

5) 20/11/81



Universidad Nacional Autónoma de México
FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

**PROSTAGLANDINAS: BIOSINTESIS A PARTIR
DE ACIDOS GRASOS POLINSATURADOS. SU
ACTIVIDAD BIOLOGICA Y METABOLISMO
UNA REVISION BIBLIOGRAFICA**

TESIS PROFESIONAL
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA
P R E S E N T A
FRANCISCO AGUILAR SOTO
Asesor: M. V. Z. Fernando Pérez Gil Romo

MEXICO, D. F.

1981

**TESIS DONADA POR
D. G. B. - INAM**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A MI MADRE

mi agradecimiento más profundo

C O N T E N I D O

- I) RESUMEN
- II) INTRODUCCION
- III) MATERIAL Y METODOS
- IV) RESULTADOS
 - 1.- Generalidades
 - 1.1 Definición
 - 1.2 Historia
 - 2.- Estructura
 - 2.1 Nomenclatura
 - 2.2 Tipos de prostaglandinas
 - 3.- Biosíntesis
 - 3.1 Los ácidos grasos esenciales como precursores
 - 3.2 Los principales ácidos grasos esenciales formadores de prostaglandinas y su actividad biológica.
 - 3.3 Disponibilidad del substrato
 - 3.4 Sistema enzimático
 - 3.5 Inhibidores de la PG sintetasa
 - 3.6 Deficiencia de los ácidos grasos esenciales y su relación con las prostaglandinas.

4.- Prostaglandinas - endoperóxidos y tromboxanos, bi
reguladores de vida corta.

4.1 Descubrimiento

4.2 Origen natural

4.3 Tipos de endoperóxidos y tromboxanos

4.4 Inhibición de la tromboxano (TX) sintetasa

4.5 Actividad biológica de tromboxanos y endope-
róxidos.

5.- Actividad biológica de las prostaglandinas.

5.1 Sistema cardiovascular

5.2 Aparato respiratorio

5.3 Tracto gastrointestinal

5.4 Sistema nervioso

5.5 Aparato reproductor femenino

5.6 Aparato reproductor masculino

6.- Metabolismo.

6.1 Interrelación de las prostaglandinas con los
mensajeros hormonales, la movilización de las
grasas y su efecto antilipolítico.

6.2 Catabolismo de las prostaglandinas

V) DISCUSION

VI) CONCLUSIONES

VII) BIOGRAFIA CONSULTADA

I. R E S U M E N

I. RESUMEN

Dado que en la práctica profesional veterinaria se ha venido incrementando el uso de las prostaglandinas y debido a la importancia de su papel fisiológico en el organismo, se efectuó una revisión bibliográfica de dicho tema que englobó lo publicado de 1970-1980. La revisión se nutrió fundamentalmente de los artículos y abstractos de los artículos que se obtuvieron del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) a través del servicio de Consulta a Bancos de Información (SECOBI), y se consultó a los siguientes bancos de información; BIOSIS PREVIEWS, CAB ABSTRACTS, Y EXCERPTA MEDICA.

Los artículos y resúmenes de los artículos consultados fueron traducidos al español, analizados resumidos y clasificados en los siguientes capítulos:

- Generalidades.
- Definición.
- Historia.
- Estructura y Nomenclatura.
- Biosíntesis.
- Actividad biológica y Metabolismo.

Dándole mayor énfasis a los tres últimos temas.

II. INTRODUCCION

II. INTRODUCCION

Es a Von Euler a quien se le atribuye el crédito del descubrimiento de las prostaglandinas, siendo Battezz, y Boulet 1913⁵¹; y Kusrock y Lib, quienes mostraron su actividad farmacológica, principalmente en el útero humano (18, 39, 51, 53, 95).

Von Euler determinó el principio activo de estas sustancias, y las denominó prostaglandinas; demostrando además, que los ácidos grasos poliinsaturados constituyen su base química (18, 39, 51, 53, 72, 82, 95, 119).

El ácido prostanoico es el compuesto principal de las prostaglandinas, éstas han sido encontradas principalmente en el semen humano y en el extracto de las vesículas seminales de borrego. Muchos tejidos del cuerpo, contienen cantidades moderadas de las prostaglandinas, pero su papel fisiológico preciso no ha sido bien definido (42, 72, 82).

Las prostaglandinas, están divididas en tres series, formando dos grupos principales. Y el hallazgo más importante en el estudio de las prostaglandinas, es el de que pueden ser biosintetizadas a partir de los ácidos grasos esenciales, diferenciándose cada prostaglandina por el grado de insaturación del ácido graso del que derivan. Un hecho importante en el estudio de estas sustancias, ha sido encontrado en la actividad biológica de los ácidos grasos esenciales, quienes poseen efectos parecidos a las prostaglandinas (17, 18, 39, 51, 54, 72, 95).

Existe sin embargo poca cantidad de ácido graso, presente en las células, ya que estos están incorporados a los fosfolípidos. Existen numerosos tejidos y órganos en los que se ha comprobado la biosíntesis de prostaglandinas, como por ejemplo; pulmones, piel, cerebro, órganos reproductivos, intestino y riñón. La enzima responsable de la síntesis de las PGs, es un complejo enzimático llamado prostaglandina sintetasa, la cual es inhibida principalmente por drogas antiinflamatorias parecidas a las aspirinas (17, 18, 39, 51, 54, 68, 72).

Se ha buscado un efecto curativo de las prostaglandinas en el tratamiento de la deficiencia de los ácidos grasos esenciales, sin embargo, hasta ahora no se han mostrado resultados positivos totalmente (54, 72, 95, 99).

Ciertos compuestos intermediarios en la biosíntesis de las prostaglandinas se descubrieron, que poseían acciones farmacológicas parecidas, o en algunos casos superiores a las prostaglandinas clásicas, dichas sustancias se les conoce como Endoperóxidos y Trombóxanos, los cuales fueron inicialmente aislados de las plaquetas, pero recientemente se ha comprobado su biosíntesis en diversos tejidos del organismo animal y humano (18, 51, 54, 72).

A partir del aislamiento y caracterización de las prostaglandinas realizada por Bergstrom y colaboradores, diversos estudios han demostrado que las prostaglandinas tienen efectos extremadamente diversificados y no únicamente estimulantes o relajantes del músculo liso. Se sabe por

ejemplo que la PGE_1 incrementa o disminuye la inflamación, además de estimular la contracción del músculo liso, inhibe la producción de ácido estomacal, abre los tubos bronquiales, bloquea la liberación de grasas. Se ha mostrado también que las prostaglandinas están implicadas en la defensa de los tejidos y mecanismos de defensa (17, 18, 42, 48, 51, 52, 53, 72, 82, 95, 101, 102, 119).

Prostaglandinas específicas (PGE_1 y PGE_2 alfa) actúan a nivel hipotalámico en el control de la liberación hormonal, así las prostaglandinas pueden efectuar la secreción de las hormonas LH, FSH y prolactina, este efecto es probablemente mediado por el hipotálamo y es posible que las prostaglandinas sean intermediarias en la liberación de toda la estimulación hipotalámica hipofisiaria y la inhibición hormonal. El papel de las prostaglandinas en la función de las plaquetas sanguíneas ha sido estudiado también, y las evidencias indican una relación en el control de la coagulación (17, 102).

A niveles renales, la PGA_2 y PGE_2 actúa como hormonas locales con propiedades fisiológicas tales como la regulación del agua y retención de sal. Han sido implicadas - así mismo como un sistema de autoregulación sanguínea entre partes diferentes del riñón (102).

Varios autores han demostrado que las prostaglandinas bajan la presión sanguínea arterial sistémica, cuando son inyectadas en forma endovenosa, siendo las prostaglandinas de la serie E más potentes que las F. Otras de sus -

acciones farmacológicas se refieren a la inhibición de las contracciones del músculo liso respiratorio, siendo la PGF_2 alfa la menos activa, pero la que se halla más comúnmente en los pulmones, el estómago y el intestino (delgado y grueso) de muchas especies se contraen a bajas concentraciones de prostaglandinas, además las del tipo E y A inhiben la secreción del ácido clorhídrico por la mucosa gástrica. Se ha observado que esto inhibe la formación de úlcera en la rata. En el cerebro se han observado diversos efectos de las prostaglandinas, entre ellos los de sedación y catatonía.

El músculo liso del tracto reproductor de varias especies responden en forma diferente a las prostaglandinas, algunas estimulan la contracción y otras la inhiben, existen evidencias de que la PGF_2 alfa, está implicada como hormona luteolítica en el cuy y el borrego (17, 18, 42, 48, - 51, 52, 53, 72, 82, 95, 101, 102, 119).

Se han hecho estudios para mostrar la interrelación entre las PG's, la adenil ciclasa y el AMPc-prostaglandina sintetasa, los resultados muestran que no únicamente las prostaglandinas juegan un papel importante en la función celular, sino también en la acción hormonal, por ejemplo, el nivel de AMPc es dependiente parcialmente de PGE en numerosos tejidos tales como el SNC, cuerpo luteo, hígado, riñón y plaquetas, sin embargo las relaciones exactas entre prostaglandinas y el adenosín monofosfato cíclico no son bien conocidas, a pesar de ello dos respuestas hormonales influenciadas por la PG_1 relacionada con el AMPc es la ac

ción lipolítica sobre la grasa del epididimo, y la acción de la vaso presina sobre el agua y el movimiento de iones (18, 23, 51).

III. MATERIAL Y METODOS

M A T E R I A L Y M E T O D O S

La tesis se dividió para su desarrollo en 7 capítulos los -
cuales se enuncian a continuación:

- 1) Resumen
- 2) Introducción
- 3) Material y Métodos
- 4) Resultados
- 5) Discusión
- 6) Conclusiones
- 7) Bibliografía

La base de la tesis se fundamenta en las traducciones, análisis y clasificación de los artículos y abstractos de artículos proporcionados por el Consejo Nacional de Ciencia y - Tecnología a través de su Servicio de Consulta a Bancos de Información (CONACYT-SECOBI), y por el centro de Información Científica y Humanística de la Universidad Nacional -- Autónoma de México (CICH-UNAM), atendiendo a los siguientes bancos de Información: Biosis Previews, Cab Abstracts y Excerpta Médica. En el desarrollo de esta tesis se consultaron un total de 60 publicaciones en los que aparecen los artículos referentes a la misma de 1969-1980.

Dichas publicaciones se señalan a continuación.

- 1) Academic Press New York
- 2) Acta Médica ET Biológica
- 3) Acta Obstetricia ET Gynaecologica Japonica
- 4) Advances in Prostaglandin and Thromboxane Research

- 5) Agents Actions
- 6) Annual Review of Biochemistry
- 7) Annual Review of Physiology
- 8) Ateneo - México
- 9) Biochemica et Biophysica Acta
- 10) Biochemical and Biophysical Research Communications
- 11) British-Journal of Dermatology
- 12) British-Journal of Obstetrics and Gynaecology
- 13) British-Journal of Pharmacology; London
- 14) Canadian Journal of Physiology and Pharmacology
- 15) Clinical Pharmacology and Therapeutics
- 16) European Journal of Clinical Investigation
- 17) European Journal of Medicinal Chemistry-Chimioterapeutic
- 18) European Journal of Pharmacology
- 18) Experientia
- 19) Federation Proceedings
- 20) Fertility and Sterility
- 21) Interamericana México
- 22) Japan Architect International Medicine
- 23) Journal of Allergy and Clinical Immunology
- 24) Journal of Biological Chemistry
- 25) Journal of Clinical Investigation
- 26) Journal of Endocrinology
- 27) Journal of Investigate Dermatology
- 28) Journal of Lipid Research
- 29) Journal of Medicinal Chemistry
- 30) Journal of Nutrition
- 31) Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics
- 32) Journal of Pharmacologic

- 33) Journal of Physiology - London
- 34) Journal of Reproduction and Fertility
- 35) Journal of Thoracic Diseases
- 35) Kindney International
- 37) Life Science
- 38) Lipids
- 39) Lung Biology in Health and Disease
- 40) Nature: of London
- 41) Nutrition and Metabolism
- 42) Nutrition Reviews
- 43) Pharmacological Research Communication
- 44) Postgraduate Medicine Journal
- 45) Proc. Alza
- 46) Proceedings National Academy o Sciences of the USA
- 47) Proceedings of the International Congresse of Pharmacology
- 48) Proceedings Society for Experimental Biology and Medicine
- 49) Prostaglandins
- 50) Prostaglandins Research
- 51) Psychological Medicine
- 52) Recent Progress in Hormone Research
- 53) Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology
- 54) Review of Respiratory Diseases
- 55) Rivista di Zootechnia e Veterinaria
- 56) Second Nobel Symposium
- 57) Thrombosis and Haemostases
- 59) University of Michigan, AM Arbor 1973
- 60) Veterinaria México

Para el desarrollo total de la presente tesis se utilizaron un total de 134 referencias bibliográficas.

Los artículos y resúmenes de los artículos consultados se clasificaron de acuerdo al formato de la revista *Physiological Reviews*.

1. GENERALIDADES

1. GENERALIDADES

1.1. DEFINICION

Las prostaglandinas naturales son ácidos hidroxilados - poliinsaturados, derivados de un compuesto principal, - llamado ácido prostanóico, (Fig. 1), el cuál contiene veinte átomos de carbono y un anillo ciclopentano. Han sido encontradas en el semen humano y en el extracto de las vesículas seminales del borrego (actualmente se ha visto su amplia distribución en casi todos los tejidos de animales y en el humano); son substancias que bajan la presión arterial, estimulan la musculatura lisa intestinal y uterina y difieren de cualquier otra substancia presente en el organismo. Se les considera como agentes que aparecen y desaparecen en forma espontánea, los cuales modulan su existencia pasajera, y modifican muchos eventos fisiológicos. Hasta el momento, no existe una denominación diferente para las prostaglandinas y todos los autores coinciden en denominarlas como originalmente se estableció. (18, 25, 42, 52, 68, 69, 72, 82).

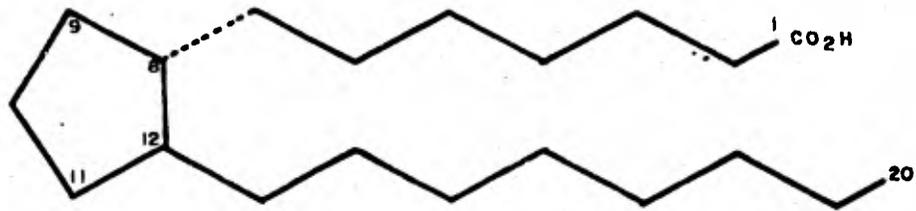


Fig. 1 Acido Prostanico

1.2. HISTORIA

El crédito del descubrimiento de las prostaglandinas, - corresponde al científico sueco, premio Nobel 1934, - - U.S. von Euler. Aunque ciertamente, otros investigadores, observaron efectos farmacológicos con extractos - prostáticos y con semen, que pueden ahora ser atribuidos a la presencia de las prostaglandinas (52, 95).

Los primeros estudios realizados fueron hechos por Batez, Boulet (1913), Kuzrock y Lieb (1930), quienes demostraron que el semen humano podía inducir fuertes contracciones o relajamiento, cuando se aplicaba al útero humano (18, 39, 52, 53).

Fue Von Euler (1934-1936, 1939), quien estableció, que el principio activo del agente vasodepresor y factor estimulante de los músculos (substancia presente en el - plasma seminal humano y las glándulas vesiculares del - borrego), pertenecía a un grupo completamente nuevo de substancias que aparecen espontáneamente, al que denominó prostaglandina (18, 39, 52, 53, 72, 82).

Observaciones similares fueron hechas simultáneamente, pero en forma independiente por Goldblatt. Von Euler - mostró que el principio activo de la prostaglandina, - era un ácido liposoluble y que difería químicamente de todas las substancias conocidas con similar actividad - biológica; por ejemplo, de la histamina y la acetil colina (18, 39, 52).

Tiempo después (1957), Sune Bergstrom y Sjovall, basados en los estudios de Von Euler, aislaron dos prostaglandinas, la prostaglandina E_1 y la prostaglandina El alfa, en el instituto Karolinska (18, 39, 52, 53, 72, - 82, 95, 119).

Eliason (1959) hizo una observación importante con fracciones de eyaculados de humanos, comprobando que la prostaglandina humana es secretada principalmente por las vesículas seminales, y no por la próstata. En 1960 - - Bergstrom y colaboradores aislaron 2 compuestos, la prostaglandina E y la F. En 1963 enunciaron la estructura química de algunas prostaglandinas naturales. (18, 39).

Posteriormente a estas investigaciones primarias, los subsiguientes descubrimientos han avanzado rápidamente, hasta los recientes descubrimientos de sustancias intermediarias de las prostaglandinas que tienen efectos parecidos a éstas últimas, conociéndose también su actividad biológica (52).

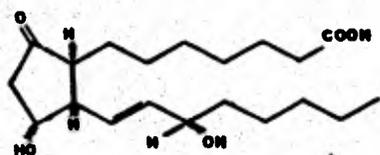
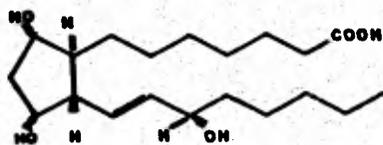
2. ESTRUCTURA

2. E S T R U C T U R A

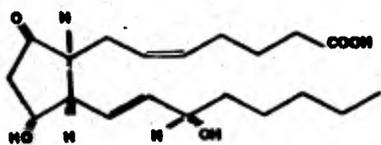
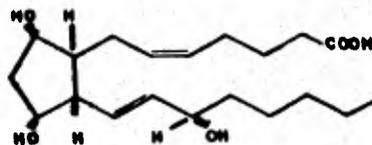
2.1. NOMENCLATURA

El nombre químico correcto de todas las prostaglandinas, sus metabolitos y sus análogos se obtienen por referencia de su fórmula estructural. El grado de insaturación y el tamaño de las cadenas, está indicada por un número-escrito después de la letra, por ejemplo, prostaglandina tipo E₁ (PGE₁). La reducción química de una prostaglandina tipo E, produce dos alcoholes isoméricos, alfa y beta. Para facilitar la lectura, se usa la abreviación - (PG), seguida del correspondiente grado de insaturación, y si está o no reducida (18, 39, 101, 119).

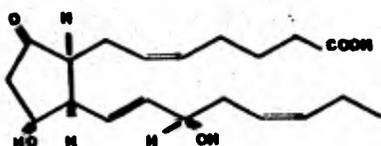
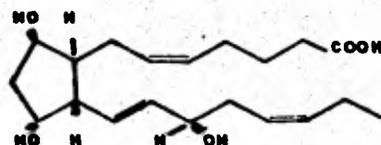
(Ver Figs. 2 y Tabla I)

PSE₁

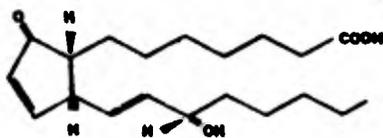
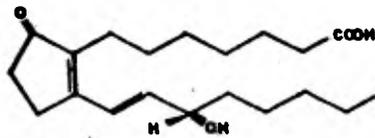
PSE1a

PSE₂

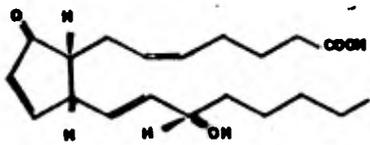
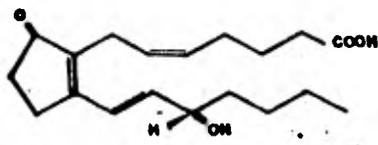
PSE2a

PSE₃

PSE3a

PSE₄

PSE4a

PSE₅

PSE5a

Figure 2

TABLA 1.- Nombres y designaciones de algunas prostaglandinas			
Prostaglandina E ₁	PGE ₁	ácido 11 α ,15 α dihidroxi-9-oxo-13-trans-prostenoico	PG(E $\alpha\alpha$) ₁
Prostaglandina E ₂	PGE ₂	ácido 11 α ,15 α -dihidroxi-9-oxo-5-cis-13-trans-prostadienoico	PG(E $\alpha\alpha$) ₂
Prostaglandina F _{1a}	PGF _{1a}	ácido 9 α ,11 α ,15 α trihidroxi-13-trans-prostenoico	PG($\alpha\alpha\alpha$) ₁
Prostaglandina F _{1b}	PGF _{1b}	ácido 9 β ,11 α ,15 α trihidroxi-13-trans-prostenoico	PG($\beta\alpha\alpha$) ₁
Prostaglandina F _{2a}	PGF _{2a}	ácido 9 α 11 α 15 α trihidroxi-5-cis-13-trans-prostadienoico	PG($\alpha\alpha\alpha$) ₂
Prostaglandina A ₁	PGA ₁	ácido 15 α hidroxi-9-oxo-8(12),13-trans-prostadienoico	PG(A α) ₁
Prostaglandina B ₁	PGB ₁	ácido 15 α -hidroxi-9-oxo-8(12),13-trans-prostadienoico	PG(B- α) ₁

2.2. TIPOS DE PROSTAGLANDINAS

Las prostaglandinas (PG), están divididas en tres series: la primaria presenta una doble ligadura entre las posiciones 13 y 14, la secundaria una ligadura olifénica adicional entre C5 y C5, y la terciaria, con 3 dobles ligaduras localizadas entre C17 y C18, forman 2 grupos principales, el primario incluye a los miembros de las familias E y F, y los miembros de las familias A, B, C, D, G, y la H forma la secundaria (Fig. 3), (18, 39, 52).

Las prostaglandinas naturales primarias PGA_2 , PGB_2 y PGC_2 , poseen un grupo carboxilo en la posición 9, parecida a las prostaglandinas de las series E, pero difieren por la posición de la doble cadena en el anillo. Las prostaglandinas de la familia D, tales como PGD_2 , son 11-oxoprostanoides, mientras las PGG y PGH (llamados también PGR_2 o sustancia lábil estimulador de la coagulación), son endoperóxidos biosintéticos intermediarios. - Samuelsson et. al.¹⁸ recientemente, ha indicado que la PGG_2 y/o la PGH_2 al metabolizarse, dan lugar a entidades nuevas aisladas, llamadas tromboxano A_2 y Tromboxano B_2 (PHD). El interés mostrado en las prostaglandinas de la familia D, llevó a la observación de que la PGD_2 es uno de los productos formados durante la descomposición no enzimática del endoperóxido PGH_2 derivado del ácido araquidónico. (18).

Recientemente se encontró una PG de importancia natural-biológica, que es la 19-hidroxiPG de las familias A y E (Fig. 5), así mismo se reporta el aislamiento y determinación estructural de la PGX (prostaciclín) la cual inhibe la coagulación de las plaquetas (18).

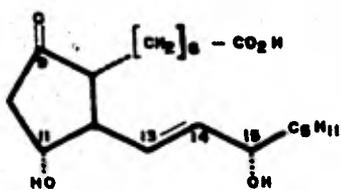
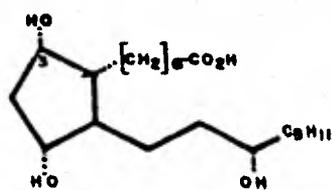
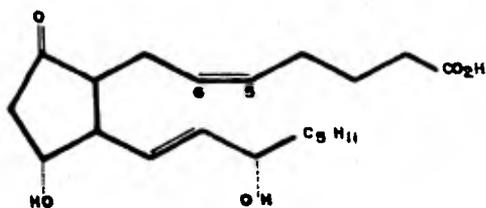
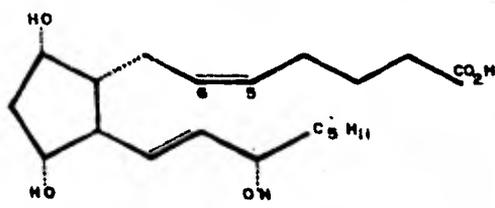
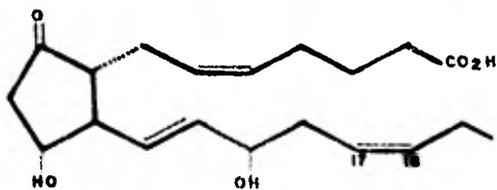
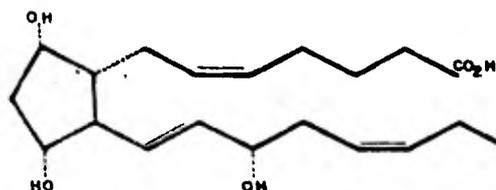
2 PGE₁3 PGF_{1a}4 PGE₂5 PGF_{2a}6 PGE₃7 PGF_{3a}

Figure 3

3. BIOSINTESIS

3. B I O S I N T E S I S

3.1. LOS ACIDOS GRASOS ESENCIALES COMO PRECURSORES

La demostración de la conversión de ciertos ácidos grasos esenciales en prostaglandinas (Bergstrom y Van Dorp-1964), ha llevado a trabajos subsecuentes sobre su bioquímica, biosíntesis y catabolismo. Los procedimientos experimentales de biosíntesis han sido múltiples y con numerosos tejidos, pero en todos ellos, los ácidos grasos esenciales han servido como fuente de sustrato, con lo cual queda establecida la capacidad biosintética de la mayoría de los tejidos del organismo para con las prostaglandinas (17, 18, 35, 49, 55, 95, 102, 119).

En los últimos años, se han efectuado numerosas investigaciones y ensayos para lograr la biosíntesis de las prostaglandinas, se han utilizado múltiples y novedosas técnicas y en muy diversas preparaciones, se ha utilizado sustrato radiactivo, rayos ultravioletas (Lord y Ziboh 1976), este último procedimiento aumenta la biosíntesis de las prostaglandinas. Así mismo, se ha demostrado en preparaciones celulares y con diferentes técnicas cromatográficas y en un número considerable de tejidos animales y humanos, la capacidad de los ácidos grasos esenciales de servir como precursores de las prostaglandinas, no hallándose hasta el momento, otro tipo de precursor que la de los ácidos grasos poliinsaturados (14, 27, 32, 46, 50, 54, 62, 78, 80, 90, 100, 118).

(Fig. 4).

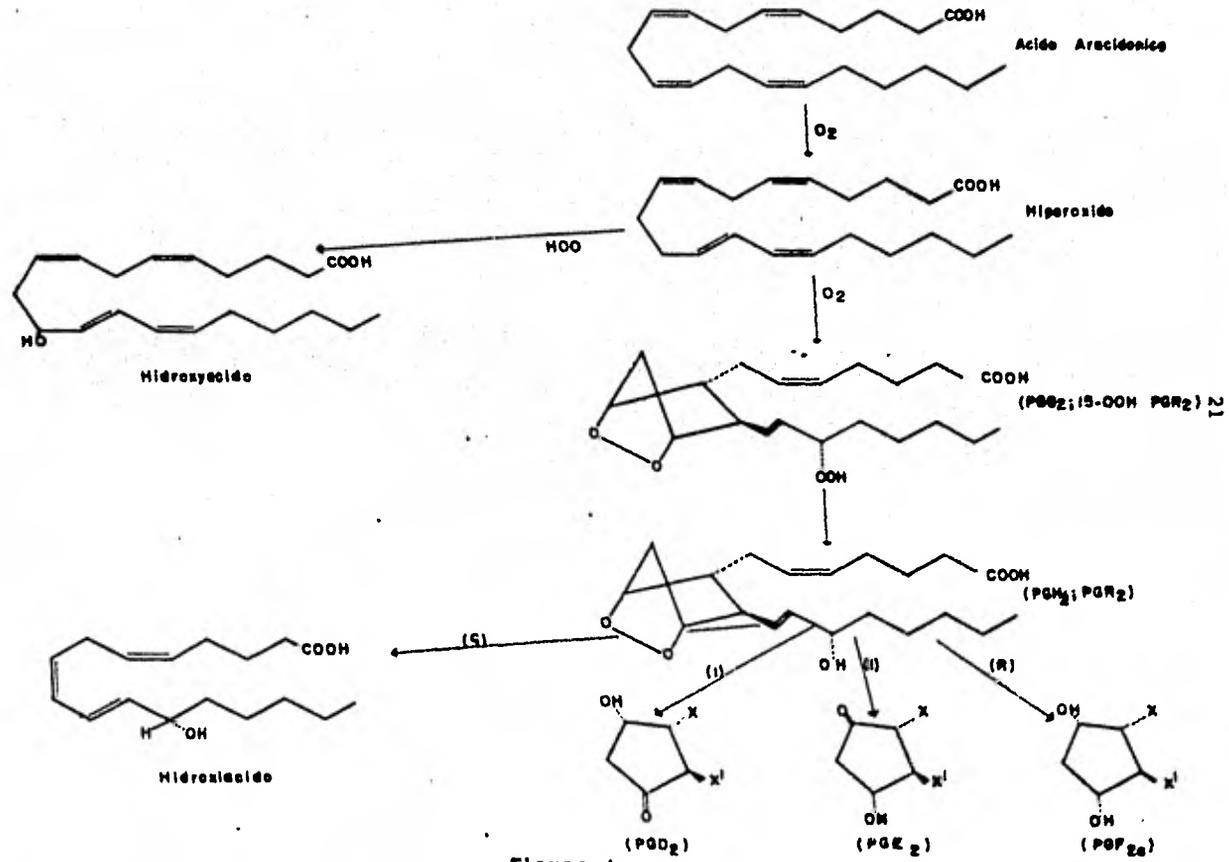


Figure 4

3.2. LOS PRINCIPALES ACIDOS GRASOS ESENCIALES FORMADORES DE PROSTAGLANDINAS Y SU ACTIVIDAD BIOLÓGICA.

Los principales ácidos grasos esenciales que se reportan como sustratos de las prostaglandinas son: el ácido araquidónico (20:4) y el ácido linolénico (18:3); estos ácidos poliinsaturados, derivan del ácido linoleico (18:2) - (Figs. 7 y 8). Nuevos estudios confirman que el ácido araquidónico es el principal ácido graso formador de prostaglandinas tipos E, F alfa, E, y nuevos compuestos intermedarios como los endoperóxidos, y que el ácido linolénico actúa como precursor de las PGF y PGF alfa (17, 18, 25, 27, 32, 39, 52, 55, 72, 102, 119).

Se ha demostrado que los ácidos grasos poliinsaturados, y en especial los que sirven como precursores de las prostaglandinas, tienen acciones parecidas a estas últimas, - siendo el de mayor potencia biológica el ácido araquidónico. Actualmente, se reporta un nuevo efecto aparte de los que se han demostrado, dicho efecto, consiste en la protección celular que sucede en las células hepáticas, - cuando son llevadas a condiciones de hipoxia (similar a lo que ocurre en una lesión hepática), esta condición se observó que aumentaba la síntesis de las prostaglandinas- (30, 32, 34, 54, 56, 78, 90, 112).

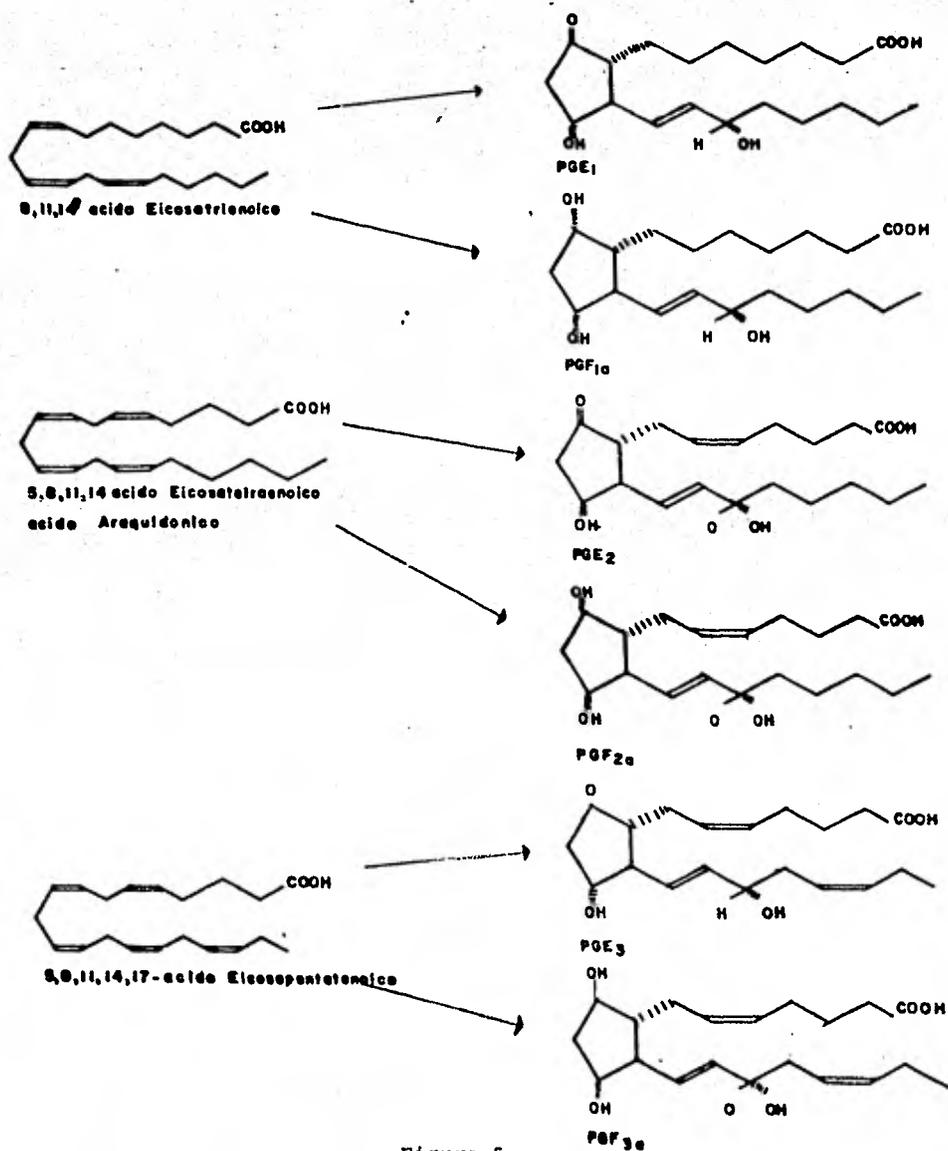


Figura 5

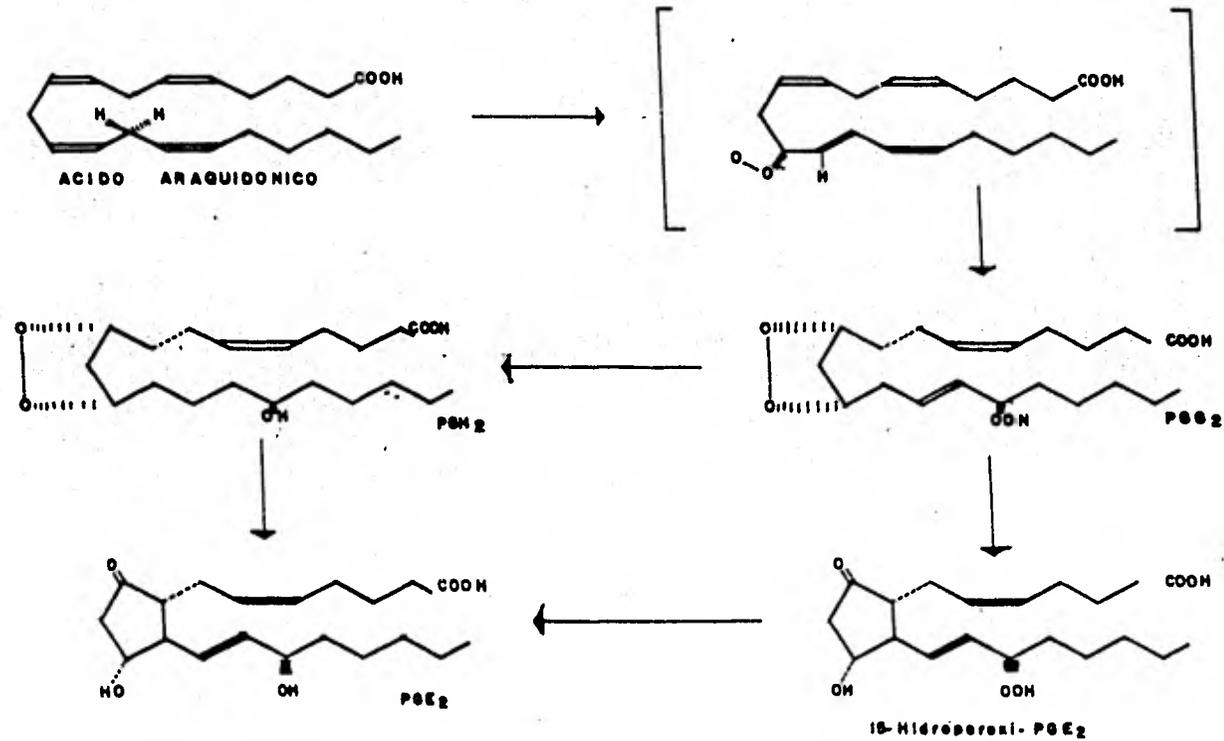


Fig. 6 Patrones en la biosintesis de la PGE₂

3.3. DISPONIBILIDAD DEL SUBSTRATO.

Es conocido que los rangos de formación de las prostaglandinas, está directamente relacionado con la disponibilidad del sustrato (ácidos grasos poliinsaturados). Esto último se conoce desde 1964, simultáneo al conocimiento de la estructura de las PGE y PGF. Sin embargo, estudios recientes, demuestran que hay relativamente poca cantidad de sustrato en las células. Lands⁶⁹ determinó la presencia de ácidos grasos disponibles, en forma de fosfolípidos en las glándulas vesiculares del borrego, por medio de la cromatografía de gases. Debido también al tipo de ácido graso presente en los órganos y a su cantidad relativa, se produce un tipo determinado de prostaglandina, que puede ser mayor PGE o PGF, debido al tipo de ácido presente (69).

Isackson³⁴ demostró en ensayos radiactivos, que la mayor parte del ácido araquidónico se encuentra ligado a ésteres de fosfolípidos, como los ésteres del colesterol y a triglicéridos, y que es liberado por enzimas lipasas y fosfolipasas. Hay muchas evidencias (Dao Hai, Samuelsson, Vonkeman y Van Dorp) (89), de que la enzima responsable de la liberación de los ácidos grasos precursores de las prostaglandinas, es la fosfolipasa A (fosfatidacil-hidrolasa EN-3,1,1.4, tipo A2); Keirse⁵⁶ ha realizado experimentos en los cuales señala que la PGF₂ alfa, actúa sobre la lipasa A regulando su función. (27, 32, 56).

Mozzi⁸⁹ llevó a cabo experimentos con cortes de cerebro, -
y sugiere que el ácido araquidónico, puede también ser -
originado de otros lípidos, probablemente de lípidos neu-
tros (27, 32, 56, 62, 85, 88, 89, 106, 109).

3.4. SISTEMA ENZIMATICO

Se han logrado obtener pruebas, de que la mayor capacidad biosintética de las prostaglandinas, es debida a la cantidad del complejo multienzimático conocido como PG sintetasa. Este complejo, parece estar presente en todos los tejidos mamíferos (102).

Christ y Van Dorp (1972-1973), han conducido extensas investigaciones dentro de la capacidad sintética de un amplio rango de tejidos, incluyendo la de organismos no mamíferos como artrópodos, moluscos y celenterados (26, 39, 90, 112).

Los órganos con mayor actividad sintética son: riñón y pulmón con un 10 a 40%, intestino con sólo 3% y otros, tales como bazo y aorta con menos de 1%. Los únicos órganos que parecen poseer una gran actividad con 74% o más, son las vesículas seminales de hombre, oveja, y bovino (14, 26, 27, 34, 39, 81, 90, 112, 115, 126).

3.5. INHIBIDORES DE LA PG SINTETASA

Diversos investigadores (Nogteren⁵², Lands⁴⁸, Hwang-Ho---Dong⁵⁵), han comprobado que la enzima PG sintetasa, es parcialmente inhibida por diversas sustancias. Se ha encontrado que drogas parecidas a las aspirinas, provocan dicha inhibición, el indometacin se ha mostrado también como un potente inhibidor de la PG sintetasa (17, 18, 52, - 68, 72).

Debido a este descubrimiento original, la inhibición por esos y otros agentes parecidos a las aspirinas, han sido demostrados en 30 diferentes sistemas (Flower 1974), incluyendo homogenados de tejidos, fracciones subcelulares, tejidos aislados, así como, animales enteros. En los primeros experimentos, la inhibición de la PG-sintetasa fué cuantificada biológicamente, pero en la actualidad, los investigadores han empleado una variedad de técnicas en las que incluyen ensayos radiométricos, espectrofotométricos, polarográficos, así como también, técnicas inmunoquímicas y cromatográficas (102).

Se ha publicado una lista bastante completa de las drogas que tienen mayor actividad inhibitoria en diferentes tejidos, permitiendo hacer una comparación directa de actividad en forma decreciente; de esta manera, se señala el ácido mefenámico, el flufenámico, el naproxeno, la fenil butazona, y la aspirina o ibuprofen por último. En años recientes, sin embargo, se reportan nuevos productos, ta-

les como el probenecid, el verde de bromóresol y otros. Las prostaglandinas sufren una inhibición en su transporte a las células, en donde son metabolizadas, principalmente al pulmón, ésto provoca una permanencia de su actividad biológica (26, 52, 55, 102).

El indometacín es la droga que más comúnmente se menciona como bloqueador de la síntesis de prostaglandinas, debido a su potencia, y es usado como agente farmacológico para investigar las acciones de las PG en el riñón (Roman 1978). Sin embargo, se reporta que la inhibición de las prostaglandinas por haberse siempre llevado a cabo en experimentos in vitro, al hacerlo en in vivo no se ha determinado adecuadamente. Así, se ha mostrado recientemente (Tergno et al.¹⁰²) que el indometacín, no inhibe la liberación renal de las prostaglandinas en perros sin anestésiar, Roman et al.¹⁰², encontraron que en experimentos con ratas in vivo, la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, es menor que la que se ha hallado in vitro, debido a que el indometacín inhibe también el metabolismo de las prostaglandinas; no obstante, se aclara que ésto no necesariamente puede ser transpolado a otras especies de animales. El descubrimiento más reciente y también más interesante en relación con las substancias inhibidoras de la síntesis de PG, lo reporta Hopp⁵⁰ y colaboradores, ellos señalan a la vitamina E y los alfa tocoferoles, como inhibidores de la síntesis de PG, lo cual parece hacerlo al menos en dos formas; en forma indirecta, al inhibir la fosfori-

lasa A, la cual regula la liberación del precursor de la síntesis de prostaglandinas, o por inhibición directa sobre la PG-sintetasa, ya que la vitamina E es una sustancia antioxidante (73, 79, 93, 123, 131).

3.6. DEFICIENCIA DE LOS ACIDOS GRASOS ESENCIALES Y SU RELACION CON LAS PROSTAGLANDINAS

Siendo los ácidos grasos esenciales (AGE) precursores de las PG, ésto ha sido causa de que numerosos investigadores hallan querido probar un efecto curativo de las prostaglandinas sobre la deficiencia de AGE. Sin embargo la administración intravenosa u oral de prostaglandinas, no ha modificado esa condición. (55, 72, 95, 99).

En recientes investigaciones, Ziboh y Hsia, han demostrado que la aplicación tópica de PGE₂ en lesiones severas de la piel, resulta benéfico pero no altera la composición de AGE que en la piel de ratas deficientes de AGE es baja sobre todo en el ácido araquidónico. Esto sugiere que los efectos de la PGE₂ en la mayoría de las lesiones puede estar relacionado con su efecto inhibitorio sobre la esterificación anormal del esteroi en la piel.

Por otra parte la inyección intraperitoneal de PGE₂, no redujo las lesiones de la piel (133).

Varios autores en pruebas realizadas con ratas, han observado diversos efectos de la deficiencia de los AGE. Se ha observado por ejemplo, que en homogenados de médula de riñón de rata deficiente en AGE, había más conversión de ácido araquidónico a PGE₂, que en ratas alimentadas con aceite de pescado. Parnham⁹⁴, describe ampliamente otros

fenómenos relacionados con la deficiencia de AGE. (11, -
94, 92).

4. PROSTAGLANDINAS
ENDOPEROXIDOS Y TROMBOXANOS
BIORREGULADORES DE VIDA CORTA

4. PROSTAGLANDINAS ENDOPEROXIDOS Y TROMBOXANOS, BIORREGULADORES DE VIDA CORTA

4.1. DESCUBRIMIENTO

Fue en el curso del estudio de la biosíntesis de las prostaglandinas, que la existencia de 2 moléculas de precursores de las prostaglandinas PGG₂ y PGH₂, llamadas endoperoxidos, fueron descubiertos (18, 52, 68, 40).

Sobre la base de estos hallazgos, se propuso que una estructura endoperoxido, es formado como un intermediario - en la biosíntesis de las prostaglandinas (18). La estructura del endoperoxido fue postulada en 1964 estrictamente sobre consideraciones teóricas. La primera evidencia experimental de un derivado endoperoxido, fue reportada por Samuelsson, quien encontró, que cuando la PGE₁ fue biosintetizada en una atmósfera de 16 átomos de oxígeno y también de 18, los dos oxígenos del anillo ciclopentano contuvieron entre dos átomos de 16 (O₂) ó 2 átomos de 18 - - (O₂).

Esos datos mostraron que los oxígenos de C-9 y C-11 del esqueleto de la prostaglandina, era originada de la misma molécula de oxígeno, e indicaba una estructura peróxido - cicloco, que pudo ser isomerizado a PG de la serie E o en una PG de la serie F (18, 25, 40, 44, 52, 68, 132).

Recientemente Hamberg y Samuelsson⁴⁰, en una serie de experimentos, hicieron posible la biosíntesis, aislamiento y caracterización de las moléculas del endoperóxido (40).

4.2. ORIGEN NATURAL

Las prostaglandinas, endoperóxidos y tromboxanos, se descubrieron originalmente en las plaquetas humanas. Sin embargo, Lands et. al.⁶⁹, reportaron que la formación de tromboxanos no está limitada a las plaquetas, y que la transformación del ácido araquidónico en estos compuestos, también ha sido observado en tejidos como el pulmonar, esplenico, renal, en leucocitos, arteria umbilical, y cerebro. Más recientemente, Sun et. al.¹¹⁵, reportan la producción de tromboxanos en cuerpo lúteo de yegua, útero de conejo, mono y hombre; así como, intestino de rata (18, - 68, 115).

Existe pues un sistema enzimático ampliamente distribuido en los tejidos mamíferos, y al igual que la PG-sintetasa, está localizado en las fracciones celulares. Esta enzima, ha sido llamada tromboxano (TX) sintetasa, es una ciclooxigenasa y probablemente sea una isomerasa; pero los estudios actuales de la cinética de la conversión de PG-endoperóxidos a tromboxanos (TX) llevados a cabo por Anderson et. al.¹, demuestran lo contrario. Existe otra enzima, la prostaciclina sintetasa que da origen al prostaciclín (PGI_2), que es un tromboxano que se ha encontrado en las paredes vasculares (Sun et. al. 1978), de aorta y en la región fúndica del estómago. Zenzer et. al.¹³², recientemente observaron que la PGE_2 , PGF_2 alfa y PGD_2 , son estimuladores de la tromboxano sintetasa (1, 31, 40, 115, 116).

4.3. TIPOS DE ENDOPEROXIDOS Y TROMBOXANOS

Ya que recientemente Stamberg y Samuelsson³¹ lograron la biosíntesis, aislamiento y caracterización de los endoperóxidos, se procedió posteriormente a conocer los pasos biosintéticos de la formación de los tromboxanos (31).

Los tipos de endoperóxidos y tromboxanos, se forman en el transcurso de la biosíntesis de las prostaglandinas y difieren en las posiciones de algunos radicales; así después de la formación de la PGG_2 (el primer endoperóxido), a partir del ácido araquidónico y por medio de la enzima microsomal que es una oxigenasa cíclica, la síntesis procede al menos en 2 direcciones: la isomerasa puede convertir la PGG_2 a PGH_2 (segundo endoperóxido de importancia), y ambas pueden ser convertidas a PGE_2 , PGD_2 , PGF_2 alfa o a tromboxano A_2 (TXA_2), la cual es inestable y lleva a la formación del tromboxano B_2 (TXB_2). La prostaciclina (PGI_2), es inestable y lleva a la formación de PGI_2 alfa. Las figuras 7 y 8 presentan de una manera esquemática los pasos necesarios para llevar a cabo el proceso de formación de endoperóxidos, tromboxanos y prostaglandinas clásicas (1, 18, 25, 40, 115, 131, 132).

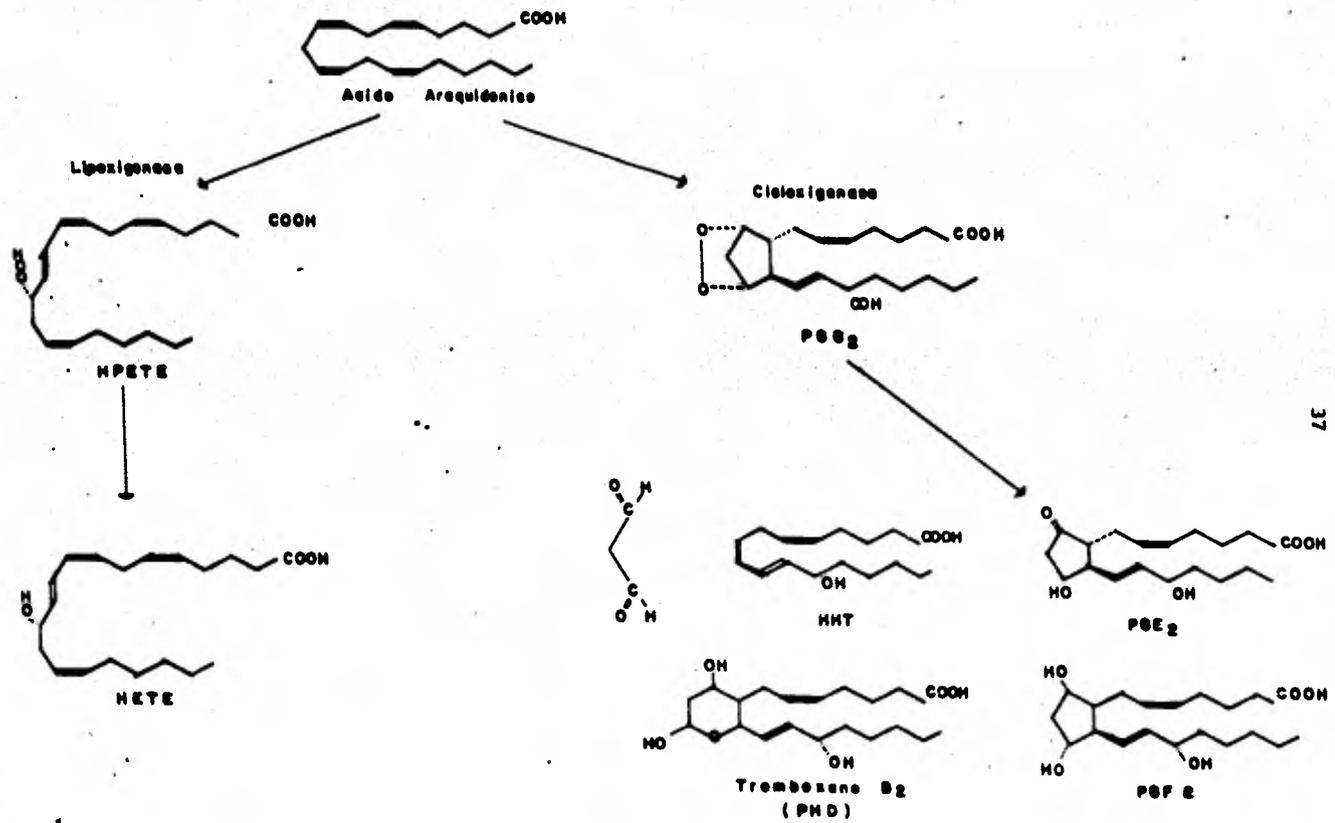
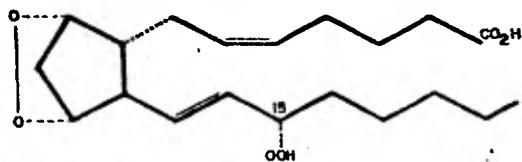
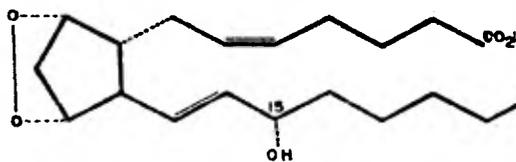
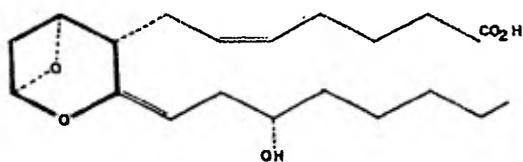
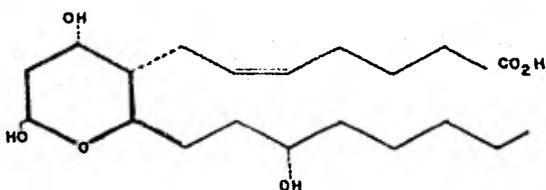
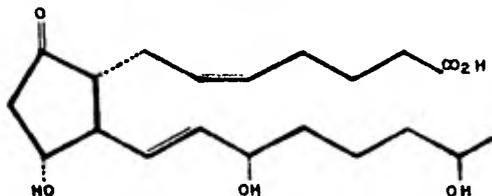
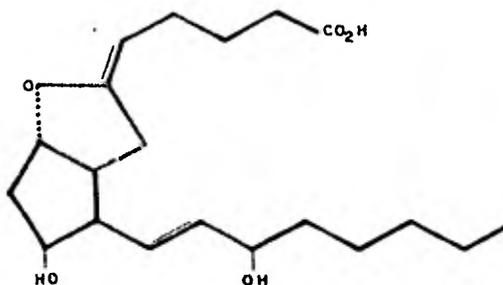


Figura 7

12 PPG₂13 PGH₂14 TROMBOXANO A₂15 TROMBOXANO B₂

16



17 PGX

Figura 8

4.4. INHIBICION DE LA TROMBOXANO (TX) SINTETASA

Debido a que los endoperóxidos y tromboxanos son metabolitos intermediarios de la biosíntesis de las prostaglandinas, y aunque tienen en algunos casos, acciones biológicas diferentes o más potentes que las prostaglandinas clásicas, se ha comprobado que no obstante a ésto, son inhibidas por las mismas drogas que inhiben la biosíntesis de las prostaglandinas (1, 7, 26, 31, 40, 47, 90, 116, 123, -132).

Drogas antiinflamatorias no esteroideas, que incluyen a la aspirina, oxifenilbutazona y al ácido flufenámico, han sido estudiadas como inhibidores de los tromboxanos. Brun et. al.⁷, mencionan que sólo grandes cantidades de estas drogas producen esta inhibición. Otras drogas como la benzadamina, el ácido 9, 11, azoprostá-5-13, y el imidazole, bloquean la síntesis de tromboxanos.

Nijkamp et. al.⁹⁰, reportaron que el imidazole en cantidades de 50-75 mg/ml a través del pulmón y bazo, inhiben la producción específicamente de TXA₂ (7, 90, 123, 129, 132).

Realizando experimentos con útero grávido de conejo en relación a la biosíntesis de PGs y su catabolismo, Sun et. al.¹¹⁶, observaron que administrando inhibidores de la TX-sintetasa, tales como, aspirina e indometacín, retrasan la iniciación del parto (116).

Recientemente se ha encontrado (Gorman R.R. 1975), que - los endoperóxidos son sintetizados aún cuando se inhiba - la síntesis de prostaglandinas de la serie E y F₂ alfa; aunque los estudios son dudosos, debido a que sólo se - han efectuado en plaquetas humanas (40, 116).

4.5. ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE TROMBOXANOS Y ENDOPEROXIDOS

Samuelsson¹⁸, demostró en diversas investigaciones, las acciones de los principales endoperóxidos. Gorman et. al.³¹, en numerosos trabajos, han postulado que los endoperóxidos y tromboxanos, han sido encontrados como activos agentes biológicos en por lo menos tres sistemas que controlan los metabolitos cíclicos y que son: en la coagulación de las plaquetas, contracción del músculo liso vascular, y en la lipólisis del tejido adiposo (31).

Sin embargo, como estas sustancias se han encontrado ampliamente distribuidas en los tejidos de los mamíferos, sus acciones no se limitan exclusivamente a las mencionadas anteriormente. En la misma forma, la prostaciclina (PGI_2), una nueva prostaglandina descubierta recientemente, disminuye la presión sanguínea y la resistencia periférica. Kloeze³¹, fué el primero que reportó que la PGE_1 , podía inhibir la coagulación de las plaquetas. Se ha observado que la PGH_2 y la PGG_2 causan coagulación de las plaquetas humanas al igual que la TXA ; además es un potente vasoconstrictor e inhibe a la adenil ciclase e inhibe la coagulación de las plaquetas, así mismo, la prostaciclina está envuelta en la regresión lútea de la rata, conejo y oveja, y si excede a ciertos umbrales de sus niveles en el útero grávido, puede eliminar el bloqueo de la progesterona y provocar el principio del parto (5, 27, 31, 44, 116, 132).

Los endoperóxidos son potentes estimuladores del músculo-liso vascular con tres acciones a saber: a) Un efecto depresor pasajero inicial, b) actividad presora prolongada y finalmente, c) una leve respuesta pasajera (31).

Se ha aceptado actualmente, que los endoperóxidos son reguladores del metabolismo celular, debido a la acción sobre los adipositos de cabra en que se han observado. Las prostaglandinas, endoperóxidos y tromboxanos, inhiben la lipólisis, bajando los niveles de adenosín-monofosfato-cíclico, puesto que los tromboxanos y el prostaciclín poseen actividades biológicas potentes parecidas a las prostaglandinas, al principio de su estudio, muchas observaciones biológicas se pensaron, eran debidas a las prostaglandinas clásicas, pero actualmente se conoce que son causadas por los tromboxanos y el prostaciclín (11, 25, 31, 47, 115, 132).

5. ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE LAS
PROSTAGLANDINAS

5. ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE LAS PROSTAGLANDINAS

5.1. SISTEMA CARDIO-VASCULAR

Bergstrom, Horton, Anggard y Von Euler¹⁸, demostraron que las prostaglandinas bajan la presión sanguínea arterial - sistémica, cuando son inyectadas en forma endovenosa, demostrando también, que las prostaglandinas E son más potentes que las F, variando sus efectos, según la especie animal (18, 39, 42, 51).

Numerosas investigaciones realizadas actualmente, han clarificado las distintas funciones biológicas de las principales prostaglandinas, sus análogos y metabolitos en el aparato cardiovascular, señalándose de esta manera, que las PGs bajo-presoras más potentes son la PGE₁ y PGA₁; sin embargo, la PGC y PGC₂ in vitro, producen una caída prolongada de la presión sanguínea en el gato, en forma similar a la que producen las prostaglandinas de la serie E (18).

Varios autores han comparado las acciones de diferentes sustancias análogas de las prostaglandinas, con respecto a las PGs naturales del tipo E (las más potentes PGs bajo presoras sanguíneas), y han observado, notables variaciones en su forma de actuar, que van desde una actividad cero, hasta producir los efectos similares a los de las prostaglandinas clásicas. Otros análogos de las prostaglandinas, demuestran la mitad de la potencia (48, 113, - 122).

Miyazawa ha observado las acciones de la PGF_2 alfa, y ha comprobado su efecto vasoconstrictor en la arteria basilar del gato, el mismo efecto es producido por la PGE_1 ; sin embargo, un efecto contrario lo ha producido generalmente la PGE_2 . Se ha sugerido que la PGF_2 alfa, aumenta la presión sanguínea por vasoconstricción periférica, no obstante Nakano y Cole¹⁸, sugieren que la PGF_2 alfa, incrementa el gasto cardiaco y la resistencia periférica y disminuye el regreso venoso sistémico, siendo ésto, el responsable del efecto presor de la PGF_2 alfa (18, 59).

El conocimiento de que algunas prostaglandinas producen un notable efecto hipotensor, en la hipertensión renal del hombre y del perro, ha llevado al uso probable de las prostaglandinas en la terapéutica de la hipertensión (18, 39, 48, 51, 106, 113, 122, 130).

5.2 APARATO RESPIRATORIO

Main⁵¹, observó que las prostaglandinas inhiben al músculo liso respiratorio en preparaciones con tráquea de diversos animales. La contracción del músculo liso, de bida a la acetil colina, histamina, iones de bario y - dihidroergotamina, son todas inhibidas por la PGE₁; así mismo, el músculo liso bronquial se ve también relajado por la PGE₁ (18, 51).

Estudios recientes confirman las primeras investigaciones realizadas por Main, acerca de las acciones de las diferentes PGs sobre el músculo liso respiratorio. Horton⁵¹, recientemente señala que las prostaglandinas del tipo E y A (PGE₁ y PGA₁) inducen relajamiento del músculo liso respiratorio, mientras que las prostaglandinas de la serie F (PGF₂ alfa), provocan el efecto contrario. Algunos autores sin embargo, reportan 2 tipos de acciones relajantes o constrictoras, dependiendo de la especie animal examinada; aunque el efecto relajante es 30 veces menos activo que la de las PGs tipo E, no obstante son las prostaglandinas de la serie F las que se hallan más comúnmente en el pulmón (18, 39, 52).

El efecto pronunciado de la PGE₁ y PGE₂ como broncodilatador en humanos, ha conducido a numerosas investigaciones en el campo de la terapéutica del asma y en otras enfermedades respiratorias; sin embargo, la desventaja principal del uso de las PGs del tipo E en los asmáticos, es el efecto irritante sobre el tracto respirato-

rio. Por su parte, la PGF_2 alfa, dado en forma de aerosol al hombre, es un poderoso broncoconstrictor, y el efecto subsiguiente producido después de la aplicación de PGF_2 alfa, es un broncoespasmo que se asemeja al ataque de asma, siendo las razones de esta sensibilidad a la PGF_2 alfa, aún no del todo aclaradas, al igual que los efectos de las prostaglandinas en el pulmón (18, 39, 51, 65).

5.3. TRACTO GASTROINTESTINAL

El músculo liso longitudinal del tracto gastro-intestinal de muchas especies, se contrae a bajas concentraciones de prostaglandinas. Estudios recientes, indican que parte del efecto contractil de las prostaglandinas, es debido a una acción sobre los nervios colinérgicos. Otra acción importante de las PGs, es la inhibición de la secreción del ácido clorhídrico en la mucosa gástrica, especialmente por aquellas de la serie E y A en diversos animales y el hombre (17, 18, 39, 51).

Se ha observado que la PGE_1 aplicada oralmente, no inhibe la pentagastrina inductora de la secreción del ácido, pero aplicadas intravenosamente, inhiben la formación de la úlcera gástrica, esto es debido quizá, al efecto de citoprotección. Estos hallazgos, han llevado a un posible uso de las prostaglandinas en el tratamiento clínico de la úlcera gástrica en el humano. Wilson²⁶, reporta recientemente a la 16-16 dimetil PGE_2 análogo de la PGE_2 , como un potente inhibidor de la secreción gástrica administrada oralmente, la cual no produce efectos secundarios (17, 18, 39, 51, 66, 96, 126).

5.4. SISTEMA NERVIOSO

Horton¹⁸, fué el primer investigador que reportó inicialmente diversos efectos de las prostaglandinas en el sistema nervioso central, tales efectos consisten en: - sedación y catatonía, cuando las prostaglandinas son inyectadas en el sistema ventricular del cerebro. Feldberg²⁹, menciona el mismo efecto al que denomina catalepsia, cuando se inyecta PGE_1 a gatos en el cerebro, - produciéndose además, reflejos espinales aumentados y - deprimidos, excitación o inhibición de neuronas. Se han observado actualmente disturbios en el equilibrio, produciéndose ataxia evidente (18, 29, 39, 51).

Se ha comprobado por otro lado, que la PGF_2 alfa, no tuvo ningún efecto cuando fué inyectada intracerebralmente a gatos, aunque en pollos, produce extensión de los miembros, con dorsoflexión del cuello. Siendo que la PGF_2 alfa es la única PG encontrada en el sistema nervioso central, no produce los mismos efectos que las PG de la serie E, otras prostaglandinas presentes también en el Sistema Nervioso Central, aunque en pequeñas cantidades son la PGE_2 , la 6-ceto PGF_1 alfa y la PGD_2 (18, 39, 51).

Ultimamente se ha relacionado el aumento de las prostaglandinas en el cerebro con la esquizofrenia (Feldberg²⁹); así como, en la etiología del vasoespasmio central, por último, se ha establecido una hipótesis (Cranston²⁰)

en la que se sostiene que las PG tienen acciones termorreguladoras, y en especial hacia el frío (18, 29, 39, 51, 74, 89).

5.5. APARATO REPRODUCTOR FEMENINO

Las investigaciones más avanzadas en torno a las prostaglandinas se han realizado en el área de la reproducción, desde que se obtuvieron evidencias de que la PGF_2 alfa está implicada como hormona luteolítica en el cobayo y en el borrego. Esta PG es liberada del útero y actúa en el ovario, causando una regresión luteolítica, - debido quizá a que es un potente agente vasoconstrictor, que probablemente produce constricción de la vena útero ovárica, reduce el flujo sanguíneo a través del ovario - y por lo tanto inicia la luteolisis (18, 39, 42, 51, 52, 82, 124).

Se ha visto que el músculo liso del tracto reproductor de varias especies responden en forma diferente a las prostaglandinas (Horton⁵¹), algunas estimulan la contracción uterina (PGF_2 alfa) y otras la inhiben (PGs E_1 , E_2 , E_3) (51).

El papel que desempeñan las prostaglandinas durante la gestación y el parto ha sido causa de extensas investigaciones, las cuales revelan un papel más importante de dichas sustancias durante el parto, aumentando las contracciones uterinas. Durante la gestación hay bajos niveles de prostaglandinas (39, 61, 62, 116, 124, 127).

Crabbé, Bouler y Bartman separadamente, reportan que los análogos sintéticos de las prostaglandinas, son más

potentes que las naturales en su actividad luteínica.

(4, 18, 100).

Debido a la capacidad luteolítica de la PGF_2 alfa en el ganado, las prostaglandinas ocupan un lugar predominante en la reproducción bovina. La PGF_2 alfa se ha venido utilizando por consiguiente en el tratamiento de procesos patológicos tales como; piometras, endometritis, quistes luteínicos, y gestaciones patológicas, como edema de las membranas fetales, fetos momificados, y maccraciones fetales, también se ha utilizado para inducción de abortos, en gestaciones no deseables incluso en fases tardías, en el tratamiento del anestro causado por el cuerpo lúteo persistente, y en la sincronización de partos (3, 4, 34, 39, 51, 82).

5.6. APARATO REPRODUCTOR MASCULINO

Se ha demostrado la presencia de prostaglandinas en el plasma seminal humano, observándose también en otros animales, de los cuales se ha obtenido buenas concentraciones, principalmente en el carnero y en el hombre. Recientes estudios han mostrado que las principales prostaglandinas presentes en el semen son: la PGE_2 , 19-hidroxí PGE_1 , y la 19-hidroxí- PGE_2 , (18, 39, 51, 53).

Puesto que las PGs son producidas por los testículos, se espera que tengan una función específica: es posible que las PGs seminales actúen sobre el músculo liso reproductivo femenino aumentando la migración del esperma de la vagina a las trompas de Falopio. Actualmente se discute, sobre la cantidad necesaria de PGs para poder influir en el tono y los movimientos del útero y las trompas de Falopio (18, 39, 51, 53, 63).

6. METABOLISMO

6. METABOLISMO

6.1. INTERRELACION DE LAS PROSTAGLANDINAS CON LOS MENSAJEROS HORMONALES, LA MOVILIZACION DE LAS GRASAS Y SU EFECTO ANTILIPOLITICO.

Biosintetizadas de simples ácidos grasos, las prostaglandinas actúan local y rápidamente en pequeñas cantidades y con una gran variedad de actividades. Una de esas funciones metabólicas, parece ser la regulación de la actividad celular, causada por la llegada de mensajeros hormonales de otras partes del cuerpo (AMPc y 3'5' guanosín monofosfato), probablemente actuando bajo la influencia de enzimas (71). Recientemente, se han hecho estudios para mostrar la interrelación entre las PGs, la adenil ciclase y el AMPc (18, 23, 31, 52, 71, 72, 95, 107, 118).

Steinberg⁴⁰, fué el primero que sugirió que las prostaglandinas podrían ejercer alguno de sus efectos, a través de los niveles alterados de los nucleóticos cíclicos (40). Sin embargo, las relaciones exactas entre las PGs y el adenosín monofosfato cíclico, no son bien conocidas, pero es probable, que éstas determinen cómo una célula o grupo de células reaccionen en términos químicos (40). Y puesto que todo parece indicar que ya que las prostaglandinas son sintetizadas y liberadas coincidentemente con la estimulación hormonal, éstas actuarían como un regulador positivo o negativo de la acción hormonal (107).

Por ejemplo, se ha demostrado una interrelación del AMPc y las prostaglandinas en las glándulas endócrinas, aumentando o disminuyendo los niveles de secreción de diversas hormonas, sugiriéndose la posibilidad de que las PGs actúen vía un factor de liberación hipotalámica. La adenil ciclasa (la enzima que convierte el ATP en AMPc) de las glándulas exócrinas, son estimuladas también por las prostaglandinas, algunas veces disminuyendo la producción de AMPc, se ha afirmado, es dependiente de la PGE en numerosos tejidos tales como el S.N.C., cuerpo lúteo, hígado, riñón, músculo liso de diversos órganos, células de médula ósea, sangre y linfocitos (40, 71, 95).

En las plaquetas, se ha encontrado que las prostaglandinas estimulan la adenil ciclasa, y conjuntamente con el AMPc inhiben la coagulación. La coagulación es favorecida por la disminución del AMPc en las plaquetas, mientras que cuando existe un incremento del AMPc es inhibida, aunque estos datos no son del todo consistentes, ya que recientemente, algunos autores señalan que la PGE₁ incrementa el AMPc y sin embargo inhibe la coagulación sanguínea (5, 107, 54).

Dos respuestas hormonales que se ven influenciadas por la PGE₁, son bien conocidas por estar directamente relacionadas con el AMPc, la acción lipolítica de una variedad de hormonas que actúa sobre la grasa del epidídimo y la acción de la vasopresina sobre el agua y el movimiento de

iones en la vejiga aislada del ronacuajo (95).

Ha sido demostrado que la PGE_1 es un compuesto (al igual que las hormonas lipolíticas, insulina o las metil xantinas), que puede modificar la lipólisis del adipocito vía AMPc. Fué reportado originalmente, que la PGE_1 inhibía - la acción lipolítica de la adrenalina y de otras hormonas, tales como: ACTH y glucagon sobre el tejido adiposo (18, 23, 34, 48, 52, 95, 107).

Subsecuentes experimentos, indicaron que los niveles de - AMPc en la estimulación hormonal de los adipocitos, fueron reducidos en respuesta a la PGE_1 (107).

Se sabe que la lipólisis es controlada por la cantidad de AMPc principalmente, ésta convierte a la enzima lipasa - sensitiva hormonal (hormona sensitiva lipasa), la cual actúa sobre los triglicéridos en su forma activa (18, 23, - 40, 41, 72, 95).

Se ha observado que la PGE_1 y las sustancias con actividad antilipolítica, inhiben la producción de AMPc a nivel de la adenil ciclasa, parece ser que la PGE_1 actúa directamente sobre el adipocito (9). Sin embargo, estudios recientes no están de acuerdo con éste último y sugieren - que precisamente la ausencia de acción sobre los adipocitos y el incremento de AMPc en el tejido adiposo, es el resultado de la acción de la misma PGE_1 sobre otro tipo - de célula en el tejido adiposo (95).

Por lo tanto, el papel de las prostaglandinas en el tejido adiposo resulta en la inhibición de la lipólisis, causada por las catecolaminas, corticotropin, glucagon y la hormona somatotrofica (STH). No obstante, en estudios realizados en perros, la acción de la PGE_1 sobre el tejido adiposo, parece tener efectos diferentes a los reportados en la literatura general, ya que aplicado en dosis pequeñas, produce aumento en los niveles plasmáticos de ácidos grasos libres, mientras que en grandes dosis, produce el efecto antilipolítico (9).

En humanos, la PGE_1 causa una inhibición de la lipólisis producida por las catecolaminas, pero aplicada en forma endovenosa, la PGE_1 aumenta los niveles de ácidos grasos libres en el plasma. El efecto antilipolítico de la PGE_1 ha llevado a la posible aplicación de esta sustancia en la terapéutica de la obesidad, se hacen experimentos ya sobre este campo (9, 34, 95).

6.2. CATABOLISMO DE LAS PROSTAGLANDINAS.

Actualmente se sabe claramente que existe un mecanismo - enzimático por medio del cual, la actividad biológica de la molécula de prostaglandina es rápidamente metabolizada. Se sabe que esas reacciones son de dos tipos; un paso rápido inicial, mientras las prostaglandinas pierden mucho de su actividad biológica, la cual es catalizada por enzimas PG-específicas, y el segundo paso, en el cual los metabolitos formados son subsecuentemente oxidados por enzimas probablemente idénticas a las envueltas en la beta y omega oxidación de otros ácidos grasos (12, 31, 62, 96, - 88).

El paso inicial en la degradación de la PGE_2 , es la oxidación del grupo 15-hidroxil a la correspondiente cetona, - bajo la influencia de la enzima 15-hidroxiprostaglandina-deshidrogenasa (PGDH). El compuesto 15-ceto, es entonces transformado en el 13-14 dididro, esta reacción es catalizada por la enzima prostaglandina \triangle^{13} reductasa (31, 62, - 96).

Los primeros pasos son relativamente rápidos, y los últimos son bastante lentos y consisten en la oxidación de la cadena beta y omega, produciéndose un compuesto más polar (ácido descarboxílico), que es excretado en la orina (31).

Se han realizado experimentos para verificar el tiempo de vida media de las prostaglandinas en sujetos humanos y en animales, y se ha observado que aproximadamente el 40% de

las prostaglandinas son metabolizadas en los primeros 30 minutos, el 80% casi después de 2 horas, y la excreción - media más alta fué cerca de 90% (6, 12, 31, 97).

Hoy en día se conoce que las enzimas que catalizan la degradación de las prostaglandinas, están ampliamente distribuidas en diferentes tejidos y órganos del cuerpo, tales como, riñón e intestino de cobayo, hígado de rata, testículos y pulmón, se ha encontrado también en la placenta humana; así como en las membranas fetales y en el miometrio (37, 38, 62, 70, 76, 82, 88, 96).

Se ha demostrado que las principales enzimas que metabolizan a las prostaglandinas, son la prostaglandina deshidrogenasa (PGDH) y la prostaglandina Δ^{13} reductasa. Observaciones realizadas recientemente, han demostrado que algunos órganos tienen mayor actividad de la enzima deshidrogenasa, como el pulmón, bazo y riñón; y aquellos con la actividad más grande de tipo reductasa son: bazo, riñón e intestino delgado, se han encontrado las enzimas responsables para la beta y omega oxidación. Además se han observado estas enzimas, en el corazón, cerebro y sangre (31, 33, 37, 76).

Se ha estudiado que los pulmones son un sitio muy importante de metabolismo de las prostaglandinas, sirviendo como un filtro para la sangre, ya que remueve a éstas de la sangre, protegiendo al corazón y a la circulación arterial de la excesiva acción farmacológica de las prostaglandinas. (16, 31).

Si por alguna razón la inactivación de las prostaglandinas se ve disminuida, entonces éstas se podrían acumular en suficientes cantidades y producir efectos nocivos al organismo (31).

V. D I S C U S I O N

D I S C U S I O N

Las prostaglandinas son sustancias de gran controversia en la actualidad, debido a su actividad tan amplia y complicada.

No siendo hormonas en el sentido estricto, por no ser secretadas por una glándula específica, sin embargo, ya que casi todo el organismo las secreta, en algunos casos parecen actuar como hormonas verdaderas.

La clave de su omnipresencia en el organismo, radica en su biosíntesis, debido a que se forma de simples ácidos grasos poliinsaturados, los cuales se hallan presentes en todas las células del organismo, sin embargo como debería esperarse, no se biosintetizan en grandes cantidades, ya que los ácidos grasos poliinsaturados que sirven como precursores, no se hallan disponibles en su forma libre en las células.

Esto hace que su tiempo de vida media sea lo suficiente para actuar en innumerables procesos fisiológicos y patológicos, sin que sean catabolizados rápidamente.

Su estructura química debido al tipo de precursores es sencilla, así se ha determinado generalmente que las prostaglandinas difieren entre sí únicamente por el grado de insaturación (una o más dobles ligaduras) presentes en estos compuestos.

Un hecho importante es el de que tanto los precursores como los compuestos intermediarios de su biosíntesis tie

nen acciones biológicas parecidas al producto final que son las prostaglandinas, ésto ha provocado que numerosos investigadores se hallan dado a la tarea de producir - - prostaglandinas sintéticas.

De su actividad biológica, sólo muy pocos investigadores y algunas publicaciones mexicanas las conocen, ésto quizá debido a que aún cuando se han realizado innumerables estudios, su aplicación se ha reducido al campo de la reproducción animal, pero incluso en este campo su conocimiento metabólico es desconocido por quienes las aplican.

Así conocemos de su participación en casi todos los órganos y tejidos humanos y animales, efectuando acciones diversas, y a veces encontradas de acuerdo al tipo de prostaglandina presente.

Los estudios más avanzados se han realizado en países desarrollados, existiendo muy pocos estudios en México, y quizá su importancia se vea disminuida si se le sigue - utilizando estrechamente y sólo en el aspecto reproductivo, se hace necesario conocer el funcionamiento metabólico para poder usarlas con criterio amplio y correcto.

VI. CONCLUSIONES

C O N C L U S I O N E S

La evidencia de un papel fisiológico de las prostaglandinas en el organismo, parece ser circunstancial; aunque es muy difícil creer que su efecto sea meramente secundario y no tenga significancia biológica.

Un gran número de investigadores realizan en la actualidad estudios con prostaglandinas en el tratamiento de diversos padecimientos en humanos tales como úlcera gástrica, asma, algunas enfermedades cardio-vasculares, artritis, glaucoma, etc.

Esto es el resultado de que las prostaglandinas vienen siendo las más poderosas, ubicuas o versátiles sustancias, encontradas en humanos y animales domésticos.

En el campo de la medicina veterinaria, se ha venido incrementando el uso de estas sustancias en ganado bovino y lanar, como posibles agentes en el control del estro.

Sin embargo, el concepto de que estas sustancias están íntimamente relacionadas con el tracto reproductor, no puede seguir manteniéndose como el único importante en medicina veterinaria, debido a que se hallan ampliamente distribuidos en el organismo y presentan una amplia actividad biológica.

Como resultado de todo esto, es necesario estudiar ampliamente a estas sustancias, este estudio no deberá limitarse exclusivamente a su actividad en el organismo, sino que, comprenda aspectos de su metabolismo y biosíntesis,

con la idea de que se conozcan las prostaglandinas de una manera más completa y actualizada para su mejor aprovechamiento en el campo de la medicina veterinaria, así como - en la Zootecnia.

VII. BIBLIOGRAFIA

B I B L I O G R A F I A

- 1) Anderson, M.W.: Crutchcey, D.J.: Tainer, B.E.: and Eling, T. E.: Kinetic studies on the conversion of prostaglandin endoperoxide PGH₂ by thromboxanes synthase. Prostaglandins 16:4 563-568 (1978).
- 2) Arndt, H.C.: Gardiner, P.J.: Hong, E.: Kluender, H.C.: Myers, C.: Woessner, W.D.: The synthesis and biological activity of omega pentanor-15 alkylcyclobutyl prostaglandin E-1 - analogs. Prostaglandins. 16:1 67-78 (1978).
- 3) Arriola, Javier.: Morán, Enrique.: Tratamiento del anestro en el ganado bovino lechero y fertilidad subsecuente a la administración de prostaglandina F₂ alfa. Veterinaria. 10:1 1-12 México (1979).
- 4) Bartmann, W.: Beck, G.: Lerch, U.: Teufel, H.: Schoelkens, B.: Luteolytic prostaglandins synthesis and biological activity. Prostaglandins 17:2 301-312 (1980).
- 5) Best, L.C.: Mcguirre, M.B.: Martin, T.J.: Preston, F.E.: Russell, R.G.G.: Effects of epoxy methano analogs of prostaglandin endoperoxides on aggregation on release of 5 hydroxy tryptamine and on the metabolism of cyclic amp and cyclic Gmp in human platelets. Biochim. Biophys. Acta. - 583:3 344-351 (1979).
- 6) Boot, J.R.: Dawson, W.: Osborne, D.J.: Modification of prostaglandin and thromboxane metabolism by successive immunological challenges in guinea-pigs. J. Physiol. 267:1 27-28 (1977).
- 7) Bonta, L.C.: Bult, H.: Ven, L.L.M. V.D.: Noordhoek, J.: Essential fatty acid deficiency: a condition to discriminate prostaglandin an Non-Prostaglandin mediated components of inflammation. Fed. Proc. 33:3 (1974).
- 8) Bowler, J.: Crossley, N.S.: Dowell, R.I.: The synthesis and biological activity of alkyloxy prostaglandin analogues. Prostaglandins 9:3 391-396 (1975).
- 9) Buckler, R.T.: Ward, F.E.: Hartzler, H.E.: Kurchacova, E.: - The synthesis and biological activity of benzo 5-6 prostaglandin A-2 benzo 5-6 prostaglandin E-2 and benzo 5-6 prostaglandin F₂ alpha. Eur. J. Med. Chem. 12:5 463-465 (1977).
- 10) Carli, S.: Rudelli, G.: Prostaglandins in veterinary medicine. Sources, metabolism, pharmacology, clinical use, - - Pharmacokinetics and toxicity. Rivista di Zootecnia e Veterinaria No.2 77-106 (1978).
- 11) Carney, J.A.: Lewis, A.: Walker, B.L.: Slinger, S.L.: Effect of dietary rapessed oil on the adrenocorticotrophin-induced production of prostaglandins in the rat adrenal. Biochim Biophys Acta 211-214 (1972) 280.

- 12) Carpenter, M.P.: Robinson, R.D.: Thuy, L.P.: Prostaglandin metabolism by human testis. Lipids. 13:4 308-311 (1978).
- 13) Carruthers, T.C.: Manna, J.G.: Quesnel, S.J.: The effect of prostaglandin E₂ on lipid metabolism and hormone secretion in sheep. Canad. J. Physiol. 52:2 319-322 (1974).
- 14) Charderbhan, R.: Hodges Virginia.: Treadwell, C.R.: Vahoruy, G.V.: Cholesterol arachidonate as a prostaglandin precursor in rat adrenocortical cell. Fed. Proc. 37:3 (1978). (3132).
- 15) Chapnick, B.M.: Feigen, L.P.: Himan, A.L.: Kadowitz, P.J.: Vasodilator effects of prostacyclin in the canine intestine. Fed. Proc. 37:3 (2723) (1978).
- 16) Chapnick, B.M.: Prustian, P.W.: Klainer, E.: Joiner, P.D.: Hyman, P.L.: Kadowitz, P.J.: Influence of prostaglandins E, A, and F on vasoconstrictor responses to norepinephrine, renal nerve stimulation and angiotensin in the feline kidney. J. Pharmacol. Exp. Therap. 196:1 44-52 (1976).
- 17) Christ, E.J.: Dorp, D.A.: Comparative aspects of prostaglandin biosynthesis in animal tissues. Biochem. et Biophys. Acta. 270: 529-636 (1972).
- 18) Crabbe, P.: Prostaglandin Research: A series of monographs. Vol. 36 Academic Press. N.Y. (1977).
- 19) Cranston, W.I.: Heelon, R.F.: Mitcherr, D.: Is brain prostaglandin synthesis involved in responses to cold. J. Physiol. 249:2 425-434. (1975).
- 20) Crawford, A.: Hunt, N.H.: Dawborn, J.K.: et. al.: Membranes from a transplantable osteogenic sarcoma responsive to parathyroid hormone and prostaglandins: regulation of adenylate cyclase and of hormone metabolism. J. Endocrinol. 77:2 213-224 (1978).
- 21) Currie, M.G.: Biddulph, D.M.: Metabolism of cyclic AMP in isolated renal tubules effects of prostaglandins and parathyroid hormone. Prostaglandins 17:2 211-222 (1979).
- 22) Dalton, Colin.: Hope, W.C.: Hope, H.R.: Cyclic AMP mediated prostaglandin E₂ synthesis in rat adipocytes. Fed. Proc. 33:3 (2137).
- 23) Davies, L.I.: In vitro regulation of the lypolysis of adipose tissue. Nature. 218: 349-352 (1968).
- 24) Demers, L.M.: Makino, T.: Greep, R.O.: Factors influencing pituitary glycogen metabolism and gonadotropic hormone release. Fertil. Steril. 25:10 878-884 (1974).
- 25) Dorp, D.A. Van.: Beerthuis, R.K.: Nugteren, D.H.: and Vondeman, H.: The enzymatic conversion of all cispolyunsaturated fatty acids in to prostaglandins. Nature. 203: 839-844 (1964).

- 26) Dorp, D.A. Van.; Beerthuis, R.K.; Nugteren, D.H. and Vonde--
man, H. The enzymatic conversion of all cis polyunsaturat-
ed fatty acids in to prostaglandins. Nature. 203:839-844
(1964).
- 27) Dunbar, L.M.; Bailey, M.: Conversion of essential fatty acids
to prostaglandin precursors by cultured cells. FED. Proc.
33:3 2685 (1974).
- 28) Eling, T.E.; Anderson, M.W.: Studies on the biosynthesis, -
metabolism and transport of prostaglandins by the lung.
Agents Actions 6:4 543-546 (1976).
- 29) Feldberg, W.: Possible association of schizophrenia with
a disturbance in prostaglandin metabolism: a physiologi-
cal hypothesis. Psychol. Med. 6:3 359-369 (1976).
- 30) Fiedel, B.A.: Effects of lysolecithin on aggregation of -
human platelets induced by arachidonic acid and A23187 -
Role of prostaglandin intermediary metabolism. Life Sci.
22:6 531-534 (1978).
- 31) Flower, R.J.: Prostaglandin metabolism in the lung. Lung
Biology in Health and Disease. 4. 85-122 (1977).
- 32) Flynn, J.T.: Influence of the arachidonic acid cascade on
the invitro hepatic response to hypoxia. Prostaglandins
17:1 39-51 (1979).
- 33) Flynn, J.T.; Lefter, A.M.: Prostaglandin metabolism during
circulatory shock. Biochim. Biophys. Acta. 397:3 775-784
(1977).
- 34) Fredholm, B.B.; Hamberg, M.: Metabolism and effect of prog-
taglandin Hsub₂ in adipose tissue. Prostaglandins 11:3 -
507-518 (1976).
- 35) GECSE, A.; Ottlecz, A.; Schaffer, I.; Bujdos, A.; Tlegdy, G.:
Sex differences in prostaglandin metabolism. Biochem. -
Biophys. res commun. 86:3 643-647 (1979).
- 36) GERRITZEN, M.E.; Parks, T.P.; Printz, M.P.: Prostaglandin -
E-2 is the major enzymatic product of endo peroxide meta-
bolism in isolated bovine cerebral micro vessels. Fed. -
Proc. 38: (1979)
- 37) Golub, M.S.; Zia, P.K.; Horton, R.: Metabolism of prosta---
glandins Asub 1 and Asub 2 by human whole blood. Prosta-
glandins 8:1 13-20 (1974).
- 38) Golub, M.S.; Zia, P.K.; Matsuno, M.; Horton, R.: Metabolism
of prostaglandins Asub 1 and Esub 1 in man. J.Clin. In-
vest. 56:6 1404-1410 (1975).
- 39) Goodman, S.L.; Gilman, A.; Bases farmacológicas de la tera-
péutica. 4ta. ed. Interamericana, México (1970).

- 40) Gorman, R.R.: Prostaglandin endoperoxides: possible new regulators of cyclic nucleotide metabolism. J. Cyclic. Nucleotide metabolism. 1:1 1-19 (1975).
- 41) Gorman, R.R.: Hamberg, M.: Samuelsson, B.: Inhibition of basal and hormone-stimulated adenylate cyclase in adipocyte ghosts by the prostaglandin endoperoxide prostaglandin H_2 . J. Biol. Chem. 250 6460-6463 (1975).
- 42) Gyton, A.C.: Tratado de fisiología médica 4ta. ed. Interamericana México, (1971).
- 43) Hamberg, M.: Samuelsson, B.: On the metabolism of prostaglandins E_1 and E_2 in the guinea pig. Journal of Biolog. Chem. 247:11 3495-3502 (1972).
- 44) Hansel, W.: Hixon, J.: Shemesh, M.: Tobey, D.: Symposium: Prostaglandins in bovine reproduction. J. Dairy Sci. 59:7 - 1353-1365. (1975).
- 45) Harris, C.J.: Ehittaker, N.: Higgs, G.A.: Armstrong, J.M.: - Reed, P.M.: The synthesis and biological activities of some 12 aza prostaglandin analogs. Prostaglandins 16:5 773-778 (1978).
- 46) Hazinski, T.A.: Barr, M.: Hertelendy, F.: Adipose tissue metabolism in essential fatty acid deficiency. Effects of prostaglandin E_1 , epinephrine, and ACTH. Nutr. Metabol. - 18:1 41-48 (1975).
- 47) Herman, C.A.: Zenzer, T.V.: Gorman, R.R.: Davis, B.B.: Renal metabolisms and action of prostaglandin endoperoxide PGH-sub 2. Kidney Int. 12:6 542 (1977).
- 48) Hlodawer, P.: Kindahl, H.: Hamberg, M.: Biosynthesis of prostaglandin F_2 alpha, from arachidonic acid and prostaglandin endoperoxides in the uterus. Biochem et Biophys Acta. 431: 603-614. (1976).
- 49) Hong, S.L.: Patton, G.: Deykin, D.: Arachidonic acid level - in cellular lipids determines the amount of prostaglandins synthesized during cell growth in tissue culture. Prostaglandins 17:1 53-58 (1979).
- 50) Hope, W.C.: Dalton, C.: Machlin, L.J.: Influence of dietary vitamin E on prostaglandin biosynthesis in rat blood. - Prostaglandins 10:4 557-563 (1975).
- 51) Horton, E.W.: Biological activities of pure prostaglandins. Experientia 21: 182-186 (1963).
- 52) Horton, E.W.: Prostaglandin: monographs on endocrinology - Springer Verlag N.Y. (1972).
- 53) Houssay, B.A.: Caldeyro-Barcia, R.: Cobian, M.R.: Fasciolo, J. C.: Foglia, V.G.: Houssay, A.B.: Hug, E.L.: Lewis, L.F.: Soldati, de L.: Fisiología Humana, 4ta. ed. "El Ateneo". Argentina.

- 54) Hwang, D.H.: Kinsella, J.E.: Effects of dietary trans linoleic acid on prostaglandin biosynthesis in rat. Fed. Proc. 37:3 (1976).
- 55) Hwang, D.H.: Mathias, M.M.: Dupont, J.: Meyer, D.L.: Linoleate enrichment of diet and prostaglandin metabolism in rats. J. Nutr. 105: 995-1002 (1975).
- 56) Isakson, P.C.: Raz, A.: Needleman, P.: Selective incorporation of sup 1sup 4C arachidonic acid into the phospholipids of intact tissues and subsequent metabolism to sup 1sup 4C prostaglandins. Prostaglandins. 12:5 739-748 (1976).
- 57) Isakson, P.C.: Raz, A.: Denny, S.E.: Et al.: A novel prostaglandin is the major product of arachidonic acid metabolism in rabbit heart. PROC. NAT. Acad. Sci. 74:1 101-105 (1975).
- 58) Kaa, E.: In vitro biosynthesis of prostaglandin E₂ by kidney medulla of essential fatty acid deficient rats. Lipids 11:9 693-696 (1976).
- 59) Kalsner, S.: Endogenous prostaglandin release contributes directly to coronary artery tone. Can. J. Physiol. Pharmacol. 53:4 560-565 (1975).
- 60) Karkut, G.: Exner, S.: Changes in lipid metabolism following administration of prostaglandin F₂ alpha in induced abortion. VERÄNDERUNGEN DES LIPIDS STOFFWECHSELS UTER DER GÄBE VON PROSTAGLANDIN F₂ ALPHA BEI THERAPEUTISCHEN ABORTUS. Zbl. Gunak. 96:27 833-841 (1974).
- 61) KEIRSE, M.J.N.C.: Turnbull, A.C.: Metabolism of prostaglandin within the pregnant uterus. Brit. J. Obstet. Gynaec. 82:11 887-893 (1975).
- 62) KEIRSE, M.J.N.C.: Biosynthesis and metabolism of prostaglandins in the pregnant human uterus. Advances in prostaglandin and thromboxane research. 4: 87-102 (1978).
- 63) Kelly, R.W.: Effect of seminal prostaglandins on the metabolism of human spermatozoa. J. Reprod. Fertil. 50:2 217-222 (1977).
- 64) Klein, L.S.: Fisher, A.B.: Soltoff, S.: Coburn, R.F.: Effect of oxygen exposure on pulmonary metabolism of prostaglandin E-2. Am. Rev. Respir. Dis. 118:3 622-626 (1978).
- 65) Kitamura, S.: Yoshida, S.: Metabolism of prostaglandins relating to respiratory diseases. J. Thorac. Dis. JPN. 15:8 473-478 (1977).
- 66) Knapp, H.R.: Oelz, O.: Sweetman, B.J.: Oates, J.A.: Synthesis and metabolism of prostaglandin E-2 prostaglandin F-2 alpha and prostaglandin D-2 by the rat gastro intestinal, tract stimulation by a hypertonic environment in-vitro. Prostaglandin 15:5 751-758 (1978).

- 67) Kono, T.; Yoshimi, T.; Oseko, F.; et al: Clinical studies on the effects of prostaglandin A₂ on water and electrolyte metabolism, plasma renin activity and plasma aldosterone concentration Jap. Arch. Intern. Med. 21:6 191-204 (1974).
- 68) Lands, E.M.W.: The biosynthesis and metabolism of prostaglandins. Ann Rev. Physiol. 41: 633-652 (1979).
- 69) Lands, E.M.W.; Samuelsson, V.: Phospholipid precursors of prostaglandins. Biochem. Biophys. Acta. 164: 426-429 - - (1968).
- 70) Lee, T.P.; Busse, W.M.W.; Reed, C.E.: Effect of beta adrenergic agonist, prostaglandins, and cortisol on lymphocyte levels of cyclic adenosine monophosphate and glycogen. Abnormal lymphocytic metabolism in asthma. J. Allergy. Clin. Immunol. 59:6 408-413 (1977).
- 71) Lee, S.C.; Levine, L.: Prostaglandin metabolism. Identification of two 15 hydroxyprostaglandin dehydrogenase types. J. Biol. Chem. 250:2 548-552 (1975).
- 72) Lenniger, A.L.: Biochemistry: The molecular basis of cell structure and function. Second edition. The Johns Hopkins University School of Medicine, Worth Publishers. - Inc. (1975).
- 73) Lerner, L.J.; Galliani, G.; Carminati, P.; Mosca, M.C.: Anti-fertility drugs: novel non hormonal compounds that inhibit prostaglandin metabolism. Nature 256:5513 130-132 (1975).
- 74) Leslie, C.A.: Prostaglandin biosynthesis and metabolism in rat brain slices. Res. Commun. Chem. Path. Pharmacol 14:3 455-469 (1976).
- 75) Lemberg, A.; Wikinski, R.; Izurieta, E.M.; Halperin, H.; Pagnione, A.M.; Neuman, P. de: Effect of prostaglandin E₁ and norepinephrine on lipid and glucose metabolism in isolated perfused rat liver overload with a lipid substrate. - Biochim. Biophys. Acta. 280:3 458-465 (1972).
- 76) Levine, L.; Pong, S.S.; Robinson, D.; Dantrowitz, F.: Prostaglandins; biosynthesis, metabolism and synthesis inhibitors. J. Invest Derm 67:511 665-666 (1976).
- 77) Levine, R.A.: Effect of prostaglandin E sub L on hepatic - cyclic AMP activity, carbohydrate and lipid metabolism. Prostaglandins 6:6 509-521.
- 78) Lord, T.T.; Ziboh, V.A.; Poitier, J.; et al.: The effects of photosensitizers and ultraviolet irradiation on the biosynthesis and metabolism of prostaglandins. Brit. J. Derm. 95:4 397-406 (1976).
- 79) Lefebvre, P.; Luyckx, J.; Luyckx, A.S.: Effect of L 8027, a - new potent inhibitor of prostaglandin biosynthesis on the metabolism and response to glucagon of rat adipose tissue. Eur J. Clin. Invest 4:5 (1974).

- 80) Malik, K.U.; MCG IFF, J.C.; Wong, P.Y.K.: A novel prostaglandin as the major product of arachidonic acid metabolism in rabbit and rat spleen. Fed. Proc. 37:6 (no. 281) (1978).
- 81) Malik, K.U.; MCG IFF, J.C.; Sun, F.F.; Wong, P.Y.K. Metabolism of arachidonic acid to a novel prostaglandin by the rabbit and rat spleen comparison with other tissues. Fed. Proc. 37:3 (2725) (1978).
- 82) MC. Donald, L.E.: Reproducción y endocrinología veterinarias. 2a. ed. Interamericana, México, (1978).
- 83) Marion, J.; Wolfe, L.S.: Increase in vivo of unesterified - fatty acids, prostaglandin F₂ alpha but not thromboxane - B₂ in rat brain during drug induced convulsions. Prostaglandins 16:1 99-107 (1978).
- 84) Masek, K.: Relation of prostaglandins to lipid and carbohydrate metabolism, adhesiveness and aggregation of thrombocytes and inflammatory reaction. Cas. Lek. Cesk. 114:1 - 23-26 (1975).
- 85) Michibayashi, T.: Inhibitory action of prostaglandin E₁ on smooth muscle contraction and calcium responses. Prostaglandins 15:5 803-809 (1978).
- 86) Miyazawa, N.; Koichi, A.; Ryosi, I.; Tetsuo, K.; Ikuo, I.; Osa munakai. The effect of prostaglandin F₂ alpha E₁ and spasmolytic agents on the cat basilar artery exposition. Acta Med. Biol. 22: (3/4) 133-142 (1975).
- 87) MOORE, P.K. Hoult, J.R.S.: Prostaglandin metabolism in rabbit kidney. Identification and properties of a novel - prostaglandin 9-hydroxidehydrogenase. Biochim. Biophys. Acta. 528:3 267-287 (1978).
- 88) Mori, N.: Biosynthesis and metabolism of prostaglandins. - Acta Obstet. Gynaec. Jap. 21:4 199-200 (1974).
- 89) Mozzi, R.; Orlacchio, A.; Andreoli, V.; Solinas, N.; Procellati, G.: The effect of prostaglandin F₂ alpha on arachidonate and lipid choline metabolism in rat brain slides in vitro. Advances in prostaglandin and thromboxane res. 3: 85-88 (1978).
- 90) Noordewier, B.; Stygles, V.G.; Hook, J.B.; Gussin, R.Z.: - - Effect of tolmetin on renal function and prostaglandin metabolism. J. Pharmacol. Exp. Ther. 204:2 461-468 (1978).
- 91) Nijkamp, F.P.; Moncada, S.; White, H.L.; Vane, J.R.: Diversion of prostaglandin endoperoxide metabolism by selective inhibition of thromboxane A₂ biosynthesis in lung, - - spleen or platelets. Eur. J. Pharmacol. 44:2 179-186 - - (1977).

- 92) Pace-asciak, C.R.; Carrara, M.C.; Rangara, G.; Enhanced formation of the potent antihypertensive prostaglandin (PG) 12 by aorta of the spontaneously hypertensive (sh) rat. - Fed. Proc. 37:6 (275) (1978).
- 93) Parker, D.G.; Eling, T.E.; The influence of environmental agents on prostaglandin biosynthesis and metabolism in the lung. Inhibition of lung 15 hydroxyprostaglandin dehydrogenase by exposure of guinea pigs to 100 per cent oxygen atmospheric pressure. Biochem J. 146:3 549-556 (1975).
- 94) Farnham, M.J.; Shoshan, S.; Bonta, I.L.; Neiman-Wollner, S.; Increased collagen metabolism in granulomata induced in rats deficient in endogenous prostaglandin precursors. - Prostaglandins 14:4 709-714 (1977).
- 95) Pérez Gil, R.F.; Prostaglandinas: Su influencia sobre el metabolismo de los ácidos grasos. Veterinaria, 9:1 3-42 - México (1978).
- 96) Peskar, B.M.; Peskar, B.A.; On the metabolism of prostaglandins by human gastric fundus mucosa. Biochim. Biophys. Acta. 424:3 430-438 (1976).
- 97) Piper, P.J.; Introduction to the biosynthesis and metabolism of prostaglandins. Prostrad. Med. J. 53:625 643-646 - (1977).
- 98) Polet, M. Levine, L.; Metabolism of prostaglandins E, A, and C in serum. J. Biol. Chem 250:2 351-357 (1975).
- 99) Privett, O.S.; Philipps, F.; Fukazawa, T.; Kaltenbach, C.C.; Sprecher, W.H.; Studies on the relationship of the synthesis of prostaglandins to the biological activity of essential fatty acids. Bioch. Biophys. Acta. 280: 348-355 - (1970).
- 100) Rad, C.V.; Carman, F.R. Jr.; Gorman, R.R.; Prostaglandin E and prostaglandin F₂ alpha receptors in bovine corpora lutea relative affinities of products of arachidonic acid metabolism by cyclo oxygenase. Biochem Biophys. Res. Commun. 85:1 (1978).
- 101) Ramwell, P.W. Shaw, E.J.; Corey, J.E.; Andersen, N.; Biological activity of synthetic prostaglandins. Nature 221: - - 1251-1253 (1969).
- 102) Ramwell, R.W.; The prostaglandins Vol. 3 Plenum press. N.Y. and London (1976).
- 103) Rioux, F.; Regoli, D.; In vitro production of prostaglandins by isolated aorta strips of normotensive and hypertensive rats. Can. J. Physiol. Pharmacol. 53:4 673-677 - (1975).
- 104) Rogliani, C.; Rogliani, G.; Prostaglandins: Biochemistry and metabolism. LE PROSTAGLANINE: BIOCHIMICA E METABOLISMO. Osp. Psichiatr. 44:4 621-624 (1976).

- 105) Roman, R.J.; Kauker, M.L.; Terragno, N.A.; Wong, P.Y.K.: Inhibition of prostaglandin E_2 metabolism in the rat lung. Fed. Proc. 37:3 607 (1978).
- 106) Sadowski, J.A.: Metabolism and release of arachidonic acid by primary mouse epidermal cell cultures. Fed. Proc. 38:3 (2766) (1979).
- 107) Samuelsson, B.; Granstrom, E.; Green, K.; Hamberg, E.; Green, K.; Hamberg, M.: Prostaglandins. Ann. Rev. Biochem. 44: - 669-678 (1975).
- 108) Segawa, T.; Hayashi, H.; Nakano, M.; et. al.: Prostaglandin and norepinephrine metabolism: effect of indomethacin on prostaglandin synthesis and norepinephrine turnover rate. J. Pharmacol. 27:3 478-480 (1977).
- 109) Soyberth, H.W.; Oelz, O.; Kennedy, T.; Swetman, B.J.; et al.: Increased arachidonate in lipids after administration to man: effects on prostaglandins biosynthesis. Clin. Pharm. Therap. 18:521-529.
- 110) SILVER, M.J.; Smith, J.B.; Ingerman, C.; Kocsis, J.J.: Arachidonic acid induced human platelet aggregation and prostaglandin formation. Prostaglandins 4:6 863-873 (1973).
- 111) Skosey, J.L.; Damgaard, E.: Dissociation of effects of norepinephrine on fat cell metabolism by prostaglandins. Physiologist 20:4 88 (1977).
- 112) Splawinski, J.A.; Wojtaszek, B.; Swies, J.; Gryglewski, R.J.: Endogenous factors affecting arachidonic acid metabolism part 1 biosynthesis of prostacyclin and prostaglandins by carrageen granulomas of rats. Prostaglandins. 16:5 - 683-689.
- 113) STRAND, J.C.; Miller, M.P.; MCGIFF, J.C.: Biological activity of the methyl esters of prostaglandin $E_{sub}2$ and its (15S) 15 methyl analogue. Eur. J. Pharmacol. 26:2 151-157 (1974).
- 114) Sun, F.F.; Macguire, J.C.: Metabolism of prostaglandins and prostaglandin endoperoxides in rabbit tissues during pregnancy differences in enzyme activities between mother and fetus. Advances in prostaglandin and thromboxane res. 4: 75-78 (1978).
- 115) Sun, F.F.: Metabolism of prostaglandin F_2 alpha in the rat. Biochim. et Biophys. Acta. 348:2 249-262 (1974).
- 116) Sun, F.F.; Chapman, J.P.; Mcguire, J.C.: Metabolism of prostaglandin endoperoxide in animal tissues. Prostaglandins 14:6 1055-1074 (1977).

- 117) Sueszkand, K.; Borbola, J.; Szekeres, L.; Siess, M.: Function and metabolism of guinea pig atria incubated with various fatty acids under special consideration of arachidonic acid as a precursor of prostaglandins. Naunyn. Schmied. - Arch. Pharm. 287:sup. (R34) (1975).
- 118) Sweat, F.W.; Yamashita, L.: Prostaglandin Esub 1 effects of cyclic AMP and glycogen metabolism in rat liver. Biochim. Biophys. Res. Commun. 82:3 879-886.
- 119) Swenson, M.J.: Dukes' physiology of domestic animals. 9th. ed. Cornell University Press. U.S.A. (1977).
- 120) Tohjima, T.; Takahashi, Y.; Funayama, H.; Shiohara, Y.: The relationship between regulation of prostaglandin metabolism and platelet aggregation. Thromb. Haemostasis. 38:1 - 254 (1977).
- 121) Tobias, L.D.; Vane, F.M.; Paulsrud, J.R.: The biosynthesis of 1a, 1b-dihomo-PGE₂ and 1a, 1b-dihomo-PGF₂ alpha from 7,10,13,16 docosatetraenoic acid by an acetone-pentane powder of sheep vesicular gland microsomes. Prostaglandins. 10:3 443-453 (1975).
- 122) Usardi, M.M.; Ceseroni, R.; Doria, G.; et al.: Prostaglandins VII. 8-12 diisoprostaglandins: synthesis and biological activities. Pharmacol. Res. Commun. 6:5 437-444 - (1974).
- 123) Valenzuela, G.; Ross, H.D.; Hodgson, B.J.; et al.: Effect of inhibitors of prostaglandin synthesis and metabolism on ovum transport in the rabbit. Fertil. Steril. 28:9 992-997 (1977).
- 124) Walker, F.M.M.; Patek, C.E.; Leaf, C.F.; Watson, J.: The metabolism of prostaglandins F₂ alpha and Esub 2 by non pregnant porcine endometrial, luteal tissue and conceptus in vitro. Prostaglandins 14:3 557-562 (1977).
- 125) Wieser, P.B.; Fain, J.N.: Insulin, prostaglandin Esub I, phenylisopropyladenosine and nicotinic acid as regulators of fat cell metabolism. Endocrinology 96:5 1221-1225 (1975).
- 126) Wilson, D.E.; Hindi-El, S.; Tao, P.; Poppe, L.: Effects of indomethacin on intestinal secretion, prostaglandin E and cyclic AMP: Evidence against a role for prostaglandins in cholera toxin-induced secretion. Prostaglandins 10:4 581-586 (1975).
- 127) Willman, E.A.; Collins, W.P.: The metabolism of prostaglandins and histamine with enzymes of cyclic AMP metabolism from guinea pig gastric mucosa. J. Clin. Invest. 57:6 -- 1548-1553 (1976).
- 128) Wollin, A.; Code, C.F.; Dousa, T.P.: Interaction of prostaglandins and histamine with enzymes of cyclic AMP metabolism from guinea pig gastric mucosa. J. Clin. Invest. 57:6 1548-1553. (1976).

- 129) Wong, P.Y.K.; Malik, D.U.; Sun, F.F.; MCGIFF, J.C.; Metabolism of prostacyclin (PGI₂) in tissues of rats and rabbits. Fed. Proc. 37:6 (278) (1978).
- 130) Wong, P.Y.K.; Terragno, D.A.; Terragno, N.A.; MCGIFF, J.C.; - Dual effects of bradykinin on prostaglandin metabolism relationship to the dissimilar vascular actions of kinins. Prostaglandins 13:6 1113-1125 (1977).
- 131) Writing, J.; Salata, K.N Makheja, A.N.; Albert, E.N.; Daniel, R.E.; Bailey, J.M.; Prostacyclin-thromboxane biosynthesis and platelet adhesion, in controlled cellular microenvironments. Fed. Proc. 37:3 (2077) (1978).
- 132) Zenzer, T.V.; Herman, C.A.; Gorman, R.R.; Davis, B.B.; Metabolism and action of the prostaglandin endoperoxide PGH sub₂ in rat kidney. Biochim. Biophys. Res. Commun. 79:2 357-363 (1977).
- 133) Ziboh, V.A.; Hsia, S.L.; Effects of prostaglandin E₂ on rat skin: inhibition of sterol ester biosynthesis and clearing of scaly lesions in essential fatty acid deficiency. J. Lipid. Res. 13:4 458-467 (1970).

