9). ChemR23 se relaciona con ALXR (receptor de lipoxina A), un miembro de la familia de receptores formil péptido (FPR), fue originalmente descrito como un receptor para el péptido quimio táctico llama chemerina el cual se identificó como componente endógeno de la anti inflamación.¹⁷ La promiscuidad de la familia FPR acoplados a proteínas G se debe al número y diversidad de los ligandos que lo reconocen en donde se incluyen lípidos, péptidos, proteínas, ácidos biliares y incluso enzimas. Parece que el grupo de Serhan ha descubierto un ejemplo adicional de una serie de lípidos que ejercen sus actividades por parte de la unión a un receptor que puede, en otras circunstancias promover la quimio taxis de los leucocitos. Es probable que los FPR tales como ALXR y ChemR23 puedan asumir conformaciones ligando específica transluciendo señales específicas para cada agonista. Este concepto ha avanzado para varios acoplados a proteínas G receptores incluyendo a aquellos de la familia FPR.¹⁸

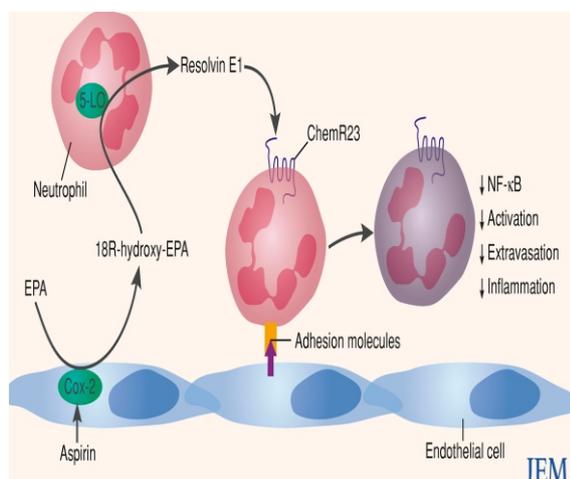


Figura 9. Resolvin E1, su receptor y acciones sobre leucocitos. Este lípido puede actuar de una forma paracrina o autocrina sobre un receptor acoplado a proteína G, denominado ChemR23, para lograr efectos inhibitorios sobre la activación de leucocitos, presumiblemente con la disminución de la síntesis y la liberación de mediadores proinflamatorios. Tomado de Flower RJ, Perretti M.

Además, el receptor ChemR23 no parece estar altamente expresado en leucocitos polimorfonucleares (PMN), pero si presentes en células presentadoras de antígenos (CPAs) tales como macrófagos y células dendríticas (CD), donde juega un rol regulatorio para controlar la migración y producción de citocinas.^{19,20}

En la fibrosis quística como se observa en la figura 10, la producción de lipoxinas se encuentra deteriorada. En respuesta a la infección o lesión del tejido, el ácido araquidónico produce leucotrieno B4 proinflamatorio que conduce al reclutamiento de neutrófilos y la inflamación aguda. Las lipoxinas son eicosanoides bioactivos derivados de ácido araquidónico. En contraste con los leucotrienos y las prostaglandinas proinflamatorias, lipoxinas (lipoxina A4 y 15-epi LXA4) tienen acción antiinflamatoria.²¹

La señalización de LXA4 y 15-epi-LXA4 al unirse a su receptor FPRL1 (del inglés N-Formyl peptide receptor-like 1) pueden proteger al inhibidor alfa del Nk-B (o en siglas I κ B α), una isoforma de la familia proteica I κ B (en la figura 10 se muestra como NFKBIA) de la acción de especies reactivas de oxígeno como el peróxido nitrito (ONOO⁻) o el anión superóxido (O₂⁻) durante el estallido respiratorio de los neutrófilos, así como también protegiendo de la acción de la subunidad catalítica quinasa alfa del complejo multiproteico IKK (por las siglas en inglés de I κ B kinase).²¹ La interacción del complejo IKK con sus sustratos (los diferentes miembros de la familia I κ B) y la fosforilación de dos residuos conservados de serina en todas las isoformas de I κ B, constituye la señal primaria que determina su degradación y por tanto NF- κ B se libere de dicha proteína reguladora, ingresando al núcleo y promoviendo la transcripción de los diversos mediadores de la inflamación anteriormente comentados.² La señalización por LXA4 al unirse a FPRL1 bloquea la vía iniciada por la fosfatasa del ácido fosfatídico con dominio tipo 2 (PPAPDC2). PPAPDC2 es una fosfatasa que transforma al prescualeno difosfato en prescualeno monofosfato, siendo el prescualeno difosfato el que inhibe a la fosfatidilinositol3-quinasa (PI3K) y también a la fosfolipasa D1 (PLD1), enzima que hidroliza a la fosfatidilcolina para generar ácido fosfatídico. Tanto PI3K y PLD1 activan a PKC-zeta proteína que está relacionado con la generación de radicales libres como el anión superóxido y también la activación del complejo IKK por fosforilación, este último complejo es el responsable de la fosforilación de I κ B para promover su degradación en el proteosoma. Leucotrieno B4 se liga al LTBR1 que a través de la vía proteína Gai y el complejo G $\beta\gamma$ activa a la señalización por PI3K y por tanto promoverá la fosforilación de I κ B, inhibiéndose de esta manera la regulación de NF- κ B. También Leucotrieno B4 al ligarse a LTBR1 promueve una mayor actividad de PPAPDC2 causando una disminución de los niveles de prescualeno difosfato y por tanto su acción inhibitoria sobre PI3K.²¹

RvE1 posee acciones contra-reguladoras para detener la migración transendotelial de los neutrófilos. Para ello RvE1 interactúa específicamente con el receptor de Leucotrieno B4 (LTBR1), el cual es altamente expresado en leucocitos polimorfonucleares (PMN). Tal como se muestra en la figura 10, estas interacciones (RvE1-LTBR1) atenúan las señales proinflamatorias dependientes de Leucotrieno B4 (LTB4) tales como, la producción de anión superóxido, la activación de NF-κB, la movilización del calcio intracelular, regulando de esta manera la migración transendotelial de neutrófilos en la inflamación aguda. Esto sugiere un potencial terapéutico de RvE1 actuando como un ligando pro resolvente que bloquearía las señales proinflamatorias, en donde LTB4 juega un rol principal en la progresión de la enfermedad (inflamación). RvE1 interactúa

selectivamente con LTBR1, pero no con el receptor cercanamente relacionado y estructuralmente similar denominado LTBR2, el cual tiene alrededor del 45% de identidad en su secuencia de aminoácidos.^{19,20} IL-8 es una de las principales quimiocinas pro-inflamatorias en las vías respiratorias de los pacientes con fibrosis quística, por tanto la regulación de la expresión y de IL8 inducida por resolvina es un camino crítico de parada de la señalización para la acumulación de neutrófilos y por tanto de la resolución de la inflamación aguda.²¹ Así pues las resolvinas en su unión con los receptores ChemR23 y LTBR-1 producirán una mayor afinidad de NF-κB por IκBα, como resultado directo del descenso de la fosforilación del complejo IκB, y la reducción de la actividad transcripcional de NF-κB sobre los promotores de genes que codifican citoquinas proinflamatorias.¹⁹

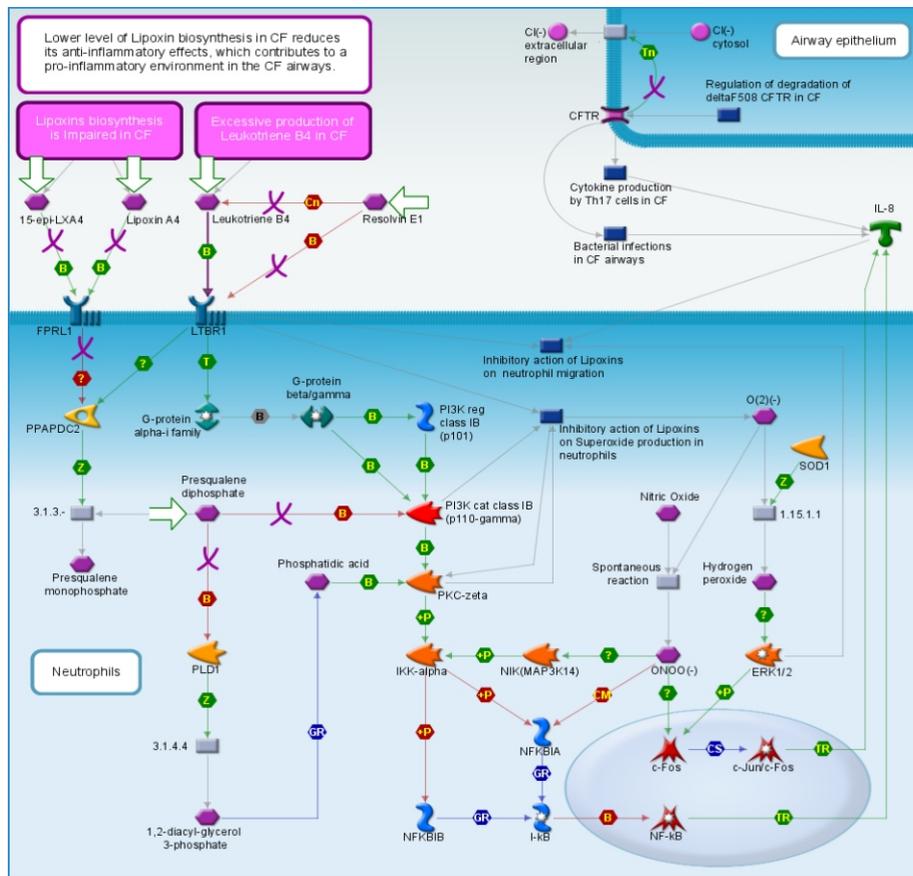


Figura 10. Mecanismo molecular antiinflamatorio de Resolvina E1 y lipoxina A4. CF: fibrosis quística. Tomado de Thomson Reuters.

CONCLUSIÓN

Los ácidos grasos omega-3 regulan el proceso inflamatorio a través de sus mediadores metabólicos resolvinas y protectinas inhibiendo la actividad del factor Nk-B en la transcripción de mediadores de inflamación, mecanismo importante en la prevención de enfermedades degenerativas originadas por procesos inflamatorios agudos y crónicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Lawrence T, Willoughby DA, Gilroy DW. Anti inflammatory lipid mediators and insights into the resolution of inflammation. *Nat. Rev. Immunol.* 2002; 2(1): 787-95.
- López LN. Papel de las isoformas de la proteína inhibidora Ikb en la activación del factor de transcripción NF-κB. *Revista de Educación Bioquímica (México)*. 2004; 23 (4): 140-8.
- González A. Efectos protectores de los ácidos grasos omega 3 en el hígado y en el tejido adiposo. [tesis doctoral]. España. Universidad de Barcelona. Facultad de Medicina. 2009.
- Seki H, Sasaki T, Tomomi Ueda T, Arita M. Resolvins as Regulators of the Immune System Review Special Issue: Resolution of Acute Inflammation and the Role of Lipid Mediators. *TheScientificWorldJournal*. 2010; 10: 818-31.
- García FJ. Los ácidos grasos omega-3 de cadena larga en la nutrición clínica. *Nutr Clin Med* 2007; 1(3): 203-18.
- Serhan C. Nuevos mediadores químicos en la resolución de la inflamación: resolvinas y protectinas *Anesthesiology Clin N Am* [en línea] 2006 [Accesado 2 Dic 2011] [24 p] Disponible en: <http://www.elsevier.es/sites/default/files/elsevier/pdf/503/3v024n0002a00600.pdf>
- Ribeiro Bonatto, S. Efecto de la suplementación de pescado durante ocho semanas sobre el sistema inmunitario innato de pacientes post remoción de tumor y efecto in vitro del aceite de pescado sobre las células tumorales. [tesis doctoral]. Brasil: Universidad Federal de Paraná, Programa de Post grado en Biología Celular y Molecular. 2008
- Barbalho SM, Bechara MD, Quesada KR, Goulart RA. Papel de los ácidos grasos omega 3 en la resolución de los procesos inflamatorios *Medicina (Ribeirão Preto)*. 2011; 44(3): 234-40.
- Hasturk RvE1 protects from local inflammation and osteoclast mediated bone destruction in periodontitis. *FASEB J*. 2006; 20: 401-3
- Ishida T, Yoshida M, Arita M, Nishitani Y, Nishiumi S, Masuda A, et al. Resolvin E1, an endogenous lipid mediator derived from eicosapentaenoic acid, prevents dextran sulfate sodium induced Inflamm Bowel Dis. 2010; 16(1): 87-95.
- Bannenberg G, Chiang N, Ariel A, Arita M, Tjonahen E, Gotlinger KH, et al. Molecular Circuits of Resolution: Formation and Actions of Resolvins and Protectins. *J Immunol* 2005; 174(7):4345-55
- Kohli P, Levi BD. Resolvins and Protectins mediating solutions to inflammation. *Brit J Pharmacol.* 2009; 158(4): 960-971
- Berridge MJ. *Cell Signalling Biology. Module 2: Cell Signalling Pathways* [en línea] 2012 [accesado 8 ago 2012]. Disponible en: <http://www.biochemj.org/csb/default.htm>
- López LN. La regulación del factor de transcripción NF-κB. Un mediador molecular en el proceso inflamatorio. *Rev Invest Clín (México)* 2004; 56(1):83-92.
- García P. Inflamación. *Rev. R. Acad. Cienc. Exact. Fís. Nat. (España)*. 2008; 102 (1): 91-159.
- Blanco L, Martin J, Gómez A y Egido J. Propiedades anti-inflamatorias e inmunomoduladoras de las estatinas. *Rev Nef (Madrid)*. 2004; 24(1): 48-9.
- Cash JL, Christian AR, Greaves DR. Chemerin Peptides Promote Phagocytosis in a ChemR23- and Syk-Dependent Manner. *J Immunol.* 2010; 184(9):5315-24.
- Flower RJ, Perretti M. Resolvin E1 in inflammation. Controlling inflammation: a fat chance?. *JEM* [en línea] 2005 Mar [accesado 7 Ago 2012]; 201(5): [3 p] Disponible: www.jem.org/cgi/doi/10.1084/jem.20050222
- Arita M, Ohira T, Sun Y, Elangovan S, Chiang N, Serhan CN. Resolvin E1 Selectively Interacts with Leukotriene B4 Receptor BLT1 and ChemR23 to Regulate Inflammation. *J Immunol* 2007; 178(6):3912-7.
- Zhai B, Yang H, Mancini A, He Q, Antoniou J, Di Battista J. Leukotriene B4 BLT Receptor Signaling Regulates the Level and Stability of Cyclooxygenase-2 (COX-2) mRNA through Restricted Activation of Ras/Raf/ERK/p42 AUF1 Pathway. *J Biochem.* 2010; 285(31):23568-80.
- Thomson Reuters.[en línea]. Inhibitory action of Lipoxins and Resolvin E1 on neutrophil functions. 2011. [accesado 7 Ago 2012] Disponible: www.genego.com/map_2693.php.

Recibido: 20 Julio 2012 | Aceptado: 19 Setiembre 2012

