

# Fisiopatología de la ciclooxigenasa-1 y ciclooxigenasa-2

[García Meijide, Juan A;](#) [Gómez-Reino Carnota, Juan J](#)

Publicado en Rev Esp Reumatol. 2000;27:33-5. - vol.27 núm 1

Leer en: [English](#)

## Texto completo

La ciclooxigenasa (COX) es la enzima clave en la síntesis de las prostaglandinas, a través de la oxidación del ácido araquidónico. Las prostaglandinas realizan tanto funciones relacionadas con la homeostasis de diversos órganos como con el dolor, la inflamación y el desarrollo de neoplasias. En 1971, sir John Vane sugirió que el mecanismo más importante de acción de los medicamentos parecidos a la aspirina era la inhibición de la biosíntesis de las prostaglandinas. Hoy sabemos que la aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos interfieren con la acción de la COX<sup>1</sup>. Los estudios iniciales demostraron que la actividad de la COX se puede incrementar en células activadas, y que esta actividad no es inhibida totalmente por los corticosteroides<sup>2</sup>. Esta evidencia llevó al descubrimiento de la existencia de dos isoformas de la COX, denominadas COX-1 y COX-2. Aunque ambas ciclooxigenasas tienen similar afinidad por el ácido araquidónico, y son homólogas en un 90%, presentan diferente afinidad por el sustrato y se encuentran en distintos lugares dentro de la célula. También hay diferencias en los genes que codifican las dos enzimas.

### Ciclooxigenasa-1 (COX-1)

La COX-1 desempeña un papel importante en la síntesis de los prostanoides para propósitos fisiológicos y regula funciones como la protección gastrointestinal, la homeostasis vascular, la hemodinámica renal y la función plaquetaria. El gen de la COX-1 mide aproximadamente 22 kb, tiene 11 exones y procede de una duplicación de un gen común muy ancestro. Se encuentra en el cromosoma 9 y su región promotora no tiene caja TATA pero sí que contiene muchos lugares de transcripción, lo que sugiere que su gen es del tipo de «genes de mantenimiento». En la célula, generalmente la COX-1 se encuentra en el citoplasma o cerca del retículo endoplásmico. Aunque la COX-1 se expresa constitutivamente en muchos tejidos, sus valores cambian durante el desarrollo. La estructura proteica de ambas enzimas es similar, con una homología superior al 90%. El peso molecular de la COX-1 es aproximadamente de 69,05 kD, y los exámenes cristalográficos han demostrado diferencias estructurales derivadas de la secuencia de aminoácidos. Su estructura presenta dos dominios, el que se une a las membranas está constituido por cuatro hélices que forman un canal que permite la entrada del ácido araquidónico de la membrana al lugar con actividad enzimática. En esta región hay dos lugares activos, uno que cataliza la ciclooxigenación y otro la peroxidación<sup>3,4</sup>.

### Ciclooxigenasa-2 (COX-2)

Aunque la existencia de varias isoformas de la COX había sido postulada a mediados de los años setenta, no fue hasta comienzo de los noventa cuando se obtuvieron evidencias concretas de una segunda isoforma de la COX, que no se encuentra presente normalmente en la célula pero aparece rápidamente tras la exposición de la célula a agentes como lipopolisacáridos o citocinas proinflamatorias, y regula la producción de los prostanoideos que participan en la inflamación y en otros procesos no inflamatorios, tanto fisiológicos como patológicos<sup>3,5</sup>. Por este motivo se denominó a la COX-2 forma inductible, y a la COX-1 forma constitutiva<sup>6</sup>. La COX-2 tiene un gen de menor tamaño, localizado en el cromosoma 1, mide aproximadamente 8,3 kb y contiene 10 exones. Su región promotora tiene lugares de ligadura que se sabe que reconocen a los glucocorticoides, a la interleucina-6 y a otras citocinas<sup>7</sup>. En la célula, la COX-2 se encuentra fundamentalmente en la región perinuclear y en la membrana nuclear<sup>4</sup>. Su aparición en las células puede ser estimulada o inducida en muchos tipos de ellas<sup>4</sup>, incluidas las relacionadas con la respuesta inflamatoria, aunque estudios recientes han demostrado que se expresa constitutivamente en diferentes puntos del aparato genital masculino y femenino y durante los procesos relacionados con la ovulación, la implantación ovular, la inducción del parto y la reproducción. También se expresa en diferentes tipos de neuronas y participa en la transformación cancerosa, en este caso a través de mecanismos de resistencia a la muerte programada (apoptosis). El mecanismo de acción en estos casos no es simplemente el de la inhibición de las prostaglandinas sino también el acoplamiento o la interferencia con las funciones de otras proteínas. Su peso molecular es de 69,09 kD. Estructuralmente la COX-1 y la COX-2 son parecidas, pero el sitio de unión para el ácido araquidónico es diferente. La COX-2 presenta un canal más amplio, que le permite el acceso a AINE de gran tamaño que no penetrarían en el canal de la COX-1. Su estructura tridimensional consta de tres unidades independientes: una similar al factor de crecimiento epidérmico 2, otra en la membrana y otra en la que contiene los dominios enzimáticos.

Además de las diferencias génicas comentadas, de distribución, regulación, expresión y estructura, ambas enzimas se activan por diferente estímulo, usan diferentes *pools* de sustrato y se acoplan a diferentes fosfolipasas A2. En células murinas, cuando la actividad de la COX-2 se bloquea, el ácido araquidónico liberado por ciertos estímulos no se puede convertir en prostaglandinas, aunque exista actividad de COX-1 en la célula.

### **Las ciclooxygenasas y el tracto gastrointestinal**

La PGE2 reduce la producción del ácido gástrico y produce vasodilatación de la mucosa. Además, aumenta la secreción de moco, jugo gástrico y bicarbonato duodenal. En los seres humanos la mayoría de las prostaglandinas con efecto protector de la mucosa gástrica son sintetizadas a través de la COX-1. Sin embargo, en los cánceres de colon humano, la COX-2 se expresa en grandes cantidades<sup>3</sup>.

### **Las ciclooxygenasas renales**

En condiciones normales las prostaglandinas se producen en diferentes regiones anatómicas del riñón. Su supresión a través del bloqueo de la COX-1 puede ser el mecanismo más importante de la nefrotoxicidad producida por los AINE. Por ejemplo, las prostaglandinas PGI2, PGE2 y PGD2 disminuyen la resistencia vascular mediante la dilatación de los vasos medulares y el aumento de la perfusión del riñón. Esto produce

redistribución del flujo sanguíneo desde la corteza renal a las nefronas de la región yuxtamedular. La inhibición de estas prostaglandinas tiende a disminuir la perfusión renal total y a redistribuir el flujo sanguíneo hacia la corteza. En situaciones extremas, esto culmina en una vasoconstricción renal aguda e isquemia medular que puede desembocar en fallo renal agudo. Además, la PGE2 tiene un efecto diurético y natriurético, de ahí la retención hidrosalina que producen los AINE. La PGE2 junto con la PGI2 mantienen el filtrado glomerular. La síntesis renal de las prostaglandinas es un mecanismo fisiológico para contrarrestar la disminución de la perfusión renal. La reducción del flujo sanguíneo ocurre en situaciones de contracción volumétrica. En estas circunstancias las PG generan una vasodilatación compensatoria de la vasculatura renal que contrarresta el efecto de la estimulación del eje renina-angiotensina-aldosterona. El mantenimiento de las funciones renales en pacientes con fallo cardíaco, cirrosis e insuficiencia renal depende de la acción vasodilatadora de las prostaglandinas. La PGE2 y la prostaciclina que intervienen directamente en este efecto vasodilatador son sintetizadas a través de la vía de la COX-1. En situaciones de deprivación salina se ha visto expresión de COX-2 en la mácula densa renal<sup>9,10</sup>.

### **Las ciclooxigenasas en la artritis**

Tanto en el líquido sinovial como en la membrana sinovial de los pacientes con artritis se detecta COX-1 y COX-2 a nivel proteico y de ARNm<sup>11,13</sup>. En ambos casos las células responsables son células mononucleadas de estirpe monocítico-fagocitario. La contribución de cada una de estas dos isoformas a la síntesis de las prostaglandinas aún no se conoce con exactitud. Existen datos que señalan que la producción de PG puede depender casi exclusivamente de la COX-2, incluso en presencia de la COX-1. En sistemas murinos *in vitro* la síntesis de PG es dependiente del acoplamiento entre las fosfolipasas y las ciclooxigenasas. Por ejemplo, el tratamiento con mitógenos de fibroblastos produce un aumento en la liberación de PG. Si se bloquea la expresión de COX-2 no se producen PG, aun en presencia de COX-1. Esto, en humanos, explicaría cómo inhibidores selectivos de la COX-2 podrían inhibir la síntesis articular de PG (dolor e inflamación), aun en presencia de grandes cantidades de COX-1 en la membrana sinovial y en las células del líquido sinovial<sup>12-14</sup>.

### **Otras funciones de las ciclooxigenasas**

La COX-1 se encuentra en las neuronas de todo el cerebro, sobre todo en el área frontal. En los neonatos existen valores elevados de expresión de COX-2 en la región frontal, que se mantienen más reducidos en la edad adulta. En algunos animales, y quizás también en seres humanos, la COX-2 también se expresa en la médula espinal<sup>15</sup>.

La COX-1 y la COX-2 se expresan en el epitelio uterino durante la etapa inicial del embarazo. Ambas pueden ser importantes para la implantación del óvulo y para la génesis y desarrollo de la placenta<sup>16</sup>. Diversos estudios epidemiológicos han encontrado relación entre la ingestión de aspirina y el riesgo de cáncer de colon. También se ha visto que algunos antiinflamatorios reducen el número de pólipos adenomatosos en pacientes con poliposis familiar. En el cáncer de colon y en los carcinomas colorrectales se ha visto una elevada expresión de COX tanto a nivel proteico como de ARNm. Estudios recientes sugieren la asociación de la COX-2 y la carcinogénesis de colon. También se han encontrado valores elevados de COX-2 en modelos murinos de poliposis familiar, y en roedores con carcinoma de colon incluido químicamente se ha

observado que inhibidores selectivos de la COX-2 suprimen la formación de los adenomas<sup>8,17-20</sup>.

La conexión entre la COX y la enfermedad de Alzheimer está basada en estudios epidemiológicos. Se ha comprobado que el contenido de COX-2 en el tejido cerebral de los pacientes con Alzheimer es más bajo de lo normal, lo que puede reflejar una excesiva pérdida de neuronas en los estadios avanzados de la enfermedad<sup>21</sup>.

### **Las ciclooxygenasas y los nuevos antiinflamatorios**

Una de las áreas con más futuro en la investigación es el desarrollo de sustancias químicas que sean inhibidores específicos de la COX-2.

Se han desarrollado una variedad de ensayos biológicos para definir la actividad de los AINE contra la COX-1 y la COX-2. Con esos ensayos se ha podido comprobar que los diferentes AINE poseen un efecto inhibitor variable. *In vitro*, algunos parecen inhibir más selectivamente la COX-2 que la COX-1, sin embargo la relevancia clínica de estos ensayos es dudosa. Contrariamente, parece tener más significado clínico la especificidad de la inhibición. El concepto de especificidad es un concepto *in vivo* que refleja la capacidad de supresión de la COX-2 clínicamente (inflamación) sin inhibir clínicamente la COX-1 (ausencia de efectos gástricos y ausencia de efectos sobre la función plaquetaria). Hasta el momento, ninguno de los AINE disponibles ha demostrado tener un efecto específico sobre la COX-2. No obstante, hay dos moléculas que reúnen esta cualidad y que aparecerán en el mercado en breve. Su efecto sobre la inflamación y dolor y la ausencia de efectos secundarios relevantes parece que supondrán un paso importante en la terapéutica de las enfermedades inflamatorias.

## **Bibliografía**

1. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature (New Biol)* 1971; 231: 232-35.
2. Masferrer JL, Zweifel BS, Seibert S. Selective regulation of cellular cyclooxygenase by dexametason and endotoxin in mice. *J Clin Invest* 1996; 86: 1375-9.  
[Pubmed](#)
3. Morita I, Schindler M, Regier MK, Otto JC, Hori T, Smith WL. Differential intracellular locations for prostaglandin endoperoxidase H synthetase-1 and -2. *J Biol Chem* 1995; 270: 10902-908.  
[Pubmed](#)
4. Crofford LJ. COX-1 and COX-2 tissue expression: implications and predictions. *J Rheumatol* 1997; (Supl 49): 15-9.
5. Balsinde J, Balboa MA, Denis EA. Functional coupling between secretory phospholipase A2 and cyclooxygenase-2 and its regulation by cytosolic group IV phospholipase A2. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 7951-56.  
[Pubmed](#)
6. Copeland RA, Willians JM, Giannaras J, Nurnberg S, Covington M, Pinto D. Mechanism of selective inhibition of the inducible isoform of prostaglandin G/H synthase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 11202-206.  
[Pubmed](#)
7. Hla T, Neilson K. Human cyclooxygenase-2 cDNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 7384-88.

[Pubmed](#)

**8.** *Oshima M, Dinchuk JE, Kargman SL, Oshima H, Hancock B, Kwong JM et al.* Suppression of intestinal polyposis in APC delta716 knockout mice by inhibition of cyclooxygenase 2 (COX-2). *Cell* 1996; 87: 803-9.

[Pubmed](#)

**9.** *Dinchuk JE, Car BD, Focht RJ.* Renal abnormalities and altered inflammatory response in mice lacking cyclooxygenase 2. *Nature* 1995; 378: 406-9.

[Pubmed](#)

**10.** *Harris RC, McKanna JA, Akai Y, Jacobson HR, DuBois RN, Breyer MD.* Cyclooxygenase-2 associated with the macula densa of rat kidney and increases with salt restriction. *J Clin Invest* 1994; 94: 2504-10.

**11.** *Crofford LJ, Wilder RL, Ristimaki AP, Hajime S, Remmers EF, Epps HR.* Cyclooxygenase-1 and -2 expression in rheumatoid synovial tissues: effects of interleukin-1B, phorbol ester and corticosteroids. *J Clin Invest* 1994; 93: 1095-101.

[Pubmed](#)

**12.** *Kang RY, Freire-Moar J, Sigal E.* Expression of cyclooxygenase-2 in human and an animal model of rheumatoid arthritis. *Br J Rheum* 1996; 35: 711-18.

**13.** *Iñiguez MA, Pablos JL, Carreira PE, Cabre JJ, Gómez-Reino JJ.* Detection of COX-1 and COX-2 isoforms in synovial fluid cells from inflammatory joint diseases. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 773-78.

[Pubmed](#)

**14.** *Amin A, Attur M, Patel RN.* Superinduction of cyclooxygenase-2 activity in human osteoarthritis-affected cartilage. *J Clin Invest* 1997; 99: 1231-37.

[Pubmed](#)

**15.** *Kaufmann WE, Andreasson KI, Isakson PC, Worley PF.* Cyclooxygenase and the central nervous system. *Prostaglandins* 1997; 54: 601-24.

[Pubmed](#)

**16.** *Lim H, Paria BC, Das SK, Lagenbach R, Trzaskos JM, Dey SK.* Multiple female reproductive failures in cyclooxygenase 2-deficient mice. *Cell* 1997; 91: 197-208.

[Pubmed](#)

**17.** *Sheng H, Shao J, Kirkland SC, Isakson P, Coffey RJ, Morrow J et al.* Inhibition of human colon cancer cell growth by selective inhibition of cyclooxygenase-2. *J Clin Invest* 1997; 99: 2254-59.

[Pubmed](#)

**18.** *Benett A, Civier A, Hensby CN.* Measurements of arachidonate and its metabolites extracted from human normal and malignant gastrointestinal tissue. *Gut* 1987; 28: 315-18.

[Pubmed](#)

**19.** *Dubois RN, Smalley WE.* Cyclooxygenase, NSAIDs and colorectal cancer. *J Gastroenterol* 1996; 31: 898-906.

[Pubmed](#)

**20.** *Eberhat CE, Coffey RJ, Radhika A, Giardello FM, Ferrenbach S, DuBois RN.* Up-regulation of cyclooxygenase 2 gene expression in human colorectal adenomas and adenocarcinomas. *Gastroenterology* 1994; 107: 1183-88.

**21.** *Breitner JC.S, Wels KA, Helms MJ.* Delayed onset Alzheimer's disease with nonsteroidal antiinflammatory and histamine h-2 blocking drugs. *Neurobiol Aging* 1995; 16: 523-30

[Pubmed](#)

García Meijide, Juan A<sup>a</sup>; Gómez-Reino Carnota, Juan J<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Reumatología. Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela.