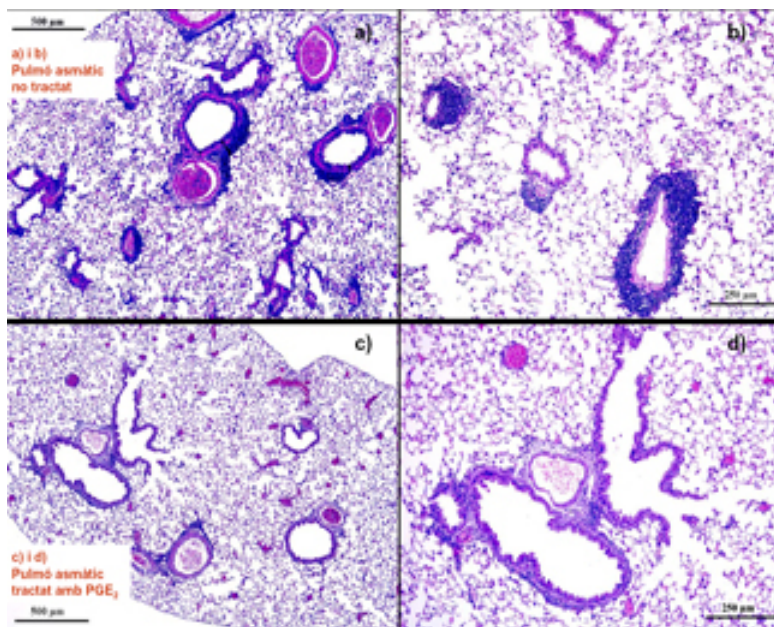


07/2009

Prostaglandinas para tratar el asma



Aproximadamente 150 millones de personas en todo el mundo padecen asma, siendo en las sociedades más avanzadas donde la incidencia es más elevada. Y no se detiene. Datos que deben tenerse muy presentes, dado que actualmente carecemos de un fármaco curativo. Además, si no es correctamente evaluada y tratada, esta enfermedad puede mermar considerablemente la calidad de vida de las personas afectadas. En la búsqueda de nuevos caminos terapéuticos, las prostaglandinas (PG) han aparecido en escena. Moléculas en origen, constituyen toda una familia de mediadores celulares con múltiples funciones: intervienen en la respuesta inflamatoria, provocan la contracción de la musculatura lisa o regulan la temperatura corporal, entre otras. Este artículo analiza la posibilidad de que la PGE₂ (la dinoprostona, un tipo de PG) actúe como una molécula antiasmática en la región pulmonar. Para estudiarlo, por un lado han expuesto ratones a extractos de ácaros del polvo como nuevo modelo de asma alérgica inducida. Y por otro, les han inoculado agonistas de receptores de

PGE₂. Los resultados del experimento evidencian una disminución inflamatoria y una inhibición de la actividad mastocitaria en los pulmones, es decir, la PGE₂ disminuye la sensibilización del organismo ante la presencia de un alérgeno. Estos resultados permiten consolidar el modelo de estudio, y abren las puertas a futuros tratamientos.

La complejidad y el desconocimiento de gran parte de la patogenia del asma alérgica dificultan la identificación de nuevas dianas terapéuticas, un objetivo fundamental para una enfermedad con una incidencia en aumento en los países más desarrollados. En la inducción de la disfunción respiratoria y de la inflamación alérgica características del asma participan un entramado de moléculas y de células inmunitarias. Entre las muchas moléculas estudiadas destacan las prostaglandinas (PG), productos de la actividad de las ciclooxigenasas (COX). Investigaciones recientes en pacientes asmáticos y en modelos de asma en ratón apuntan hacia el posible efecto protector de algunas PG como la PGE₂, particularmente en el pulmón. Sin embargo no se conocen los mecanismos mediante los cuales la PGE₂ ejerce sus acciones beneficiosas. A partir de numerosos experimentos *in vitro*, y algunos *in vivo*, se deduce que el efecto protector de la PGE₂ en el asma puede deberse a sus efectos antiinflamatorios e inmunosupresores. Se ha demostrado por ejemplo que esta PG es capaz de atenuar la actividad mastocitaria *in vitro*, mediante su interacción directa con los receptores prostanoideos (EP) presentes en su superficie. Se sabe que la activación de estas células desencadena la liberación de diversidad de mediadores, muchos de los cuales podrían inducir los fenómenos de hiperreactividad bronquial (AHR: contracción exagerada de la musculatura lisa bronquial) e inflamación. Por tanto, se puede pensar en la posibilidad de modificar *in vivo* la respuesta asmática actuando sobre los mastocitos mediante el uso de agonistas o antagonistas de los receptores EP.

El objetivo de este estudio, ha sido avanzar en el conocimiento de los mecanismos protectores de la PGE₂ en el asma, para la futura identificación de nuevas dianas terapéuticas antiasmáticas. Para ello se utilizó un nuevo modelo de asma alérgica aguda inducida mediante la exposición vía intranasal de ratones Balb/c a extractos de ácaros del polvo. En este modelo se estudió el impacto de la administración vía subcutánea de agonistas de los receptores prostanoideos PGE₂ y sulprostona, un agonista de los receptores EP₁/EP₃, en la respuesta respiratoria inducida por la exposición a ácaros del polvo en relación a la reactividad bronquial, el infiltrado celular pulmonar, el perfil de citosina Th1/Th2 y la actividad de los mastocitos pulmonares en las vías respiratorias de estos ratones.

La exposición intranasal a ácaros del polvo induce una clara disfunción respiratoria (AHR) y una intensa inflamación de tipo Th2 con predominancia de eosinófilos e incremento de la producción pulmonar de las citocinas, IL-5 e IL-13. Paralelamente a estas alteraciones, se observa un marcado aumento de la actividad, pero no del número de mastocitos. El tratamiento de los ratones con PGE₂ vía subcutánea atenúa claramente el proceso inflamatorio, reduciendo sobre todo el número de eosinófilos. La disminución de la inflamación en los animales tratados se acompaña de una disminución de las citocinas Th2, IL-5 e IL-13, lo que sugiere que el efecto de la PGE₂ sobre la inflamación se debe en parte a su capacidad de atenuar la respuesta Th2. Además, en los mismos ratones la PGE₂ inhibe con claridad la actividad de los mastocitos

pulmonares, lo que apunta directamente hacia los mastocitos como mediadores del papel atenuador de la inflamación que ejerce la PG. La sulprostona no reproduce el efecto de la PGE₂ ni sobre la respuesta inflamatoria ni sobre la actividad de los mastocitos. Bajo las condiciones experimentales utilizadas, ni la PGE₂ ni la sulprostona administradas vía subcutánea, alteran la AHR inducida por exposición al alérgeno.

Nuestros resultados contribuyen a consolidar el modelo inducido por ácaros del polvo como idóneo para la investigación básica de los mecanismos implicados en el asma alérgica y para la búsqueda de dianas en el sistema COX/PGE₂. Hemos demostrado en el modelo de ratón sensible a ácaros del polvo el efecto inhibitorio de la PGE₂ en la inflamación Th2 y hemos sugerido que este efecto puede estar mediado por la reducción de la actividad de los mastocitos pulmonares. Los hallazgos obtenidos en este trabajo conjuntamente con el avance en el conocimiento de los mecanismos por los cuales la PGE₂ ejerce su efecto protector en el asma, pueden ayudar a identificar en el futuro nuevas dianas terapéuticas.

Aida Herrerias

Universitat Autònoma de Barcelona

aida.herrerias@uab.cat

Referencias

Aida Herrerias, Rosa Torres, Mariona Serra, Alberto Marco, Jordi Roca-Ferrer, César Picado, Fernando de Mora. Subcutaneous prostaglandin E2 restrains airway mast cell activity in vivo and reduces airway eosinophilia and lung Th2 cytokine overproduction in a house dust mite-induced mouse model of asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2009 Mar 17, 149(4):323-332.

[View low-bandwidth version](#)