

Ciclooxigenasa 3: La nueva iso-enzima en la familia

Oscar Enrique Pradilla Vesga, MD*

Resumen

En 2002 Simmons y colaboradores, de la Universidad Brigham Young de Estados Unidos identificaron una nueva isoforma de ciclooxigenasa la cual fue denominada ciclooxigenasa-3. Esta deriva del gen que codifica la ciclooxigenasa-1, pero es estructural y funcionalmente distinta. Se estableció que su papel es a nivel de la producción de la fiebre, el dolor a nivel central y no a nivel de la inflamación. Al evaluar los medicamentos que producen inhibición farmacológica se identificó al acetaminofen como el más selectivo hacia ella y secundario a estos hallazgos luego de casi 60 años se esclareció el mecanismo de acción de este medicamento. [Pradilla OE. *Ciclooxigenasa 3: la nueva iso-enzima de la familia*. MedUNAB 2004; 7:181-4].

Palabras clave: Ciclooxigenasa, Ciclooxigenasa-3, COX-3, Acetaminofen, Dolor, Fiebre

Introducción

En los años 60-70, el trabajo realizado por Vane y cols sobre las prostaglandinas (PGs), leucotrienos (Lk) y tromboxanos (Ts), y su formación a partir de ácidos grasos no saturados por medio de la acción de endoperoxidasas, de las cuales una más tarde se denominaría Ciclooxigenasa (COX); revolucionó los conceptos sobre la respuesta orgánica al trauma, el estrés y otras patologías; más aun en 1971 identificó la inhibición de la producción de estos metabolitos mediante la administración de Aspirina y otros medicamentos anti-inflamatorios, permitiendo la comprensión del mecanismo de acción de la Aspirina, el medicamento más utilizado para el manejo del dolor y la inflamación de la época. La importancia de este trabajo fue tan grande que en 1982 Sir John R. Vane, Sune K. Bergström y Bengt I. Samuelsson recibieron el premio Nobel de Medicina por sus descubrimientos concernientes a "Prostaglandinas y sustancias relacionadas biológicamente activas".¹⁻⁵

Los efectos farmacológicos de la Aspirina y medicamentos afines fueron esclarecidos al igual que sus efectos secundarios, de los cuales las úlceras pépticas producidas por la inhibición de las prostaglandinas eran los de mayor importancia. La investigación en este campo llevó a que en 1992 el grupo del Dr. Daniel Simmons identificara dos formas de ciclooxigenasas las cuales denominó ciclooxigenasa-1 (COX-1) y ciclooxigenasa-2 (COX-2), estas producen PGs a partir del ácido araquidónico (AA), pero sus funciones difieren dependiendo del sitio y forma de su generación. El Dr. Simmons pudo establecer que las PGs producto de la acción de la COX-2 eran responsables de la fiebre, el dolor y la inflamación, así como las PGs producto de la acción de la COX-1 eran protectoras gástricas por su acción en este medio ácido y participan en el inicio de la agregación plaquetaria.⁴⁻⁷

*Hospital Integrado San Juan de Dios, Piedecuesta, Colombia.

Correspondencia: Dr. Pradilla, E-mail: oscarpradilla@intercable.net.co

Artículo recibido: 15 de septiembre de 2004; aceptado 28 de octubre de 2004.

Nuevos medicamentos se desarrollaron basados en el parámetro de la inhibición selectiva de la COX-2, con el objetivo terapéutico de lograr el control del dolor, la fiebre y la inflamación, evitando los efectos secundarios de los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) no selectivos, es decir aquellos que inhiben simultáneamente la síntesis de PGs COX-1 y COX-2

Los AINES comunes en su mayoría son tóxicos para los caninos, en el 2002 el grupo del Dr. Simmons de la Brigham Young University (Provo-Utah-E.U.) realizando un estudio en búsqueda de un analgésico menos tóxico en estos animales, descubrió accidentalmente tres nuevas isoformas de la enzima COX que derivan de la COX-1, denominadas Ciclooxygenasas parciales 1a (PCOX-1a), 1b (PCOX-1b) y la Ciclooxygenasa-3 (COX-3).⁸⁻¹⁰

Síntesis, estructura y propiedades de la COX-3

La COX-3 y las PCOX son sintetizadas a partir del gen que codifica la COX-1, la COX-3 ubicada en el cromosoma 9, diferencia de la COX-1 en la retención de 1 intron en su mRNA. Este cambio estructural hace que la COX-3 se oriente a nivel celular hacia el retículo endoplasmático y la envoltura nuclear; la COX-3 posee capacidad de realizar glicosilación similar a la realizada por la COX-1 y COX-2, es decir, tiene la capacidad de sintetizar PGs a partir del AA; las PCOX no poseen esta capacidad y hasta el momento no se ha postulado función alguna para estas. Las PGs sintetizadas por cada una de las isoformas difieren estructuralmente entre sí y de persona a persona, teoría que se postula para explicar por qué algunos AINES poseen mayor o menor efecto de persona a persona.¹¹⁻¹⁴

La COX-3 cuenta dentro de sus propiedades la de ser constitutiva como la COX-1 y no inducida como la COX-2,^{6, 15} igualmente su concentración es inversa a la concentración de peróxidos en los tejidos.¹⁶⁻¹⁸

Distribución de la COX-3

La distribución de la COX-3 se ha establecido en perros, ratas y humanos; estos trabajos han permitido la realización de un mapa inicial de la localización de la enzima en el organismo, siendo una característica determinante la concentración de peróxidos del tejido estudiado. La mayor concentración de la isoenzima es a nivel vascular del sistema nervioso central (SNC) más específicamente en el endotelio de los plexos coroideos.¹⁹ En el encéfalo, se ha logrado su identificación a nivel de células de soporte como astrocitos, oligodendrocitos y pericitos, entre otros; en cuanto al córtex, el trabajo original de Chandrasekharan,¹² miembro del grupo de Simmons, afirma la existencia de la COX-3 a nivel de las neuronas tanto de caninos como de humanos, difiriendo del trabajo de Bela¹⁸ el cual niega la existencia de la COX-3 en las neuronas de las ratas

examinadas. En cuanto a las regiones del encéfalo donde se identificó la presencia de la iso-enzima se encuentran: epítalamo, hipotálamo e hipocampo; en menor proporción se halla en cerebelo y médula espinal. Schwab⁵ corroboró el trabajo de Chandrasekharan en afirmar la identificación de la COX-3 en el córtex y en la médula espinal, hayando la isoforma en tejidos del SNC maduros más no en tejidos fetales; adicionalmente se ha determinado su presencia en el corazón, la aorta y en el tracto gastrointestinal.^{12, 20, 21}

Función de la COX-3 en la fiebre, el dolor y la inflamación

La fiebre es desencadenada a nivel del hipotálamo y la forma como interactúan las PGs producidas por las COX se puede establecer en tres fases, de las cuales las importantes son las primeras; el inicio del estado febril es mediado por las PGs COX-1 y COX-3 que son constitutivas y la segunda fase determinada por las PGs COX-2 que son inducidas. Las COX-1 y COX-2 se encuentran en baja concentración a nivel encefálico comparadas contra la COX-3, igualmente sus PGs poseen dificultad en llegar al encéfalo debido a la impermeabilidad selectiva de la barrera hemato-encefálica (BHE), estas PGs tienen como diana las células endoteliales (ricas en COX-3) del área pre-óptica de la región anterior del hipotálamo libre de BHE, al llegar a esta zona, las PGs COX-1 y COX-2 cumplen una función de disparador para la liberación de PGs COX-3 que se hallan en mayor concentración y poseen mayor actividad dentro de la BHE, de estas PGs, es la PGE₂ la que actúa como último mediador en la producción y mantenimiento del estado febril (figura 1). La inhibición selectiva o no selectiva de la COX-1, COX-2 y COX-3 produce disminución de la temperatura corporal y control de la fiebre como respuesta del bloqueo del estímulo de las PGs COX-1 y PGs COX-2 sobre el área pre-óptica del hipotálamo o por inhibición directa de la COX-3 con bloqueo de la síntesis de la PGE₂ mediador final del proceso.^{5, 6, 12, 22-24}

Las PGs COX-3 no son inducidas y a su vez su expresión es inversa a la concentración de peróxidos, por esto no están en las zonas de inflamación (ricas en peróxidos) y al igual tampoco toman parte en la instauración del dolor a nivel periférico el cual es mediado por las PGs COX-2 principalmente. Entonces el papel de las COX-3 es a nivel central involucrando mecanismos tanto encefálicos como medulares; las teorías divergen en este punto: Chandrasekharan postula a las PGs COX-3 como las directas responsables de la producción central del dolor; por otro lado Warner,¹¹ entre otros autores, postulan la presencia de unas variantes de la COX-2 que llaman COX-2 (inducida) y COX-2b (constitutiva), esta última expresándose en mayor concentración a nivel encefálico, y que sería en conjunto con la COX-3 las causantes del dolor a nivel central. No es claro cómo las PGs COX-3 participan en la instauración del dolor a nivel central, pero sí que la inhibición de la COX-3 produce analgesia a nivel central.²⁵

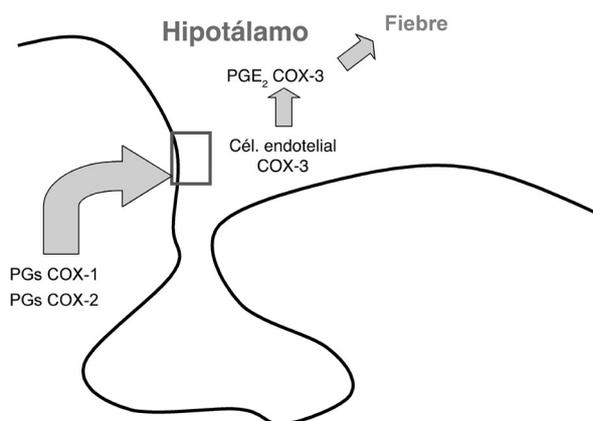


Figura 1. Mecanismo postulado de acción de las PGs de la familia COX en su papel de instauración del estado febril (Reproducido y adaptado con permiso del autor).¹²

Inhibición de la COX-3

Posterior a la identificación de la COX-3 Chandrasekharan et al,¹² en el desarrollo del estudio sobre analgésicos en caninos, estudiaron una serie de AINES y analgésicos no anti-inflamatorios como el acetaminofen, la cafeína, el fenacetín y la dipirona, con el objetivo de observar el comportamiento de estos sobre la COX-3. De los medicamentos involucrados en la prueba (tabla 1) hallaron que el fenacetín y el acetaminofen son los únicos de estos que inhibe en forma selectiva la COX-3 a bajas concentraciones, el ibuprofeno y el diclofenaco inhibieron las tres formas de la COX y la dipirona inhibió la COX-1 y la COX-3.

La identificación de la COX-3 permitió a su vez, luego de casi 60 años, establecer el mecanismo de acción del acetaminofen, el cual fue aprobado por la Administración de Comidas y Medicamentos de los Estados Unidos (*Food and Drugs Administration* – FDA) para su uso en 1938 en base a su respuesta clínica sin conocer su mecanismo farmacológico. El acetaminofen es un metabolito activo del fenacetín, analgésico-antipirético que fue retirado del mercado por regulación de la FDA en los Estados Unidos en 1999 en consecuencia a efectos secundarios indeseables como metahemoglobinemia, toxicidad renal y alta sospecha de producir cáncer renal y vesical.^{12, 26, 27}

El acetaminofen no es considerado un AINES debido a su baja afinidad en dosis terapéuticas hacia la COX-1 y COX-2 lo cual no le otorga la propiedad de ser anti-inflamatorio, antiagregante plaquetario y analgésico periférico, aun así es un buen analgésico-antipirético de acción central con menores efectos secundarios que los AINES; estas propiedades farmacológicas crearon el paradigma de que el

Tabla 1. Valores IC₅₀ de medicamentos analgésicos/antipiréticos y AINES seleccionados. Tomado y traducido con permiso del autor.¹²

Medicamento	IC ₅₀ , μM		
	COX-1	COX-2	COX-3
Acetaminofen	> 1000	> 1000	460
Aminopirina	>1000	>1000	688
Antipirina	>1000	>1000	863
Aspirina	10	>1000	3.1
Diclofenac	0.035	0.041	0.008
Dipirona	350	>1000	52
Ibuprofeno	2.4	5.7	0.24
Indometacina	0.010	0.66	0.16
Fenacetín	>1000	>1000	102
Cafeína	>1000	>1000	>1000
Talidomida	>1000	>1000	>1000

mecanismo de acción del acetaminofen no está relacionado con la inhibición de la síntesis de PGs COX-1 y COX-2 y que debía poseer un mecanismo alterno del control del dolor y la fiebre.^{6, 8, 12, 28, 29}

Los efectos antipiréticos del acetaminofen pueden explicarse mediante la inhibición de la COX-3, ya que la inhibición de esta conlleva a la inhibición directa de la síntesis de la PGE₂ inhibiendo la producción y mantenimiento del estado febril, incluso ante el estímulo de las PGs COX-1 y COX-2 sobre el endotelio del área pre-óptica del hipotálamo. El mecanismo de producción de analgesia a nivel central no es tan claramente explicado por la inhibición de la COX-3 y postulan que este puede deberse a su leve efecto sobre la COX-1 y COX-2³⁰; otra corriente postula la intervención de receptores serotoninérgicos (5-HT₃) como causantes del efecto analgésico central del acetaminofen.³¹

Epílogo

La identificación de la COX-3 abre nuevamente las posibilidades de desarrollar mejores pautas terapéuticas con medicamentos más seguros y efectivos en el tratamiento del dolor, la fiebre y la inflamación; es claro que todavía no hay modelos que sean totalmente aceptados como mecanismo de acción de las COX-3 en los estados febriles y dolorosos, pero tampoco lo existe en cuanto a las anteriores COX-1 y COX-2 ya que los nuevos descubrimientos han postulado varias variantes de estas isoformas ocasionando un cambio en estos. En un futuro se deberá hablar de los efectos del sistema COX que se observan de la interacción de sus iso-enzimas más que del efecto específico de alguna de ellas, la nomenclatura de los AINES y de algunos

analgésicos probablemente cambiará a inhibidores del sistema COX sea su inhibición inespecífica, preferencial o específica hacia una o varias de las enzimas, pero solo la investigación en este campo resolverá los interrogantes con el pasar del tiempo.

Summary

Ciclooxigenasa 3: the new iso-enzyme. In 2002, Simmons et al from the Brigham Young University identified a new form of cyclooxygenase, which was called cyclooxygenase-3. This, basically, derives from the cyclooxygenase-1 gene codifier but it differs structurally and functionally from COX-1. It has been established that PGs COX-3 produces fever and central pain but not inflammation. When pharmacological inhibition from several drugs were tested, acetaminophen was identified as the most selective inhibitor. Following this discovery, after 60 years finally the pharmacological mechanism for the acetaminophen was clarified.

Key words: Cyclooxygenase, Cyclooxygenase-3, COX-3, Acetaminophen, Pain, Fever.

Referencias

- Willoughby DA, Moore AR, Colville-Nash PR. COX-1, COX-2, and COX-3 and the future treatment of chronic inflammatory disease. *Lancet* 2000; 355:646-48.
- The Nobel Foundation. Press release: The 1982 Nobel Prize in physiology or medicine. Disponible en URL: <http://nobelprize.org/medicine/laureates/1982/press.html>
- The Nobel Foundation. Jhon R. Vane-Autobiography. Disponible en URL: <http://nobelprize.org/medicine/laureates/1982/vane-autobio.html>
- Davis S. Canine brains express new COX enzyme. *DVM* 2002;33(11):10S. Disponible en URL: <http://dvm.adv100.com/dvm/article/articleDetail.jsp?id=39056>
- Schwab JM, Schluesener HJ, Laufer S. COX-3: Just another COX or the solitary elusive target of paracetamol? *Lancet* 2003;361:981-2.
- Ayoub SS, Botting RM, Goorha S, Coville-Nash PR, Willoughby DA, Ballou LR. Acetaminophen-induced hypothermia in mice is mediated by a prostaglandin endoperoxid synthase 1 gene-derived protein. *PNAS* 2004; 101:11165-11169.
- Hawkey CJ. Cyclooxygenase inhibition: Between the devil and the deep blue sea. *Gut* 2002;50(Suppl III):iii25-iii30.
- Wickelgren I. Enzyme might relieve research headache. *Science* 2002; 297(5589): 1976.
- Henry C. COX-3 Found. *Chem Eng News* 2002; 80(38):3.
- Senior K. Homing in on COX-3 – The elusive target of paracetamol. *Lancet Neurol* 2002;1(7):399.
- Warner TD, Mitchell JA. Cyclooxygenase-3 (COX-3): Filling in the gaps toward a COX continuum?. *PNAS* 2002; 99:13371-13373.
- Chandrasekharan NV, Dai H, Lamar Turepe Roos K, Evanson K, Tomsik J, Elton T, et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: Cloning, structure, and expression. *PNAS* 2002; 99:13926-31.
- Sawynok J. Topical and peripherally acting analgesics. *Pharmacol Rev* 2003;55(1):1-20.
- Willoughby DA, Moore AR, Colville-Nash PR. COX-1, COX-2, and COX-3 and the future of chronic inflammatory disease. *Lancet* 2000;355:646-48.
- Ekblad E, Bauer AJ. Role of vasoactive intestinal peptide and inflammatory mediators in enteric neural plasticity. *Neurogastroenterol Motil* 2004; 16(Suppl 1):123-8
- Shafteel SS. COX-3: A splice variant of cyclooxygenase-1 in mouse neural tissue and cells. *Brain Res Mol Brain Res* 2003;119(2):213-5
- Simmons DL. Variants of cyclooxygenase-1 and their roles in medicine. *Thromb Res* 2003;110(5-6):265-8
- Bela K, Snipes JA, Toyohi I, Nagy K, Bussija DW. Putative cyclooxygenase-3 expression in rat brain cells. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2003;23(11):1287-92
- Bela K. Regional distribution of cyclooxygenase-3 in mRNA in the rat central nervous system. *Brain Res Mol Brain Res* 2004;126(1):78-80
- Chong L. Managing pain. *Science* 2002;298:705
- Laudanno OM, San Miguel P, Aramberry LJ, Cesolari JA. [Mechanism of inhibition OF COX-2 and COX-3 in gastrointestinal damage induced by NSAID in rats] . Spanish. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2003;33(4):183-5
- Seppa N. Acetaminophen in action. *Sci News* 2002;162(12): 180-1
- Botting R. COX-1 and COX-3 inhibitors. *Thromb Res* 2003;110(5-6):269-72
- Schwab JM. COX—3 the enzyme and the concept: steps towards highly specialized pathways and precision therapeutics?. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2003;69(5): 339-43
- Burkhard H, Brune K. Pain and osteoarthritis: New drugs and mechanisms. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16(5):628-633
- Food and Drugs Administration. WAIS Document retrieval. Federal Register: 1999 ;64(44): 10944-47. Disponible en URL: <http://www.fda.gov/cder/pharmcomp/pcwd.txt>
- Mallinckrodt Baker, inc. Material Safety Data Sheet – Phenacetin. Disponible en URL: <http://www.jtbaker.com/msds/englishhtml/p1729.htm>
- Bonnefont J, Cofrade JP, Alloui A, Eschalier A. Antinociceptive mechanism of action of paracetamol. *Drugs* 2003;63(Spec No 2):1-4. French
- P.C.A. Kam, A. U-L. Cyclooxygenase isoenzymes: physiological and pharmacological role. *Anaesthesia* 2000;55(5):442
- Rowbotham DJ. Pain Management. *Anaesthesia* 2003;58(12): 1196
- Libert F, Bonnefont J, Bourinet E, Doucet E, Alloui A, Hamon M et al. Acetaminophen: A central analgesic drugs that involves a spinal tropisetron-sensitive, non-5HT3 receptore-mediated effect. *Mol Pharmacol* 2004;66:728-34